

Cribado de preeclampsia

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Cribado de preeclampsia

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2024

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco:

https://www.katalogoak.euskadi.eus/cgi-bin_q81a/abnetclop?SUBC=VEJ/J0001

Edición: junio 2024

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad
Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14 – 48010 Bilbao

NIPO: 133-24-030-9 (Ministerio de Sanidad)

Cribado de preeclampsia. Juan Carlos Bayón Yusta, Lorea Galnares Cordero, Isabel Portillo Villares, Jorge Burgos San Cristóbal, Ana del Campo Real, Gonzalo Sánchez García. Vitoria –Gasteiz. Ministerio de Sanidad, / Jaurkitzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2024.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-24-030-9 (Ministerio de Sanidad).

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe:

Bayón Yusta Juan Carlos, Galnares Cordero Lorea, Portillo Villares Isabel, Burgos San Cristóbal Jorge, del Campo Real Ana, Sánchez García Gonzalo. Cribado de preeclampsia. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2024. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.**

Índice de autores

Bayón Yusta, Juan Carlos. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Gestión del Conocimiento y Evaluación, Bioef-Osteba, Barakaldo, España.

Galnares Cordero, Lorea. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Gestión del Conocimiento y Evaluación, Bioef-Osteba, Barakaldo, España.

Portillo Villares, Isabel. Dirección General de Osakidetza. Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. Bilbao. España.

Burgos San Cristóbal, Jorge. Hospital Universitario Cruces. Osakidetza. Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. Universidad del País Vasco. EHU/UPV. Bilbao, España.

Del Campo Real, Ana. Hospital Universitario Cruces. Osakidetza. Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. Bilbao, España.

Sánchez García, Gonzalo. Hospital Universitario Galdakao-Usansolo. Osakidetza. Bilbao, España.

Revisión del Informe

Seguridad y eficiencia

De Paco Matallana, Catalina. Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”. Murcia, España.

Llurba Olive, Elisa. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España.

Análisis económico

Gorostiza Hormaetxe, Iñigo. Unidad de Investigación e Innovación. Hospital Universitario de Basurto. Bizkaia. España.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe de evaluación.

La revisora Catalina de Paco Matallana declara haber recibido honorarios como ponente de Termo Fisher Roche en los años 2018-2020 y 2022 y haber recibido financiación de la Unión Europea en el año 2015 para el estudio ASPRE.

La revisora Elisa Llurba Orive declara haber recibido honorarios como ponente de Cook, Fening y Vifor en el año 2022 y haber recibido financiación de programas educativos, jornada sobre SHUA, de la institución Alexion en 2022.

Desarrollo del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Juan Carlos Bayón Yusta (Bioef-Osteba).

Documentación: Lorea Galnares-Cordero (Bioef-Osteba).

Edición y difusión: Anaitz Leunda Iñurritegui (Bioef-Osteba), Lorea Galnares-Cordero (Bioef-Osteba).

Autor para correspondencia: Juan Carlos Bayón Yusta.

jcbayon@bioef.eus

Índice

Abreviaturas	13
Resumen Estructurado	16
Laburpen egituratua	22
Structured summary	28
I. Introducción y justificación	34
I.1. Definición de preeclampsia	34
I.2. Incidencia, prevalencia y morbilidad asociada de la preeclampsia	35
I.3. Etiología	36
I.4. Factores de riesgo	37
I.5. Fundamentos y estrategias para la predicción	37
I.6. Prevención	43
I.7. Coste-efectividad	45
II. Revisión de la evidencia	47
II.1. Objetivo	47
II.1.1. Objetivo general	47
II.1.2. Objetivo específico	47
II.2. Metodología	47
II.2.1. Revisión sobre la evidencia científica	47
II.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica	49
II.2.3. Criterios de selección de los estudios	51
II.2.4. Proceso de selección de estudios	52
II.2.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	52
II.2.6. Evaluación de la calidad	54
II.3. Resultados	55
II.3.1. Resultados pregunta de investigación 1: <i>¿Cuál es la eficacia de los programas de cribado de PE de inicio temprano, pretérmino y a término basados en modelos de predicción para la detección de la PE en mujeres embarazadas?</i>	55
II.3.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	55
II.3.1.2. Descripción de los estudios incluidos	56

II.3.1.2.1.	Características de los estudios incluidos	56
II.3.1.2.2.	Calidad de la evidencia de los estudios incluidos	61
II.3.1.2.3.	Descripción y análisis de los resultados	63
II.3.2.	Resultados pregunta de investigación 2: <i>¿Cuál es la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE en mujeres embarazadas?</i>	77
II.3.2.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	77
II.3.2.2.	Descripción de los estudios incluidos	78
II.3.2.2.1.	Características de los estudios incluidos	78
II.3.2.2.2.	Calidad de la evidencia de los estudios incluidos	81
II.3.2.2.3.	Descripción y análisis de los resultados	82
II.3.3.	Resultados pregunta de investigación 3: <i>¿Son coste-efectivos los programas de cribado basados en modelos de predicción junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE frente a práctica habitual?</i>	87
II.3.3.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	87
II.3.3.2.	Descripción de los estudios incluidos	88
II.3.3.2.1.	Características de los estudios incluidos	88
II.3.3.2.2.	Calidad de la evidencia de los estudios incluidos	92
II.3.3.2.3.	Descripción y análisis de los resultados	92
II.4.	Discusión	97
II.5.	Conclusiones	104
III.	Análisis de costes	106
III.1.	Pregunta de investigación	106
III.2.	Metodología	106
III.2.1.	Población	106

III.2.2.	Intervención	107
III.2.3.	Comparador	108
III.2.4.	Diagnóstico de PE	108
III.2.5.	Efectividad	108
III.2.6.	Costes	110
III.2.7.	Análisis	112
III.3.	Resultados	114
III.3.1.	Efectividad	114
III.3.2.	Costes	115
III.3.3.	Análisis de costes	115
III.3.4.	Análisis de sensibilidad	116
III.3.4.1.	Análisis de sensibilidad univariante	116
III.3.4.2.	Análisis de sensibilidad de escenario	118
III.4.	Discusion	119
III.4.	Conclusiones	122
IV.	Implicaciones éticas	123
IV.1.	Principio de beneficencia	123
IV.2.	Principio de autonomía	125
V.	Documento marco sobre cribado poblacional. Memoria técnica	127
VI.	Referencias bibliográficas	142
VII.	Anexos	150
Anexo VII.1.	GPCs: detección y cribado de PE	150
Anexo VII.2.	GPCs: aspirina para la prevención de PE	176
Anexo VII.3.	Estrategia de búsqueda pregunta 1	192
Anexo VII.4.	Estrategia de búsqueda pregunta 2	199
Anexo VII.5.	Estrategia de búsqueda pregunta 3	203
Anexo VII.6.	Estudios excluidos pregunta 1	206
Anexo VII.7.	Estudios excluidos pregunta 2	212
Anexo VII.8.	Estudios excluidos pregunta 3	219

Abreviaturas

AAS:	Ácido acetilsalicílico (aspirina)
ACE:	Análisis coste-efectividad
ACOG:	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (por sus siglas en inglés)
ACU:	Análisis coste-utilidad
AMSTAR-2:	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AUC:	Área bajo la curva ROC
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
AVG:	Años de vida ganados
CEVIME:	Centro Vasco de Información de Medicamentos de la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco
CIR:	Crecimiento intrauterino retardado o restringido
DA:	Datos agregados
DM:	Diabetes mellitus
DPI:	Datos de pacientes individuales
EAP:	Edema agudo de pulmón
ECA:	Ensayos clínicos aleatorizados
EE:	Evaluación económica
ETS:	Evaluación de tecnologías sanitarias
FMF:	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
FN:	Falso negativo
FP:	Falso positivo
GPC:	Guías de Práctica Clínica
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular
IC:	Intervalo de confianza
IMC:	Índice de masa corporal

INE:	Instituto Nacional de Estadística
IPAUt:	Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas
IPPIC:	<i>International Prediction of Pregnancy Complication Network</i>
LCC:	Longitud cráneocaudal
LDH:	Lactato deshidrogenasa
MA:	Metaanálisis
MoM:	Múltiplos de la mediana
NNT:	Número necesario a tratar
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR:	Odds ratio
PA:	Presión arterial
PAPP-A:	Proteína plasmática A asociada al embarazo (por sus siglas en inglés)
PE:	Preeclampsia
PEG:	Pequeño para la edad gestacional
PIERS:	<i>Preeclampsia Integrated Estimate of Risk</i>
PIGF:	Factor de crecimiento placentario (por sus siglas en inglés)
RCIU:	Retraso del crecimiento intrauterino
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental
RCTG:	Registro cardiotocográfico
RR:	Riesgo relativo
RS:	Revisión sistemática
RU:	Reino Unido
SEGO:	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SO4Mg:	Sulfato de magnesio
SOC:	Estándar de atención (por sus siglas en inglés)
TAD:	Tensión arterial diastólica
TAM:	Tensión arterial media

TAS:	Tensión arterial sistólica
TD:	Tasa de detección
TFN:	Tasa de falsos negativos
TFP:	Tasa de falsos positivos
UCIN:	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
VP:	Verdadero positivo
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo

Resumen Estructurado

Título: Cribado de preeclampsia

Autores: Bayón Yusta JC, Galnares-Cordero L, Portillo Villares I, Burgos San Cristobal J, Del Campo Real A, Sánchez García G.

Palabras clave: preeclampsia, cribado, primer trimestre, aspirina, costes.

Fecha: 03/04/2024

Páginas: 222

Referencias: 87

Lenguaje: Castellano, y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

La preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y neonatal. En España entre el 1 % - 2 % de los embarazos se ven afectados por la preeclampsia.

Dados los elevados riesgos que conlleva esta enfermedad, la mejor estrategia sería aquella que lograra identificar de forma temprana a las gestantes con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Los métodos actuales para la estimación del riesgo de desarrollar preeclampsia, que se basan principalmente en la presencia en la historia clínica materna de determinados factores de riesgo, tienen una precisión limitada. Por eso, en la actualidad se está abogando por la implantación de un cribado combinado de preeclampsia realizado al inicio de la gestación en el que, mediante algoritmos específicos, se ponderen distintos factores como son las características demográficas maternas, historia médica y obstétrica, marcadores biofísicos (tensión arterial media o índice de pulsatilidad de las arterias uterinas), así como marcadores bioquímicos (proteína plasmática A asociada al embarazo o el factor de crecimiento placentario).

La identificación precoz de embarazadas con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia es importante porque éstas pueden beneficiarse de una mayor vigilancia y de recibir intervenciones a tiempo y porque permite iniciar tratamientos preventivos que reduzcan su riesgo. El enfoque actual para la prevención de la preeclampsia se centra en suministrar bajas dosis de aspirina diariamente a mujeres con alto riesgo de preeclampsia.

Sin embargo, existen dudas sobre la utilidad clínica del cribado de preeclampsia en el primer trimestre en mujeres embarazadas mediante modelos multivariantes basados en características clínicas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos seguido del tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres identificadas por el cribado como de alto riesgo de preeclampsia. Es

por ello de interés analizar la evidencia científica disponible, de forma que respalde la toma de decisiones para determinar la implantación o no de un programa de cribado y prevención de preeclampsia.

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

Objetivo

Objetivo general

Evaluar la seguridad, eficacia y eficiencia de los programas de cribado y prevención de preeclampsia en mujeres embarazadas.

Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia de los programas de cribado de preeclampsia en mujeres embarazadas.
- Evaluar la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas.
- Evaluar el coste-efectividad de los programas de cribado de preeclampsia en mujeres embarazadas.

Metodología

Para evaluar la eficacia de los programas de cribado de preeclampsia basados en modelos predictivos y la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas frente a la práctica habitual se realizó una revisión de revisiones sistemáticas de la evidencia científica. Para analizar el coste-efectividad de los programas de cribado basados en modelos de predicción junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres de alto riesgo de desarrollar preeclampsia frente a la práctica habitual se realizó una búsqueda de estudios de evaluación económica de la evidencia económica existente.

Análisis económico: SÍ NO **Opinión de Expertos:** SÍ NO

Resultados

¿Cuál es la eficacia de los programas de cribado de preeclampsia de inicio temprano, pretérmino y a término basados en modelos de predicción para la detección de la preeclampsia en mujeres embarazadas?

De la búsqueda bibliográfica realizada se incluyeron tres estudios para su análisis. Ninguno mostró debilidades en alguno de los siete dominios considerados críticos por la herramienta AMSTAR-2.

Los resultados de los estudios evaluados no proporcionaron evidencia suficiente para determinar de manera confiable la utilidad clínica de los modelos de predicción debido a que no todos ellos fueron validados externamente y a que los resultados de discriminación y calibración de los sí validados no fueron concluyentes. Ahora bien, sí se observó que los que proporcionaron un valor de discriminación más alto ($> 0,9$), es decir, los que mejor calificaron a las enfermas como enfermas y a las exentas de enfermedad como sanas, fueron modelos del primer trimestre en los que se combinaron características clínicas maternas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos. Además, estos modelos proporcionaron una tasa de detección para la preeclampsia precoz superior al 80 %.

¿Cuál es la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas?

De la búsqueda bibliográfica realizada se incluyeron dos estudios junto con un estudio más recuperado de las alertas para su análisis. Ninguno mostró debilidades en alguno de los siete dominios considerados críticos por la herramienta AMSTAR-2.

La evidencia recuperada señaló que el uso de aspirina produjo una reducción estadísticamente significativa (del 15 al 18%) en el riesgo de preeclampsia cuando se comparó con placebo o no tratamiento. No se obtuvo evidencia que indicase que la magnitud en esta reducción estuviese significativamente relacionada con el momento del inicio del tratamiento, con la dosis utilizada, o con otras variables (incidencia o análisis del riesgo de la preeclampsia). Sí se observó que la reducción en el riesgo de preeclampsia fue significativamente mayor cuando la aspirina se proporcionó a un número alto de mujeres nulíparas (≥ 50 %).

¿Son coste-efectivos los programas de cribado basados en modelos de predicción junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres de alto riesgo de desarrollar preeclampsia frente a práctica habitual?

De la búsqueda bibliográfica realizada se seleccionó un estudio para su análisis. De las alertas establecidas se incluyó un estudio más. Ambos fueron clasificados con calidad metodológica alta-media en base con la herramienta FLC 3.0.

La evidencia señaló que en comparación con el procedimiento habitual y para poblaciones similares a las analizadas en los estudios, el cribado de preeclampsia del primer trimestre en mujeres embarazadas basado en el algoritmo combinado de la Fetal Medicine Foundation para la detección de la preeclampsia junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina (150-162 mg/día) en mujeres identificadas de alto riesgo de preeclampsia fue más efec-

tivo, previno más casos de preeclampsia precoz o pretérmino, y más barato al reducir los costes relacionados con el manejo clínico de la preeclampsia.

Conclusión

Los modelos multivariantes de predicción basados en características clínicas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos presentan el valor de discriminación más alto, lo que hace pensar que puedan ser candidatos para su utilización en programas de cribado de preeclampsia, dado el escaso valor predictivo del método de predicción actual basado en el análisis de las características clínicas.

La administración de aspirina reduce significativamente el riesgo de desarrollar preeclampsia frente a placebo o no tratamiento. Los efectos adversos observados en su uso durante el embarazo son infrecuentes.

El cribado de preeclampsia en el primer trimestre en mujeres embarazadas basado en el algoritmo combinado de la Fetal Medical Foundation seguido del tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres identificadas por el cribado como de alto riesgo de preeclampsia, es más efectivo y barato en comparación con el procedimiento habitual.

ANÁLISIS DE COSTES

Pregunta de investigación

¿Qué gasto sanitario se prevé asociado a la realización de un cribado organizado de preeclampsia desarrollado de acuerdo con el algoritmo combinado propuesto por la Fetal Medicine Foundation junto con tratamiento con aspirina a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, en mujeres identificadas de alto riesgo de preeclampsia en comparación con la práctica habitual?

Metodología

Desde la perspectiva del financiador del Sistema Nacional de Salud y para un horizonte temporal a corto plazo, se ha llevado a cabo un análisis para estimar el coste incremental asociado a la realización de un cribado organizado de preeclampsia más tratamiento con bajas dosis de aspirina a las mujeres detectadas como de alto riesgo de preeclampsia frente a la práctica habitual.

Se calcularon los costes directos sanitarios y el número de casos de preeclampsia pretérmino asociados a las estrategias analizadas. Teniendo en cuenta la incertidumbre que pudieran presentar las variables, se realizó un análisis de sensibilidad univariante y un análisis de escenario en el que se considera una estrategia de cribado basada en factores de riesgo materno,

tensión arterial media, índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y proteína plasmática A asociada al embarazo.

Resultados

El coste incremental asociado a la realización de un cribado organizado de preeclampsia desarrollado de acuerdo con el algoritmo combinado propuesto por la Fetal Medicine Foundation junto con el tratamiento con aspirina a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, en mujeres identificadas de alto riesgo de preeclampsia pretérmino en comparación con la práctica habituales es igual a -4.635.517 €. El gasto ocasionado por el cribado de preeclampsia más profilaxis con aspirina para la embarazadas con alto riesgo de preeclampsia pretérmino, igual a 17.684.788 €, queda compensado por el gasto evitado al prevenir 1.023 casos de preeclampsia pretérmino, igual a 22.320.305 €.

El análisis de sensibilidad univariante indica que la tasa de prevención, de detección y de incidencia de la preeclampsia pretérmino son las variables que ocasionan mayor incertidumbre en el resultado del análisis de costes. En el análisis de escenario se obtiene como resultado que, para la estrategia de cribado analizada en él, se produce un aumento del número de mujeres con preeclampsia pretérmino en comparación con el escenario base, siendo el coste incremental negativo en comparación al procedimiento habitual.

Conclusiones

El coste incremental del cribado organizado de preeclampsia desarrollado de acuerdo con el algoritmo combinado propuesto por la Fetal Medicine Foundation junto con el tratamiento con aspirina a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, en mujeres identificadas de alto riesgo de preeclampsia pretérmino es menor en comparación con la práctica habitual.

El coste del cribado de preeclampsia más el del tratamiento con aspirina es igual a 17.495.476 €. Dicho coste se ve compensado por el menor uso de recursos sanitarios maternos y del recién nacido prematuro asociado a la preeclampsia.

El coste del cribado de preeclampsia está ligado con la prescripción de profilaxis con aspirina a bajas dosis, con el número de mujeres detectadas de alto riesgo de preeclampsia pretérmino, con el cumplimiento preciso por parte de estas con la toma de aspirina pautaada, con la medición correcta de los marcadores bioquímicos y biofísicos implicados en el cribado de preeclampsia y con el coste de éstos.

IMPLICACIONES ETICAS

La posibilidad de implementar el cribado de preeclampsia en la práctica clínica plantea cuestiones éticas que van más allá del alcance de la propia tecnología, ya que principios como la beneficencia, la no maleficencia y el respeto a la autonomía a escala individual pueden entrar en conflicto con los objetivos de salud poblacionales.

El objetivo de la atención prenatal contemporánea se basa en los principios morales de beneficencia y de autonomía. De acuerdo con el principio de beneficencia el personal médico tiene la obligación de mejorar la salud física y psicológica de la mujer embarazada manteniendo una proporción favorable entre el beneficio y daño ocasionado. La evidencia existente hasta la fecha y resumida en este informe, señala que el beneficio del cribado de preeclampsia junto con la profilaxis con aspirina (reducción de la preeclampsia consecuencia de un aumento de mujeres detectadas y prevenidas de preeclampsia, de partos prematuros, de niños pequeños para la edad gestacional y de muerte fetales) supera los escasos efectos adversos originados por este (preocupación o ansiedad causadas en mujeres sanas detectadas con de alto riesgo de preeclampsia, o riesgo potencial de sangrado vaginal, hemorragia anteparto, intraparto o posparto, hematoma posparto y hemorragia intracraneal neonatal ocasionado por el tratamiento con aspirina), lo que proporciona una relación beneficio riesgo favorable a la introducción del cribado de preeclampsia.

Por otro lado, y de acuerdo con el principio de autonomía, surge la obligación de respetar las opciones de las mujeres embarazadas en el contexto de la atención prenatal. Para respetar la autonomía es esencial no coaccionar ni manipular la adhesión de las personas, de ahí que surja el requisito formal del consentimiento informado el cual permite su participación en la toma de decisiones. Cabe preguntarse si es necesario exigir que las mujeres den su consentimiento informado antes de la realización del cribado de PE o si hay razones para realizar el cribado de PE como un procedimiento de exclusión voluntaria y si esto vulnera la autonomía personal hasta el punto de compensar los beneficios que se obtienen por ello. Dado que el riesgo de daño asociado al cribado de PE es bajo, mientras que el riesgo de desarrollar PE y/o no recibir la atención adecuada al principio del embarazo puede ser grave, puede estar justificado ofrecer el cribado de PE como parte de la atención prenatal rutinaria, dando a las mujeres la posibilidad de optar o no a participar si las pruebas van en contra de su deseo. La aceptación o no del cribado debe quedar reflejado en la historia clínica.

Laburpen egituratua

Izenburua: Preeklanpsiaren baheketa

Egileak: Bayón Yusta JC, Galnares-Cordero L, Portillo Villares I, Burgos San Cristobal J, Del Campo Real A, Sánchez García G.

Gako-hitzak: preeklanpsia, baheketa, lehen hiruhilekoa, aspirina, kostuak.

Data: 2024/04/03

Orrialde kopurua: 222

Erreferentziak: 87

Hizkuntza: Gaztelania; laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

Sarrera

Preeklanpsia amen eta jaioberrien hilkortasun- eta morbilitate-kausa nagusietako bat da. Espainian, haurdunaldien % 1-2tan izaten da preeklanpsia.

Arrisku handiak ditu gaixotasun horrek; beraz, preeklanpsia garatzeko arriskurik handiena duten haurdunak modu goiztiarrean identifikatzea lortuko duena izango da estrategiarik onena. Preeklanpsia garatzeko arriskua atzemateko gaur egun ditugun metodoek zehaztapen mugatua dute; amaren historia klinikoan arrisku-faktore jakin batzuk egotean oinarritzen dira batik bat. Hori dela eta, gaur egungo joera da preeklanpsiaren baheketa konbinatua ezartzearen alde egitea: haurdunaldiaren hasieran egiten da eta, algoritmo espezifiko batzuen bidez, hainbat faktore haztatzen dira; tartean, amaren ezaugarri demografikoak, historia medikoa eta obstetrikoa, markatzaile biofisikoak (batez besteko tentsio arteriala edo umetokiko arterien pulsatilidade-indizea) eta markatzaile biokimikoak (haurdunaldiari lotutako A plasmako proteina edo plazentaren hazkunde-faktorea).

Garrantzitsua da preeklanpsia garatzeko arriskurik handiena duten haurdunak modu goiztiarrean identifikatzea; izan ere, gehiago zainduko dira haurdun horiek eta esku-hartzeak garaiz egingo zaizkie. Gainera, arriskua txikitzeko prebentzio-tratamenduak hasteko aukera egongo da. Preeklanpsia prebenitzeko gaur egungo ikuspegia hauxe da: aspirina-dosi txikiak ematen zaizkie egunero preeklanpsia-arrisku handia duten emakumeei.

Nolanahi ere, zalantzak daude haurdunei haurdunaldiaren lehen hiruhilekoan, ezaugarri klinikoetan eta markatzaile biofisiko eta biokimikoetan oinarritutako aldagai anitzeko eredu bidez preeklanpsiaren baheketa egitearen erabilgarritasun klinikoari buruz, eta horren ondoren baheketa horretan preeklanpsia-arrisku handikotzat jotako emakumeak aspirina-dosi txikiekin tratatzearen erabilgarritasun klinikoari buruz. Horregatik, interesgarria da eskura

dagoen ebidentzia zientifikoa aztertzea, erabakiak hartzen laguntzeko preeklanpsiaren baheketa- eta prebentzio-programa bat ezarri edo ez.

EBIDENTZIA BERRIKUSTEA

Helburua

Helburu orokorra

Haurdunen preeklanpsiaren baheketa- eta prebentzio-programen segurtasuna, efikazia eta efizientzia ebaluatzea.

Helburu espezifikoak

- Haurdunen preeklanpsiaren baheketa-programen efikazia ebaluatzea.
- Haurdunen preeklanpsia prebenitzeko aspirina-dosi txikiak erabiltzearen efikazia ebaluatzea.
- Haurdunen preeklanpsiaren baheketa-programen kostu-efektibitatea ebaluatzea.

Metodologia

Ohiko jardunaren aldean eredu prediktiboetan oinarritutako preeklanpsiaren baheketa-programaren efikazia eta haurdunen preeklanpsia prebenitzeko aspirina-dosi txikiak erabiltzearen efikazia ebaluatzeko, ebidentzia zientifikoaren berrikusketa sistematikoen berrikusketa egin da. Ohiko jardunaren aldean, eredu prediktiboetan oinarritutako baheketa-programek eta preeklanpsia garatzeko arrisku handia duten emakumeak aspirina-dosi txikiekin tratatzeak duten kostu-efektibitatea aztertzeko, uneko ebidentzia ekonomikoaren ebaluazio ekonomikoko azterlanak bilatu dira.

Analisi ekonomikoa: **BAI** EZ

Adituen iritzia: BAI **EZ**

Emaitzak

Zer efikazia dute eredu prediktiboetan oinarritutako hasiera goiztiarreko, garaï aurreko eta garaïko preeklanpsiaren baheketa-programek, haurdunen preeklanpsia detektatzeko?

Egin den bilaketa bibliografikotik, hiru azterlan analizatu dira. Batek ere ez zuen ahultasunik erakutsi AMSTAR-2 tresnak kritikotzat jotzen dituen zazpi arloetako ezeinetan.

Ebaluatu diren azterlanen emaitzek ez dute ebidentzia nahikorik ematen eredu prediktiboen erabilgarritasun klinikoa fidagarritasunez zehazteko, bi arrazoiengatik: batetik, denak ez zirelako kanpotik baliozkotu eta, bestetik,

baliozkotu zirenen diskriminazio- eta kalibrazio-emaitzak ez zirelako erabakigarriak izan. Baina, ikusi zenez, diskriminazio-balio handiagoa eman zutenak (> 0,9), hau da, gaixo zeudenak gaixotzat eta gaixotasunik ez zutenak osasuntsutzat ondoen kalifikatu zituztenak, lehen hiruhilekoan egin ziren eta amaren ezaugarri klinikoak eta markatzaile biofisiko eta biokimikoak konbinatu zituzten ereduak izan ziren. Gainera, preeklampsia goiztiarra detektatzeko % 80tik gorako tasa eman zuten eredu horiek.

Zer efikazia du aspirina-dosi txikiak erabiltzeak haurdunen preeklampsia prebenitzeko?

Egin den bilaketa bibliografikotik bi azterlan aztertu ziren, bai eta alertetatik berreskuratu zen beste azterlan bat ere. Batek ere ez zuen ahultasunik erakutsi AMSTAR-2 tresnak kritikotzat jotzen dituen zazpi arloetako ezeinetan.

Ebidentziaren arabera, aspirina erabiltzeak estatistikoki esanguratsua den txikiagotze bat (% 15etik 18ra) ekarri zuen preeklampsia-arriskuan, plazeboarekin edo ez tratatzearekin alderatuta. Ez dago ebidentziarik adierazten duenik txikiagotze handi hori tratamendua hasteko unearekin, erabilitako dosiarekin edo beste aldagai batzuekin (preeklampsia-arriskuaren intzidentzia edo analisia) modu esanguratsuan lotuta dagoenik. Dena dela, ikusi zenez, preeklampsia-arriskua nabarmen gehiago txikitu zen erdigabeen kopuru handi bati (\geq % 50) eman zitzaionean aspirina.

Kostu-efektiboak al dira ohiko jardunaren aldean predikzio-ereduetan oinarritutako baheketa-programak eta preeklampsia garatzeko arrisku handia duten emakumeak aspirina-dosi txikiekin tratatzea?

Egin den bilaketa bibliografikotik, azterlan bat analizatu da. Zehaztutako alertetatik, beste azterlan bat analizatu da. Kalitate metodologiko handi-ertainekotzat jo dira, FLC 3.0 tresnaren arabera.

Ebidentziaren arabera, ohiko prozeduraren aldean eta azterlanetan analizatutakoan antzeko biztanlerietarako, haurdunei haurdunaldiko lehen hiruhilekoan preeklansiaren baheketa egitea, preeklampsia detektatzeko Fetal Medicine Foundationen algoritmo konbinatuan oinarrituta, eta preeklampsia-arrisku handikotzat jotako emakumeak aspirina-dosi txikiekin (150-162 mg/egun) tratatzea efektiboagoa izan zen, hasiera goiztiarreko edo garai aurreko preeklansiaren kasu gehiago prebenitu zituen, eta merkeagoa izan zen, preeklansiaren kudeaketa klinikoarekin lotutako kostuak txikitu ziren eta.

Ondorioa

Ezaugarri klinikoetan eta markatzaile biofisiko eta biokimikoetan oinarrituta dauden aldagai ugari predikzio-ereduek diskriminazio-balio handiagoa dute; beraz, pentsa daiteke preeklansiaren baheketa-programetan erabil

daitezkeela, ezaugarri klinikoen analisisian oinarritzen den egungo predikzio-ereduak balio prediktibo eskasa du eta.

Aspirina emateak nabarmen txikitzen du preeklanpsia garatzeko arriskua, plazeboaren edo ez tratatzearen aldean. Haurdunaldian erabiltzean izandako kontrako efektuak bakanak dira.

Haurdunei haurdunaldiaren lehen hiruhilekoan preeklanpsiaren baheketagitea, Fetal Medical Foundationen baheketa-algoritmoan oinarrituta, eta baheketa preeklanpsia-arrisku handikotzat jotako emakumeak aspirina-dosi txikiekin tratatzea ohiko prozedura baino efektiboagoa eta merkeagoa da.

KOSTUEN ANALISIA

Ikerketa-galdera

Zer gastu sanitario aurreikusten da izango duela preeklanpsiaren baheketa antolatu bat egiteak, Fetal Medicine Foundationek proposatutako algoritmo konbinatuarekin bat, eta preeklanpsia-arrisku handikotzat jotako emakumeak aspirina-dosi txikiekin (150 mg/egun) tratatzeak (16. astea baino lehen hasita, 36. aстера arte), ohiko jardunaren aldean?

Metodologia

Estatuko Osasun Sistemaren finantzatzaile-ikuspegitik eta epe laburreko denbora-epe bati begira, analisi bat egin da zenbatesteko zer kostu-gehikuntza izango lukeen preeklanpsiaren baheketa antolatua egiteak eta preeklanpsia-arrisku handikotzat jotako emakumeak aspirina-dosi txikiekin tratatzeak, ohiko jardunaren aldean.

Analizatutako estrategiei lotutako zuzeneko kostu sanitarioak eta garai aurreko preeklanpsiaren kasuak kalkulatu ziren. Aldagaien ziurgabetasuna kontuan hartuta, aldagai bakarrek sentikortasun-analisi bat egin zen, bai eta egoera-analisi bat ere. Azken horretan, aintzat hartzen den baheketa-estrategiak honako hauek ditu oinarri: amaren arrisku-faktoreak, batez besteko tentsio arteriala, umetokiko arterien pulsatilitate-indizea eta haurdunaldiari lotutako A plasmako proteina.

Emaitzak

Preeklanpsiaren baheketa antolatu bat egiteak, Fetal Medicine Foundationek proposatutako algoritmo konbinatuarekin bat, eta garai aurreko preeklanpsia garatzeko arrisku handia duten emakumeak aspirina-dosi txikiekin (150 mg/egun) tratatzeak (16. astea baino lehen hasita, 36. aстера arte) ohiko jardunaren aldean izango duen kostu-gehikuntza $-4.635.517$ €-koa da. Preeklanpsiaren baheketa eta garai aurreko preeklanpsia garatzeko arrisku

handia duten emakumeentzako aspirina bidezko profilaxiaren ondoriozko gastua 17.684.788 € da, baina horrek konpentsatzen du 1.023 garai aurreko preeklanpsia-kasu prebenitzeak saihesteko behar den gastua (22.320.305 €).

Aldagai bakarreko sentikortasun-analisiaren arabera, garai aurreko preeklanpsiaren prebentzio-, detekzio- eta intzidentzia-tasak dira kostuen analisiaren emaitzan ziurgabetasun handiena eragiten duten aldagaiak. Egoera-analisiaren emaitzaren arabera, hartan analizatutako baheketa-estrategiarako, garai aurreko preeklanpsia duten emakumeen kopurua handitzen da, oinarriko egoeraren aldean, eta kostu-gehikuntza negatiboa da, ohiko prozeduraren aldean.

Ondorioak

Preeklanpsiaren baheketa antolatu bat egiteak, Fetal Medicine Foundationek proposatutako algoritmo konbinatuarekin bat, eta garai aurreko preeklanpsia garatzeko arrisku handia duten emakumeak aspirina-dosi txikiekin (150 mg/egun) tratatzeak (16. astea baino lehen hasita, 36. astera arte) izango duen kostu-gehikuntza ohiko jarduna baino txikiagoa da.

Preeklanpsiaren baheketa eta aspirina bidezko tratamenduaren kostua 17.495.476 eurokoa da. Amek eta preeklanpsiari lotutako ume goiztiarrek baliabide sanitario gutxiago erabili behar izateak konpentsatzen du kostu hori.

Preeklanpsiaren baheketa eta aspirina bidezko tratamenduaren kostua honako hauekin lotuta dago: aspirina-dosi txikien profilaxia preskribatzea; garai aurreko preeklanpsia garatzeko arrisku handia duten emakumeen kopurua; haurdun horiek, agindu zaien bezala, aspirina hartzea; preeklanpsiaren baheketa aintzat hartzen diren markatzaile biokimiko eta biofisikoak behar bezala neurtzea; eta horien kostua.

INPLIKAZIO ETIKOAK

Preeklanpsiaren baheketa praktika klinikoan ezartzeko aukerak arazo etiko batzuk planteatzen ditu, teknologiaren beraren irismenetik harago doazenak; izan ere, ongintza-printzipioak, kalterik ez egiteko printzipioak eta norbanakoaren autonomia errespetatzeko printzipioak, besteak beste, talka egin dezakete populazioaren osasun-helburuekin.

Gaur egungo jaio aurreko arretaren helburua ongintza- eta autonomia-printzipio moraletan oinarritzen da. Ongintza-printzipioarekin bat, medikuek haurdunen osasun fisikoa eta psikologikoa hobetu behar dituzte, eta onuraren eta eragindako kaltearen arteko aldeko proportzioari eutsi. Gaur egunera arte daukagun eta txosten honetan laburbildu dugun ebidentziaren arabera, preeklanpsiaren baheketa egiteak eta aspirina bidezko profilaxiak (preeklanpsia-kasu gutxiago, emakume gehiagori detektatzen eta prebenitzen baitzaie

preeklansia; garai aurreko erditze gutxiago; adin gestazionalerako txikiak diren haur gutxiago; eta hilik jaiotako umeki gutxiago) gainditu egiten dituzte horrek eragindako kontrako efektu urriak (preeklansia garatzeko arrisku handia edo baginako odoljarioa, erditu aurreko, erditze barruko eta erditu ondorengo hemorragia, erditu ondorengo hematoma, edo aspirina bidezko tratamenduaren ondoriozko jaioberriaren garezur barneko hemorragia izateko arriskua detektatu dieten emakumezko osasuntsuek izan dezaketen kezka edo antsietatea).

Bestalde, autonomia-printzipioarekin bat, haurdunek jaio aurreko arretaren testuinguruan dituzten aukerak errespetatu behar dira. Autonomia errespetatzeko, ezinbestekoa da haurdunak ez hertsatzea eta haien borondatea ez manipulatzeko; beraz, baimen informatuaren eskakizun formala egin behar da, haurdunek berek hartzeko erabakia. Planteatu behar da ea beharrezkoa den emakumeek baimen informatua ematea preeklansiarenekin baheketari egin baino lehen edo ea arrazoirik dagoen preeklansiarenekin baheketari borondatez baztertze-ko prozedura gisa egiteko eta ea horrek autonomia pertsonala urratzen duen, baheketari egitearen ondoriozko onurak konpentsatzeraino. Preeklansiarenekin baheketari lotutako kaltearen arriskua txikia da. Aldiz, haurdunaldiaren hasieran preeklansia garatzeko eta tratamendu egokia ez jasotzeko arriskua larria izan daiteke. Hori horrela izanik, justifikatuta egon daiteke preeklansiarenekin baheketari jaio aurreko errutinazko arretaren barruan eskaintzea, eta emakumeei aukera ematea parte hartzeko edo, probak egin nahi ez badituzte, ez parte hartzeko. Baheketari onartzen duten edo ez historia klinikon jasota geratu behar da.

Structured summary

Title: Screening for preeclampsia

Authors: Bayón Yusta JC, Galnares-Cordero L, Portillo Villares I, Burgos San Cristobal J, Del Campo Real A, Sánchez García G.

Keywords: preeclampsia, screening, first trimester, aspirin, costs.

Date: 03/04/2024

Number of pages: 222

Number of references: 87

Language: Spanish and summary in Spanish, Basque and English

Introduction

Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and neonatal morbidity and mortality. In Spain, it occurs in 1 % to 2 % of pregnancies.

Given the significant risks associated with this condition, the best strategy involves identifying pregnant women at higher risk of developing preeclampsia at an early stage. The current methods for estimating the risk of developing preeclampsia, mainly based on risk factors in the maternal clinical history, are not very accurate. For this reason, efforts are currently focused on introducing a combined approach for preeclampsia screening in early pregnancy, using specific algorithms to weight various factors including maternal demographic characteristics and medical and obstetric history, as well as both biophysical (mean blood pressure and mean uterine artery pulsatility index) and biochemical (pregnancy-associated plasma protein A and placental growth factor) markers.

Early identification of pregnant women at the highest risk of preeclampsia is key because they are the ones who would most benefit from closer monitoring and timely interventions, and also it allows preventive measures to be taken to reduce the risk of developing preeclampsia in the first place. The current approach to preventing preeclampsia is based on administering daily low-dose aspirin to high-risk women.

Nonetheless, there are doubts about the clinical utility of first-trimester screening for preeclampsia in pregnant women using multivariable models based on clinical characteristics along with biophysical and biochemical markers followed by administration of low-dose aspirin to those identified as at high risk of developing the condition. Therefore, we should assess the scientific evidence available to support decision-making regarding the development of a screening and prevention programme for preeclampsia.

REVIEW OF THE EVIDENCE

Objectives

General objective

To assess the safety, efficacy, and efficiency of preeclampsia screening and prevention programmes in pregnant women

Specific objectives

- To evaluate the efficacy of preeclampsia screening programmes in pregnant women
- To evaluate the efficacy of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in pregnant women
- To evaluate the cost-effectiveness of preeclampsia screening programmes in pregnant women.

Methods

To assess the efficacy of preeclampsia screening programmes based on prediction models and the efficacy of low-dose aspirin for preeclampsia prevention in pregnant women compared to standard practice, we conducted a review of the evidence published in systematic reviews. To assess the cost-effectiveness of screening programmes based on prediction models together with prescribing low-dose aspirin to women at high risk of developing preeclampsia compared to standard practice, we analysed economic evaluation studies found in a literature search.

Economic analysis: YES NO

Expert opinion: YES NO

Results

What is the efficacy of early, preterm, and term preeclampsia screening programmes based on prediction models for detecting preeclampsia in pregnant women?

The literature search retrieved three studies for inclusion in the analysis. None of them showed weaknesses in any of the seven domains considered critical by the Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR)-2 tool.

The results of the studies evaluated did not provide sufficient evidence to reliably determine the clinical utility of prediction models. This is because not all of them have been externally validated, and the discrimination and calibration metrics of those that have were inconclusive. Nonetheless, we

observed that the models with the highest discriminatory power (> 0.9), that is, those that were superior for classifying pregnant women with preeclampsia as having the condition and those without it as healthy, were the first-trimester models that combined maternal clinical characteristics and biophysical and biochemical markers. Furthermore, these models provided a detection rate of early preeclampsia of over 80 %.

What is the efficacy of using low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in pregnant women?

Of the publications identified in the literature search, two studies were initially included in the analysis, and one additional study was retrieved from alerts. None of them showed weaknesses in any of the seven domains considered critical by the AMSTAR-2 tool.

The evidence retrieved indicated that aspirin led to a statistically significant reduction (15 to 18 %) in the risk of preeclampsia compared to placebo or no treatment. There was no evidence to suggest that the magnitude of this reduction was significantly correlated with the timing of prophylaxis initiation, the dosage used, or other variables (incidence or assessment of preeclampsia risk). On the other hand, the reduction in risk of preeclampsia associated with taking aspirin was seen to be significantly greater when a higher proportion (≥ 50 %) of women in the group analysed were nulliparous.

Are screening programmes based on prediction models and low-dose aspirin prophylaxis in women at high risk of developing preeclampsia cost-effective compared to standard practice?

One study retrieved by the literature search was included in the analysis, and one further study was obtained from subsequent alerts. Both were classified as having moderate-to-high quality based on the FLC 3.0 critical appraisal tool.

The evidence indicated that, for populations similar to those analysed in the studies, first-trimester preeclampsia screening in pregnant women based on the combined algorithm of the Fetal Medicine Foundation for preeclampsia detection, with low-dose aspirin (150-162 mg/day) prophylaxis for women identified as high risk was more effective than standard practice. It prevented more cases of early-onset or preterm preeclampsia and was also less expensive, thanks to reductions in costs associated with the clinical management of preeclampsia.

Conclusion

Multivariable prediction models based on clinical characteristics together with biophysical and biochemical markers had the highest discriminatory

power. Such models can therefore be considered candidates for use in screening programmes for preeclampsia, given the poor predictive value of standard methods based on the analysis of clinical characteristics alone.

Aspirin significantly reduces the risk of developing preeclampsia compared to placebo or no treatment. Adverse effects associated with the use of this drug during pregnancy are rare.

Screening for preeclampsia in the first trimester of pregnancy based on the Fetal Medical Foundation combined algorithm followed by low-dose aspirin prophylaxis in women classified as at high risk of preeclampsia by the screening programme was more effective and less expensive than current standard practice.

COST ANALYSIS

Research question

What are the expected healthcare costs associated with an organised screening programme for preeclampsia based on the Fetal Medicine Foundation combined algorithm together with low-dose aspirin (150 mg/day) prophylaxis, started before week 16 and continued until week 36 of pregnancy, in women classified as at high risk of preeclampsia, compared to current standard practice?

Method

From the perspective of the national health system's funding body, and for a short-term horizon, an analysis was carried out to assess the incremental costs associated with an organised screening programme for preeclampsia and subsequent low-dose aspirin prophylaxis for women classified as at high risk of preeclampsia compared to standard practice.

We calculated direct healthcare costs and the number of cases of preterm preeclampsia associated with each of the strategies analysed. Taking into account the uncertainty in the variables, we carried out a univariate sensitivity analysis and a scenario analysis considering a screening strategy based on maternal risk factors, mean blood pressure, mean uterine artery pulsatility index and pregnancy-associated plasma protein A level.

Results

Compared to current standard practice, the incremental cost associated with an organised screening programme for preeclampsia based on the Fetal Medicine Foundation combined algorithm together with low-dose aspirin (150 mg/day) prophylaxis, started before week 16 and continued until week 36 of

pregnancy, in women classified as at high risk of preeclampsia, was -€4,635,517. The cost of €17,684,788 associated with the screening programme for preeclampsia plus aspirin prophylaxis, for pregnant women at high risk of preterm preeclampsia, was compensated for by reductions in healthcare expenditure, estimated at €22,320,305, associated with the avoidance of 1,023 cases of preterm preeclampsia.

The univariate sensitivity analysis indicated that the rates of prevention, detection and incidence of preterm preeclampsia are the sources of the greatest uncertainty in the cost analysis. In the scenario analysis, for the screening strategy analysed, an increase was observed in the number of women with preterm preeclampsia compared to the baseline scenario, the incremental cost being negative compared to standard practice.

Conclusions

Compared to current standard practice, an organised screening programme developed using the combined algorithm proposed by the Fetal Medicine Foundation together with low-dose aspirin prophylaxis (150 mg/day), started before week 16 and continued until week 36 of pregnancy, in women classified as at a high risk of preterm preeclampsia had a negative incremental cost.

Specifically, the cost associated with the screening programme for preeclampsia together with aspirin prophylaxis was €17,495,476; and this was more than compensated for by less use of maternal and newborn healthcare resources associated with preeclampsia.

The cost of the preeclampsia screening programme is related to the number of women classified as at high risk of developing preterm preeclampsia, the prescribing of low-dose aspirin prophylaxis, and the level of adherence of these women to the treatment prescribed, as well as the appropriate measurement of the biochemical and biophysical markers considered in the screening and the associated costs.

ETHICAL IMPLICATIONS

The possibility of implementing preeclampsia screening in clinical practice raises ethical questions that go beyond the scope of the technology itself, given that principles such as beneficence, nonmaleficence, and respect for personal autonomy may conflict with population health goals.

The goals of current antenatal care are based on the moral principles of beneficence and autonomy. According to the principle of beneficence, healthcare professionals are obliged to improve the physical and psychological health

of pregnant women, maintaining a favourable balance between benefit and harm. The evidence available to date, summarized in this report, indicates that the benefits of preeclampsia screening together with aspirin prophylaxis (reduction in preeclampsia resulting from increased detection and prevention of preeclampsia, preterm births, small-for-gestational-age infants, and foetal deaths) outweigh its few adverse effects (concern or anxiety in healthy women identified as at high risk of preeclampsia, and the potential risk of vaginal bleeding, antepartum, intrapartum, or postpartum haemorrhage, postpartum haematoma, and/or neonatal intracranial haemorrhage related to aspirin use), yielding a benefit-risk ratio in favour of the introduction of preeclampsia screening.

On the other hand, in accordance with the principle of autonomy, there is an obligation to respect the opinions of pregnant women in relation to antenatal care. To this end, women must not be coerced or manipulated to achieve adherence, and hence, the question arises of whether we should require formal informed consent, which enables patients to participate in decision-making. We should reflect on whether it would be necessary to ask women to give informed consent before preeclampsia screening or whether there are reasons for adopting an opt-out policy for this screening, and if so, whether this would compromise personal autonomy to the point of counteracting the benefits obtained. Given that the risk of harm associated with preeclampsia screening is low, while the risk of harm associated with developing this condition and/or not receiving the appropriate care at the beginning of the pregnancy can be high, it may be justifiable to offer preeclampsia screening as part of general antenatal care, giving women the possibility of opting out of the procedures if they wish. Whether women agree or decline to participate in the screening should be documented in the health record.

I. Introducción y justificación

I.1. Definición de preeclampsia

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (1), al igual que otras sociedades ginecológicas y obstétricas internacionales como el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (AGOG, por sus siglas en inglés) (2) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (3), define la preeclampsia (PE) como hipertensión gestacional, entendida como tensión arterial sistólica (TAS) de ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) de ≥ 90 mmHg en al menos dos ocasiones medidas con cuatro horas de diferencia que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas, acompañada por ≥ 1 de las siguientes condiciones de nueva aparición en o después de las 20 semanas de gestación:

1. Proteinuria (≥ 30 mg/mol de relación proteína:creatinina; ≥ 300 mg/24 horas; o ≥ 2 + tira reactiva);
2. Otra disfunción orgánica materna, que incluye: lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$; 1 mg/dL); compromiso hepático (transaminasas elevadas, alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa > 40 UI/L) con o sin dolor en el cuadrante superior derecho o dolor abdominal epigástrico; complicaciones neurológicas (eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, dolores de cabeza intensos y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (trombocitopenia-recuento de plaquetas $< 150.000/\mu\text{L}$, coagulación intravascular diseminada, hemólisis); o
3. Disfunción uteroplacentaria (como crecimiento intrauterino restringido, Doppler de la arteria umbilical alterado o muerte fetal intrauterina).

Aunque la PE está normalmente acompañada por proteinuria de nuevo comienzo, el ACOG (2) señala que la presencia de proteinuria no es requerida para el diagnóstico, siendo suficiente para este la existencia de la tensión arterial elevada junto con otros signos y síntomas: tensión arterial muy alta, trombocitopenia, insuficiencia renal, alteración de la función hepática, edema pulmonar y síntomas cerebrales o visuales.

Como se clasifica la PE. En la literatura, la PE se clasifica según el momento de finalización. Dicha clasificación se establece por consenso de exper-

tos como clasificación fisiopatológica, siendo utilizada principalmente a nivel de investigación (1).

1. PE precoz: antes de la semana 32 o de la semana 34 de gestación (según autores);
2. PE pretérmino: antes de la semana 37 de gestación;
3. PE a término: después de la semana 37 de gestación.

Estas clasificaciones no son mutuamente excluyentes. La PE de inicio precoz se asocia con un riesgo sustancial de morbilidad-mortalidad materna y perinatal, tanto a corto como a largo plazo (3).

I.2. Incidencia, prevalencia y morbilidad asociada de la preeclampsia

Aproximadamente entre un 2 % y un 8 % de los embarazos se ven afectados por la PE, siendo esta la segunda causa principal de mortalidad materna en todo el mundo (4). En España se considera que afecta entre un 1 % y un 2 % de los embarazos (1). En EE.UU. la tasa de PE se incrementó del 3,4 % en 1980 al 3,8 % en 2010 y fue acompañada con un aumento en casos severos del 0,3 % en 1980 al 1,4 % en 2010 (4). La incidencia de la PE aumenta con el incremento global de la edad materna, la obesidad, las técnicas de reproducción asistida y las comorbilidades médicas que predisponen a dicha enfermedad, como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión y la enfermedad renal (1).

Globalmente, 76.000 mujeres y 500.000 niños/niñas mueren cada año por este desorden. Además, las mujeres de los países de bajos ingresos registran un riesgo mayor de desarrollar PE en comparación con las mujeres de países desarrollados (3). Las complicaciones de la PE también contribuyen indirectamente a aproximadamente una de cada 10 muertes relacionadas con el embarazo atribuidas a anestesia, miocardiopatía o desprendimiento de placenta (4).

La morbilidad grave es mucho más común que la mortalidad; se ha estimado que más de un tercio de las morbilidades obstétricas graves como el accidente cerebrovascular, el desprendimiento de retina y las complicaciones del síndrome HELLP, están relacionadas con la PE. La eclampsia ocurre entre un 1 % y un 2 % de los casos de PE, con complicaciones como daño cerebral, neumonía por aspiración, edema pulmonar, desprendimiento de placenta, coagulopatía intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, parada cardiopulmonar y coma. En EE.UU. la prevalencia de hospitalizaciones por PE grave aumentó del 9,4 % al 12,4 % por 1.000 partos entre 1998 y 2006 (4).

La PE también incrementa los riesgos para el feto y el recién nacido: retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), feto pequeño para la edad gestacional (PEG), parto prematuro, oligohidramnios, desprendimiento de placenta, puntuación de Apgar baja, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), muerte fetal y muerte neonatal. Debido a que el tratamiento para la PE es el parto, esta es una de las causas principales de parto prematuro iatrogénico y de bajo peso al nacimiento. Se ha estimado que la PE es la indicación causante del 6 % de los partos prematuros y del 19 % de los partos prematuros médicamente indicados (4).

Además, se ha observado que las intervenciones obstétricas son más comunes en embarazos complicados con PE. Esto puede suponer inducción del trabajo de parto (prematuro o a término), tratamiento con sulfato de magnesio intravenoso y cesáreas programadas o de emergencia (4).

Un estudio realizado en 2012 en EE.UU (5) cuyo objetivo fue estimar los costes epidemiológicos y de atención médica de la PE tanto para las madres como para los recién nacidos señaló que el coste total de la PE para el sistema de salud de EE.UU fue de 1.030 millones de dólares (\$) para las madres y de 1.150 millones de \$ para los recién nacidos. Los costes fueron considerablemente mayores para los recién nacidos con una edad gestacional más baja: los costes de la PE por nacimiento oscilaron entre 150.000 \$ para los nacidos a las 26 semanas y 1.311 \$ para los nacidos a las 36 semanas de gestación.

I.3. Etiología

La PE es generalmente entendida como una condición inmunológica e inflamatoria que involucra el proceso de placentación, pero las causas subyacentes, los factores desencadenantes y las afecciones no se conocen por completo (4).

Aunque una comprensión completa de la patogenia de la PE sigue sin estar clara, la teoría actual sugiere un proceso de dos etapas. La primera etapa es causada por una invasión superficial del trofoblasto que resulta en una remodelación inadecuada de las arterias espirales. Se supone que esto conduce a la segunda etapa, que involucra la respuesta materna a la disfunción endotelial y el desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, lo que da como resultado las características clínicas del trastorno. En la enfermedad de aparición tardía la placentación suele ser normal, sin embargo, las demandas fetoplacentarias exceden el suministro, lo que da como resultado una respuesta placentaria que desencadena el fenotipo clínico. Si bien la placenta ciertamente juega un papel esencial en el desarrollo de la PE, existe una

creciente evidencia de que el sistema cardiovascular materno puede tener una contribución significativa al trastorno (3).

I.4. Factores de riesgo

Está bien establecido que una serie de factores de riesgo maternos están asociados con el desarrollo de PE, los cuales han sido descritos por varias organizaciones profesionales para la identificación de mujeres en riesgo de PE (3).

En la tabla 1 quedan reflejados los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de PE. En la actualidad se consideran mujeres de alto riesgo para desarrollar PE las que tienen al menos un factor de los considerados de riesgo elevado o 2 o más factores de riesgo moderado (1).

Tabla 1. **Factores de riesgo materno**

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.	Índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m ² .
DM.	Historia familiar de PE.
Hipertensión arterial crónica.	Gestación múltiple

I.5. Fundamentos y estrategias para la predicción

Durante el control habitual de las mujeres que reciben atención prenatal se realizan distintas intervenciones con el objetivo de diagnosticar la PE lo más precozmente posible, como serían el control de tensión arterial o el análisis de orina en busca de proteinuria.

Según el momento de aparición de la enfermedad y el intervalo de las visitas prenatales, es posible que la PE que ocurre a término o muy cerca del

término no se detecte durante estas o bien se detecte en el parto o puerperio. Sin embargo, la detección de la PE pretérmino, en particular los casos que se desarrollan antes de las 34 semanas de gestación (PE precoz), es particularmente importante, debido a que se asocia a una mayor morbilidad tanto materna como fetal y neonatal (4). Por ello, la detección temprana de la PE se considera uno de los principales retos de la obstetricia moderna.

Ahora bien, dados los elevados riesgos que conlleva esta enfermedad, una posible y quizá mejor estrategia sería aquella que logre identificar de forma temprana a las gestantes con un mayor riesgo de desarrollar una PE, en lugar de detectarla una vez que ya se encuentre clínicamente instaurada. Clásicamente, la estimación del riesgo de desarrollar una PE de cada gestante individualmente se basa en la presencia o no de los factores de riesgo previamente descritos en el anterior epígrafe. En la actualidad, cada vez son más los grupos que abogan por un cribado combinado realizado al inicio de la gestación en el que, mediante algoritmos específicos, se ponderen distintos factores: características demográficas maternas, historia médica y obstétrica, marcadores biofísicos, como la tensión arterial media (TAM) o el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAUt), así como marcadores bioquímicos, como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A, por sus siglas en inglés) o el factor de crecimiento placentario (PIGF, por sus siglas en inglés).

¿Qué es lo que dicen las guías de práctica clínica (GPCs) con respecto a la utilización de marcadores biofísicos y bioquímicos junto con la historia clínica y obstétrica materna para la detección y cribado de la PE? (ver tabla 2)

En seis guías (1, 3, 7-8, 16) se apoya el cribado de PE del primer trimestre basado en modelos en donde se combina la historia clínica, obstétrica y las características maternas con TAM, IPAUt, PIGF/PAPP-A. En ellas se señala que el uso de una combinación de pruebas de detección, en comparación con los factores maternos solos, puede ayudar a obtener tasas de predicción más altas para la PE de inicio precoz, aunque en dos (6,7) se dice que apoyan estos modelos si se dispone de las pruebas para el cribado, si no se utilizarían marcadores de riesgo clínico. En el caso de que no fuera posible medir los marcadores bioquímicos y biofísicos, las guías SEGO 2020 (1) y FIGO 2019 (3) indican que la prueba de detección inicial debería ser una combinación de factores maternos de riesgo clínico con TAM. Por otro lado, en cinco guías (4, 10, 11, 14, 17) se concluye que no se dispone de evidencia suficiente para recomendar la utilización de estos modelos de cribado de PE en entornos clínicos. Siete guías (4, 9-13, 17) recomiendan evaluar al principio del embarazo a todas las mujeres en busca de factores maternos de riesgo clínico para la PE. Además, dos señalan que la evaluación de riesgo materno debería ir asociada a la medición de la TAM y proteinuria (10), o a la ecografía Doppler (13). Por último,

una guía (4), en concordancia con lo señalado por la US Preventive Services Task Force (USPSTF) (19), recomienda el cribado de la PE en embarazadas junto con mediciones de la TAM.

Para un resumen más detallado de lo que dicen las distintas guías sobre la detección y cribado de la PE ver Anexo VII.1.

Tabla 2. **GPCs: detección y cribado de la PE**

GPC	TIPO DE SCREENING
SOGC 2022 (6)	<ul style="list-style-type: none"> - Examinar a las mujeres al principio del embarazo para detectar marcadores de riesgo clínico de PE. - En caso de disponer de pruebas para la detección de riesgo de PE, las mujeres se deben someter a estas entre las semanas 11-14 de gestación. Como pruebas para individualizar el riesgo de desarrollar PE (fuerte, moderada) se utilizará: una combinación de marcadores de riesgo clínico, IPAUt y PIGF.
ISSHP 2021 (7)	<p><i>Recomendaciones de buena práctica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En la atención prenatal, las mujeres deben someterse a pruebas de detección del riesgo de PE utilizando marcadores de riesgo clínico. <p><i>Recomendación fuerte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En caso de disponer de pruebas para la detección del riesgo de PE prematura, después de un asesoramiento apropiado, las mujeres se someterán a estas a las 11-14 semanas de gestación. Para ello, se utilizará una combinación de factores de riesgo clínico, TA, IPAUt y PIGF, según estén disponibles, e incluso si ya se les ha identificado que tienen factores clínicos de “alto riesgo”.
Queensland 2021 (8)	<ul style="list-style-type: none"> - Actualmente no existe una herramienta o marcador predictivo adecuado que pueda usarse de forma aislada. - El uso de una combinación de pruebas de detección, en comparación con los factores maternos solos, puede ayudar a obtener tasas de predicción más altas para la detección temprana de la PE en mujeres de alto riesgo. - Si se combinan uno o más biomarcadores específicos, hay beneficios incrementales que incluyen aumentos en las tasas de detección de PE.
NICE 2021 (9)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar los factores de riesgo de PE de la mujer en la primera cita prenatal y nuevamente en el segundo trimestre.
ACOG 2020 (10)	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios diagnósticos de PE: tensión sanguínea y proteinuria. - Ninguna prueba única predice de manera confiable la PE y se requiere una mayor investigación prospectiva para demostrar la utilidad clínica. - Los biomarcadores y la ecografía no pueden predecir con precisión la PE y deben permanecer en investigación.

.../...

.../...

GPC	TIPO DE SCREENING
Australia 2020 (11)	<ul style="list-style-type: none">- Al principio del embarazo, evaluar a todas las mujeres en busca de factores de riesgo clínicos para la PE. <i>Aprobado por NHMRC en octubre de 2017; vencido en octubre de 2022</i>- Si bien está claro que las características maternas combinadas con marcadores bioquímicos y biofísicos son más sensibles para predecir la PE que las características maternas solas, actualmente no hay evidencia suficiente para respaldar una recomendación sobre un enfoque en particular.
Australia 2020 (12)	<ul style="list-style-type: none">- Todas las mujeres deben ser evaluadas para detectar factores de riesgo una vez que se confirma el embarazo.
Brasil 2020 (13)	<ul style="list-style-type: none">- La predicción de la PE debe realizarse preferentemente durante el primer semestre utilizando métodos de evaluación que tengan en cuenta la historia clínica materna (factores de riesgo) asociada a la ecografía Doppler.
SEGO 2020 (1)	<ul style="list-style-type: none">- La historia clínica, la historia obstétrica y las características maternas deben recogerse de forma exhaustiva (nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte).- Se aconseja el cribado de PE en el primer trimestre de gestación (nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte).- Se recomienda el cribado combinado (historia materna + TAM + IPAUt + (PIGF/PAPP-A) como primera opción de cribado de PE en el primer trimestre (nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte).- Si no es posible la medición de los factores bioquímicos (PIGF ± PAPP-A) y/o IPAUt, el cálculo de riesgo debería realizarse mediante combinación de la historia materna y la TAM, no exclusivamente mediante riesgos maternos (nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil).- El mejor marcador bioquímico en el primer trimestre es el PIGFF. La PAPP-A es útil si no se dispone de PIGF y/o Doppler de las arterias uterinas (nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte).- Se puede realizar el cribado combinado de la PE (historia materna + TAM + IPAUt + (PIGF/PAPP-A) en las gestaciones gemelares asumiendo una tasa de detección (TD) alta a expensas de una alta tasa de falsos positivos (TFP) (nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil). <p>La utilización de cualquiera de los modelos, desde los más sencillos a los más sofisticados, dependerá de las condiciones asistenciales de cada centro, variando la TD y la TFP en función del modelo seleccionado.</p>

.../...

.../...

GPC	TIPO DE SCREENING
FIGO2019 (3)	<p>Procedimientos de detección del primer trimestre recomendados para embarazos únicos.</p> <p><u>Características maternas e historial médico</u> <i>Recomendación de mejores prácticas:</i> Las características maternas, el historial médico y el historial obstétrico deben registrarse con precisión.</p> <p>– FIGO apoya el uso de pruebas de detección basadas en el riesgo mediante biomarcadores para la predicción de la PE en el primer trimestre en lugar de métodos de detección que utilizan únicamente las características demográficas maternas y el historial médico (factores de riesgo maternos).</p> <p><u>Medición de la tensión arterial</u> <i>Recomendación de mejores prácticas:</i> TAM debe medirse como parte de la evaluación de riesgos de PE y debe medirse mediante dispositivos automatizados y semiautomáticos validados.</p> <p><u>Medición de marcadores bioquímicos</u> <i>Recomendación de mejores prácticas:</i> En la detección del primer trimestre, el mejor marcador bioquímico es PIGF. PAPP-A es útil si no se dispone de mediciones de PIGF e IPAUt.</p> <p><u>Medición del IPAUt</u> <i>Recomendación de mejores prácticas:</i> Siempre que sea factible, se debe medir el IPAUt. Se debe realizar una ecografía transabdominal entre las 11⁺⁰-13⁺⁶ semanas de gestación (correspondientes a una longitud craneocaudal fetal (LCC) de 45 a 84 mm). La edad gestacional debe determinarse a partir de la medición de la LCC fetal.</p> <p><u>Evaluación combinada de riesgos</u> <i>Recomendación de mejores prácticas:</i> Se deben usar algoritmos publicados para convertir los valores medidos de TAM, PIGF e IPAUt, con o sin PAPP-A, en múltiplos de la mediana (MoM). El riesgo específico de PE pretérmino se calcula utilizando el método basado en el teorema de Bayes. Una mujer se considera de alto riesgo cuando el riesgo es mayor o igual a 1 en 100 según la prueba combinada del primer trimestre con factores de riesgo maternos, TAM, PIGF e IPAUt.</p> <p><i>Recomendación de mejores prácticas:</i> Según la evidencia existente, la prueba combinada del primer trimestre es más predictiva de PE pretérmino, pero no de PE a término. El mejor modelo es el que combina factores de riesgo maternos con TAM, PIGF e IPAUt.</p> <p><i>Recomendación de práctica pragmática:</i> Cuando no sea posible medir los marcadores bioquímicos y/o IPAUt, la prueba de detección inicial debe ser una combinación de factores de riesgo maternos con TAM, y no factores de riesgo maternos solos. PAPP-A es útil si no se dispone de mediciones de PIGF e IPAUt. Estas variaciones de la prueba combinada conducirían a una reducción en la detección del rendimiento.</p>

.../...

.../...

GPC	TIPO DE SCREENING
Irlanda 2019 (14)	– La detección de la PE mediante pruebas basadas en biomarcadores no debe realizarse fuera de los límites de los ensayos clínicos.
NICE 2019 (15)	– Está siendo evaluada por el Comité Nacional de Selección del Reino Unido (RU) la estrategia de detección de PE.
Polonia 2019 (16)	<i>A las 11–13⁺⁶ semanas gestacionales:</i> – Evaluación del riesgo individual de PE (que incluye, entre otros, el Doppler de la arteria uterina). – La evaluación del riesgo de PE basada exclusivamente en la historia clínica es insuficiente. Actualmente, las pruebas de detección disponibles se basan en la combinación de hallazgos del historial médico, evaluaciones biofísicas que incluyen ecografía y TAM, así como como métodos bioquímicos.
NZ 2018 (17)	– Revisar a todas las mujeres en busca de factores de riesgo de PE (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad). – Actualmente, los modelos son insuficientes para determinar un aumento acumulativo en el riesgo de PE si una mujer tiene múltiples factores de riesgo. Sin embargo, habrá que prestar especial atención a una mujer con varios factores de riesgo (recomendación débil; evidencia de alta calidad). – Los modelos para predecir la PE, que combinan diferentes marcadores bioquímicos y el Doppler de la arteria uterina para todas las mujeres, han mostrado resultados mixtos. Esta guía actualmente no recomienda su uso. Aunque algunos parecen prometedores como posibles herramientas de detección, la evidencia y la experiencia de su uso en entornos clínicos no son lo suficientemente concluyentes como para incluirlos en esta guía (recomendación débil; evidencia de muy baja calidad).
VADOD 2018 (18)	– El USPSTF determinó que la mejor estrategia para prevenir la PE en el embarazo es la detección temprana mediante exámenes rutinarios de la tensión arterial.
AHRQ 2017 (4)	– Recomendación USPSTF: detección de PE en mujeres embarazadas con mediciones de la tensión arterial durante el embarazo. – Actualmente, ninguna recomendación específica el uso de herramientas de predicción del riesgo clínico para estimar el riesgo individual de una paciente de desarrollar PE. Los esfuerzos para desarrollar modelos predictivos multivariados para identificar a las mujeres que desarrollarán PE y sus consecuencias adversas continúan. – Ninguno de los modelos validados existentes para estimar el riesgo de PE está suficientemente respaldado por evidencia de rendimiento que justifique la aplicación clínica a las poblaciones generales de mujeres embarazadas.

I.6. Prevención

La identificación precoz de las mujeres con mayor riesgo de desarrollar PE es potencialmente importante al menos por dos razones: una, porque pueden beneficiarse de una mayor vigilancia y de recibir intervenciones a tiempo si finalmente desarrollan la enfermedad, y dos, porque la identificación de las gestantes con alto riesgo de PE permite iniciar tratamientos preventivos que reduzcan su riesgo (4).

En los últimos años, se ha estudiado el efecto de diversos fármacos o bioelementos en la reducción del riesgo de PE, siendo la profilaxis con aspirina (ácido acetilsalicílico, AAS) la que muestra una mayor evidencia. El enfoque actual para la prevención de la PE se centra en suministrar bajas dosis de aspirina diariamente a mujeres con alto riesgo de PE. El mecanismo de acción por el cual la aspirina parece reducir el desarrollo de PE es la inhibición de la biosíntesis del tromboxano A₂ placentario, con efectos mínimos sobre los niveles de prostaciclina vascular (3).

El potencial beneficio de la aspirina en la prevención de la PE queda reflejado en los resultados del estudio ASPRE (20). Según este ensayo clínico, el cribado combinado mediante factores maternos y biomarcadores realizado a las 11-13 semanas, seguido del tratamiento con aspirina en las mujeres identificadas como de alto riesgo, a dosis de 150 mg/día por la noche iniciada también en 1º trimestre hasta la semana 36, reduce el riesgo de desarrollar PE pretérmino, además de reducir los días de ingreso de los recién nacidos en la UCIN.

Pero, ¿qué es lo que dicen las GPCs sobre la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE? (ver tabla 3)

En todas las guías analizadas (1, 3, 6-8, 10-18, 21-23) se recomienda la administración de bajas dosis de aspirina a las mujeres embarazadas en riesgo de PE. En siete se señala que se debe administrar a mujeres embarazadas en riesgo alto (1, 3, 6, 7, 15, 17, 22), en otras siete (8, 10, 11, 13, 16, 21, 23) a mujeres embarazadas en riesgo de moderado a alto y en tres (12, 14, 18) a mujeres embarazadas en cualquier riesgo. Las dosis a las que se debe administrar la aspirina varían entre las distintas guías. Así, en cinco se indican dosis concretas, 75 mg/día (21), 81 mg/día (10, 22), 100 mg/día (17) y 150 mg/día (7), mientras que en once se señalan intervalos de dosis: 75-150 mg/día (13, 15), 100-150 mg/día (1, 8, 16, 18, 23), 81-162 mg/día (6), 50-150 mg/día (12) y aproximadamente 150 mg/día (3). Con respecto a cuando iniciar la toma, en nueve guías (1, 6-8, 12, 14, 16, 17, 18) se dice que hay que empezarla antes de la 16 semana de gestación; en tres (15, 22, 23), en la semana 12 o después de la semana 12; en una (21,) antes de la semana 20 o al inicio de la atención prenatal; en otra (10), entre la semana 12 y 28 siendo lo ideal

empezarla antes de la semana 16; en otra (3), entre la semana 11 y 14⁺⁶; en otra (13) al final del primer trimestre; y en una última (11), al inicio del embarazo. En las guías en la que se señala cuándo finalizar la toma de la aspirina en tres (10, 15, 17) se indica al parto; en cinco (1, 6-8, 6), en la semana 36 de gestación; en una (12), en la semana 37; en otra (23) entre la semana 36-37; en otra (3), en la semana 26, al parto o al inicio de PE; y en una última (21) según la práctica local sobre el uso de anticoagulantes en el embarazo.

Para un resumen más detallado de lo que dicen las distintas guías sobre la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE ver Anexo VII.2.

Tabla 3. **GPCs: utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE**

Guía	Riesgo	Dosis mg/día	Inicio (semanas de gestación)	Finalización (semanas de gestación)
SOGC 2022 (6)	Alto	81-162	< 16	36
ISSHP 2021 (7)	Alto	150	< 16	36
OMS 2021 (21)	Moderado o alto	75	< 20 o inicio atención prenatal	Según práctica local
AHRQ 2021 (22)	Alto	81	> 12	–
Queensland 2021 (8)	Moderado a alto	100-150	< 16	36
ACOG 2020 (10)	Alto o más de 1 factor de riesgo moderado	81	12-28 (ideal < 16)	Parto
Australia 2020 (11)	Moderado a alto	Dosis bajas	Inicio embarazo	–
Australia 2020 (12)	Cualquier riesgo	50-150	< 16	37
Brasil 2020 (13)	Intermedio a alto	75-150	Final primer trimestre	–
SEGO 2020 (1)	Alto	100-150	< 16	36
FIGO 2019 (3)	Alto	~150	11-14 ⁺⁶	36, parto o inicio PE
Irlanda 2019 (14)	Cualquier riesgo		< 16	–
NICE 2019 (15)	Alto	75-150	> 12	Parto
Polonia 2019 (16)	Moderado o alto HTA crónica	100-150	< 16	36
ESC 2018 (23)	Moderado o alto	100-150	12	36-37
NZ 2018 (17)	Alto	100	< 16	Parto
VADOD 2018 (18)	Cualquier riesgo	100-150	< 16	–

I.7. Coste-efectividad

Se sabe que la PE produce un aumento en costes maternos y neonatales en comparación con embarazos sin complicaciones. Para prevenir la morbilidad y mortalidad relacionadas con ella hay que realizar una importante inversión en recursos de salud. Dada la frecuencia relativa de la PE, para los sistemas de salud los costes ocasionados por esta pueden llegar a ser significativos, por lo que la implementación de una estrategia de predicción/prevención de PE puede llegar a aliviar dicha carga y mejorar los resultados asistenciales de las mujeres y recién nacidos.

Una estrategia de predicción basada en modelos multivariantes que incluyan diversos marcadores biofísicos y bioquímicos puede ocasionar que la detección de la PE sea compleja y costosa. Por lo que se considera importante saber cuáles son los costes actuales de la PE y el beneficio que una estrategia de cribado integral de la PE podría ocasionar como consecuencia de la detección y prevención temprana de la misma.

Algunos estudios (24-26) han analizado el coste-efectividad de una intervención para la prevención de la PE, en los que se examinaba el impacto de la aspirina. En uno de ellos (24) se concluyó que el coste beneficio estuvo afectado por la prevalencia de la PE y que el cribado de PE fue efectivo en varios escenarios propuestos. En otro (25), se sugirió que cualquiera de las estrategias de prevención planteadas en el mismo generaba un ahorro de costes y en un último (26) se informó que el modelo de cribado del primer trimestre y la prescripción de aspirina en mujeres de alto riesgo llevó a una reducción de la prevalencia de la PE y a un ahorro de costes.

Ante estos posibles ahorros en costes y aumento en los beneficios, ¿qué es lo que dicen las GPCs?

Solamente en dos guías (3,16) de todas las revisadas se habla sobre el coste y el beneficio de las estrategias de predicción/prevención de la PE. En la guía FIGO (3) se considera que la detección precoz es una medida que muy probablemente aumentaría los ahorros para el sistema de salud, aunque se pide que se realicen más análisis coste-efectividad para mostrar este beneficio a los decisores en salud. En la guía NZ (16) se dice que se necesita más evidencia para determinar la monitorización óptima de las mujeres con trastornos hipertensivos durante el embarazo, lo que incluye determinar qué frecuencia y configuración para el monitoreo brindan el mejor equilibrio entre costes y beneficios.

Justificación

En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la fisiopatología de la PE con la aparición de nuevas herramientas de predicción,

prevención y detección. La realización de un cribado en el primer trimestre para la detección de las gestantes con riesgo de desarrollar PE mediante algoritmos multivariantes en los que se combinen las características demográficas maternas e historia médica y obstétrica con marcadores biofísicos (TAM, IPAUt) y bioquímicos (PAPP-A, PIGF) se asocia con una sensibilidad y especificidad alta para la detección de PE de inicio precoz. Además, en las embarazadas seleccionadas con riesgo alto de PE mediante estos algoritmos, la profilaxis con aspirina a bajas dosis se ha mostrado efectiva para la reducción del desarrollo de la enfermedad asociada también a una menor morbilidad neonatal (1).

Este informe de evaluación surge a petición de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud ante la necesidad de disponer de información sobre la evidencia científica, coste, coste-efectividad e impacto presupuestario de un programa de cribado de PE durante el embarazo con el fin de optimizar los recursos y tratamientos, y conocer si dicho programa cumple con los requisitos establecidos dentro del documento marco sobre cribado poblacional con el objeto de valorar su incorporación a la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS).

II. Revisión de la evidencia

II.1. Objetivo

II.1.1. Objetivo general

Evaluar la seguridad, eficacia y eficiencia de los programas de cribado y prevención de PE en mujeres embarazadas.

II.1.2. Objetivo específico

Evaluar la eficacia de los programas de cribado de PE en mujeres embarazadas.

Evaluar la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE en mujeres embarazadas.

Evaluar el coste-efectividad de los programas de cribado de PE en mujeres embarazadas.

II.2. Metodología

II.2.1. Revisión sobre la evidencia científica

Para evaluar la eficacia de los programas de cribado de PE en mujeres embarazadas y la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE en mujeres embarazadas se realizó una revisión de revisiones sistemáticas (RS) de la evidencia científica. Para analizar el coste-efectividad de los programas de cribado de PE en mujeres embarazadas se realizó una búsqueda de estudios de evaluación económica (EE) de la evidencia económica existente. La finalidad de esto fue proveer de información objetiva que permitiese avalar la toma de decisiones sobre la incorporación de este cribado y su tratamiento preventivo en la práctica clínica.

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases de datos de literatura científica prefijadas, lectura crítica de los estudios, síntesis de los resultados y valoración de estos en relación con el contexto del SNS.

Como primer paso para sistematizar la búsqueda de bibliografía se transformaron los objetivos específicos en preguntas de investigación. Estas preguntas fueron planteadas primero en lenguaje natural y después en formato PICO (población, intervención, comparación, *outcomes*/resultados) para facilitar la identificación de los términos de búsqueda.

Pregunta de investigación 1: *¿Cuál es la eficacia de los programas de cribado de PE de inicio temprano, pretérmino y a término basados en modelos de predicción para la detección de la PE en mujeres embarazadas?*

Pregunta de investigación formato PICO:

Pacientes: mujeres embarazadas.

Intervención: modelos de predicción para el cribado de PE.

Comparación: práctica habitual.

Outcome measures o medidas de resultado: valor predictivo de los programas de cribado de PE basados en modelos de predicción.

Método de abordaje: revisión de RS de la evidencia científica

Pregunta de investigación 2: *¿Cuál es la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE en mujeres embarazadas?*

Pregunta de investigación formato PICO:

Pacientes: mujeres embarazadas.

Intervención: aspirina en bajas dosis.

Comparación: práctica habitual.

Outcome measures o medidas de resultado: incidencia de PE y de PE severa.

Método de abordaje: revisión de RS de la evidencia científica

Pregunta de investigación 3: *¿Son coste-efectivos los programas de cribado basados en modelos de predicción junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE frente a la práctica habitual?*

Pregunta de investigación formato PICO:

Pacientes: mujeres embarazadas.

Intervención: modelos de predicción para el cribado de PE más tratamiento con bajas dosis de aspirina.

Comparación: práctica habitual.

Outcome measures o medidas de resultado: costes, años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), efectividad incremental, coste incremental, ratio coste-efectividad incremental (RCEI).

Método de abordaje: estudios completos de EE (análisis coste-efectividad (ACE) o análisis coste-utilidad (ACU)).

II.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica

Identificación de la evidencia: Pregunta 1

Para dar respuesta a esta pregunta, inicialmente se llevó a cabo una búsqueda exploratoria para identificar documentos de síntesis de evidencia (GPCs basadas en evidencia, informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) o RS) que proporcionaran una idea del volumen de literatura disponible sobre el tema de estudio.

En esta búsqueda exploratoria se identificó una RS publicada por Townsend et al. en 2019 (27) que tenía como finalidad recopilar la evidencia sobre la capacidad de las pruebas y modelos disponibles para predecir la PE. Posteriormente, y debido al alto volumen de publicaciones sobre este tema, se establecieron nuevas búsquedas de RS con o sin metaanálisis (MA) a partir del cierre de la búsqueda de este estudio (marzo de 2017).

Bases de datos y estrategias de búsqueda

Para completar la identificación de estudios se consultaron las siguientes bases de datos de RS y/o MA, e informes de ETS:

- Bases de datos especializadas en RS/MA/informes de ETS: Cochrane Library (Wiley) e International HTA Database (Inahta).
- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OvidWeb).

La búsqueda fue ejecutada en mayo de 2021. La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *preeclampsia*, *screening* y *first trimester*. Los estudios se limitaron a aquellos publicados desde 2017 y cuyo idioma fuera inglés o español. Se pueden consultar las estrategias de búsqueda detalladas por cada base de datos en el Anexo VII.3.

Del mismo modo, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

Se establecieron alertas mensuales en las bases de datos principales (Medline y Embase), con el objetivo de identificar estudios que se publicasen hasta la edición de este documento.

Identificación de la evidencia: Pregunta 2

Para dar respuesta a esta pregunta, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para la identificación de RS y/o MA, así como informes de ETS, en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos de RS/MA/Informes de ETS: Cochrane Library (Wiley) e International HTA Database (Inahta).
- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OvidWeb).

La búsqueda fue ejecutada en mayo de 2021. La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *preeclampsia* y *aspirin*. Los estudios se limitaron a aquellos publicados desde 2011 (últimos 10 años) y cuyo idioma fuera inglés o español. Se pueden consultar las estrategias de búsqueda detalladas por cada base de datos en el Anexo VII.4.

Del mismo modo, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

Se establecieron alertas mensuales en las bases de datos principales (Medline y Embase), con el objetivo de identificar estudios que se publicasen hasta la edición de este documento.

Identificación de la evidencia: Pregunta 3

Para dar respuesta a esta pregunta, se llevó a cabo una revisión para la identificación de estudios de costes y económicos en las principales bases de datos de estudios económicos: NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) y Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry. Asimismo, se buscaron estudios en las bases de datos International HTA Database (Inahta), Medline y Embase, mediante el empleo de términos y filtros económicos.

La búsqueda fue ejecutada en junio de 2021. La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *preeclampsia*, *screening*, *first trimester* y *costs*. Los estudios se limitaron a aquellos publicados desde 2011 (últimos 10 años) y cuyo idioma fuera inglés o español. Se pueden consultar las estrategias de búsqueda detalladas por cada base de datos en el Anexo VII.5.

Del mismo modo, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

Se establecieron alertas mensuales en las bases de datos principales (Medline y Embase), con el objetivo de identificar estudios que se publicasen hasta la edición de este documento.

II.2.3. Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión

Tipo de participantes: mujeres embarazadas.

Tipos de intervención:

- Programas de cribado de PE basados en modelos de predicción constituidos por predictores clínicos, biofísicos (TAM, IPAUt) y bioquímicos (PIGF, PAPP-A).
- Profilaxis con bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE en mujeres embarazadas con alto riesgo de PE.

Tipos de comparador: práctica habitual.

Tipos de medidas de resultado: los estudios tenían que informar:

- De la eficacia de los programas de cribado de PE basados en modelos de predicción constituidos por predictores clínicos, biofísicos y/o bioquímicos: sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos (TFP), tasa de falsos negativos (TFN), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), riesgo relativo (RR), odds ratio (OR), área bajo la curva ROC (AUC por sus siglas en inglés).
- De la eficacia de la profilaxis con bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE en mujeres embarazadas con alto riesgo de PE: riesgo de PE, riesgo de PE en función de la dosis de aspirina, del momento de inicio de la toma, del tipo de mujeres analizadas, etc.
- De los costes, AVAC, AVG, efectividad incremental, coste incremental, RCEI de los programas de cribado de PE.

Tipos de estudios: Informes de ETS, RS con o sin MA y EE completas: ACE, ACU, análisis coste-consecuencia (ACC) y análisis de minimización de costes (AMC).

Fecha de publicación: estudios publicados hasta abril de 2021.

Idioma de publicación: estudios publicados en inglés o español.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios considerados metodológicamente erróneos: con una valoración de la confianza baja o críticamente baja de acuerdo con la herramienta de evaluación crítica AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (28).
- Revisiones narrativas, editoriales, notas de prensa, capítulos de libros y tesis.
- Comunicaciones a congresos, comités de expertos y protocolos de estudios.
- Estudios preclínicos realizados en animales o ex vivos (cadáveres, maniquís).
- Estudios que no informen con suficiente detalle para poder extraer los costes y beneficios estimados, que solo analicen los costes y que no comparen alternativas.

II.2.4. Proceso de selección de estudios

La selección de los estudios se realizó por pares. Para cada pregunta de investigación, dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos y resúmenes de todos los estudios identificados en cada una de ellas como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura.

Aquellos estudios que parecieron cumplir con los criterios de selección o aquellos en los que no hubo información suficiente para tomar una decisión clara fueron seleccionados para su lectura a texto completo. De forma independiente tres pares de revisores, un par por pregunta, analizaron exhaustivamente los artículos a texto completo para cada pregunta de investigación. Posteriormente, cada par de revisores procedieron a la puesta en común de resultados y determinaron los estudios que finalmente se incluyeron en la presente RS. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre los pares de revisores, esta se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con otro revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados

II.2.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

De los artículos incluidos en esta RS se extrajo la información más relevante. Tres pares de revisores, un par para cada pregunta de investigación,

realizaron dicha extracción. Cuando hubo diferencias en los datos extraídos entre revisores, las dudas se resolvieron consultando los documentos originales. En caso de persistir estas, se consultó con otro revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La información relevante de los diferentes estudios se recogió en tablas elaboradas para tal fin. Para cada pregunta de investigación se diseñó una tabla en formato Excel en la que se extrajeron las variables consideradas de interés para la RS de acuerdo con los objetivos generales y específicos señalados en el apartado correspondiente. De manera resumida, la información específica extraída para cada pregunta fue la siguiente:

Pregunta 1

- *Identificación del estudio*: autores, fecha de publicación, localización.
- *Diseño y metodología*: tipo de estudio, objetivo, población, tipo de PE evaluada, cohorte de validación, modelo de predicción.
- *Resultados*: discriminación, calibración.
- *Conclusiones*.
- *Calidad de la evidencia*.

Pregunta 2

- *Identificación del estudio*: autores, fecha de publicación, localización.
- *Diseño y metodología*: tipo de estudio, objetivo, población, intervención, comparador, resultados evaluados, dosis de aspirina y semana gestacional de inicio de la toma.
- *Resultados*: riesgo de PE según: dosis de aspirina, inicio de la toma de aspirina, tipo de mujer analizada.
- *Conclusiones*.
- *Calidad de la evidencia*.

Pregunta 3

- *Identificación del estudio*: autores, fecha de publicación, localización.
- *Diseño y metodología*: tipo de evaluación, objetivo, población, intervención comparador, efectividad, costes, perspectiva, horizonte temporal, tasa de descuento, modelo, análisis de sensibilidad.
- *Resultados*: desenlaces de efectividad y de costes, desenlaces incrementales, RCEI, análisis de sensibilidad.

- *Conclusiones.*
- *Calidad de la evidencia.*

Para cada pregunta de investigación, se llevó a cabo un análisis descriptivo y narrativo de la evidencia y una síntesis de las principales medidas de resultado. La información se presentó cuantitativa y cualitativamente en función de la evidencia identificada.

II.2.6. Evaluación de la calidad

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó mediante el empleo de las siguientes herramientas:

- Para las RS se empleó la herramienta AMSTAR-2 (28). AMSTAR-2 permite evaluar tanto RS de ensayos aleatorizados como RS que incluyen también estudios no aleatorizados. Es un cuestionario que contiene 16 dominios y aunque no proporciona una calificación global, de las debilidades en los 7 dominios considerados críticos (protocolo registrado antes de la revisión, adecuada búsqueda de la literatura, justificación de los estudios excluidos, riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos, métodos metaanalíticos apropiados, consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión y evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación) surgen cuatro niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja.
- Para las evaluaciones económicas se utilizaron las Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0) desarrollada por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, Osteba (29). Las FLC 3.0 (www.lecturacritica.com) han sido diseñadas para realizar lectura crítica de distintos tipos de estudios epidemiológicos. Incluyen 6 dominios que fueron valorados en cada estudio: pregunta de investigación, método, resultados, conclusiones, conflicto de intereses y validez externa. Los estudios se categorizaron como estudios de alta calidad, calidad media o baja calidad.

La calidad metodológica de cada estudio fue evaluada y valorada por tres pares de revisores, un par para cada pregunta de investigación, de forma independiente. En el caso de divergencias se reevaluaron los estudios y se llegó a un consenso. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

II.3. Resultados

II.3.1. Resultados pregunta de investigación 1: *¿Cuál es la eficacia de los programas de cribado de PE de inicio temprano, pretérmino y a término basados en modelos de predicción para la detección de la PE en mujeres embarazadas?*

II.3.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos electrónicas identificó 735 estudios como potencialmente relevantes. Una vez eliminadas las referencias duplicadas, se identificaron 463 para su lectura por título y resumen. Excluidos aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión, se seleccionaron 54 referencias para su lectura a texto completo. De estas se seleccionaron 6 como potencialmente relevantes para su inclusión, seleccionándose finalmente tres (4, 27, 30) para el análisis de su calidad y síntesis de la evidencia (Figura 1). De los nuevos estudios identificados en las alertas mensuales establecidas no se incluyó ninguno para la síntesis de la evidencia.

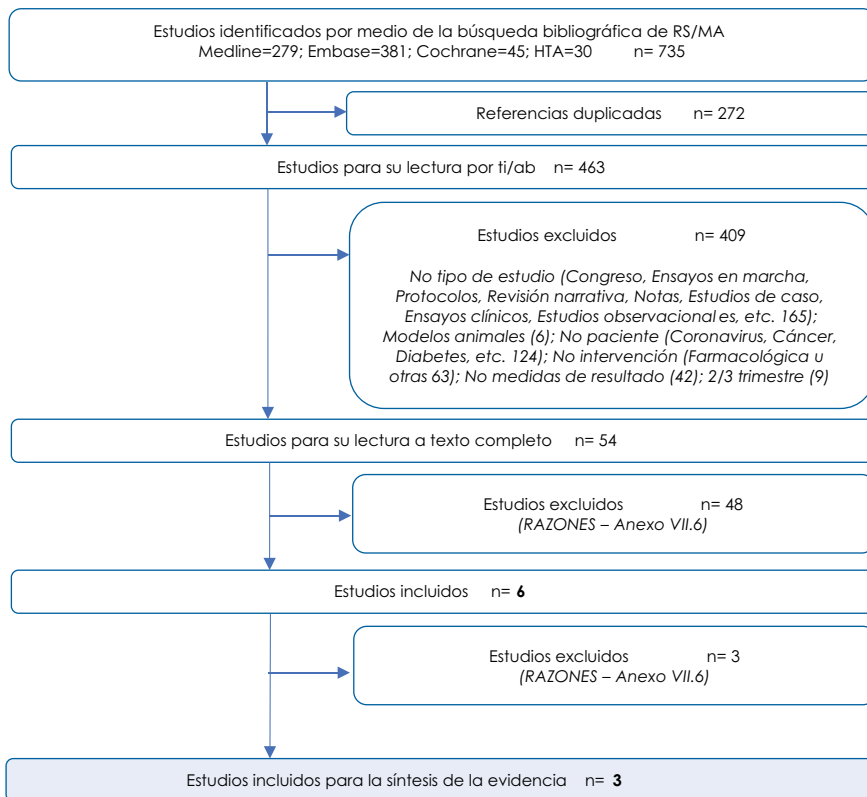


Figura 1. **Diagrama de flujo pregunta 1**

En el Anexo VII.6 se presenta una relación de los artículos excluidos y las razones principales para su exclusión.

II.3.1.2. Descripción de los estudios incluidos

II.3.1.2.1. Características de los estudios incluidos

Allotey J et al., (30) realizaron un MA de datos de pacientes individuales (DPI) junto con una RS de RS con el objetivo, de validar y mejorar o adaptar los modelos existentes para la predicción de la PE de inicio temprano, tardío o de cualquier inicio basados en: solo características maternas, marcadores clínicos y bioquímicos, marcadores clínicos y biofísicos o marcadores clínicos, bioquímicos y biofísicos. Se incluyeron estudios primarios y cohortes grandes de nacimiento y población con información para evaluar la precisión de los predictores clínicos, bioquímicos y biofísicos en mujeres con bajo, alto o cualquier riesgo de PE.

Para identificar los predictores clínicamente más relevantes de PE con el objeto de considerarlos en el desarrollo de los modelos de predicción, se estableció una red colaborativa de investigadores, la International Prediction of Pregnancy Complication Network (IPPIC), de grupos de investigación que hubiesen realizado estudios sobre características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos en la predicción de la PE temprana y de cualquier inicio. Cada modelo de predicción de PE publicado que informó sobre la ecuación del modelo completo junto con los efectos de intercepción y predictor en DPI del RU fue validado. El análisis se limitó a los conjuntos de datos de IPPIC-RU para permitir la determinación del rendimiento predictivo de los modelos disponibles en el contexto del sistema de atención de la salud del RU y para reducir la heterogeneidad en la definición del resultado, que puede variar entre los conjuntos de datos de IPPIC para diferentes países.

En esta RS se midieron como resultados principales: la PE precoz (parto < 34 semanas de gestación), la PE tardía (parto \geq 34 semanas de gestación) y de cualquier inicio; y como resultados secundarios las complicaciones maternas, fetales y neonatales.

Townsend R et al., (27) llevaron a cabo una RS de RS para recopilar sistemáticamente y evaluar críticamente las RS publicadas sobre los factores de riesgo identificados como predictores de PE y la capacidad informada de las pruebas individuales para la predicción de la PE en mujeres embarazadas analizadas por riesgo de PE. Se incluyeron RS que evaluaron características clínicas o variables bioquímicas, genéticas o biofísicas como predictores o pruebas predictivas de PE en el primer, segundo o tercer trimestre. Un predictor se definió como una característica clínica o marcador bioquímico, genético o biofísico con el potencial de predecir el resultado de interés (PE) y un modelo predictivo como una combinación de predictores obtenidos mediante análisis de regresión logística para discriminar entre poblaciones. De las RS se recopilaron datos sobre PE, siendo este el resultado principal del informe, y cuando se informó, datos sobre PE precoz (parto < 34 semanas de gestación), la PE tardía (parto \geq 34 semanas de gestación) y de cualquier inicio, considerados como otros resultados.

Por último, Henderson JT et al., (4) desarrollaron un RS para el grupo de trabajo de servicios preventivos de EE.UU. (USPSTF) sobre el cribado de PE. El objetivo de esta RS fue: 1) buscar evidencia de alto nivel sobre el valor del cribado para prevenir los resultados de salud en comparación con ningún cribado y comparar diferentes enfoques del cribado; 2) revisar herramientas multivariadas para evaluar el riesgo de PE que podrían usarse para identificar a las mujeres para quienes la detección y la atención clínica podrían diferir; 3) revisar la evidencia sobre el desempeño de las pruebas de detección de

rutina para detectar la PE; 4) revisar la evidencia sobre los daños de la evaluación de riesgos y 5) revisar la evidencia sobre la detección para equilibrar cualquier efecto negativo e involuntario en el que pueda incurrir la detección clínica. Para dar respuesta a esto, realizaron cinco preguntas consideradas claves, siendo la pregunta 2, “¿Cuál es la efectividad de la evaluación de riesgos en el embarazo temprano para identificar a las mujeres con alto riesgo de PE?”, la que se corresponde con nuestra pregunta de interés.

Para contestar a esta pregunta, se incluyeron estudios que analizaron herramientas multivariantes de evaluación del riesgo que utilizaban además de la historia clínica de la embarazada y medidas clínicas (p.ej., IMC, peso, TAM), marcadores bioquímicos, biofísicos o ambos, aplicadas en las primeras 20 semanas de embarazo, para la identificación de mujeres embarazadas (incluidas adolescentes) sin diagnóstico de PE y asintomáticas para este problema de salud. No se excluyeron a las mujeres embarazadas con comorbilidades crónicas comunes a menudo detectadas y seguidas en atención primaria (p.ej. hipertensión, DM) y con riesgo elevado de PE.

Para evaluar el rendimiento de los modelos de predicción de riesgo se emplearon medidas de discriminación: índice de concordancia (estadístico C), AUC, sensibilidad, VPP o VPN, así como medidas de calibración, como las pruebas de bondad de ajuste (prueba de Hosmer-Lemeshow) o los gráficos de calibración.

El resumen de las características principales de las RS incluidas en el análisis queda reflejado en la tabla 4.

Tabla 4. Características principales de las RS

Autor, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población	Enfermedad / condición evaluada	Intervención	Comparador	Resultados
Allotey J. et al. 2020 (NHR) UK (30)	MA de datos de pacientes individuales (DPI) de estudios de cohortes.	<ul style="list-style-type: none"> - Validar y mejorar o adaptar el rendimiento de los modelos existentes en grupos de población relevantes para predecir la PE de inicio temprano, de inicio tardío y de cualquier inicio en un conjunto de DPI basado en: solo características individuales; marcadores clínicos y bioquímicos; marcadores clínicos y bioquímicos; marcadores clínicos bioquímicos y biofísicos. - Mediante MA de DPI, desarrollar y validar externamente (utilizando validación cruzada interna-externa) modelos de predicción multivariable para PE precoz, tardía y de cualquier inicio en las siguientes circunstancias: cuando las estrategias predictivas existentes no puedan ajustarse a la población objetivo y cuando no existan tales modelos para los resultados relevantes de la PE. - Estimar el valor pronóstico de los marcadores clínicos, bioquímicos y biofísicos individuales para predecir la PE mediante un MA de DPI. 	Mujeres embarazadas con bajo, alto o cualquier riesgo de PE	PE	Modelos de predicción basados en: <ul style="list-style-type: none"> - características clínicas maternas (características maternas, historial médico, historial obstétrico y características del embarazo (TAM, TAS, TAD, etc.)), - marcadores bioquímicos (PAPP-A, SFT-1, PIGF, AFP, etc.), - marcadores biofísicos (IPAUt, etc.) 	N/A	<p><u>Resultados principales:</u> PE precoz (parto <34 semanas de gestación), tardía (parto ≥34 semanas de gestación), de cualquier inicio.</p> <p><u>Resultados secundarios:</u> Complicaciones maternas y complicaciones fetales y neonatales.</p>

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población	Enfermedad / condición evaluada	Intervención	Comparador	Resultados
Townsend R et al. 2019. RU (27)	RS de RS	Recopilar sistemáticamente y evaluar críticamente las RS publicadas sobre los factores de riesgo identificados como predictores de PE y la capacidad reportada de las pruebas individuales para predecir la PE.	Mujeres embarazadas analizadas por riesgo de PE	PE precoz (parto <34 semanas de gestación), tardía (parto ≥34 semanas de gestación) o de cualquier inicio.	Predictores: – características clínicas maternas biofísicas, del embarazo, historial médico, factores ambientales y sociales), – marcadores bioquímicos (angiogénicos/ antiangiogénicos, inflamatorios, etc.), – marcadores biofísicos (IPAU, etc.) – asociaciones genéticas	N/A	<u>Resultado principal:</u> PE <u>Otro resultado:</u> PE precoz (parto <34 semanas de gestación)
Henderson JT et al., 2017. EE.UU. (4)	RS	Entre otros, revisar herramientas multivariadas para evaluar el riesgo de PE que podrían usarse para identificar a las mujeres para quienes la detección y la atención clínica podrían diferir.	Mujeres embarazadas (incluidas adolescentes) sin diagnóstico de PE y asintomáticas para PE Incluidas las que presentan afecciones crónicas comunes vistas en atención primaria (p.ej. hipertensión, DM) y con riesgo elevado de PE.	PE	Herramientas de predicción multivariable (historia clínica del paciente y medidas clínicas (p.ej., IMC, peso, TAM), marcadores bioquímicos, biofísicos o ambos) para la identificación de mujeres en riesgo alto de PE, riesgo ocurrido antes de la semana 20 de gestación.	N/A	<u>Resultados intermedios:</u> predicción, discriminación, resultados de calibración para el modelo de predicción del riesgo de PE (p. ej., AUC, puntuación de Brier).

II.3.1.2.2. Calidad de la evidencia de los estudios incluidos

En la tabla 5 queda reflejada la calidad metodológica de las RS incluidas, calidad medida mediante los criterios AMSTAR-2.

Tabla 5. **Calidad de las RS incluidas. Escala AMSTAR-2**

	Allotey J. et al. 2020 (30)	Townsend R et al. 2019 (27)	Henderson JT et al., 2017 (4)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Parcial	Sí	Sí
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	Sí	Sí
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Parcial

.../...

.../...

	Allotey J. et al. 2020 (30)	Townsend R et al. 2019 (27)	Henderson JT et al., 2017 (4)
11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	N/A	N/A
12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	N/A	N/A
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la evaluación?	Sí	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí
15. Si se realizó una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Parcial	No

Con base en el cumplimiento de los criterios AMSTAR-2 observado en las tres RS (4, 27, 30) incluidas, en dos (29, 30) se valoró su calidad metodológica como alta y en uno (4) como media. Ninguna de ellas mostró debilidades en alguno de los 7 dominios considerados críticos por esta herramienta.

En la RS realizadas por Allotey et al. (30) y Townsed et al. (27) todos los criterios obtuvieron la respuesta “sí”, excepto el criterio 6 en la primera, que fue calificado “parcial” debido a que no se especificó si la extracción de datos fue realizada por duplicado, y el criterio 16 en la segunda, que también fue calificado “parcial” al no detallar cuales fueron los potenciales conflicto de intereses señalados. En la RS realizada por Henderson et al. (4) el criterio

10 fue calificado “parcial” debido a que en algunas de las guías incluidas en dicha RS no se especificó la fuente de financiación, y el criterio 16 se calificó “no” ya que no se indicaron los potenciales conflicto de intereses de los autores. El resto de los criterios se calificaron “sí”.

II.3.1.2.3. Descripción y análisis de los resultados

Un total de 56 modelos de predicción fueron identificados en las tres RS incluidas en este estudio: 24 en el estudio de Allotey et al. (30), 16 en el de Townsend et al. (27) y 16 en el de Henderson et al. (4). De ellos, solo los 16 modelos incluidos en la RS de Townsend et al (27) no fueron validados externamente. 15 modelos predicen PE de cualquier inicio, 23 PE precoz y 18 PE tardía. El 29 % de los modelos incluyeron como predictores solo características clínicas, el 12 % características clínicas y marcadores bioquímicos, el 23 % características clínicas y marcadores biofísicos, y el 36 % características clínicas y marcadores bioquímicos y biofísicos. 36 modelos incluyeron predictores del primer trimestre, seis del segundo trimestre y 14 no lo identificaron.

En la RS realizada por Allotey et al. (30) 11 cohortes IPPIC-RU proporcionaron la información necesaria para la validación de los 24 modelos de predicción analizados en el estudio. Cuatro estudios IPPIC-RU fueron de cohortes prospectivos, tres de registros de datos prospectivos y cuatro de cohortes (grupos control) de ensayos aleatorizados. En seis cohortes se incluyeron embarazos no seleccionados, en cuatro mujeres de alto riesgo, en una mujer nulíparas de bajo riesgo y en un último todos los embarazos únicos en nulíparas. De acuerdo con la herramienta PROBAST utilizada para evaluar el riesgo de sesgo de las cohortes, el 45% presentaron riesgo bajo y el 55 % riesgo poco claro. Por otro lado, en la RS de Henderson et al. (3) se utilizaron cuatro cohortes para la validación de los 16 modelos predictivos analizados en ella. Todos los estudios fueron diseñados como cohortes prospectivas, siendo su lugar de realización diverso (EE.UU., Australia, Noruega e Italia). En una cohorte se incluyeron mujeres con embarazos únicos; en otra, mujeres con embarazo único que acudieron al cribado de aneuploidía; en otra mujeres nulíparas; y en una última, mujeres con embarazos únicos inscritas para el diagnóstico temprano de anomalías cromosómicas y fetales, y para parto en un centro de atención terciaria.

Allotey et al. (30) y Henderson et al. (4) en sus RS realizaron una validación externa de **modelos del primer trimestre para la predicción de PE de cualquier inicio** basados únicamente en características clínicas (tres modelos (31-33)), en características clínicas y marcadores bioquímicos (tres modelos (34-36)), en características clínicas y marcadores biofísicos (un modelo (36)) y en características clínicas y marcadores bioquímicos y biofi-

sicos (dos modelos (4, 45)). Los tres modelos clínicos (31-33) y los tres modelos clínicos y bioquímicos (34-36) fueron validados externamente mediante más de una cohorte con un número de eventos totales de PE > 100 . El modelo clínico y biofísico (36) y los dos modelos clínicos, bioquímicos y biofísicos (4, 45) se validaron utilizando una sola cohorte en la que los eventos de PE fueron < 100 . Las medidas de discriminación fueron bajas, entre 0,526 y 0,686, para los tres modelos clínicos (31-33), un modelo clínico y bioquímico (35) y para el modelo clínico y biofísico (36); y prometedoras, superiores a 0,7, para los dos modelos clínicos y bioquímicos (0,708 y 0,715) (34, 36) y para los dos modelos clínicos, bioquímicos y biofísicos (0,77 y 0,74) (4, 45). Excepto los dos modelos clínicos, bioquímicos y biofísicos (4, 45), el resto fueron calibrados. Este análisis señaló una pendiente de calibración > 1 para los tres modelos clínicos y bioquímicos (34-36), es decir, los coeficientes estimados presentaron un ajuste insuficiente en los riesgos, y < 1 para los modelos clínicos (31-33) y clínicos y biofísicos (36), es decir, se observó sobreajuste en los coeficientes estimados. La calibración *in the large* fue < 0 en cuatro modelos, tres basados en características clínicas y marcadores bioquímicos (34-36) y uno en características clínicas y marcadores biofísicos (36), siendo la predicción de riesgo en los conjuntos de datos demasiado baja, y > 0 en tres (31-33), por lo que la predicción de riesgo fue demasiado alta en todos los conjuntos de datos. Además, para los dos modelos clínicos, bioquímicos y biofísicos (4, 45) se obtuvo la tasa de detección (TD) de PE. Para ambos, esta tasa fue baja, igual al 40% (45) y al 30% (4).

En la RS de Townsend et al. (27), en un estudio incluido en ella (43), se analizaron cinco modelos en los que se combinaron características clínicas junto con marcadores bioquímicos y biofísicos. En la misma no se indicó si fueron de primer o segundo trimestre y ninguno de ellos fue validado externamente. Como medida de resultado solo se señaló su sensibilidad, la cual varió entre 0,566 y 0,880.

En un segundo análisis, Allotey et al. (30) y Henderson et al. (4) en sus RS realizaron la validación externa de **modelos del primer trimestre para la predicción de PE precoz** basados únicamente en características clínicas (siete modelos (31, 33, 34, 37-40)), en características clínicas y marcadores bioquímicos (un modelo (41)), en características clínicas y marcadores biofísicos (tres modelos (40, 46, 48)) y en características clínicas y marcadores bioquímicos y biofísicos (cuatro modelos (36, 45, 47, 49)). Siete modelos clínicos (31, 33, 34, 37-40) y un modelo clínico, bioquímico y biofísico (49) fueron validados externamente mediante más de una cohorte, siendo en dos (34, 38) el número de eventos totales de PE > 100 y en seis (31, 33, 37, 39, 40, 49) < 100 . El resto (36, 40, 41, 45-48) se validó utilizando una sola cohorte en la que los eventos de PE fueron < 100 . Las medidas de discriminación

fueron bajas, entre 0,491 y 0,690, en cinco modelos clínicos (31, 34, 37-39) y un modelo clínico y biofísico (46), y prometedoras, superiores a 0,7, en dos modelos clínicos (0,742 y 0,743) (33, 40), un modelo clínico y bioquímico (0,741) (41), dos modelos clínicos y biofísicos (0,77 y 0,78) (40, 48) y cuatro modelos clínicos, bioquímicos y biofísicos (entre 0,70 y 0,94) (36, 45, 47, 49). Solo fueron calibrados siete modelos clínicos (31, 33, 34, 37-40) y un modelo clínico y bioquímico (41). La calibración señaló una pendiente de calibración > 1 para un modelo clínico (34), es decir los coeficientes estimados presentaron un ajuste insuficiente en los riesgos, y < 1 para el resto, es decir se observó sobreajuste en los coeficientes estimados. La calibración *in the large* fue < 0 en seis modelos (34, 37-41), siendo la predicción de riesgo en los conjuntos de datos demasiada baja, y > 0 en dos (31, 33), por lo que la predicción de riesgo fue demasiada alta en todos los conjuntos de datos. Además, en cuatro modelos clínicos, bioquímicos y biofísicos (36, 45, 47, 49) y tres modelos clínicos y biofísicos (40, 46, 48) se señaló la TD de PE y en tres modelos clínicos, bioquímicos y biofísicos (46, 45, 49) el VPP y VPN. La TD varió entre 29% y el 91,7 % para los modelos clínicos, bioquímicos y biofísicos y entre el 30 % y el 53 % para los modelos clínicos y biofísicos. El VPN fue alto para los tres modelos (45, 46, 49), entre 99,6 y 99,9, mientras que su VPP fue bajo, entre 4,2 y 36.

En la RS de Townsend et al. (27), en un estudio incluido en ella (43), se analizaron cuatro modelos en los que se combinaron características clínicas junto con marcadores bioquímicos y biofísicos. En esta RS no se indicó si fueron modelos de primer o segundo trimestre y ninguno de ellos fue validado externamente. Como medida de resultado solo se señaló su sensibilidad, la cual varió entre 0,729 y 0,894.

En un tercer análisis, Allotey et al. (30) y Henderson et al. (4) en sus RS realizaron la validación externa de **modelos del primer trimestre para la predicción de PE tardía** basados únicamente en características clínicas (cinco modelos (31, 37-40)), en características clínicas y marcadores bioquímicos (dos modelos (41, 50)), en características clínicas y marcadores biofísicos (tres modelos (40, 49, 51)) y en características clínicas y marcadores bioquímicos y biofísicos (un modelo (47)). Cuatro modelos clínicos (31, 37-39)) fueron validados externamente utilizando más de una cohorte, siendo en dos modelos (37, 38) el número de eventos totales de PE > 100 y en los otros dos (31, 39) < 100 . El resto de los modelos se validó utilizando una sola cohorte, siendo solo en uno (40) el número de eventos totales de PE > 100 . Las medidas de discriminación fueron bajas, entre 0,597 y 0,69, en cinco modelos clínicos (31, 37-39), un modelo clínico y biofísico (40) y un modelo clínico, bioquímico y biofísico (47); y prometedoras, superiores a 0,7, en un modelo clínico (0,72) (31), en dos modelos clínicos y biofísicos (0,76 y 0,93) (31, 49) y en

dos modelos clínicos y bioquímicos (0,72 y 0,85) (41, 50). Solo fueron calibrados cinco modelos clínicos (31, 37-40) y un modelo clínico y bioquímico (41). La calibración señaló una pendiente de calibración < 1 para todos los modelos, es decir, se observó sobreajuste en los coeficientes estimados. La calibración *in the large* fue < 0 en tres modelos (37, 38, 41), siendo la predicción de riesgo en los conjuntos de datos demasiada baja, y > 0 en tres modelos (31, 39, 40), por lo que la predicción de riesgo fue demasiada alta en todos los conjuntos de datos. Además, en un modelo clínico, bioquímico y biofísico (47), en tres modelos clínicos y biofísicos (40, 49, 51), en dos modelos clínicos y bioquímicos (41, 50) y en un modelo clínico (31) se señaló la TD de PE; y en un modelo clínico y bioquímicos (50) y en un modelo clínico y biofísico (49) el VPP y el VPN. La TD fue del 18 % para el modelo clínico, bioquímico y biofísico, del 53,8 % para el modelo clínico, del 74,4 % y 35,9 % para los modelos clínico y bioquímico y entre el 31 % y el 84,6 % para los modelos clínicos y biofísicos. El VPN fue alto para los dos modelos, 97,9 (50) y 98,7 (49), mientras que el VPP fue bajo, 36,3 (50) y 39,3 (49).

En la RS de Townsend et al. (27), en un estudio incluido en ella (43), se analizaron cuatro modelos en los que se combinaron características clínicas junto con marcadores bioquímicos y biofísicos. En la misma no se indicó si fueron de primer o segundo trimestre y ninguno de ellos fue validado externamente. Como medida de resultado solo se señaló la sensibilidad de los modelos, la cual varió entre 0,275 y 0,700.

Por último, Allotey et al. (30) realizaron la validación externa de **modelos del segundo trimestre para la predicción de PE de cualquier inicio, precoz y tardía** basados en características clínicas y marcadores biofísicos (tres modelos (42)). Los tres modelos fueron validados con una cohorte. En la cohorte de validación de los modelos clínicos y biofísicos para la predicción de PE de cualquier inicio y tardía el número de eventos de PE fueron > 100 , mientras que en el modelo clínico y biofísico para la detección de PE precoz el número de eventos fue < 100 . Las medidas de discriminación fueron bajas, 0,610 y 0,607, para los modelos clínicos y biofísicos para la predicción de PE de cualquier inicio y tardía; y buena, de 0,908, para el modelo clínico y biofísico para la detección de PE precoz. La calibración realizada en los tres modelos señaló una pendiente de calibración < 1 , es decir, se observó sobreajuste en los coeficientes estimados. La calibración *in the large* solo fue hecha para el modelo clínico y biofísico para la detección de PE precoz y esta fue > 0 , por lo que la predicción de riesgo fue demasiada alta en todos los conjuntos de datos.

En la RS de Townsend et al. (27), en un estudio incluido en ella (44), se analizaron tres modelos del segundo trimestre en los que se combinaron ca-

racterísticas clínicas junto con marcadores bioquímicos y biofísicos para la predicción de PE precoz. Para uno de los modelos la medida de discriminación fue baja, 0,650, mientras que para los otros dos fue prometedora, 0,850 y 0,750. No se analizó la calibración de los modelos.

En la RS de Allotey et al. (30), al ser la única en la que se llevó a cabo un MA, se estimó la **heterogeneidad** entre estudios cuando fue posible. Los resultados indicaron que la heterogeneidad varió de pequeña ($I^2 \leq 3\%$) a grande ($I^2 \geq 90\%$) para la medida de discriminación y la pendiente de calibración, siendo para la calibración *in the large* alta en todos los casos ($I^2 \geq 90\%$).

Se identificaron 40 modelos multivariados de predicción de riesgo de PE validados externamente. Los estudios de validación externa de 18 modelos indicaron, con base en el estadístico C o en el AUC, un valor de discriminación aceptable, es decir la capacidad del modelo para distinguir entre los individuos que experimentan el evento de interés y los individuos que no experimentan el evento de interés fue $> 0,7$. De estos, seis modelos (36, 42, 45, 49, 50) presentaron un valor de discriminación bueno, superior a 0,8 y cercano a 1. Cinco fueron modelos de primer trimestre, tres (36, 45, 49) para la predicción de PE precoz y dos (49, 50) para la predicción de PE tardía; y uno (42), fue un modelo de segundo trimestre para la predicción de PE tardía. Los modelos de primer trimestre que predijeron PE precoz (36, 45, 49) incluyeron características clínicas, marcadores bioquímicos y marcadores biofísicos, y los que predijeron PE tardía (49, 50) incluyeron características clínicas y marcadores bioquímicos (50) y características clínicas y marcadores biofísicos (49). El modelo de segundo trimestre que predijo PE tardía (42) incluyó características clínicas y marcadores biofísicos. Cinco modelos fueron validados con una sola cohorte (el de Yu (42) se validó con la cohorte POP (52), el de Odibo (36) con la de Oliveira (53), el de Akolekar (45) con la de Skråstad (54) y el de Onwidiwe (50) y Poon (características clínicas y marcadores biofísicos) (49) con la de Farina (55)). Otro modelo fue validado con dos cohortes (Poon (características clínicas, marcadores bioquímicos y marcadores biofísicos) con la de Oliverira (53) y Park (56)). El número de mujeres analizadas en las cohortes de validación varió entre 541 y 4.212 y el número de eventos de PE entre 10 y 39. Al ser cohortes pequeñas y con pocos eventos de PE, pudo ser probable que los efectos predictivos fuesen demasiado amplios.

De los 40 modelos validados externamente, 24, incluidos en la RS de Allotey et al. (30), fueron calibrados, es decir, en ellos se reflejó el grado de acuerdo entre las predicciones estimadas por el modelo y los resultados observados. Como se señaló en dicha RS, para el 67 % de los modelos la pendiente de calibración fue $\leq 0,7$, lo que sugirió un sobreajuste en el desarrollo del modelo. Que la pendiente de calibración fuese < 1 en todos los modelos

excepto en tres modelos para PE de cualquier inicio (34-36) y un modelo para PE de inicio temprano (34), indicó que los efectos de los predictores no fueron tan fuertes como se pensó en el desarrollo del modelo. En 22 modelos se obtuvo la calibración *in the large*. Los resultados señalaron que la mayoría de los modelos tuvieron valores > 0 o < 0 , por lo que la predicción de riesgos en el conjunto de datos fue demasiado alta o baja, lo que pudo sugerir la necesidad de recalibrar la intercepción de los modelos. Solo en dos modelos (32, 37) el valor se acercó a cero.

En cinco modelos con validación externa, tres para PE precoz (36, 45, 49) y dos para PE tardía (49, 50), se obtuvo la TD, es decir la sensibilidad del modelo de predicción de riesgo de PE para una especificidad del 90% y una TFP del 10%, junto con el VPP y VPN. Los resultados indicaron una TD y un VPP generalmente bajos. La TD varió entre el 52 % y el 92 %, siendo los IC al 95% amplios, y el VPP entre el 4 % y el 39 %.

16 modelos no fueron validados externamente, es decir, no se comprobó si los resultados obtenidos de los modelos de predicción se explicaban también con otros valores distintos a los utilizados para su construcción. En 13 modelos se midió como resultado su sensibilidad y en tres su discriminación (AUC). La sensibilidad reportada no fue alta en modelos de predicción de PE de cualquier inicio, precoz y tardía con características clínicas, marcadores bioquímicos y marcadores, varió entre el 27,5 % y el 89,4 %, y el valor de discriminación varió entre 0,65 y 0,85 en modelos predictivos de PE precoz con características clínicas y marcadores biofísicos.

El resumen de los resultados principales de las RS incluidas en el análisis queda reflejado en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados principales de las RS incluidas

Autor, año, lugar	Estudios validación externa	PE evaluada	Fase realización	Modelo de predicción	Cohortes de datos validación externa (n)	Nº mujeres	Eventos totales PE	Medida de resultado	Resultado: (IC al 95 %)
Allotey J. et al. 2020 UK (30)	1. Plasencia et al., 2007 (31)	PE de cualquier inicio	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK Allen et al. Poston et al.	668 1045 1554	33	Estadístico-C	0,686 (0,531-0,809); I ² 1 %
							14	Pendiente de calibración	0,693 (-0,026-1,413); I ² 45 %
							56	Calibración in the large	0,143 (-1,471-1,759); I ² 91 %
	2. Poon et al., 2008 (32)	PE de cualquier inicio	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK Allen et al. Poston et al.	668 1045 1554	33	Estadístico-C	0,688 (0,533-0,891); I ² 3 %
							14	Pendiente de calibración	0,715 (-0,032-1,462); I ² 45 %
							56	Calibración in the large	0,002 (-1,653-1,657); I ² 92 %
	3. Wright et al., 2015 (33)	PE de cualquier inicio	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK Allen et al. Poston et al.	668 584 674	33	Estadístico-C	0,624 (0,481-0,748); I ² 0 %
							8	Pendiente de calibración	0,642 (-0,182-1,467); I ² 0 %
36							Calibración in the large	0,954 (-1,127-3,034); I ² 93 %	
4. Baschat et al., 2014 (34)	PE de cualquier inicio	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores bioquímicos	Allen et al. POP	1045 4212	14	Estadístico-C	0,708 (0,467-0,870); I ² 0 %	
						273	Pendiente de calibración	1,238 (0,000-2,475); I ² 0 %	
							Calibración in the large	-0,427 (-14,405-13,034); I ² 98 %	
5. Goetzinger et al., 2010 (35)	PE de cualquier inicio	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores bioquímicos	Allen et al. Poston et al. POP	1045 1554 4212	14	Estadístico-C	0,659 (0,303-0,896); I ² 93 %	
						56	Pendiente de calibración	1,124 (-0,595-2,843); I ² 76 %	
						273	Calibración in the large	-0,965 (-3,041-1,111); I ² 97 %	
6. Olibo et al., 2011 (36)	PE de cualquier inicio	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores bioquímicos	Allen et al. St George's POP	1045 54635 4212	14	Estadístico-C	0,715 (0,506-0,860); I ² 90 %	
						1.487	Pendiente de calibración	1,163 (0,243-2,083); I ² 93 %	
						273	Calibración in the large	-0,786 (-3,615-1,044); I ² 99 %	
7. Olibo et al., 2011 (36)	PE de cualquier inicio	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos	Velauthar et al.	1145	28	Estadístico-C	0,526 (0,390-0,658)	
							Pendiente de calibración	0,277 (-0,642-1,195)	
							Calibración in the large	-0,520 (-0,907- -1,134)	
8. Baschat et al., 2014 (34)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK ALSPAC Poston et al. Velauthar et al. POP	668 14.344 2.422 1.145 4.212	6	Estadístico-C	0,675 (0,617-0,728) I ² 0 %	
						40	Pendiente de calibración	2,041 (0,560-3,522); I ² 69 %	
						144	Calibración in the large	-0,102 (-0,699-1,494); I ² 97 %	
						4			
						10			

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Estudios validación externa	PE evaluada	Fase realización	Modelo de predicción	Cohortes de datos validación externa (n)	Nº mujeres	Eventos totales PE	Medida de resultado	Resultado: (IC al 95 %)
Allotey J. et al. 2020 UK (30)	9. Crovetto et al., 2015 (37)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK Poston et al. POP	668	10	Estadístico-C	0,575 (0,208-0,875) I ² : 69 %
						1.554	6	Pendiente de calibración	0,642 (-4,006-5,291); I ² : 81 %
						4.211	6	Calibración in the large	-0,576 (-4,967-3,814); I ² : 95 %
	10. Kuc et al., 2013 (38)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK ALSPAC Poston et al. St George's AMIND POP	668	6	Estadístico-C	0,661 (0,613-0,706); I ² : 32 %
						14.344	40	Pendiente de calibración	0,423 (0,294-0,552); I ² : 33 %
						1.554	6	Calibración in the large	-4,330 (-5,411- -3,250) I ² : 99 %
	11. Plasencia et al., 2007 (31)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK Chappel et al Poston et al. POP	668	6	Estadístico-C	0,491 (0,429-0,553); I ² : 38 %
						316	7	Pendiente de calibración	0,513 (-2,050-3,076) I ² : 0 %
						1.554	6	Calibración in the large	0,472 (-0,797-1,740); I ² : 74 %
	12. Poon et al., 2010 (39)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK Poston et al. POP	668	6	Estadístico-C	0,636 (0,308-0,873); I ² : 34 %
						1.554	6	Pendiente de calibración	0,991 (0,022-1,959); I ² : 0 %
						4.212	10	Calibración in the large	-1,091 (-4,855-2,702); I ² : 93 %
	13. Scazzocchio et al., 2013 (40)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK Poston et al. POP	668	6	Estadístico-C	0,743 (0,374-0,933); I ² : 14 %
						1.554	6	Pendiente de calibración	0,751 (0,144-1,358); I ² : 0 %
						4.212	10	Calibración in the large	-0,699 (-3,885-2,486); I ² : 90 %
	14. Wright et al., 2015 (33)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK Poston et al.	668	6	Estadístico-C	0,742 (0,040-0,995); I ² : 0 %
						674	6	Pendiente de calibración	0,919 (-4,378-6,216); I ² : 0 %
								Calibración in the large	0,282 (-14,337-14,900); I ² : 90 %
	15. Poon et al., 2009 (41)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores bioquímicos	POP	4.212	10	Estadístico-C	0,741 (0,507-0,888)
								Pendiente de calibración	0,452 (0,210-0,693)
								Calibración in the large	-2,671 (-3,350- -1,991)

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Estudios validación externa	PE evaluada	Fase realización	Modelo de predicción	Cohortes de datos validación externa (n)	Nº mujeres	Eventos totales PE	Medida de resultado	Resultado: (IC al 95 %)
Allotey J. et al. 2020 UK (30)	16. Crovetto et al., 2015 (37)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK	658	26	Estadístico-C	0,634 (0,461-0,778); I ² 87 %
					Allen et al. Chappel et al. Poston et al. POP	1.045 316 1.554 4.212	13 32 51 263	Pendiente de calibración Calibración in the large	0,558 (-0,008-1,125); I ² 92 % -0,048 (-1,647-1,551); I ² 98 %
	17. Kuc et al., 2013 (38)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK	658	26	Estadístico-C	0,623 (0,572-0,671); I ² 87
					Allen et al. ALSPAC EMPOWaR Poston et al. St George's AMND POP	1.045 14.344 449 28 1.554 54.635 136.635 4.212	13 266 28 51 1.336 3.733 263	Pendiente de calibración Calibración in the large	0,657 (0,496-0,818); I ² 60 % -1,911 (-2,235--1,586); I ² 98 %
	18. Plasencia et al., 2007 (31)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK	658	26	Estadístico-C	0,672 (0,539-0,782); I ² 0 %
					Allen et al. Poston et al.	1.045 1.554	13 51	Pendiente de calibración Calibración in the large	0,612 (0,042-1,182); I ² 14, % 0,202 (-1,113-1,517); 85 %
	19. Poon et al., 2010 (39)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK	658	26	Estadístico-C	0,647 (0,475-0,787); I ² 25 %
					Allen et al. Poston et al.	1.045 1.554	13 51	Pendiente de calibración Calibración in the large	0,565 (0,081-1,050); I ² 0 % 0,121 (-1,594-1,837); I ² 91 %
	20. Scazzocchio et al., 2013 (40)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas	SCOPE UK	658	26	Estadístico-C	0,597 (0,478-0,705)
								Pendiente de calibración Calibración in the large	0,562 (-0,168-1,291) 0,524 (0,128-0,920)
	21. Poon et al., 2009 (41)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores bioquímicos	Allen et al.	1.045	13	Estadístico-C Pendiente de calibración Calibración in the large	0,684 (0,550-0,792) 0,799 (0,257-1,341) -0,349 (-0,902-0,205)

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Estudios validación externa	PE evaluada	Fase realización	Modelo de predicción	Cohortes de datos validación externa (n)	Nº mujeres	Eventos totales PE	Medida de resultado	Resultado: (IC al 95 %)
Allotey J. et al. 2020 UK (30)	22. Yu et al., 2005 (42)	PE de cualquier inicio	2º trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos	POP	4.212	273	Estadístico-C Pendiente de calibración	0,610 (0,574-0,645) 0,075 (0,007-0,144)
				Características clínicas y marcadores biofísicos	POP	4.212	10	Estadístico-C Pendiente de calibración Calibración in the large	0,908 (0,826-0,954) 0,557 (0,293-0,821) 2,473 (1,716-3,229)
				Características clínicas y marcadores biofísicos	POP	4.212	263	Estadístico-C Pendiente de calibración	0,607 (0,570-0,642) 0,077 (0,005-0,148)
Townsend R et al. 2019. UK (27)	Zhu et al., 2015 (43)	PE de cualquier inicio	N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAUt+PLGF)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,880 (0,640-0,906)
			N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAUt+Activina A)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,693 (0,592-0,779)
			N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAUt+Inhibina A)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,680 (0,590-0,757)
Zhu et al., 2015 (43)	Zhu et al., 2015 (43)	PE de cualquier inicio	N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAUt+PAPP-A)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,566 (0,401-0,717)
			N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAUt+PP13)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,690 (0,475-0,846)

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Estudios validación externa	PE evaluada	Fase realización	Modelo de predicción	Cohortes de datos validación externa (n)	Nº mujeres	Eventos totales PE	Medida de resultado	Resultado: (IC al 95 %)
Townsend R et al. 2019. UK (27)	Zhu et al., 2015 (43)	PE precoz	N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAU+TAM)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,894 (0,852-0,925)
	Zhu et al., 2015 (43)	PE precoz	N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAU+PAPP-A)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,729 (0,641-0,801)
	Zhu et al., 2015 (43)	PE precoz	N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAU+PLGF)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,878 (0,784-0,934)
	Zhu et al., 2015 (43)	PE precoz	N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos (IPAU+PP13)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,774 (0,650-0,863)
	Zhu et al., 2015 (43)	PE tardía	N/S	Características clínicas, marcadores biofísicos y bioquímicos (IPAU+TAM)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,570 (0,503-0,634)
	Zhu et al., 2015 (43)	PE tardía	N/S	Características clínicas, marcadores biofísicos y bioquímicos (IPAU+PLGF)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,275 (0,047-0,746)
	Zhu et al., 2015 (43)	PE tardía	N/S	Características clínicas, marcadores biofísicos y bioquímicos (IPAU+PP13)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,536 (0,178-0,861)

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Estudios validación externa	PE evaluada	Fase realización	Modelo de predicción	Cohortes de datos validación externa (n)	Nº mujeres	Eventos totales PE	Medida de resultado	Resultado: (IC al 95 %)
Townsend R et al., 2019, UK (27)	Zhu et al., 2015 (43)	PE tardía	N/S	Características clínicas, marcadores biofísicos y bioquímicos (IPAU+ PAAP-A) (solo 1 estudio)	N/S	N/S	N/S	Sensibilidad	0,700 (0,550-0,816)
	Kleinrouweler et al., 2013 (44)	PE precoz	2º trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos (TAS+IMC+IPAU+ muestras bilaterales)	N/S	6.708	N/S	AUC (área bajo la curva)	0,850 (0,670-1,00)
	Kleinrouweler et al., 2013 (44)	PE precoz	2º trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos (TAS+IMC)	N/S	6.708	N/S	AUC (área bajo la curva)	0,650 (0,450-0,840)
	Kleinrouweler et al., 2013 (44)	PE precoz	2º trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos (IPAU+ muestras bilaterales)	N/S	6.708	N/S	AUC (área bajo la curva)	0,750 (0,560-0,950)
Henderson JT et al., 2017, EEUU (4)	Akolekar et al., 2013 (45)	PE de cualquier inicio	1º trimestre	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos	Skrastad et al	541	21	AUC DR	0,77 (0,67-0,87) 40 (19,1-63,9)
	Modelo propio	PE de cualquier inicio	N/S	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos	Skrastad et al	541	21	AUC DR	0,74 (0,63-0,84) 30 (11,9-54,3)
	Cardeux et al., 2013 (46)	PE precoz	1º trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos	Oliveira et al	2.962	30	AUC DR	0,69 (0,59-0,80) 30
	Odibo et al., 2011 (36)	PE precoz	1º trimestre	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos	Oliveira et al	871	10	AUC DR VPP VPV	0,86 (0,73-0,99) 80 11,3 (5,3-21,5) 99,8 (99,0-100,0)

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Estudios validación externa	PE evaluada	Fase realización	Modelo de predicción	Cohortes de datos validación externa (n)	Nº mujeres	Eventos totales PE	Medida de resultado	Resultado: (IC al 95 %)
Henderson JT et al., 2017. EEUU (4)	Parra-Cordero et al., 2013 (47)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos	Oliveira et al	1.558	17	AUC DR	0,70 (0,58-0,83) 29
	Scazzochio et al., 2013 (40)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos	Oliveira et al	2.962	30	AUC DR	0,77 (0,67-0,86) 43
Akolekar et al., 2013 (45)	PE precoz	1 ^{er} trimestre	Características clínicas, marcadores bioquímicos y biofísicos	Skrastad et al	541	5	AUC DR VPP VPN	0,94 (0,86-1,00) 80 (28,4-98,5) 6,8 (1,9-16,5) 99,8 (98,8-100,0)	
									Parra-Cordero et al., 2013 (47)
Scazzochio et al., 2013 (40)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos	Oliveira et al	2.833	116	AUC DR	0,69 (0,64-0,75) 31	

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Estudios validación externa	PE evaluada	Fase realización	Modelo de predicción	Cohortes de datos validación externa (n)	Nº mujeres	Eventos totales PE	Medida de resultado	Resultado: (IC al 95 %)
Henderson JT et al., 2017. EEUU (4)	Onwudike et al., 2018 (50)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores bioquímicos	Farina et al	554	39	AUC DR VPP VPN	0,85 (0,78-0,93) 74,4 (60,7-88,1) 36,3 97,9
				Características clínicas y marcadores biofísicos	Farina et al	554	39	AUC DR	0,76 (0,67-0,84) 41 (25,6-56,4)
				Características clínicas	Farina et al	554	39	AUC DR	0,72 (0,62-0,82) 53,8 (38,1-69,4)
Poon et al., 2010 (49)	Plasencia et al., 2007 (31)	PE tardía	1 ^{er} trimestre	Características clínicas y marcadores biofísicos	Farina et al	554	39	AUC DR VPP VPN	0,93 (0,88-0,98) 84,6 (73,3-95,9) 39,3 98,7
				Características clínicas	Farina et al	554	39	AUC DR	0,83 (0,88-0,98) 84,6 (73,3-95,9)
				Características clínicas y marcadores bioquímicos	Farina et al	554	39	AUC DR	0,70 (0,60-0,79) 35,9 (20,8-51,0)

II.3.2. Resultados pregunta de investigación 2: *¿Cuál es la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE en mujeres embarazadas?*

II.3.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos electrónicas identificó 564 estudios como potencialmente relevantes. Una vez eliminadas las referencias duplicadas, se identificaron 391 para su lectura por título y resumen. Excluidos aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión, se seleccionaron 76 referencias para su lectura a texto completo. De estas se seleccionaron nueve como potencialmente relevantes para su inclusión, seleccionándose finalmente uno para el análisis de su calidad y síntesis de la evidencia. Además, de las alertas establecidas se seleccionó un estudio más para el análisis de su calidad y síntesis de la evidencia (Figura 2).

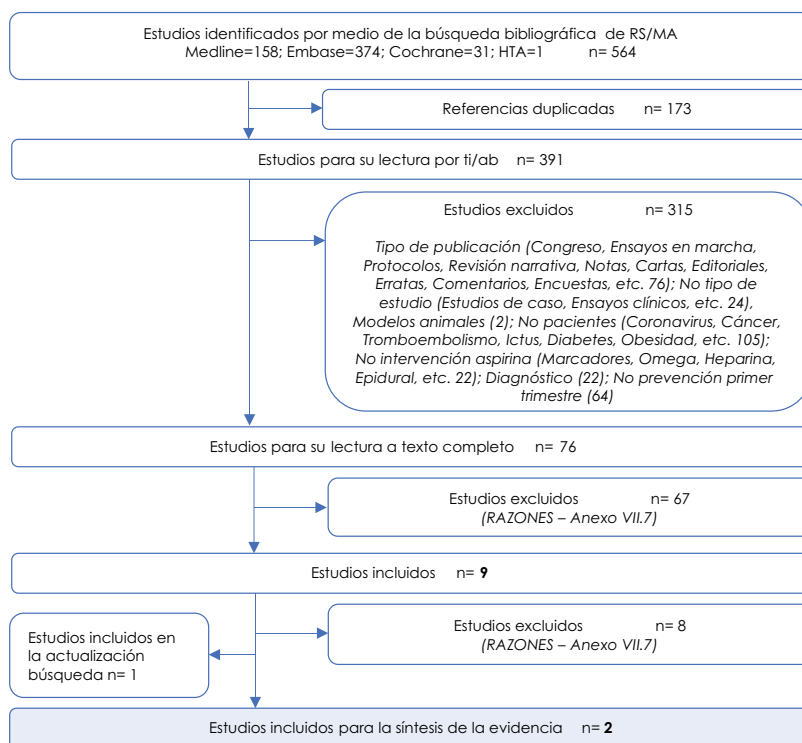


Figura 2. Diagrama de flujo

En el Anexo VII.7 se presenta una relación de los artículos excluidos y las razones principales para su exclusión.

II.3.2.2. Descripción de los estudios incluidos

II.3.2.2.1. Características de los estudios incluidos

Henderson JT et al. (22), realizaron un RS con MA con el objetivo de revisar sistemáticamente la evidencia actualizada sobre la efectividad de la aspirina para: 1) reducir los resultados adversos maternos, perinatales e infantiles; 2) para prevenir la PE en mujeres embarazadas con riesgo de PE; y, 3) para evaluar los daños del uso de aspirina para prevenir la PE en mujeres embarazadas, fetos, y recién nacidos. Para dar respuesta a esto, realizaron tres preguntas consideradas claves, siendo la pregunta 2 y su apartado “a”, ¿la aspirina previene la PE en embarazadas con mayor riesgo de PE? y ¿la eficacia de la aspirina para reducir la PE varía según las subpoblaciones definidas por características personales o factores de riesgo de PE?, las que se corresponden con nuestra pregunta de interés.

Para evaluar la efectividad se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y MA de DPI de mujeres embarazadas con mayor riesgo de PE, de buena o regular calidad, en donde se comparasen aspirina a dosis ≥ 50 mg para la prevención de PE frente a placebo o no tratamiento. El riesgo de PE se determinó en función de las características sociodemográficas personales, el historial médico, las mediciones o pruebas de diagnóstico o los modelos de predicción del riesgo. La revisión se limitó a estudios realizados en países desarrollados.

Los resultados primarios evaluados para la pregunta de interés fueron riesgo de PE y de PE con características severas. Como resultados secundarios se evaluó el riesgo de PE en función de: la dosis de aspirina suministrada, de la semana gestacional en la que se inició la toma de aspirina y de las características personales y factores de riesgo.

Duley L et al. (57), realizaron una RS con MA con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los agentes plaquetarios, como la aspirina y el dipiridamol, administrados a mujeres en riesgo de desarrollar PE, incluidas aquellas con tensión arterial normal y aquellas con hipertensión crónica, así como mujeres con hipertensión gestacional o inducida por el embarazo. Se incluyeron ECA en los que se compararon agentes plaquetarios, como bajas dosis de aspirina o dipiridamol, frente a placebo o no agentes plaquetarios. Para los estudios en donde se dispuso de DPI, las mujeres individuales se clasificaron en categorías de riesgo de PE (bajo, moderado, alto o sin clasificar) de acuer-

do con los criterios del protocolo del estudio PARIS (58). Para los estudios en los que solo se dispuso de datos agregados (DA), se utilizaron criterios de inclusión para agrupar a las mujeres en las mismas categorías de riesgo de acuerdo con los mismos criterios.

Los resultados para los ensayos con DPI se definieron de acuerdo con el estudio PARIS (58). Para los ensayos con DA los resultados principales fueron: PE, muerte (fetal, neonatal, antes del alta hospitalaria), nacimiento prematuro (< 37 semanas), y pequeño para la edad gestacional; mientras que los secundarios fueron: hipertensión gestacional, muerte, parto electivo, cesárea, episodios de sangrado (madre y niño), morbilidad materna grave, eventos adversos raros, desarrollo del recién nacido y niños, uso de recursos en salud.

El resumen de las características principales de las RS incluidas en el análisis queda reflejado en la tabla 7.

Tabla 7. Características principales de las RS

Estudio	Tipo estudio	Objetivo	Población	Enfermedad / condición evaluada	Intervención	Comparador	Resultados evaluados
Henderson JT et al., 2021. EEUU. (22)	RS con MA.	Revisar sistemáticamente la evidencia actualizada sobre la efectividad de la aspirina para reducir los resultados adversos maternos, perinatales e infantiles. Revisar sistemáticamente la evidencia actualizada sobre la efectividad de la aspirina para prevenir la PE en las personas en riesgo. Evaluar los daños del uso de aspirina para prevenir la PE.	Mujeres embarazadas con mayor riesgo de PE basado en: características sociodemográficas personales, historia médica, medidas y pruebas de diagnóstico (IPAU), biomarcadores), modelos de predicción del riesgo, fetos, bebés y niños.	Prevención primaria de PE.	Aspirina \geq 50 mg.	Placebo o no tratamiento.	Principales: riesgo de PE, y de PE con características severas. Secundarios: riesgo de PE en función de: la dosis de aspirina suministrada, de la semana gestacional en la que se inició la toma de aspirina y de las características personales y factores de riesgo.
Duley L et al., 2019. RU (57)	RS con MA.	Evaluar la eficacia y seguridad de los agentes plaquetarios, como la aspirina y el dipyridamol, cuando se administran a mujeres en riesgo de desarrollar PE.	Mujeres embarazadas en riesgo de desarrollar PE. Esto incluyó mujeres con tensión arterial normal y aquellas con hipertensión crónica, así como mujeres con hipertensión gestacional o inducida por el embarazo.	PE.	Administración de un agente antiplaquetario (bajas dosis de aspirina, dipyridamol).	Placebo o no agentes antiplaquetarios.	Principales: PE, muerte fetal, neonatal, antes del alta hospitalaria), nacimiento prematuro (< 37 semanas), pequeño para la edad gestacional. Secundarios: hipertensión gestacional, muerte, parto electivo, cesárea, episodios de sangrado (madre y niño), morbilidad materna grave, eventos adversos raros, desarrollo del recién nacido y niños, uso de recursos en salud.

II.3.2.2.2. Calidad de la evidencia de los estudios incluidos

En la tabla 8 queda reflejada la calidad metodológica de las RS incluidas, calidad medida mediante los criterios AMSTAR-2.

Tabla 8. **Calidad de las RS incluidas. Escala AMSTAR-2**

	Henderson JT et al., 2021 (22)	Duley L et al., 2019 (57)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	Sí
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí
12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí

.../...

.../...

	Henderson JT et al., 2021 (22)	Duley L et al., 2019 (57)
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la evaluación?	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15. Si se realizó una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí

Con base en el cumplimiento de los criterios AMSTAR-2 observado, la calidad metodológica de las dos RS (22, 57) incluidas en este estudio fue valorada como alta. Ninguna mostró debilidades en alguno de los siete dominios considerados críticos por esta herramienta.

En ambas RS todos los criterios obtuvieron la respuesta “sí”, excepto el criterio 10 “no” al no indicar los autores de la revisión las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión.

II.3.2.2.3. Descripción y análisis de los resultados

De un total de 100 estudios (n= 67.538 mujeres embarazadas) analizados en las dos RS (22, 57) incluidas en nuestra RS, 76 (n= 52.483 mujeres embarazadas) fueron evaluados para responder a nuestra pregunta de interés, 16 (n= 15.767 mujeres embarazadas) en la RS de Henderson et al. (22) y 60 (n= 36.716 mujeres embarazadas) en la de Duley et al. (57).

Solo en la RS de Henderson et al. (22) se indicó el periodo de inicio y finalización de la terapia con aspirina. En estos se señaló que la terapia se inició a las 11-12 semanas de gestación y en cinco se permitió que el inicio se extendiera hasta la semana 36-38. La terapia finalizó en la mayoría con el parto, aunque en ocho estudios la discontinuidad de la aspirina se produjo a las 34 semanas o en el momento en el que se desarrolló la PE. En ambas RS

(22, 57), la dosis con aspirina varió entre 50 mg/día y 150 mg/día (60 mg/día, 100 mg/día o 150 mg/día).

Henderson et al. (22) y Duley et al. (57) obtuvieron en sus respectivas RS/MA una reducción significativa en el riesgo de PE asociado con el uso de agentes antiplaquetarios (aspirina, dipiridamol) en comparación con placebo o no tratamiento. Henderson et al. (22), asociaron el uso de aspirina con una reducción estadísticamente significativa del 15 % en el riesgo de PE en comparación con placebo (RR 0,85; IC al 95 %: 0,75 – 0,95; I²: 0 %; p=0,01) y Duley et al. (57) con una reducción también estadísticamente significativa del 18 % para prevención primaria de PE (RR 0,82; IC al 95 %: 0,77 – 0,88; I²: 18,47 %; p< 0,0001), y del 33 % para prevención secundaria de PE (RR 0,67; IC al 95 %: 0,47 – 0,95). Además, estimaron el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un caso de PE. Henderson et al. (22) calcularon, para una incidencia de PE del 9 %, un NNT igual a 74 (IC al 95 %: 44 – 222) y para una incidencia del 13 %, un NNT igual a 51 (IC al 95 %: 31 – 154), mientras que Duley et al. (57) calcularon un NNT igual a 61 (IC al 95%: 42 – 114).

El análisis de **subgrupo por dosis de aspirina** no indicó un resultado claro sobre el efecto en la reducción del riesgo de PE de utilizar dosis ≥ 75 mg o dosis < 75 mg. Así, en la RS de Henderson et al. (22), el análisis con DA señaló que, para dosis de aspirina ≥ 75 mg, el riesgo de PE se redujo un 28 % frente a placebo (RR 0,72; IC al 95 %: 0,56 – 0,93), mayor que el 11 % obtenido para dosis < 75 mg. La diferencia en la reducción del efecto observada entre las dosis evaluadas no fue estadísticamente significativa (p= 0,10). Por su parte, Duley et al. (57), en el análisis con DA, señalaron para dosis de aspirina ≥ 75 mg una disminución del riesgo de PE del 42 % frente a placebo (RR 0,58; IC al 95 %: 0,49 – 0,70) y para dosis < 75 mg una disminución del 41 % (RR 0,59; IC al 95%: 0,39 – 0,89). Cuando realizaron el análisis con DPI, para dosis de aspirina ≥ 75 mg dicha reducción fue del 22% (RR 0,78; IC al 95 %: 0,66 – 0,92) frente a placebo y del 8 % para dosis < 75 mg (RR 0,92; IC al 95 %: 0,85 – 1,00), no significativa en comparación con placebo. Además, Henderson et al. (21) evaluaron el efecto sobre el riesgo de PE de dosis de aspirina ≥ 100 mg o < 100 mg. En el estudio observaron una reducción del riesgo de PE para dosis ≥ 100 mg del 26 % (RR 0,74; IC al 95 %: 0,58 – 0,94) en comparación con placebo y para dosis < 100 mg del 12 % (RR 0,88; IC al 95 %: 0,74 - 1,05) no significativa en comparación con placebo. La diferencia en reducción del efecto observada entre las dosis evaluadas no fue estadísticamente significativa (p= 0,16).

El análisis de **subgrupo por el momento de administración de la aspirina** tampoco encontró una diferencia clara en el efecto en el riesgo de PE entre el inicio de la toma antes, en o después de la semana 16 de gestación y

el inicio antes, en o después de la semana 20 cuando se utilizaron DA o DPI. Con DA, Henderson et al. (22) señalaron que cuando la aspirina se administró < 16 semana de gestación el riesgo de PE disminuyó un 32 % (RR 0,68, IC al 95 %: 0,53 – 0,89) en comparación con placebo, y un 12 % cuando la administración comenzó \geq 16 semana de gestación (RR 0,88; IC al 95 %: 0,77 – 1,00) variación no significativa frente a placebo. Cuando la aspirina se administró < 20 semana de gestación la disminución fue del 21 % (RR 0,79; IC al 95 %: 0,68 – 0,91), mientras que cuando se inició \geq 20 semana fue del 60 % (RR 0,40; IC al 95 %: 0,09 – 1,75), diferencia no significativa frente a placebo. Estas diferencias en la reducción del efecto observadas entre iniciar la toma < y \geq 16 semana de gestación y < y \geq 20 semana no fueron estadísticamente significativas, $p=0,08$ y $p=0,21$, respectivamente. Duley et al (57) indicaron que con DA, la mayor disminución en el riesgo de PE se produjo cuando la aspirina se administró \geq 20 semana de gestación, 74 % (RR 0,26; IC al 95 %: 0,14 – 0,49) frente a placebo, en comparación con el 39 % cuando se inició < 20 semana (RR 0,61; IC al 95 %: 0,51 – 0,73). Cuando realizaron el análisis con DPI, encontraron que administrar aspirina < 20 semana redujo el riesgo de PE el 14 % (RR 0,86; IC al 95 %: 0,78 – 0,95) frente a placebo superior al 7% cuando se administró la aspirina \geq 20 semana. Además, con base en el ensayo PARIS (58), Duley et al. (57) también evaluaron el efecto sobre el riesgo de PE de administrar aspirina antes, en o después de la semana 16. La diferencia observada en el riesgo de PE no fue clara, el riesgo de PE disminuyó un 10 % frente a placebo tanto cuando se administró < 16 semana (RR 0,90; IC al 95 % 0,78 – 1,03) como cuando se administró \geq 16 semana (R 0,90; IC al 95 %: 0,83 – 0,99).

Además, Henderson et al (22) con DA analizaron el efecto que tuvo sobre el riesgo de PE que: a) el número de mujeres aleatorizadas fuese < o \geq a 1.000; b) el número de mujeres nulíparas fuese \leq o > al 50 %; c) la incidencia de PE fuese \leq o > al 12 %; d) el análisis del riesgo de PE se evaluase mediante el historial clínico o pruebas clínicas; y, e) el análisis del riesgo de PE se evaluase sin o con ecografía Doppler. Para los subgrupos a, c, d y e se observó que las magnitudes de las reducciones de riesgo de PE relacionadas con los grupos comparadas en ellas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,13$, $p=0,17$, $p=0,24$ y $p=0,43$ respectivamente). Para el subgrupo b, la reducción observada cuando el porcentaje de mujeres nulíparas fue > 50% fue del 36% (RR 0,64; IC 95%: 0,46–0,89), significativamente mayor que la reducción del 11% cuando estas fueron \leq 50% (RR 0,89; IC 95%: 0,80–0,99; $p=0,02$).

Por último, Duley et al. (57) evaluaron el efecto que sobre el riesgo de PE tuvo que las mujeres analizadas en los estudios tuviesen riesgo alto, moderado o bajo de PE y el efecto de que el comparador fuese placebo o no

placebo. A la hora de evaluar el efecto sobre el riesgo de PE cuando las participantes se subagruparon según el riesgo materno de PE al ingresar al ensayo, concluyeron que no pareció haber diferencias significativas entre los subgrupos ($\text{Chi}^2= 8,13$, $\text{df}= 3$ ($p= 0,04$), $I^2= 63,1\%$). Lo mismo indicaron para el subgrupo placebo, ya que no encontraron diferencias entre los subgrupos al ser la reducción en el riesgo de PE similar independientemente de si las mujeres fueron reclutadas para los ensayos controlados con placebo o no, tanto en los estudios con DPI como con DA.

Que los resultados para los subgrupos analizados no fuesen claros pudo deberse a que el número de participantes en cada subgrupo fuese relativamente pequeño y a que su tamaño estuviese desequilibrado, para los análisis con DA, y a que las mujeres no estuviesen necesariamente en el grupo correcto, para los análisis con DPI.

El resumen de los resultados principales de las RS incluidas en el análisis queda reflejado en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados principales de las RS incluidas

Autor	Nº de estudios	Nº de participantes	Resultado	Subgrupo	RR	IC 95 %
Henderson JT et al (22)	16	14.093	PE		0,85	0,75-0,95
	12	3.375	PE	Dosis aspirina \geq 75 mg	0,72	0,56-0,93
	4	10.718	PE	Dosis aspirina $<$ 75 mg	0,89	0,74-1,07
	10	3.157	PE	Dosis aspirina \geq 100 mg	0,74	0,58-0,94
	6	10.936	PE	Dosis aspirina $<$ 100 mg	0,88	0,74-1,05
	11	11.747	PE	Inicio aspirina \geq 16 semanas	0,88	0,77-1,00
	5	2.346	PE	Inicio aspirina $<$ 16 semanas	0,68	0,53-0,89
	5	3.266	PE	Inicio aspirina \geq 20 semanas	0,40	0,09-1,75
	11	10.827	PE	Inicio aspirina $<$ 20 semanas	0,79	0,68-0,91
	13	1.996	PE	Nº personas aleatorizadas $<$ 1000	0,67	0,48-0,96
	3	12.097	PE	Nº personas aleatorizadas \geq 1000	0,87	0,70-1,07
	8	11.504	PE	Participantes nulíparas \leq 50%	0,89	0,80-0,99
	8	2.589	PE	Participantes nulíparas $>$ 50%	0,64	0,46-0,89
	7	10.154	PE	Incidencia PE en el grupo control \leq 12%	0,85	0,75-0,95
	9	3.939	PE	Incidencia PE en el grupo control $>$ 12%	0,65	0,41-1,03
	7	11.214	PE	Análisis del riesgo de PE con historia personal	0,87	0,77-0,99
	9	2.879	PE	Análisis del riesgo de PE con pruebas clínicas	0,75	0,56-1,02

.../...

.../...

Autor	N° de estudios	N° de participantes	Resultado	Subgrupo	RR	IC 95 %
Henderson JT et al (22)	10	11.441	PE	Análisis del riesgo de PE no con ecografía Doppler	0,86	0,75-1,00
	6	2.652	PE	Análisis del riesgo de PE con ecografía Doppler	0,78	0,58-1,06
Duley L et al. (57)	60	36.716	PE		0,82	0,77-0,88
	25	20.583	PE	Mujeres con riesgo bajo de PE (DPI)	0,88	0,77-1,00
	6	543	PE	Mujeres con riesgo bajo de PE (DA)	0,49	0,27-0,89
	13	708	PE	Mujeres con riesgo moderado de PE (DPI)	0,71	0,47-1,06
	7	708	PE	Mujeres con riesgo moderado de PE (DA)	0,59	0,42-0,84
	26	11.076	PE	Mujeres con riesgo alto de PE (DPI)	0,90	0,82-0,98
	13	3.006	PE	Mujeres con riesgo alto de PE (DA)	0,59	0,49-0,72
	27	18.950	PE	Mujeres aleatorizadas < 20 semanas (DPI)	0,86	0,78-0,95
	19	3.560	PE	Mujeres aleatorizadas < 20 semanas (DA)	0,61	0,51-0,73
	26	13.173	PE	Mujeres aleatorizadas ≥ 20 semanas (DPI)	0,93	0,84-1,04
	7	515	PE	Mujeres aleatorizadas ≥ 20 semanas (DA)	0,26	0,14-0,49
	1	9.272	PE	Mujeres aleatorizadas < 16 semanas (PARIS)	0,90	0,78-1,03
	1	11.292	PE	Mujeres aleatorizadas ≥ 16 semanas (PARIS)	0,90	0,83-0,99
	24	31.090	PE	Comparador placebo (DPI)	0,89	0,83-0,96
	22	3.878	PE	Comparador placebo (DA)	0,57	0,47-0,70
	7	1.127	PE	Comparador no placebo (DPI)	0,64	0,37-1,12
	7	776	PE	Comparador no placebo (DA)	0,53	0,41-0,69
	11	2.261	PE	Dosis aspirina < 75 mg (DPI)	0,92	0,85-1,00
	6	586	PE	Dosis aspirina < 75 mg (DA)	0,59	0,39-0,89
	16	9.107	PE	Dosis aspirina ≥ 75 mg (DPI)	0,78	0,66-0,92
	19	3.505	PE	Dosis aspirina ≥ 75 mg (DA)	0,58	0,49-0,70
3	218	PE	Dosis aspirina ≥ 75 mg + dipiridamol	0,55	0,26-1,16	
3	248	PE	Dosis aspirina ≥ 75 mg + dipiridamol	0,18	0,05-0,69	

II.3.3. Resultados pregunta de investigación 3: *¿Son coste-efectivos los programas de cribado basados en modelos de predicción junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE frente a práctica habitual?*

II.3.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos electrónicas identificó 522 estudios como potencialmente relevantes. Una vez eliminadas las referencias duplicadas, se identificaron 367 para su lectura por título y resumen. Excluidos aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión, se seleccionaron 10 referencias para su lectura a texto completo. De estas se seleccionó una para el análisis de su calidad y síntesis de la evidencia. Además, de las alertas establecidas se seleccionó un estudio para su lectura a texto completo el cual se incluyó para el análisis de su calidad y síntesis de la evidencia (Figura 3).

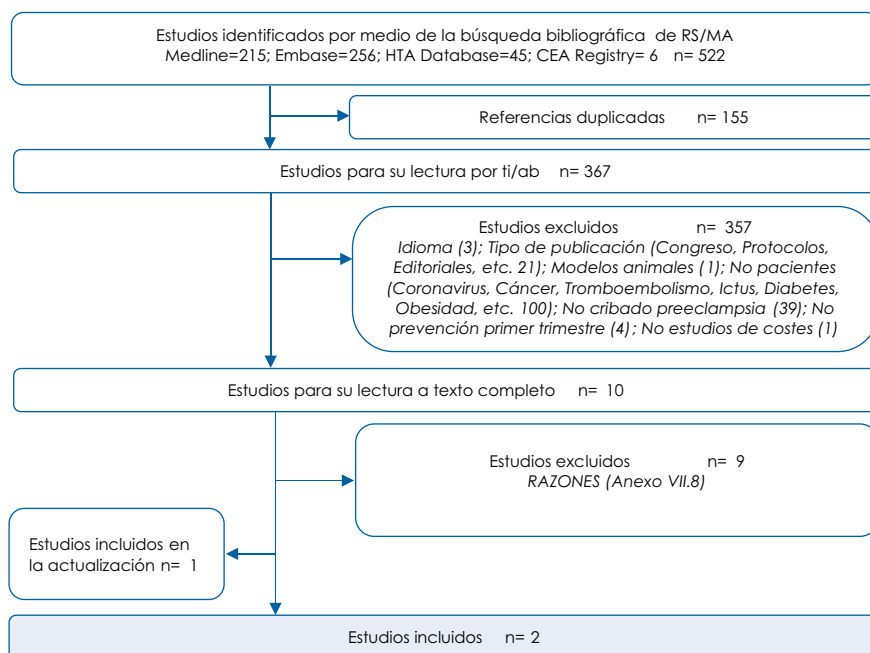


Figura 3. Diagrama de flujo

En el Anexo VII.8 se presenta una relación de los artículos excluidos y las razones principales para su exclusión.

II.3.3.2. Descripción de los estudios incluidos

II.3.3.2.1. Características de los estudios incluidos

La búsqueda bibliográfica proporcionó dos estudios de EE para el análisis y síntesis de la evidencia, uno realizado en Bélgica y publicado en el año 2021 por Dubon-García AD et al. (58) y el otro en Canadá y publicado en 2019 por Ortved D et al. (26). Ambos llevaron a cabo un análisis coste-efectividad con el objetivo de evaluar un cribado de PE durante el primer trimestre de embarazo basado en el algoritmo combinado de detección de PE de la Fetal Medicine Foundation (FMF) junto con tratamiento con aspirina en dosis bajas en mujeres identificadas de alto riesgo, en comparación con la práctica habitual o estándar de atención (SOC, por sus siglas en inglés). La población analizada en el estudio de Dubon-García AD et al. (58) fueron mujeres embarazadas nulíparas mientras que en el de Ortved D et al. (26) mujeres embarazadas.

Los dos estudios desarrollaron un modelo de decisión, árbol de decisión, para evaluar los costes y beneficios del cribado del primer trimestre basado en el algoritmo de la FMF para la detección de PE versus la práctica habitual. Los datos utilizados para el cálculo de las probabilidades necesarias para rellenar las ramas del modelo de decisión se obtuvieron de registros o bases de datos públicas, de la literatura o de la opinión de expertos. El algoritmo de la FMF utilizado para la detección de mujeres embarazadas en alto riesgo de PE, combinó factores maternos, marcadores biofísicos (TAM, IPAUt) y marcadores bioquímicos (PAPP-A y PIGF), mientras que la práctica habitual se basó solo en factores maternos. A las mujeres identificadas como de alto riesgo de PE, en el estudio de Dubon-García et al. (59) se les administró 150 mg/día de aspirina para ambos procedimientos y en el de Ortved et al. (26) 162 mg/día para las identificadas mediante el algoritmo de la FMF y 81 mg/día en la práctica habitual.

La perspectiva del análisis económico realizado por Dubón-García AD et al. (59) fue la del pagador del sistema público de salud belga y la del de Ortved D et al. (26) la del sistema de salud de Canadá. El horizonte temporal para ambos análisis fue de un año, por lo que no fue necesario descontar ni los costes ni los beneficios.

Los resultados principales se presentaron como AVACs y casos de PE pretérmino prevenidos por año, en el estudio de Dubon-García AD et al. (59), y como casos de PE precoz (< 34 semanas de gestación) prevenidos por año en el de Ortved D et al (26).

Dado que la perspectiva adoptada por ambos estudios fue la del sistema de salud, solo se evaluaron costes directos sanitarios. Dubon-García AD et al. (59) computaron los costes de cribado (consulta ginecológica, IPAUt, PIGF), de la aspirina, del tratamiento hipertensivo, del parto (vaginal, cesárea), de la hospitalización previa al parto, de los cuidados neonatales en la UCIN y de la muerte fetal y neonatal; y Orved D et al. (26) los de cribado (cribado del primer trimestre, IPAUt, PIGF), de la aspirina, del parto (vaginal, cesárea) y del manejo de la PE precoz y tardía. El cálculo de los costes se realizó con base en datos obtenidos de fuentes de información nacionales belgas (Federal Public Services, Technische Cell database, Instituto Nacional de Seguros de Salud e Invalidez, Directorio de medicamentos recomendados y Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Francaise de Belgique) y canadienses (Canadian Institute for Health Information, Institute for Health Research Alberta, Alberta Health Services data y Rexall Pharmacy Canada). Los costes fueron valorados en euros de 2019 en el estudio de Dubon-García AD et al (59) y en dólares canadienses (C\$) de 2016 en el de Orved D et al. (26).

Para evaluar la incertidumbre causada por los parámetros implicados en el cálculo de los análisis coste efectividad, se realizaron análisis de sensibilidad univariantes y probabilísticos. Dubon-García AD et al. (59) llevaron a cabo análisis de sensibilidad univariantes en los que modificaron el valor base de los parámetros utilizados para el cálculo de la efectividad y costes, y las tasas de prescripción de aspirina en SOC y en cribado FMF. El valor base de los parámetros se modificó un $\pm 20\%$, la tasa de prescripción de aspirina en SOC entre un 10-90% (siendo la tasa de predicción de aspirina en cribado FMF del 90%), y la tasa de predicción de aspirina en cribado FMF entre un 50-90% (siendo la tasa de predicción de aspirina en SOC del 50%) y entre un 10-90% (siendo la tasa de predicción de aspirina en SOC del 10%). Además, realizó un análisis de sensibilidad probabilístico en el que el modelo se replicó 10.000 veces, permitiendo una variación simultánea de los valores de todos los parámetros para estimar el impacto de la incertidumbre general del modelo en los resultados estimados del análisis coste-efectividad. Orved D et al (26) realizaron un análisis de sensibilidad univariante en el que modificaron la tasa de aceptación de aspirina para SOC entre un 50-90% (siendo la tasa de aceptación de aspirina en cribado FMF del 90%), la tasa de aceptación de aspirina para cribado FMF entre un 10-50% (siendo la tasa de aceptación de aspirina en SOC del 10%), la tasa de aceptación del cribado del primer trimestre entre un 25-50% y el coste de la PE precoz entre 7.000-20.000 €.

El resumen de las características principales de los estudios de EE incluidos en el análisis queda reflejado en la tabla 10.

Tabla 10. Características principales de los estudios de EE

Autor, año y lugar	Tipo de estudio	Objetivo	Pregunta de investigación	Fuentes de información	Método
Dubon-García AD et al., 2021. Bélgica (69)	Análisis coste-efectividad.	Evaluar el coste-efectividad del algoritmo de detección en el 1 ^{er} trimestre de la FMF, junto con el tratamiento con aspirina en dosis bajas para pacientes de alto riesgo, en mujeres embarazadas nulíparas en Bélgica.	<p>Población: Mujeres embarazadas nulíparas.</p> <p>Intervención: Algoritmo de la FMF para el cribado de PE: factores maternos, TAM, PAPP-A, PIGF, IPALT y 150 mg/día aspirina en mujeres de alto riesgo de PE.</p> <p>Comparador: SOC basado en factores maternos y 150 mg/día aspirina en mujeres de alto riesgo de PE.</p> <p>Beneficios: AVAC y casos de PE pretérmino prevenidos por año.</p> <p>Costes Costes directos de atención médica: del cribado, de la aspirina, del tratamiento hipertensivo, del parto (vaginal o cesárea), hospitalización previa al parto, UCIN, muerte fetal y neonatal.</p>	<p>Efectividad: Federal Public Service Health, literatura y opinión de expertos.</p> <p>Costes: Literatura, Federal Public Service Health, Technische Cell database, Instituto Nacional de Seguros de Salud e Invalidez, Directorio de medicamentos recomendados y Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Francaise de Belgique.</p>	<p>Perspectiva del análisis: Pagador del sistema de salud público.</p> <p>Horizonte temporal: 1 año.</p> <p>Moneda y año: Euros de 2019.</p> <p>Ajuste temporal: No aplicable.</p> <p>Modelización: Árbol de decisión.</p> <p>Análisis de Sensibilidad: Determinístico univariante: variación del valor base de las variables utilizadas en el cálculo en un $\pm 20\%$ y la tasa de prescripción de aspirina en SOC y cribado FMF, y probabilístico.</p>

.../...

.../...

Autor, año y lugar	Tipo de estudio	Objetivo	Pregunta de investigación	Fuentes de información	Método
Ortved D et al., 2019, Canadá (26)	Análisis coste-efectividad.	Evaluar el coste-efectividad de un programa de cribado en el 1 ^{er} trimestre, basado en el algoritmo de la FMF, junto con el uso temprano (11-13 semanas de gestación) de bajas dosis de aspirina en mujeres identificadas de alto riesgo de desarrollar PE precoz, en comparación con la práctica habitual.	<p>Población: Mujeres embarazadas.</p> <p>Intervención: Modelo de cribado de 1^{er} trimestre basado en el algoritmo de la FMF para la identificación de mujeres en alto riesgo de PE precoz. El modelo agrega marcadores biofísicos (TAM), bioquímicos (PAPP-A, PIGF) e IPAU, junto con factores maternos. Esto se combina con el inicio temprano (11-13 semana de gestación) de dosis bajas de aspirina (162 mg/día en mujeres identificadas de alto riesgo de PE.</p> <p>Comparador: Las mujeres son cribadas en su primera visita obstétrica e identificadas como de alto riesgo de PE con base en solo factores clínicos. A las mujeres en mayor riesgo de PE (presencia de uno o más factores de riesgo) se prescribe 81 mg/día aspirina.</p> <p>Beneficios: Casos de PE precoz (< 34 semanas de gestación) prevenidos por año.</p> <p>Costes: Cribado prenatal (cribado del 1^{er} trimestre, IPAU, PIGF), parto (cesárea, parto vaginal), aspirina (81 mg/día y 162 mg/día entre las semanas 12-40), del manejo de la PE precoz y de la PE tardía.</p>	<p>Efectividad: Literatura, bases de datos públicas y opinión de expertos.</p> <p>Costes: Canadian Institute for Health Information, Institute for Health Research Alberta, Alberta Health Services data y Rexall Pharmacy Canada.</p>	<p>Perspectiva del análisis: Sistema de Salud de Canadá.</p> <p>Horizonte temporal: 1 año.</p> <p>Moneda y año: C\$ del 2016.</p> <p>Ajuste temporal: No aplicable.</p> <p>Modelización: Árbol de decisión.</p> <p>Análisis de Sensibilidad: Determinístico univariante: variación de la tasa de aceptación de aspirina en SOC y cribado FMF.</p>

II.3.3.2.2. Calidad de la evidencia de los estudios incluidos

En la tabla 11 queda reflejada la calidad de la evidencia de los dos estudios de EE incluidos en el informe (26, 59), analizada mediante la herramienta de FLC 3.0 (29). Los dos fueron calificados con calidad alta-media.

Analizando los diferentes dominios de las FLC, se encontraron deficiencias en los dominios conflicto de intereses y validez externa. En uno de los estudios (26) no se declaró si hubo o no conflicto de intereses y en el otro (59) sí se hizo. En éste, parte de los autores tenían o tuvieron relación laboral con la compañía financiadora del informe, Roche Diagnostic, o recibieron aportaciones de esta. No declarar si hubo o no conflicto de intereses o declarar que sí los hubo, indicó una posible alarma de que se pudiera inducir a sesgo al investigador.

En lo referente a la validez externa de los resultados de los estudios analizados, en uno (26) se consideró que no fueron del todo generalizables al contexto analizado en esta revisión, SNS español. Las limitaciones metodológicas señaladas, las fuentes locales de datos utilizadas para la obtención de los costes y efectividad, y las asunciones realizadas para la construcción de los modelos de decisión, ocasionaron que los resultados obtenidos en los estudios no fuesen del todo extrapolables al contexto de interés.

Tabla 11. **Valoración de la calidad**

Ref	Pregunta	Métodos	Resultados	Conclusiones	Conflicto de intereses	Validez externa	Calidad del estudio
Dubon-García AD et al., 2021 (59).	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta-media
Ortved D et al., 2019 (26).	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Parcialmente	Alta-media

II.3.3.2.3. Descripción y análisis de los resultados

Los resultados de los dos estudios económicos evaluados (26, 59) mostraron que, para las poblaciones analizadas en ellos, el cribado de PE en el primer trimestre basado en el algoritmo combinado de la FMF para la detección de PE pretérmino junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres identificadas de alto riesgo fue más barato y efectivo que el SOC, es decir fue la alternativa dominante.

Dubon-García AD et al. (59) obtuvieron como resultado que, para una población anual de 51.309 mujeres embarazadas nulíparas en Bélgica, el cribado de PE en el primer trimestre basado en el algoritmo combinado de la FMF seguido de aspirina a una dosis de 150 mg/día en mujeres de alto riesgo estimó 479 casos de PE pretérmino y 1,8521 AVAC por año, y SOC 816 casos de PE pretérmino y 1,8518 AVAC por año, es decir, con el algoritmo combinado de la FMF más aspirina a una dosis de 150 mg/día se previnieron 337 de PE pretérmino y se ganaron 0,0003 AVAC por año en comparación con el SOC. El coste estimado fue igual a 4.417,61 € por paciente para el cribado de PE con el algoritmo de la FMF seguido de aspirina en mujeres de alto riesgo y de 4.446,28 € por paciente para el SOC, es decir, el cribado mediante el algoritmo de la FMF más aspirina ocasionó un ahorro de 28,67 € por paciente frente al SOC.

En el análisis de Ortved D et al. (26) el resultado fue similar al anterior. Para una población teórica de 387.516 nacimientos por año en Canadá, el cribado de PE en el primer trimestre basado en el algoritmo combinado de la FMF seguido de bajas dosis de aspirina en mujeres de alto riesgo estimó 705 casos de PE precoz con un coste asociado de 9.523.486 C\$ por año, mientras que el número de casos de PE precoz estimado por el SOC fue de 816 y su coste asociado de 23.910.467 C\$ por año. El algoritmo combinado de la FMF más bajas dosis de aspirina previno 1.096 casos de PE precoz y ocasionó un ahorro de 14.386.486 C\$ por año frente al SOC.

Los resultados de los análisis de sensibilidad realizados en los dos estudios (26, 59) para analizar la incertidumbre causada por las variables implicadas en el cálculo coste-efectividad, indicaron que los resultados base obtenidos no se vieron sustancialmente modificados por los mismos, los resultados de efectividad, número de casos prevenidos de PE y AVAC, no cambiaron de signo, al igual que la mayoría de los resultados de coste.

El análisis de sensibilidad univariante llevado a cabo por Dubon-García AD et al (59) señaló que las variables que más pudieron influir en el RCEI fueron la duración de la estancia, la proporción de admisiones y el coste de hospitalización en la UCIN de los recién nacidos de pacientes con PE pretérmino. Los resultados del análisis de escenario realizados para analizar el efecto de la variación en la prescripción de la aspirina indicaron que cuando esta varió entre el 10-90 % para el SOC, permaneciendo en el 90 % para el cribado con FMF, los resultados de efectividad y de costes para el cribado con el algoritmo combinado de la FMF más aspirina fueron similares a los obtenidos para el caso base, mayor número de casos prevenidos de PE y de AVAC ganados y ahorro de costes. Cuando se analizaron variaciones en la tasa de prescripción del cribado con FMF entre el 50-90 % y entre el 10-90 %, per-

maneciendo la del SOC en el 50 % y 10 %, respectivamente, los resultados no fueron tan claros, sobre todo para tasas ≤ 50 %, en las que ya no se produjo ahorros en el coste, aunque para ellas se mantuvieron los resultados de efectividad. El análisis de sensibilidad probabilístico que realizaron obtuvo como resultado que para el 99,4 % de las simulaciones el cribado con FMF fue la opción dominante.

Los análisis de sensibilidad univariante realizados por Ortved D et al. (26), señalaron que tanto cuando la tasa de aceptación de la aspirina varió entre el 50-90 % en el SOC, permaneciendo en el 90 % en el cribado con FMF, como cuando varió entre el 10-50 % en el cribado con FMF, permaneciendo en el 10 % en el SOC, los resultados obtenidos para el caso base se mantuvieron, es decir el cribado con FMF fue dominante. Lo mismo sucedió cuando la tasa de aceptación del cribado del primer trimestre varió entre el 25-50 % y el coste de la PE precoz entre 7.000-20.000 C\$.

El resumen de los resultados principales de los estudios de EE incluidos en el análisis queda reflejado en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados principales de los estudios de EE

Autor, año y lugar	Efectividad	Coste	Efectividad incremental	Coste incremental	RCEI	Análisis de sensibilidad
Dubon-García AD et al., 2021. Bélgica (59)	<p>AVAC (n= 51.309 embarazos) SOC: 1,8518 <i>Cribado FMF</i>: 1,8521</p> <p>Casos de PE pretérmino año (n= 51.309 embarazos) SOC: 816 <i>Cribado FMF</i>: 479</p>	<p>Totales SOC: 4.446,28 €/paciente <i>Cribado FMF</i>: 4.417,61 €/paciente</p>	<p>AVAC 0,0003</p> <p>Casos de PE pretérmino año -337</p>	<p>-28,67 €/paciente</p>	<p>Cribado FMF dominante</p>	<p>Análisis univariante El RCEI sensible a la duración de la estancia en la UCIN para pacientes con PE pretérmino, la proporción de admisiones en la UCIN para PE pretérmino y al coste de hospitalización en la UCIN. Variación en la prescripción de la aspirina</p> <p>Escenario 1 SOC: Tasa prescripción aspirina entre 10%-90% <i>Cribado FMF</i>: Tasa prescripción aspirina 90%</p> <p>RCEI: Cribado FMF dominante para todos los casos</p> <p>Escenario 2 SOC: Tasa prescripción aspirina 50% <i>Cribado FMF</i>: Tasa prescripción aspirina entre 50%-90%</p> <p>RCEI: Cribado FMF dominante (tasa del 90 % o 70%) RCEI= 23.780 €/AVAC ganado (tasa del 50%)</p> <p>Escenario 3 SOC: Tasa prescripción aspirina 10% <i>Cribado FMF</i>: Tasa prescripción aspirina entre 10%-90%</p> <p>RCEI: Cribado FMF dominante (tasa del 90 % o 70%) RCEI= 2.177 €/AVAC ganado (tasa del 50%) RCEI= 149.679 €/AVAC ganado (tasa del 30%) RCEI= 968.052 €/AVAC ganado (tasa del 10%)</p> <p>Análisis probabilístico Cribado FMF dominante en el 99,4% de las simulaciones</p>

.../...

.../...

Autor, año y lugar	Efectividad	Coste	Efectividad incremental	Coste incremental	RCEI	Análisis de sensibilidad
Ortved D et al., 2019, Canadá	<p>Casos PE precoz nacidos (n=387.516 recién nacidos) SOC: 1.801 Cribado FMF: 705</p>	<p>Totales (n=387.516 recién nacidos) SOC: 23.910.467 C\$. Cribado FMF: 9.523.486 C\$.</p>	<p>Casos PE precoz -1.096</p>	<p>-14.386.486 C\$</p>	<p>RCEI FMF dominante</p>	<p>Análisis univariante: Variación en la aceptación de la aspirina</p> <p>Escenario 1 SOC: Tasa aceptación aspirina entre 50-90 % Cribado FMF: Tasa aceptación aspirina 90 % RCEI: Cribado FMF dominante para todos los casos</p> <p>Escenario 2 SOC: Tasa aceptación aspirina 10 % Cribado FMF: Tasa aceptación aspirina entre 10-50 % RCEI: Cribado FMF dominante para todos los casos</p> <p>Variación en la aceptación del cribado del 1er trimestre</p> <p>Variación en la aceptación del cribado entre 25-50 %</p> <p>RCEI: Cribado FMF dominante para todos los casos</p> <p>Variación en los costes de la PE precoz</p> <p>Coste= 7.000 C\$; Ahorro: -7.514.923 C\$ Coste= 20.000 C\$; Ahorro: -21.767.279 C\$</p>

II.4. Discusión

La evidencia recuperada para responder a la pregunta *¿cuál es la eficacia de los programas de cribado de PE basados en modelos de predicción para la detección de la PE precoz, pretérmino y a término en mujeres embarazadas?* indica que el rendimiento predictivo de los modelos de predicción multivariable no permite determinar con claridad su probable utilidad clínica debido a que no todos los modelos fueron validados externamente y para los que sí lo fueron, los resultados de discriminación y calibración no fueron concluyentes. Tal como indica Henderson et al. (4), como mínimo, los modelos predictivos deben validarse externamente y demostrar que tienen una discriminación y calibración aceptables antes de que puedan estar listos para la práctica clínica, además, de determinar su desempeño probable e impacto clínico.

En las RS incluidas en la revisión, independientemente de que los modelos predictivos de PE fuesen para el primer o segundo trimestre o para PE precoz, tardía o de cualquier inicio, solo el 15 % de los modelos de predicción validados externamente presentaron un valor de discriminación bueno ($> 0,8$), aunque este efecto predictivo pudo deberse al tamaño pequeño y a los pocos eventos de PE de las cohortes de validación empleadas en la validación externa. Para los modelos en los que se calculó la calibración, en el 63 % de los validados externamente su pendiente de calibración fue $\leq 0,7$, lo que mostró sobreajuste, y en el 92 % la calibración *in the large* fue > 0 o < 0 , lo que implicó la necesidad de recalibrar la intercepción de los modelos.

Entre los modelos multivariables validados externamente y con un valor predictivo bueno se observó que los que proporcionaron un valor de discriminación más alto ($> 0,9$), es decir, los que mejor calificaron a las enfermas como enfermas y a las exentas de enfermedad como sanas, fueron dos modelos del primer trimestre en los que se combinaron características clínicas maternas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos (45, 49). Estos además proporcionaron una tasa de detección para la PE precoz ≥ 80 %, notablemente superior a la tasa de detección del método tradicional empleado para la identificación de casos de alto riesgo de PE basado en características maternas e historia médica y obstétrica, igual al 40 % para una TFP del 10 % (33). Dado que estos dos modelos externamente validados son los que presentan un valor de discriminación y una tasa de detección más alta, parece razonable pensar que los modelos de predicción en los que se combinan características clínicas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos predicen mejor los casos de mujeres con alto riesgo de PE precoz.

Recientemente se han publicado dos estudios (60, 61) en los que se ha evaluado la efectividad clínica de la implementación de un programa de cri-

bado basado en el algoritmo de la FMF, en el que se combinan características clínicas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos, en un entorno de atención médica de rutina en Italia y RU. Los resultados obtenidos en estos estudios vienen a corroborar que dicho algoritmo es mejor que el método tradicional basado en factores, señalando su factibilidad y efectividad. Así, el estudio de Cordisco et al. (61) señaló una sensibilidad y especificidad para PE pretérmino del 40 % y del 93 % respectivamente (TFP 7 %), y una sensibilidad y especificidad para PE precoz del 75 % y del 93 % respectivamente (TFP del 7 %). Por su parte, Guy et al. (60) indicaron una sensibilidad para PE pretérmino del 55,6 % y una sensibilidad del 92%, señalando un valor de discriminación para PE pretérmino de 0,85. Wrigth et al. (62), en una respuesta al artículo publicado por Guy et al (60), valoraron de nuevo la tasa de detección para PE pretérmino de dicho estudio teniendo en cuenta el efecto de la aspirina a dosis de 150 mg/día sobre el rendimiento predictivo del cribado con el algoritmo de la FMF. Para una tasa de adherencia al tratamiento con aspirina igual al 99%, y asumiendo una reducción en el riesgo de PE pretérmino del 62% (20) se estimó una tasa de detección del 76 % en lugar del 55,6 %.

Para la pregunta *¿cuál es la eficacia de la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de la PE en mujeres embarazadas?* la evidencia recuperada señala que el uso de aspirina produce una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar PE cuando se compara con placebo o no tratamiento.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las RS incluidas, el uso de la aspirina se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar PE (del 15 % y del 18 %) en comparación con placebo. Además, el NNT para prevenir un caso de PE se estimó entre 51 y 74 para una incidencia de PE del 9 % y del 13 %, respectivamente. Estos resultados se mantuvieron invariables independientemente de si los datos utilizados para el MA fueron DPI o DA.

En las RS analizadas no se observó una diferencia clara en el efecto sobre el riesgo de desarrollar PE cuando la toma de aspirina se inició antes, en o después de la semana 16 de gestación o antes, en o después de la semana 20, ni cuando se utilizaron dosis de aspirina mayores, iguales o menores a 75 mg/día o mayores, iguales o menores a 100 mg/día, independientemente de si los datos utilizados para el MA fueron DPI o DA.

No obstante, hay algunos estudios (20, 63, 65) que señalan que comenzar con el tratamiento con aspirina antes de las 16 o 20 semanas de gestación y utilizar dosis ≥ 70 mg/día o 100 mg/día puede incrementar la reducción del riesgo de desarrollar PE.

Roberge et al (63) llevaron a cabo una RS con MA para estimar el impacto de las dosis de aspirina en la prevención de PE. En esta señalaron que el efecto beneficioso de la aspirina para la prevención de PE temprana y grave fue condicional a que el inicio del tratamiento se realizase ≤ 16 semana de gestación, momento en el que se completa la placentación. Estos resultados fueron criticados (64) porque en el MA se utilizaron DA que pudieron sobreestimar el tamaño del efecto de la aspirina cuando se comparó con MA realizados con datos de paciente individuales, por la inclusión de un pequeño número de estudios heterogéneos y por el hecho de que el grupo que recibió la aspirina antes de la semana 16 probablemente tuvo un mayor riesgo que el que la recibió después de la semana 16.

Por otro lado, Seidler et al (65) evaluaron la eficacia de la aspirina a diferentes dosis para la prevención de la PE para posteriormente comparar sus resultados con los del ensayo ASPRE (20). Para ello utilizaron un MA con datos de paciente individuales (66) en el que se incluyeron 22 ECA. Los resultados evaluados fueron PE (hipertensión con proteinuria de nueva aparición ≥ 20 semanas de gestación) y PE pretérmino. El estudio señaló que la PE se redujo un 26 % con dosis de aspirina > 81 mg/día, comparable con la reducción del 28 % obtenida en el ensayo ASPRE con dosis de 150 mg/día. Para PE pretérmino los resultados fueron en la misma línea, disminución del 25 % cuando las dosis fueron > 81 mg/día para los ECA que utilizaron datos de pacientes individuales y del 62 % en el ensayo ASPRE a dosis de 150 mg/día. Además, observaron que entre los ECA agrupados, la PE y la PE pretérmino disminuyeron con el aumento de las dosis de aspirina, pero con intervalos de confianza superpuestos. En estos ECA agrupados que usaron datos de pacientes individuales, la tasa más baja prevista de PE pretérmino (1,6 %) se observó con una dosis diaria de 100 mg, la misma tasa que en el ensayo ASPRE. Este análisis sugiere un efecto dosis-respuesta de la aspirina para la prevención de la PE y PE pretérmino hasta 150 mg diarios, pero con incertidumbre constante.

En el ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo ASPRE (20), llevado a cabo en mujeres con embarazos simples que fueron identificadas como de alto riesgo de PE pretérmino en el cribado de primer trimestre de acuerdo con el algoritmo de la FMF, la administración de aspirina en una dosis de 150 mg/día entre las semanas 11 y 14 de gestación hasta las 36 semanas de gestación se asoció con una incidencia significativamente menor de PE pretérmino frente a placebo (tasa de reducción de PE pretérmino del 62 %). Este efecto beneficioso de la aspirina, como era de esperar, se ligó claramente con una buena adherencia al tratamiento. Con un cumplimiento del 90 %, la magnitud del efecto de la aspirina fue aún mayor (tasa de reducción de PE pretérmino 76 %) y podría alcanzar el 90 % en mujeres sin hipertensión arterial crónica (67).

A pesar de que la aspirina es un agente efectivo para la reducción de la PE pretérmino, una proporción de mujeres de alto riesgo continúan desarrollándola. Un análisis secundario del ensayo ASPRE (68) buscó identificar los factores de riesgo entre las características maternas, antecedentes médicos y obstétricos, biomarcadores específicos de PE y grupos de riesgo estimado, determinados según el algoritmo de la FMF, que se asociaron con el desarrollo posterior de PE pretérmino con parto < 37 semanas a pesar de la profilaxis con aspirina. Los resultados de este análisis indicaron que las pacientes que requirieron un seguimiento más estrecho durante el embarazo a pesar de la profilaxis con aspirina fueron: aquellas con riesgo muy alto de PE pretérmino según el algoritmo de la FMF (riesgo estimado ≥ 1 en 50), en comparación con aquellas con un riesgo estimado de 1 en 51 a 1 en 100; aquellas con hipertensión crónica y aquellas con PIGF bajo ($< 0,712$ MoM). A estas mujeres se les debería informar del riesgo potencial de desarrollar PE a pesar del uso de aspirina y se les debería ofrecer un control más frecuente de la tensión arterial.

Aun siendo esto así, estas mujeres se podrían seguir beneficiando de la profilaxis con aspirina, en base a un enfoque que considera que la aspirina no previene, pero retrasa el desarrollo de la PE (69). En el marco de la hipótesis del retraso del inicio de la enfermedad relacionado con la aspirina, el efecto de la aspirina fue retrasar la edad gestacional al momento del parto con PE en aproximadamente 4,4 semanas, frente al parto a las 24 semanas en aquellas sin tratamiento con aspirina. El efecto disminuyó aproximadamente 0,23 semanas por cada semana de gestación, de modo que a las 40⁺⁰ semanas, el retraso estimado fue de 0,8 semanas. Estos hallazgos implicaron que el retraso relacionado con la aspirina en la edad gestacional al momento del parto fue mayor para la PE de inicio temprano que para la de inicio tardío. De acuerdo con todo esto, es muy probable que las mujeres con un riesgo muy alto de PE pretérmino se beneficien de la profilaxis con aspirina, pero que, incluso aunque la aparición de la enfermedad se retrase, el parto siga produciéndose antes de las 37 semanas de gestación.

Por último, la evidencia recuperada para responder a la pregunta *¿son coste-efectivos los programas de cribado basados en modelos de predicción junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE frente al práctica habitual?* muestra que, para las poblaciones analizadas en los estudios de EE incluidos en este informe, el cribado de PE del primer trimestre en mujeres embarazadas basado en el algoritmo combinado de la FMF para la detección de PE junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres identificadas de alto riesgo de PE fue más efectivo, es decir, previno más casos de PE precoz o pretérmino al identificar con precisión a las pacientes que se benefician de recibir aspirina en dosis bajas,

y al mejorar la tasa de adherencia y aumentar la dosis de aspirina, y más barato al reducir los costes relacionados con el manejo clínico de la PE, en comparación con el procedimiento habitual.

Los análisis de sensibilidad univariante llevados a cabo en estas EE indicaron que el resultado señalado depende de la tasa de adherencia al tratamiento con aspirina por parte de las embarazadas identificadas como de alto riesgo de PE. Así, Dubon-García et al., señalaron que cuando la tasa de adhesión del procedimiento habitual varió entre el 10-90 %, permaneciendo en el 90 % para el cribado con FMF, los resultados de efectividad y de costes para el cribado con el algoritmo combinado de la FMF más aspirina fueron similares a los obtenidos para el caso base, mayor número de casos prevenidos de PE y ahorro de costes. Ahora bien, cuando la tasa de adhesión del cribado con FMF varió entre el 50-90 % o entre el 10-90 %, permaneciendo la del procedimiento habitual en el 50 % para el primero o en el 10 % para el segundo, los resultados no fueron tan claros, sobre todo para tasas de adhesión para el cribado con FMF ≤ 50 % en las que ya no se produjo ahorros en el coste, aunque si previnieron más casos de PE.

El bajo coste de la intervención con aspirina ha supuesto que hayan surgido estudios (25, 70, 71) de EE en los que se comparan modelos predictivos para el cribado de PE más tratamiento con aspirina a embarazadas de alto riesgo de PE frente a profilaxis con aspirina universal a todas las mujeres embarazadas. Estos estudios, realizados en los EE.UU. y el RU/Irlanda, sugieren que la profilaxis universal con aspirina puede ser un enfoque coste-efectivo para la prevención de la PE. Werner et al (25) indicaron que una política de suministrar aspirina a las mujeres consideradas de alto riesgo de PE de acuerdo con el enfoque de la USPSTF y una política de profilaxis universal condujeron a reducciones similares en la tasa de PE y ahorros de costes de alrededor de 370 millones de \$, aunque el procedimiento con aspirina universal fue el más coste-efectivo (RCEI= 8.174 \$/AVAC ganado). Ahora bien, con el enfoque de detección y tratamiento, al 76,5 % de las mujeres no se les recetó aspirina. Mone et al. (70) por su parte reportaron que, para una dosis diaria de aspirina de 75 mg, la aspirina universal fue la estrategia más coste-efectiva para la prevención de PE en mujeres nulíparas. La estrategia de aspirina universal produjo un ahorro de 14,9 millones de \$ y una ganancia en salud de 163 AVAC cuando se comparó frente a ninguna intervención, mientras que la detección mediante el algoritmo de la FMF y el tratamiento con aspirina a las mujeres de alto riesgo de PE ocasionó un ahorro de 3,1 millones de dólares y unas ganancias en salud de 108 AVAC frente a ninguna intervención. Finalmente, Mallapanti et al. (71) señalaron, con base en un análisis coste-efectividad en el que se evaluaron cuatro estrategias (sin uso de aspirina, uso de aspirina iniciado antes de las 16 semanas de edad gestacional guiado

por biomarcadores y ultrasonido, uso de aspirina iniciado antes de las 16 semanas de edad gestacional guiado por las recomendaciones del USPSTF, o aspirina universal iniciada antes de las 16 semanas de edad gestacional) para la prevención de la PE, que la administración de aspirina universal fue la estrategia dominante, es decir, se asoció con la prevención de la mayoría de los casos de PE y con los menores costes.

Ante la posibilidad de que la profilaxis universal con aspirina sea un enfoque coste-efectivo para la prevención de la PE, existe la preocupación de que la adherencia al tratamiento con aspirina se reduzca si es recetada sin realizar el cribado, especialmente dada su falta de eficacia en embarazos de bajo riesgo y su asociación con sangrado vaginal y hemorragia posparto, lo que invalida los supuestos de adherencia en los que se basan los modelos universales de aspirina. Además, muchas mujeres embarazadas preferirían evitar tomar medicamentos durante el embarazo, lo que afectaría negativamente el cumplimiento (59).

Por último, hay que tener en cuenta que ninguno de los estudios de coste-efectividad, tanto los seleccionados en nuestra RS como los comentados sobre la estrategia con tratamiento universal con aspirina, ha considerado las consecuencias a largo plazo de la PE para las mujeres y la morbilidad de por vida para los niños, dado que el horizonte temporal analizado en ellos ha sido a corto a plazo, generalmente igual a un año. Esto implica que no se hayan tenido en cuenta en el cálculo de costes ni el espectro completo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo para mujeres diagnosticadas de PE, ni las complicaciones relacionadas con la prematuridad (64).

Fortalezas y limitaciones

Este informe está basado en una estrategia de búsqueda sistemática estructurada y minuciosa, lo que ha permitido recuperar para las tres preguntas objeto de este la mejor evidencia posible, evidencia que representa el estado actual de la investigación sobre ellas. Además, gracias a la lectura crítica realizada sobre la evidencia, las RS y los estudios de EE seleccionados para el análisis son los que tienen la mayor calidad metodológica, alta o alta-moderada de acuerdo con la herramienta AMSTAR-2 y la FLC 3.0, presentando un riesgo de sesgo bajo, lo que ocasiona una mayor confiabilidad en los resultados de interés de nuestra revisión. Ahora bien, al estar la búsqueda limitada a los últimos 5 años (para la pregunta 1) y 10 años (para la pregunta 2 y 3) y a RS y estudios de EE en inglés y castellano, puede darse el caso de no haber recuperado otros que pudieran haber aportado más o distinta información a nuestra revisión.

Los hallazgos de este informe están comprometidos por las propias limitaciones de las RS y estudios de EE incluidos y por las limitaciones de los

estudios primarios incorporados en estos. Las RS que analizan los modelos de predicción para PE presentan una serie de limitaciones como son: que las cohortes utilizadas para la validación de los modelos son pequeñas y con pocos eventos de PE; que algunas de estas cohortes son utilizadas para informar varios modelos predictivos en múltiples combinaciones; que la fuente de los datos difiere a través de los grupos de datos, unos son recogidos prospectivamente con el fin de validar modelos predictivos de PE y otros son registros de datos de rutina; y que las poblaciones de mujeres difieren entre las cohortes de validación, poblaciones de regiones y países con diferente prevalencia de PE. La heterogeneidad observada en el desempeño de los modelos en los conjuntos de datos se puede explicar como consecuencia de lo señalado.

La principal limitación en las RS que responden a la pregunta sobre la eficacia de la aspirina en la prevención de la PE es la heterogeneidad observada en los estudios incluidos en estas, principalmente debida a las diferentes dosis de aspirina analizadas y al inicio del tratamiento con aspirina con respecto a la edad gestacional. En ellos se analizan distintas dosis de aspirina (entre 50 y 150 mg/día) y distintas edades gestacionales para el inicio del tratamiento (< 16 semanas frente a > 16 semanas, o < 20 semanas frente a > 20 semanas). Esto no ha permitido obtener resultados concluyentes para los análisis de subgrupo por dosis e inicio del tratamiento con aspirina. También se percibe heterogeneidad consecuencia del tipo de población analizada, la cual varía en función de la etnia, la paridad y la presencia o no de factores de riesgo de PE.

Con respecto a los estudios de EE, las limitaciones observadas están relacionadas con la no estimación del coste adicional que puede suponer la implementación de novo de un programa de cribado para PE, con el tipo de horizonte temporal analizado y con la fuente de donde se obtuvieron algunos datos necesarios para la realización de los modelos económicos. Por un lado, no se tuvieron en cuenta posibles gastos que podrían surgir al implementar el nuevo programa de cribado: gastos para informar del nuevo cribado a las pacientes, gastos de formación para la toma correcta de la TAM por el personal de enfermería, gastos de formación para una correcta realización del Doppler de las arterias uterinas por parte de los ecografistas, o gastos en educación sanitaria de las mujeres con riesgo alto de PE para mejorar la adherencia al tratamiento con aspirina. Ahora bien, dado que el cribado prenatal de anomalías cromosómicas del primer trimestre se oferta en todas las comunidades autónomas y en las dos ciudades autónomas, estas pueden beneficiarse de la infraestructura existente para la incorporación del cribado multifactorial de PE, reduciéndose la carga para sus sistemas sanitarios. Al no analizar un horizonte temporal a largo plazo, no se contabilizaron los costes asociados a las consecuencias a medio y largo plazo sobre la salud materna (enfermedad

cardiovascular) y de sus hijos (secuelas de la prematuridad) derivados de haber padecido una PE. Por último, la estimación de determinados parámetros y costes con base en opinión de expertos, sobre todo en un aspecto tan importante como el de la adherencia al tratamiento con aspirina, puede distorsionar los resultados obtenidos, sobreestimándolos o infravalorándolos.

II.5. Conclusiones

Según la literatura revisada, los modelos multivariable basados en características clínicas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos son los que presentan un mejor valor de discriminación, lo que les hace posibles candidatos a su elección para su utilización en programas de cribado de PE. Dado el escaso valor predictivo del método de predicción actual, basado en el análisis de las características clínicas, la utilización de un modelo de predicción multivariable de mujeres con alto riesgo de PE debería ser considerado.

La administración de aspirina reduce significativamente el riesgo de desarrollar PE frente a placebo o no tratamiento. Aunque no hay evidencia que señale con claridad cuál es la dosis más adecuada o cuándo hay que iniciar la profilaxis con aspirina, hay estudios que indican que el tratamiento con dosis de aspirina entre 100-150 mg/día iniciado antes de la semana 16 de gestación proporciona los mayores beneficios. Además, cabe indicar que los efectos adversos observados en su uso durante el embarazo son infrecuentes.

Los estudios de EE incluidos en la revisión indican que, para las poblaciones y sistemas de salud analizados en ellos, el cribado de PE en el primer trimestre en mujeres embarazadas basado en el algoritmo combinado de la FMF (características clínicas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos), seguido del tratamiento con bajas dosis de aspirina (150-162 mg/día) en mujeres identificadas por el cribado como de alto riesgo de PE, fue más efectivo, es decir, previno más casos de PE precoz o pretérmino, y más barato en comparación con el procedimiento habitual.

Previamente a considerar la implementación de un programa de cribado de PE del primer trimestre basado en modelos multivariables de predicción de PE junto con el tratamiento con aspirina en bajas dosis en embarazadas consideradas por el cribado de alto riesgo de PE, se deberá obtener evidencia sobre ciertas cuestiones que permitirán emitir un juicio más exacto para su puesta en marcha en los sistemas sanitarios de las diferentes comunidades y ciudades autónomas españolas. Así, consideramos que se deberá: 1) validar los modelos multivariables de predicción de PE con mejores resultados predictivos de acuerdo con la evidencia publicada en una gran cohorte poblacio-

nal de mujeres españolas, lo que permitirá evaluar con precisión la extrapolación de estos modelos a un sistema de salud como el español; 2) conocer el impacto de los modelos en la práctica clínica no solo evaluando su efecto sobre la predicción de la PE sino que también sobre la identificación de mujeres con síndrome de HELLP, eclampsia, etc.; 3) evaluar su aceptabilidad entre los profesionales de la salud y en mujeres embarazadas; 4) establecer el umbral de riesgo estimado de PE más adecuado para las decisiones de tratamiento; 5) evaluar la tasa de adherencia al tratamiento con aspirina entre las mujeres de alto riesgo de PE; 6) analizar el uso de recursos y costes que implicaría su implementación y 7) evaluar su coste-efectividad.

Además, también requerirá establecer en los sistemas sanitarios de las diferentes comunidades y ciudades autónomas españolas un registro adecuado de los resultados para su correcta evaluación, además de desarrollar y estandarizar una serie de criterios e indicadores de calidad. Esto permitiría conocer la prevalencia de PE, la efectividad de su puesta en marcha en resultados en salud, los valores predictivos del algoritmo empleado, el umbral de riesgo más efectivo, etc., de acuerdo con los parámetros de los sistemas de salud de las comunidades y ciudades autónomas españolas.

III. Análisis de costes

III.1. Pregunta de investigación

¿Qué gasto sanitario se prevé asociado a la realización de un cribado organizado de PE desarrollado de acuerdo con el algoritmo combinado propuesto por la FMF junto con tratamiento con aspirina a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, en mujeres identificadas de alto riesgo de PE en comparación con la práctica habitual?

III.2. Metodología

III.2.1. Población

La población objeto del cribado es de mujeres con embarazo con feto único que, entre las semanas gestacionales 11⁺⁰ y 13⁺⁶, aceptan participar en el cribado prenatal de cromosomopatías del primer trimestre y que presentan características demográficas similares a las de la población objeto del estudio PREVAL (72): mujeres embarazadas con una edad media de 33,9 años (8,4 % \geq 40 años), de raza blanca (97,6 %), nulíparas o con un parto sin PE previa (98 %) y sin historia familiar de PE (97,9 %).

Los datos poblacionales se obtienen, para el año 2021, de la estadística de nacimientos y partos publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (73). Para la realización del cálculo poblacional se estima que el número de mujeres embarazadas es igual al número de partos.

La población cribada se calcula a partir del número de partos únicos habidos en España en el año 2021, del número de mujeres que acuden al SNS para la realización del seguimiento de su embarazo, de las que acuden al SNS para el seguimiento de su embarazo pero que rechazan hacerse las pruebas del cribado y de las que, aun aceptando la realización del cribado en el SNS, lo suspenden por distintos motivos. Se asume que las mujeres que aceptan participar en el cribado de PE son las mismas que aceptan tomar parte en el cribado prenatal de cromosomopatías del primer trimestre.

De acuerdo con el INE, en el año 2021 el número de partos únicos, contabilizados en España fue de 327.259. Dado que el 82,2 % de las mujeres acuden al SNS para el seguimiento de su embarazo, según los datos de la Memoria de Salud Pública del Departamento de Salud Gobierno Vasco para

el periodo 2009-2021 (en elaboración), que el 0,01 % rechazan hacerse las pruebas del cribado, y que el 0,02% suspenden la realización del cribado, ambos datos extraídos del estudio de Bayón et al de 2019 (74), el número de mujeres embarazadas objeto del cribado de PE es de 268.926 (ver tabla 13).

Tabla 13. **Población objeto del análisis basado en los datos del INE para el año 2021**

	%	Número mujeres	Fuente
Partos		332.771	INE (73)
Partos únicos		327.259	INE (73)
Mujeres que acuden al SNS para seguimiento embarazo	82,2 %	269.007	Departamento de salud del Gobierno Vasco
Mujeres que rechazan el cribado	0,01 %	27	Bayón et al (74)
Mujeres que no continúan con el cribado	0,02 %	54	Bayón et al (74)
Población objeto del cribado de PE		268.926	

III.2.2. Intervención

En la primera visita a la matrona se ofrece a las embarazadas que no hayan superado la semana 13⁺⁶ de gestación la realización del cribado de cromosomopatías del primer trimestre y del cribado de PE. A aquellas que dan su consentimiento para la realización de ambos cribados se les registra sus características maternas e historia clínica: edad materna, peso, altura, índice de masa corporal, origen étnico, método de concepción, tabaquismo (número de cigarrillos), paridad (nulípara o múltipara), historia previa de DM, hipertensión crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, y detalles sobre embarazos previos si los hubiese (si ha presentado preeclampsia, fecha del parto y edad gestacional al parto). Entre la semana 11⁺⁰ y la 13⁺⁶ se les mide la TAM siguiendo la metodología específica para el cribado de PE señalada por Poon et al (75), se les extrae una muestra de sangre materna y se les solicita las pruebas bioquímicas gonadotropina coriónica humana β libre (β -hCG), PAPP-A y PIGF. Además, entre las semanas 11⁺⁰ y 13⁺⁶ de gestación, se les realiza la ecografía del primer trimestre para datar la edad gestacional de acuerdo con la LCC del feto, medir el grosor de la translucencia nucal fetal y determinar el IPAUt.

Los resultados obtenidos para las variables características maternas e historia clínica, TAM, IPAUt, PAPP-A y PIGF se registran en una calculadora de riesgo basada en el algoritmo de la FMF, disponible gratuitamente en

línea (<https://fetalmedicine.org/>), mediante la cual se evalúa el riesgo de PE en las embarazadas. A las mujeres identificadas como de alto riesgo de PE se les administra una profilaxis con aspirina a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 de gestación hasta la semana 36.

III.2.3. Comparador

El riesgo de PE en las embarazadas se evalúa de forma oportunista con base en las características maternas e historia clínica registrada.

III.2.4. Diagnóstico de PE

La PE se diagnostica en presencia de hipertensión (TAS de ≥ 140 mmHg y/o TAD de ≥ 90 mmHg en al menos dos mediciones separadas por cuatro horas, desarrollada después de la semana 20 de gestación en mujeres previamente normotensas) y al menos una de las siguientes: proteinuria (≥ 300 mg/24 h o cociente proteínas/creatinina ≥ 0.3 o $\geq 2+$ en la prueba con tira reactiva), afectación hepática (concentración sanguínea de transaminasas hasta el doble del nivel normal), insuficiencia renal (creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL o aumento del doble de la creatinina sérica en ausencia de enfermedad renal subyacente), trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$), complicaciones neurológicas o edema pulmonar.

III.2.5. Efectividad

El estudio se centra en la prevención de la PE pretérmino (< 37 semanas) debido al bajo rendimiento del cribado de PE para la detección de mujeres de riesgo alto de PE a término (≥ 37 semanas), que presenta una tasa de detección única del 43,1 % (76).

Para la intervención, la efectividad del cribado de PE, número de mujeres con PE pretérmino, se calcula en función de la tasa de incidencia, tasa de detección y tasa de prevención de la PE pretérmino. La tasa de incidencia de PE pretérmino se extrae del estudio PREVAL (72), el cual indica para una muestra de 5.868 mujeres embarazadas una incidencia de la PE pretérmino del 0,8 %. La tasa de detección del cribado de PE mediante el algoritmo de la FMF y la tasa de prevención de PE consecuencia de la profilaxis con bajas dosis de aspirina en mujeres detectadas de alto riesgo de PE se obtienen del estudio ASPRE (20, 76). En este estudio se señala para un punto de corte de

riesgo de 1:100 (TFP aproximada del 10 %), una tasa de detección de mujeres con alto riesgo de PE pretérmino del 76,7 %, y una tasa de prevención de PE pretérmino del 62 %. Esta tasa de prevención se constató en la muestra total de pacientes con alto riesgo de PE pretérmino incluida en el estudio, en la cual el 79,9 % de las pacientes tomó el 85 % o más de los comprimidos de aspirina prescritos, si bien cabe mencionar que en aquellas pacientes con una tasa de adherencia al tratamiento superior (≥ 90 % de los comprimidos), la tasa de prevención de PE pretérmino ascendió al 76 % (20). Se asume que el 100 % de los profesionales sanitarios prescriben 150 mg/día de aspirina a las embarazadas cribadas con riesgo alto de PE.

Adicionalmente, se calcula para el algoritmo de la FMF de cribado de PE el VPP, es decir, la probabilidad de que una mujer con resultado positivo en el algoritmo de cribado de la FMF tenga PE pretérmino, y el VPN, es decir, la probabilidad de que una mujer con resultado negativo en el algoritmo de cribado de la FMF no tenga PE pretérmino. El VPP (5,8 %) y el VPN (99,8 %) se determinan con base en la población cribada (268.926 mujeres embarazadas), el número de casos observados de PE pretérmino (2.151), TFP del algoritmo (10 %) y su tasa de detección (76,7 %). (ver tabla 14).

Tabla 14. **Evaluación de una prueba diagnóstica o de screening**

Análisis de tabla simple				
		Preeclampsia		
Algoritmo FMF		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	1.650	26.678	28.328
	Negativo	501	240.097	240.598
		2.151	266.775	268.926

Parámetro	Cálculo	IC al 95 %	Método
Sensibilidad	76,71 %	(74,88, 78,45)	Puntos de Wilson
Especificidad	90 %	(89,89, 90,11)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Positivo (VPP)	5,825 %	(5,558, 6,103)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Negativo (VPN)	99,79 %	(99,77, 99,81)	Puntos de Wilson
Precisión de Diagnóstico	89,89 %	(89,78, 90,01)	Puntos de Wilson
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva	7,671	(7,667-7,674)	
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa	0,2588	(0,2578-0,2598)	

Para el comparador, la población con PE pretérmino se estima de acuerdo con la tasa de incidencia de la PE pretérmino para España calculada en el estudio PREVAL, igual a 0,8 % (72).

Los datos de efectividad necesarios para el cálculo de la población con PE pretérmino para la intervención y comparador analizados quedan reflejados en la tabla 3.

Tabla 15. **Datos de efectividad**

		Fuente
Intervención		
Tasa de incidencia PE pretérmino	0,8 %	Cuenca et al (72)
Tasa de detección PE pretérmino	76,7 %	Rolnik et al (76)
Tasa de prevención PE pretérmino	62,0 %	Rolnik et al (20)
Comparador		
Tasa de incidencia PE pretérmino	0,8 %	Cuenca et al (72)

III.2.6. Costes

En este análisis se computan los costes directos sanitarios en los que incurre el SNS para la intervención y comparador evaluados: el coste del cribado de PE, el de la profilaxis con aspirina, los costes sanitarios maternos atribuidos a la PE y los costes de la estancia en la UCIN atribuidos al recién nacido prematuro. No se analizan los costes indirectos (cuidadores, pérdidas de producción, etc.) ni los costes intangibles (dolor, ansiedad, etc.). Tampoco se calculan los costes comunes a la intervención y al comparador: el coste de la primera visita a la matrona, el de la ecografía del primer trimestre, el de las pruebas bioquímicas (PAPP-A y β hCG), el de la recogida de las características e historia materna, etc, es decir, los costes correspondientes al cribado de cromosopatías del primer trimestre.

El coste del cribado de PE se calcula en función del coste de la TAM, de la IPAUt y del marcador bioquímico PIGF. El coste de la TAM (10,33 €) se computa a partir del coste de la primera consulta de enfermería en consultas externas de especialistas (31 €), de la duración media de esta consulta (15 minutos) y del tiempo estimado para la medición de la TAM (5 minutos). El coste de la consulta se obtiene del libro de tarifas para facturación de servicios

sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2023 (77) y la duración media de la consulta y el tiempo empleado para medir la TAM de opinión de expertos.

El coste de la IPAUt (32,55 €) se calcula con base en el precio de una ecografía Doppler obstétrica (217 €), del tiempo de realización de esta (20 minutos) y del tiempo estimado empleado en la medición de la IPAUt (3 minutos). El coste de la ecografía Doppler obstétrica se obtiene del libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2023 (77), el tiempo de realización de la ecografía Doppler obstétrica de la Guía de la exploración ecográfica del primer trimestre realizada por la SEGO (78) y el tiempo empleado en la medición de la IPAUt de la opinión de expertos.

El coste del PIGF se computa como el coste del kit de la prueba de la ratio sFlt-1/PIGF de Roche Elecsys (15,72 €, IVA incluido) más el coste de formación del personal del laboratorio (0,417 €), el coste del personal que procesa la prueba en el laboratorio (1,348 €) y el coste del personal que realiza el control de calidad de los dispositivos (3,821 €). El coste del kit de la prueba se obtiene del expediente de contratación número SCC PA 256/22 del Servicio de Salud de las Illes Balears abierto el objeto de suministrar reactivos y cesión de software y equipamiento para realizar las determinaciones analíticas para el cribado prenatal del primer, segundo trimestre y diagnóstico de PE, en los laboratorios ubicados en los centros sanitarios dependiente del Servei de Salut de las Illes Balears. El coste del resto de los parámetros se extrae de un estudio del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (79) realizado en 2021 para informar sobre las pruebas basadas en PIGF para ayudar a diagnosticar la sospecha de PE.

El coste de la profilaxis con aspirina se calcula en función del precio por dosis diaria definida para un comprimido de Tromalyt® de 150 mg (0,089 €), proporcionado por el Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME) de la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, y de la duración media de la toma de aspirina tras la evaluación del riesgo, 168 días (24 semanas).

Los costes sanitarios maternos atribuidos a la PE, que incluyen los resultados relacionados con el parto (es decir, en el momento del parto) y la frecuencia de resultados maternos adversos durante el embarazo (insuficiencia renal, convulsiones eclámpticas, trombocitopenia y hemorragia grave intra-parto y posparto), y los costes medios de estancia en la UCIN por embarazo asociado a PE cuando el bebé nace con menos de 37 semanas de gestación se obtienen del estudio realizado por la Ontario Health en 2022 (80).

Todos los costes obtenidos de la literatura se actualizan a euros de España de 2023, mediante el método descrito por Welte et al (81).

En la tabla 16 quedan recogidos los precios unitarios y los recursos consumidos para las estrategias analizadas.

Tabla 16. **Precios unitarios y recursos consumidos**

		Fuente
Cribado PE	64,19 €	
<i>TAM</i>	10,33 €	
1ª consulta de enfermería en consultas externas de especialistas	31 €	Tarifas Osakidetza (77)
Duración media consulta enfermería	15 min	Opinión expertos
Tiempo medición TAM	5 min	Opinión expertos
<i>IPAUt</i>	32,55 €	
Ecografía Doppler obstétrica	217 €	Tarifas Osakidetza (77)
Tiempo realización ecografía 1er trimestre	20 min.	SEGO
Tiempo realización IPAUt	3 min.	Opinión expertos
<i>PIGF (Elecsys sFlt-1/PIGF ratio test)</i>	21,31 €	
Kit prueba	15,72 €	Concurso público
Formación personal laboratorio	0,417 €	NICE (79)
Personal (proceso prueba en el laboratorio)	1,348 €	NICE (79)
Personal (control calidad dispositivos)	3,821 €	NICE (79)
Profilaxis aspirina:	14,95 €	
Comprimido aspirina 150 mg (Tromalyt®)	0,089 €	CEVIME
Duración media de la toma de aspirina	168 días	
Preeclampsia:	21.818,48 €	
Coste sanitario materno atribuido a la PE	9.437,70 €	Ontario Health (80)
Coste de la estancia en UCIN del recién nacido prematuro	12.380,78 €	Ontario Health (80)

III.2.7. Análisis

Se lleva a cabo un análisis para estimar el coste incremental asociado a la realización de del cribado organizado de PE desarrollado de acuerdo con el algoritmo combinado propuesto por la FMF junto con tratamiento con aspiri-

na a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, en mujeres identificadas de alto riesgo en comparación con la práctica habitual.

Debido al bajo rendimiento del cribado de PE para la detección de mujeres de riesgo alto de PE a término (≥ 37 semanas), el análisis de costes se centra en la PE pretérmino (< 37 semanas) y en su prevención mediante cribado.

El análisis se realiza desde la perspectiva del financiador del SNS y para un horizonte temporal a corto plazo, que va desde el comienzo del embarazo hasta el alta de la madre y del recién nacido. No se descuentan los costes debido al horizonte temporal adoptado.

Para la perspectiva y el horizonte temporal señalado se calculan los costes directos sanitarios y el número de casos de PE pretérmino asociados a las estrategias analizadas.

Dado que las variables utilizadas para la estimación de los casos de PE pretérmino y de los costes directos sanitarios pueden presentar incertidumbre, se realiza un análisis de sensibilidad univariante y un análisis de escenario. En el análisis de sensibilidad univariante, representado mediante un diagrama tornado, el valor de las variables tasa de incidencia, tasa de detección y tasa de prevención de la PE pretérmino, y de los costes de la TAM, IPAUt, PIGF, de la profilaxis con aspirina, del gasto sanitario materno atribuido a la PE y de la estancia en la UCIN del recién nacido prematuro se modifica un ± 20 % con respecto al valor base.

En el análisis de escenario se considera una estrategia de cribado basada en quitar del algoritmo de la FMF el marcador bioquímico PIGF. Así, para este análisis los biomarcadores empleados incluyen factores de riesgo materno, TAM, IPAUt y PAPP-A. Se explora este escenario, llamado escenario 1, porque obtener la combinación completa de biomarcadores utilizada en el algoritmo de la FMF puede suponer un problema para las instituciones sanitarias a la hora de implementarlo en la práctica clínica debido principalmente a posibles limitaciones en la disponibilidad de recursos. Además, los resultados de una prueba de PAPP-A en suero, que actualmente forma parte del cribado de aneuploidías en el primer trimestre, pueden utilizarse en el algoritmo de FMF en lugar de las pruebas de PIGF sin necesidad de recursos adicionales.

Para este escenario la efectividad del cribado de PE, número de mujeres con PE pretérmino, se calcula al igual que para el caso base en función de la tasa de incidencia, tasa de detección y tasa de prevención de la PE pretérmino. La tasa de incidencia y la tasa de prevención de PE pretérmino es la misma que en el caso base, 0,8 % y 62 %, mientras que la tasa de detección de PE pretérmino ahora pasa a ser del 66,5 % para una TFP aproximada del 10 %, dato extraído del estudio PREVAL realizado para España (82).

III.3. Resultados

III.3.1. Efectividad

Dada una incidencia de PE pretérmino para España igual al 0,8 %, para una población de 268.926 mujeres con embarazo de feto único, a las que se realiza el cribado prenatal de cromosopatías del primer trimestre en el SNS, el número de mujeres con PE pretérmino para el procedimiento habitual es de 2.151.

Para un número de mujeres cribadas de PE igual al número de mujeres embarazadas a las que se realiza el cribado del primer trimestre, 268.926, el algoritmo combinado de la FMF detecta 28.328 mujeres con riesgo alto de PE pretérmino, de las cuales 1.650 son verdaderos positivos, es decir, tendrían PE pretérmino en ausencia de tratamiento preventivo, y 26.678 son falsos positivos (FP). A todas ellas se les prescribe profilaxis con aspirina a dosis bajas de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo. De las 1.650 mujeres detectadas como positivas y que tendrían la enfermedad, la profilaxis con dosis bajas de aspirina previene 1.023 casos de PE pretérmino. Por lo tanto, para la intervención el número de mujeres con PE pretérmino es de 1.128, igual a 627 casos detectados como alto riesgo en las que el tratamiento preventivo no ha tenido efecto (1.650 mujeres de alto riesgo de PE pretérmino menos 1.023 mujeres prevenidas de PE pretérmino) más 501 casos de embarazos que van a desarrollar PE pretérmino que el cribado los ha clasificado como bajo riesgo (falsos negativos (FN)). (ver tabla 17).

Tabla 17. **Mujeres con PE pretérmino para los procedimientos a estudio**

	Intervención	Comparador
Mujeres detectadas de alto riesgo de PE pretérmino (verdaderos positivos (VP) más FP)	28.328	
Mujeres detectadas de alto riesgo de PE pretérmino que tendrían PE pretérmino en ausencia de tratamiento preventivo (VP)	1.650	
Mujeres prevenidas de PE pretérmino	1.023	
Mujeres con PE pretérmino	1.128	2.151

III.3.2. Costes

Para la intervención, el coste del cribado de PE realizado en las 268.926 mujeres cribadas es de 17.261.284,24 €, el coste de la profilaxis con aspirina para las 28.328 mujeres detectadas con alto riesgo de PE pretérmino de 423.503,60 € y el coste de la PE para las 1.128 embarazadas con PE pretérmino y sus hijos de 24.611.245,44 €, igual a los costes sanitarios maternos atribuidos a la PE, 10.645.725,6 €, más los costes de la estancia en la UCIN atribuidos al recién nacido prematuro, 13.965.519,84 € (ver tabla 18)

Para el comparador, el coste de la PE para las 2.151 embarazadas con PE pretérmino y sus hijos es de 46.931.550,48 €, igual a los costes sanitarios maternos atribuidos a la PE, 20.300.492,7 €, más los costes de la estancia en la UCIN atribuidos al recién nacido prematuro, 26.631.057,78 € (ver tabla 18)

Tabla 18. **Costes procedimientos a estudio**

	Intervención (€ de 2023)	Comparador (€ de 2023)
Coste cribado de PE	17.261.284,24	
Coste profilaxis con aspirina	423.503,60	
Coste PE	24.611.245,44	46.931.550,48
Costes sanitarios maternos atribuidos a la PE	10.645.725,6	20.300.492,7
Costes de la estancia en la UCIN atribuidos al recién nacido prematuro	13.965.519,84	26.631.057,78
TOTAL	42.296.033,28	46.931.550,48

III.3.3. Análisis de costes

El resultado del análisis realizado indica que el coste incremental del cribado organizado de PE desarrollado de acuerdo con el algoritmo combinado propuesto por la FMF junto con tratamiento con aspirina a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, en mujeres identificadas de alto riesgo de PE pretérmino en comparación con el procedimiento habitual, es de -4.635.517,20 € (ver tabla 19).

Tabla 19. **Análisis de costes**

	(€ de 2023)
Coste intervención	42.296.033,28
Coste comparador	46.931.550,48
Coste incremental	-4.635.517,20

III.3.4. Análisis de sensibilidad

III.3.4.1. Análisis de sensibilidad univariante

Los resultados del análisis de sensibilidad univariante realizados se reflejan en la tabla 20 y en el gráfico 1, diagrama de tornado:

Tabla 20. **Análisis de sensibilidad univariante**

	Valor	Coste incremental
Tasa incidencia PE pretérmino	0,008	-4.635.517,20
Min	0,0064	-175.746,85
Max	0,0096	-9.095.287,56
Tasa detección PE pretérmino	0,767	-4.635.517,20
Min	0,6136	-176.389,70
Max	0,9204	-9.094.644,71
Tasa prevención PE pretérmino	0,62	-4.635.517,20
Min	0,496	-171.456,20
Max	0,744	-9.099.578,21
Coste TAM	10,33	-4.635.517,20
Min	8,264	-5.191.118,32
Max	12,396	-4.079.916,09
Coste IPAUt	32,55	-4.635.517,20
Min	26,04	-6.386.225,46
Max	39,06	-2.884.808,94

.../...

.../...

	Valor	Coste incremental
Coste PIGF	21,306	-4.635.517,20
Min	17,0448	-5.781.464,68
Max	25,5672	-3.489.569,73
Coste aspirina	14,95	-4.635.517,20
Min	11,96	-4.720.217,92
Max	17,94	-4.550.816,48
Coste sanitario materno atribuido a la PE	9.437,70	-4.635.517,20
Min	7.550,16	-2.704.563,78
Max	11.325,24	-6.566.470,62
Coste estancia UCIN recién nacido prematuro	12.380,78	-4.635.517,20
Min	9.904,62	-2.102.409,62
Max	14.856,94	-7.168.624,79

Diagrama de Tornado

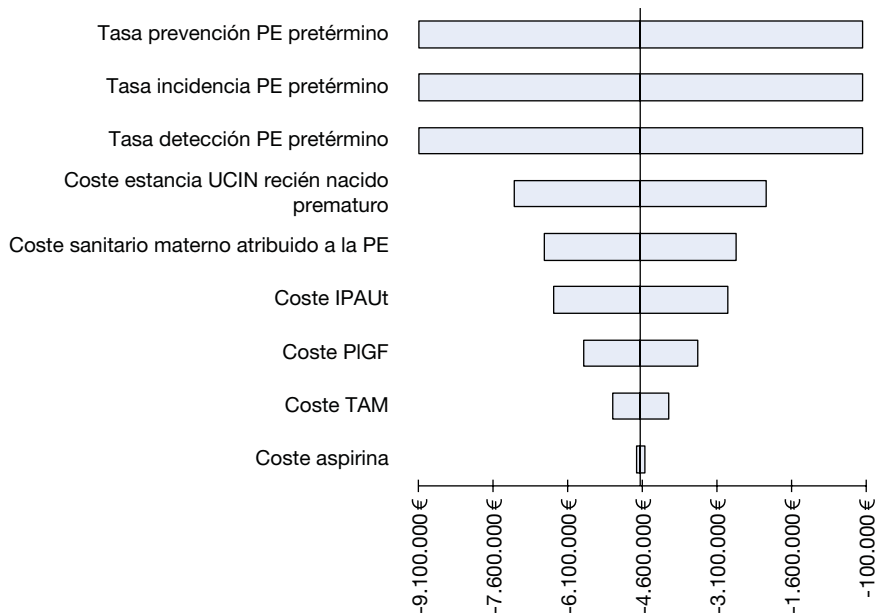


Gráfico 1. Diagrama de tornado

El análisis de sensibilidad univariante llevado a cabo indica que la tasa de prevención, de detección y de incidencia de la PE pretérmino son las variables que ocasionan mayor incertidumbre en el resultado del análisis de costes. Un aumento o disminución del $\pm 20\%$ en el valor base de estas variables genera un incremento o una disminución del 96 % en el coste incremental, el cual varía en un rango de entre -9.099.578 € y -171.456 € para cada una de ellas.

Con respecto a los costes, en el análisis de sensibilidad se observa que los que ocasionan una mayor incertidumbre son el coste sanitario materno atribuido a la PE y del coste de la estancia en UCIN atribuido al recién nacido prematuro. Una variación del $\pm 20\%$ en el valor base de ellos, produce una modificación de $\pm 55\%$ y de $\pm 42\%$, respectivamente, en el valor base del coste incremental calculado. Por último, una modificación en el coste base de la medición de la TAM, de la IPAUt y del PIGF en un $\pm 20\%$ causa una modificación del $\pm 12\%$, $\pm 38\%$, $\pm 25\%$, respectivamente, en el valor del coste incremental obtenido en el análisis.

III.3.4.2. Análisis de sensibilidad de escenario

Cuando se compara el escenario 1 (cribado multivariable sin PIGF) frente al escenario base (cribado multivariable con PIGF) de nuestro análisis se observa para la intervención que emplear para el cribado de PE un algoritmo en el que se incluyen factores maternos, así como los biomarcadores TAM, IPAUt y PAPP-A ocasiona un aumento del número de mujeres con PE pretérmino del 12 % (de 1.128 a 1.264), causado por una disminución en el número de mujeres detectadas con PE pretérmino y que tienen la enfermedad del 13 % (de 1.650 a 1.431) y por tanto de mujeres prevenidas del 13 % (de 1.023 a 887).

Por el contrario, cuando se comparan los costes obtenidos del escenario 1 frente al escenario base, se aprecia una disminución en el coste incremental del 60 % (de -4.635.517 € a -7.401.230 €) producido por la disminución ocasionada en el coste del cribado de PE para la intervención del 33 % (de 17.261.284 € a 11.531.547 €).

Los resultados del análisis de sensibilidad de escenario quedan reflejados en la tabla 21.

Tabla 21. **Análisis de sensibilidad de escenario**

	Intervención		Comparador
	Escenario 1	Escenario Base	
Efectividad			
Mujeres cribadas	268.926	268.926	
Mujeres detectadas de alto riesgo PE pretérmino (VP+FP)	28.108	28.328	
Mujeres con alto riesgo PE pretérmino (VP)	1.431	1.650	
Mujeres prevenidas de PE pretérmino	887	1.023	
Mujeres con PE pretérmino	1.264	1.128	2.151
Costes			
Coste cribado PE	11.531.546,88	17.261.284,24	
Coste aspirina	420.214,60	423.503,60	
Coste PE	27.578.558,72	24.611.245,44	46.931.550,48
Coste total	39.530.320,20	42.296.033,28	46.931.550,48
Coste incremental	-7.401.230,28	-4.635.517,20	

III.4. Discusion

En este estudio se evalúa el coste incremental asociado a la realización de un cribado organizado de PE desarrollado de acuerdo con el algoritmo combinado propuesto por la FMF junto con el tratamiento con aspirina a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, en mujeres identificadas de alto riesgo de PE pretérmino en comparación con la práctica habitual.

El análisis llevado a cabo obtiene como resultado un coste incremental igual a -4.635.517 €, es decir, el gasto sanitario del cribado organizado de PE más profilaxis con aspirina es 4.635.517 € menor que el ocasionado por el procedimiento habitual. Los resultados obtenidos muestran que el gasto ocasionado por el cribado de PE más profilaxis con aspirina para las embarazadas con alto riesgo de PE pretérmino (17.684.788 €) queda compensado por el gasto evitado al prevenir 1.023 casos de PE pretérmino. Esto se debe a que

cada caso de PE se asocia con un uso sustancial de recursos sanitarios maternos e infantiles. Así, en el análisis, la prevención de casos de PE ocasiona que el gasto sanitario materno atribuido a la PE y que el gasto de la estancia en UCIN atribuido al recién nacido prematuro sea un 47,5 % inferior para la intervención en comparación con el procedimiento habitual.

En la evaluación realizada se observa que, si se predice bien a las mujeres con riesgo alto de PE pretérmino y que si estas cumplen bien con la toma de la aspirina pautada, la tasa de prevención de PE pretérmino aumentará reduciéndose la tasa de incidencia de la PE. Un aumento de la tasa de prevención y de detección de la PE pretérmino, ocasiona una disminución del coste incremental del cribado de PE. Por el contrario, una disminución de la tasa de prevención ocasionada porque las mujeres no cumplen adecuadamente con la toma de aspirina pautada o una disminución de la tasa de detección consecuencia de no haberse medido correctamente los marcadores biofísicos (TAM e IPAUt) y bioquímicos (PIGF), implica un aumento del coste incremental calculado. En el estudio se ha visto que, aunque una disminución del 20 % en la tasa de detección o en la tasa de prevención de PE pretérmino ocasiona un aumento del coste incremental del 96 %, el coste del cribado de PE más profilaxis con aspirina sigue siendo inferior al de la práctica habitual (igual a -176.390 € y a -171.456 €, cuando la tasa de detección y de detección disminuyen un 20 % respectivamente).

En vista de esto, se considera importante que: 1) el personal facultativo prescriba al 100 % de las mujeres embarazadas detectadas de alto riesgo de PE pretérmino profilaxis con bajas dosis de aspirina, 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, y que el cumplimiento de dichas mujeres con el tratamiento pautado sea alto, preferentemente superior al 90 %, de acuerdo con lo que se indica en el estudio ASPRE (20) en el que para una tasa de adherencia a la profilaxis con aspirina ≥ 90 %, se obtiene una tasa de prevención del 76 %; y, 2) se midan correctamente los marcadores biofísicos (TAM e IPAUt) y bioquímicos (PIGF), dado que el algoritmo de cribado de PE de la FMF es sensible a estos. Una vez implantado el cribado de PE se estima necesario la monitorización de los factores señalados. Periódicamente habrá que realizar un control de la calidad del cribado mediante auditorías regulares de los resultados, reentrenamiento del equipo y recalibrado de las máquinas para corregir posibles desviaciones que se puedan dar en las mediciones de cualquiera de estos marcadores.

También se constata que cuanto mayor es el coste de la estancia en UCIN del recién nacido prematuro y el coste sanitario materno atribuido a la PE, mayor es la disminución del gasto sanitario del cribado de PE más profilaxis con aspirina en comparación con el procedimiento habitual. Es decir, el efecto del cribado de PE más tratamiento con aspirina en embarazadas con riesgo

alto de PE pretérmino será mayor para aquellos escenarios en los que la PE pretérmino se asocia con una mayor utilización de recursos sanitarios maternos y del recién nacido prematuro. Por ejemplo, para un coste de la estancia en UCIN del recién nacido prematuro igual a 14.857 € el coste incremental pasa a ser igual a -7.168.625 €.

Además, se observa que el coste del cribado PE depende principalmente del coste de la IPAUt y de la PIGF y en menor medida del coste de la TAM. En nuestro estudio el coste de la IPAUt y de la TAM se estimó en función del tiempo empleado en la realización de ambas, tiempo aportado por la opinión de expertos, mientras que el coste de la PIGF se obtuvo de un expediente de contratación pública realizado por el Servicio de Salud de las Illes Balears. Para el estudio, cualquier alteración en el precio de una de estas o en su conjunto que haga que el coste del cribado de PE supere los 82 € ocasionará que el coste del cribado de PE realizado de acuerdo con el algoritmo de la FMF más profilaxis con bajas dosis de aspirina en mujeres identificadas con riesgo de PE pretérmino sea superior al coste del procedimiento habitual. Se considera importante conocer con precisión el coste de las pruebas biofísicas y bioquímicas que forman parte del coste del cribado de PE.

Por otro lado, cuando se analiza el escenario 1 en el que el algoritmo de la FMF se basa en factores de riesgo materno, TAM, IPAUt y PAPP-A, se observa, en comparación con el escenario base, una disminución en el coste del cribado de PE del 33 % y un aumento en el número de mujeres con PE pretérmino y del coste de la PE del 12 %. Cuando el escenario 1 se compara frente al procedimiento habitual, se advierte que el número de mujeres con PE pretérmino es un 41 % menor (1.264 vs 2.151) y que el coste incremental sigue siendo menor (-7.401.230 €). En la guía de asistencia práctica de trastornos hipertensivos en la gestación de 2020 de la SEGO (1) se recomienda el cribado combinado (historia materna + TAM + IPAUt + (PIGF/PAPP-A)) como primera opción de cribado de PE en el primer trimestre e indican que el mejor marcador bioquímico es el PIGF, aunque la PAPP-A es útil si no se dispone de PIGF. Para algunas instituciones sanitarias la combinación completa de biomarcadores utilizada en el algoritmo de la FMF para el cribado de PE puede suponer un problema a la hora de implementarlo en la práctica clínica debido principalmente a posibles limitaciones en la disponibilidad de recursos. El análisis de escenario realizado refleja que, aunque el número de mujeres detectadas y el número de mujeres prevenidas con PE pretérmino es inferior al de la combinación completa de biomarcadores, el escenario 1 sigue siendo menos costoso que la estrategia habitual e incluso que el escenario base. Esto último es debido a que la disminución en el coste de PE causado por la exclusión de la prueba PIGF compensa ampliamente el aumento del coste ocasionado por el mayor número de mujeres con PE.

Por último, dado que el horizonte temporal para el análisis de costes realizado es a corto plazo, este no es capaz de recoger las consecuencias negativas a largo plazo de la PE para la madre y el recién nacido. Para la madre cabe mencionar como tales un mayor riesgo de padecer hipertensión arterial crónica, cardiopatía isquémica, enfermedad renal, tromboembolia y DM tipo 2, mientras que los riesgos asociados al nacimiento prematuro del neonato incluyen displasia broncopulmonar, parálisis cerebral y un mayor riesgo a largo plazo de DM tipo 2, obesidad y enfermedades cardiovasculares. La consideración de los costes de gestión de estas consecuencias a largo plazo en un análisis de costes con un horizonte temporal más amplio podría suponer que el cribado de la PE fuese menos costoso de lo señalado, siempre que la relación entre la PE y las consecuencias a largo plazo fuese causal.

III.4. Conclusiones

Para el caso base analizado el coste incremental del cribado organizado de PE desarrollado de acuerdo con el algoritmo combinado propuesto por la FMF junto con el tratamiento con aspirina a bajas dosis de 150 mg/día, iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 de embarazo, en mujeres identificadas de alto riesgo de PE pretérmino es menor en comparación con la práctica habitual.

El mayor número de casos de PE pretérmino prevenidos mediante el cribado organizado de PE junto con el tratamiento con aspirina ocasiona que su coste (17.495.476 €) se vea compensado por el menor uso de recursos sanitarios maternos y del recién nacido prematuro asociado a la PE.

El coste del cribado de PE está estrechamente ligado con la prescripción de profilaxis con aspirina a bajas dosis, con el número de mujeres detectadas de alto riesgo de PE pretérmino, con el cumplimiento preciso por parte de estas con la toma de aspirina pautada, con la medición correcta de los marcadores bioquímicos y biofísicos implicados en el cribado de PE y con el coste de éstos.

IV. Implicaciones éticas

La posibilidad de implementar el cribado de PE en la práctica clínica plantea inevitablemente cuestiones éticas, cuyas respuestas van más allá del alcance de la propia tecnología. Dado que pueden surgir situaciones en las que principios éticos como la beneficencia, la no maleficencia y el respeto a la autonomía a escala individual entren en conflicto con los objetivos de salud poblacionales, se considera importante analizar los posibles problemas éticos antes de implantar este nuevo cribado (83).

El objetivo de salud pública que motiva el cribado de PE es el de la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, para la mejora de la salud de las mujeres durante el embarazo (84). La identificación precoz de embarazadas con alto riesgo de desarrollar PE es importante porque estas pueden beneficiarse de una mayor vigilancia y de recibir intervenciones a tiempo y porque permite iniciar tratamientos preventivos que reduzcan su riesgo. Asimismo, previene complicaciones del recién nacido derivadas de la PE.

El objetivo de la atención prenatal contemporánea se basa en los principios morales de beneficencia y de autonomía (84). El principio de beneficencia implica la obligación del personal médico de mejorar la salud física y psicológica de la mujer embarazada al mantener una proporción favorable entre beneficio y daño, mientras que el principio de autonomía afirma la obligación de respetar las opciones de ésta en el contexto de la atención prenatal.

IV.1. Principio de beneficencia

Un programa de cribado para una enfermedad con prevalencia baja, como la PE, para demostrar su eficacia debe tener una alta tasa de detección y una baja TFP (83). El método de cribado más eficaz publicado para el cribado de la PE en el primer trimestre utiliza una combinación de factores maternos y marcadores bioquímicos y biofísicos para la identificación precoz de las mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar PE. El algoritmo de riesgo competitivo de la FMF utilizado en el estudio ASPRE (20) combina las características demográficas maternas e historia médica y obstétrica con marcadores biofísicos (TAM, IPAUt) y bioquímicos (PAPP-A, PIGF). Este algoritmo arroja una tasa de detección para PE y PE con parto antes de las semanas 37 y 34 de gestación del 40 %, 63 % y 76 %, respectivamente, para una TFP del 5 %, y del 54 %, 75 % y 88 %, respectivamente, para una TFP del 10 % (85).

La detección de la PE antes de la semana 37 de gestación, y en particular de los casos que se desarrollan antes de las 34 semanas de gestación, es particularmente valiosa debido a que se asocia a una mayor morbimortalidad tanto materna como fetal y neonatal (4). La identificación precoz de las mujeres embarazadas con alto riesgo de desarrollar PE es importante porque éstas pueden beneficiarse de una mayor vigilancia y de recibir intervenciones a tiempo si finalmente desarrollan la enfermedad, y porque la identificación de las gestantes con alto riesgo de PE permite iniciar tratamientos preventivos que reduzcan su riesgo (4). El enfoque actual para la prevención de la PE se centra en suministrar bajas dosis de aspirina diariamente a mujeres con alto riesgo de PE. El beneficio de la aspirina en la prevención de la PE queda reflejado en los resultados del estudio ASPRE (20). Según este ensayo clínico, el cribado combinado mediante factores maternos y biomarcadores realizado a las 11-13 semanas, seguido del tratamiento con aspirina en las mujeres identificadas como de alto riesgo, a dosis de 150 mg/día por la noche iniciada antes de la semana 16 de gestación hasta la semana 36, reduce el riesgo de PE con parto antes de las semanas 37 y 34 de gestación un 62 % y un 82 %, respectivamente, además de reducir los días de ingreso de los recién nacidos en la UCIN.

Las pruebas de cribado pueden ser perjudiciales si conducen a intervenciones diagnósticas innecesarias, conducen a un tratamiento innecesario de personas por lo demás sanas, suscitan ansiedad indebida a los pacientes y/o dan falsas garantías que pueden dar lugar a ausencia de tratamiento. Este daño es un resultado directo de la TFP y TFN asociada a la prueba (83). Un resultado FP proporcionado por el algoritmo de cribado de PE puede suponer un aumento del número de visitas prenatales y una profilaxis con aspirina innecesarias, pudiendo causar además una preocupación y ansiedad a las mujeres en relación con su propio estado de salud y el del feto. Un resultado de FN provocaría que las mujeres quedasen desatendidas durante el embarazo al tranquilizarlas falsamente.

El daño ocasionado por la profilaxis con aspirina generalmente está relacionado con riesgos potenciales de sangrado vaginal, hemorragia anteparto, intraparto y posparto, hematoma posparto y un pequeño aumento absoluto de hemorragia intracraneal neonatal, particularmente después del parto vaginal (6). En el estudio ASPRE (20) no se observa un aumento de los efectos adversos mencionados, en el grupo aspirina el 3,6 % de las participantes presentan sangrado vaginal, el 2 % sangrado nasal y el 0,9 % otro tipo de sangrado (hemorragias gingivales, hemorroidales o escleróticas y hematomas cutáneos). frente al 2,6 %, 3,3 % y 0,6% en el grupo placebo, respectivamente, siendo las diferencias observadas en ninguno de los casos estadísticamente significativas.

A la hora de analizar el impacto psicológico del cribado de primer trimestre de PE en las mujeres embarazadas, Nikcevic et al (85) sugieren que el ser etiquetadas como de alto riesgo de PE puede alterar la experiencia del embarazo e inducir estrés, preocupación y ansiedad, y que en las denominadas falsas positivas además se producirán visitas prenatales adicionales y profilaxis médica innecesaria. En el estudio que realizan dentro del ensayo ASPRE concluyen que, en general, las mujeres embarazadas tienen actitudes positivas hacia el cribado de PE, y que las experiencias durante el embarazo de aquellas identificadas como de alto riesgo tras el cribado de PE en el primer trimestre son comparables a las de aquellas identificadas como de bajo riesgo. Además, observan que las mujeres de alto riesgo informan de más cambios positivos en su comportamiento sanitario en comparación con las de bajo riesgo tras el resultado positivo de la prueba, aunque esto se ve moderado por los niveles de depresión. Aunque no se identifican efectos adversos del “estado de alto riesgo” para la ansiedad, la salud física y mental y la preocupación, se produce un aumento transitorio de los síntomas depresivos en el segundo trimestre del embarazo entre las mujeres de alto riesgo.

Si se comparan los efectos adversos analizados frente al beneficio ocasionado por el cribado de PE junto con la profilaxis con aspirina en las madres y recién nacidos, reducción de la PE, de partos prematuros, de niños pequeños para la edad gestacional y de la muerte fetal, la relación beneficio riesgo es favorable a la introducción del cribado de PE.

IV.2. Principio de autonomía

Dado que el cribado se ofrece a gestantes por lo demás sanas que no han buscado por sí mismas la atención médica debido a los síntomas, surge la necesidad de garantizar que éstas no se vean obligadas a participar en las pruebas. Para respetar la autonomía es esencial no coaccionar ni manipular la adhesión de las personas, de ahí que surja el consentimiento informado el cual es un requisito formal cuyo objetivo es garantizar que no han sido coaccionadas, y permite su participación en la toma de decisiones (83).

Jorgensen et al. en su estudio de 2012 (83) señalan que los requisitos del consentimiento informado en relación con el cribado de PE se deben considerar en función del principio de menor infracción para alcanzar los objetivos sanitarios basados en la población, y con el principio de respeto a la autonomía individual, beneficencia y no maleficencia. Se preguntan si es necesario exigir que las mujeres den su consentimiento informado antes de realizarse el cribado de PE o si hay razones para realizar el cribado de PE como un procedi-

miento de exclusión voluntaria y si esto vulnera la autonomía personal hasta el punto de compensar los beneficios que se obtienen por ello. En un estudio de 2014 Jorgensen et al. (84) indican que los requisitos del consentimiento difieren en función del tipo y el grado de riesgo asociado a una determinada intervención y/o tratamiento y que para garantizar que las pruebas redundan en interés de la gestante, los requisitos relativos al tipo y la profundidad de la información, así como el tipo de consentimiento informado, pueden variar en función de la probabilidad de promover la salud y prevenir enfermedades y de la probabilidad de causar daños asociados a la forma de asistencia sanitaria.

Dado que el riesgo de daño asociado al cribado de PE tal y como se ha analizado con anterioridad es bajo, mientras que el riesgo de desarrollar PE y/o no recibir la atención adecuada al principio del embarazo puede ser grave puede estar justificado ofrecer el cribado de PE como parte de la atención prenatal rutinaria, dando a las mujeres la posibilidad de optar o no a participar si las pruebas van en contra de su deseo. La aceptación o no del cribado debe quedar reflejado en la historia clínica.

V. Documento marco sobre cribado poblacional.

Memoria técnica

1. ¿Es la enfermedad a cribar un importante problema de salud?

Aproximadamente entre un 2 % y un 8 % de los embarazos se ven afectados por la PE, siendo esta la segunda causa principal de mortalidad materna en todo el mundo (4). En España se considera que afecta entre un 1 % y un 2 % de los embarazos (1). En EE. UU. la tasa de PE se incrementó del 3,4 % en 1980 al 3,8 % en 2010 y fue acompañada con un aumento en casos severos del 0,3 % en 1980 al 1,4 % en 2010 (4).

Globalmente, 76.000 mujeres y 500.000 niños/niñas mueren cada año por esta patología. Las complicaciones de la PE también contribuyen indirectamente a aproximadamente una de cada 10 muertes relacionadas con el embarazo atribuidas a anestesia, miocardiopatía o desprendimiento de placenta (4).

La morbilidad grave es mucho más común que la mortalidad. Se ha estimado que más de un tercio de las morbilidades obstétricas graves como el accidente cerebrovascular, el desprendimiento de retina y las complicaciones del síndrome HELLP, están relacionadas con la PE. La eclampsia ocurre entre un 1-2 % de los casos de PE, con complicaciones como daño cerebral, neumonía por aspiración, edema agudo de pulmón, desprendimiento de placenta, coagulopatía intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, parada cardiopulmonar y coma. En EE. UU. la prevalencia de hospitalizaciones por PE grave aumentó del 9,4 % al 12,4 % por 1.000 partos entre 1998 y 2006 (4).

La PE también incrementa los riesgos para el feto y el recién nacido: retraso del crecimiento intrauterino, feto pequeño para la edad gestacional, parto prematuro, oligohidramnios, desprendimiento de placenta, puntuación de Apgar baja, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, muerte fetal y muerte neonatal. Debido a que el tratamiento para la PE es el parto, esta es una de las causas principales de parto prematuro iatrogénico y de bajo peso al nacimiento. Se ha estimado que la PE es la indicación causante del 6 % de los partos prematuros y del 19 % de los partos prematuros médicamente indicados (4).

Además, se ha observado que las intervenciones obstétricas son más comunes en embarazos complicados con PE. Esto puede suponer inducción del trabajo de parto (prematuro o a término), tratamiento con sulfato de magnesio intravenoso y cesáreas programadas o de emergencia (4).

Un estudio realizado en 2012 en EE. UU. (5) cuyo objetivo fue estimar los costes epidemiológicos y de atención médica de la PE tanto para las madres como para los recién nacidos señaló que el coste total de la PE para el sistema de salud de EE. UU. fue de 1.030 millones de dólares para las madres y de 1.150 millones de dólares para los recién nacidos. Los costes fueron considerablemente mayores para los recién nacidos con una edad gestacional más baja: los costes de la PE por nacimiento oscilaron entre 150.000 dólares para los nacidos a las 26 semanas y 1.311 dólares para los nacidos a las 36 semanas de gestación.

.../...

.../...

2.a ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?

La PE se diagnostica en presencia de hipertensión gestacional, entendida como tensión arterial sistólica de ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica de ≥ 90 mmHg en al menos dos ocasiones medidas con cuatro horas de diferencia que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas, acompañada por ≥ 1 de las siguientes condiciones de nueva aparición en o después de las 20 semanas de gestación:

1. Proteinuria (≥ 30 mg/mol de relación proteína:creatinina; ≥ 300 mg/24 horas; o ≥ 2 + tira reactiva);
2. Otra disfunción orgánica materna, que incluye: lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 μ mol/L; 1 mg/dL); compromiso hepático (transaminasas elevadas, alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa > 40 UI/L) con o sin dolor en el cuadrante superior derecho o dolor abdominal epigástrico; complicaciones neurológicas (eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, dolores de cabeza intensos y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (trombocitopenia-recuento de plaquetas $< 150.000/\mu$ L, coagulación intravascular diseminada, hemólisis); o
3. Disfunción uteroplacentaria (como crecimiento intrauterino restringido, Doppler de la arteria umbilical alterado o muerte fetal intrauterina).

Aunque la PE está normalmente acompañada por proteinuria de nuevo comienzo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2) señala que la presencia de proteinuria no es requerida para el diagnóstico, siendo suficiente para este la existencia de la tensión arterial elevada junto con otros signos y síntomas: tensión arterial muy alta, trombocitopenia, insuficiencia renal, alteración de la función hepática, edema agudo de pulmón y síntomas cerebrales o visuales.

¿Son los criterios independientes de la prueba de cribado?

Sí.

¿Permiten una clasificación dicotómica de enfermedad/ausencia de enfermedad?

Sí.

2.b ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?

La PE es generalmente entendida como una condición inmunológica e inflamatoria que involucra el proceso de placentación, pero las causas subyacentes, los factores desencadenantes y las afecciones no se conocen por completo (4).

Aunque una comprensión completa de la patogenia de la PE sigue sin estar clara, la teoría actual sugiere un proceso de dos etapas. La primera etapa es causada por una invasión superficial del trofoblasto que resulta en una remodelación inadecuada de las arterias espirales. Se supone que esto conduce a la segunda etapa, que involucra la respuesta materna a la disfunción endotelial y el desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, lo que da como resultado las características clínicas del trastorno. En la enfermedad de aparición tardía la placentación suele ser normal, sin embargo, las demandas fetoplacentarias exceden el suministro, lo que da como resultado una respuesta placentaria que desencadena el fenotipo clínico. Si bien la placenta ciertamente juega un papel esencial en el desarrollo de la PE, existe una creciente evidencia de que el sistema cardiovascular materno puede tener una contribución significativa al trastorno (3).

¿Se conoce la probabilidad de los diferentes tipos de expresión clínica o fenotípica de la enfermedad?

Aproximadamente el 90 % de los casos de PE se presentan en el período prematuro tardío (≥ 34 a < 37 semanas), en el período de término (≥ 37 a < 42 semanas) o en el posparto (≥ 42 semanas). El 10 % restante de los casos tiene una presentación temprana (< 34 semanas) (86).

.../...

.../...

3. ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80 % de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?

Sí, desde el inicio del embarazo hasta la semana 20 de gestación.

¿Existe un marcador o factor de riesgo detectable en el periodo de latencia?

En la tabla quedan reflejados los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de PE. En la actualidad se consideran mujeres de alto riesgo para desarrollar PE las que tienen al menos un factor de los considerados de riesgo elevado o dos o más factores de riesgo moderado (1).

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.	Índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m ² .
Diabetes mellitus (DM).	Historia familiar de PE.
Hipertensión arterial crónica.	Gestación múltiple

¿La relación entre el marcador de riesgo y la enfermedad es directa y causal?

Sí.

4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas y en qué grado?

En los últimos años, se ha estudiado el efecto de diversos fármacos o bioelementos en la reducción del riesgo de PE, siendo la profilaxis con aspirina (ácido acetil salicílico (AAS)) la que muestra una mayor evidencia. El enfoque actual para la prevención de la PE se centra en suministrar bajas dosis de aspirina diariamente a mujeres con alto riesgo de PE. El mecanismo de acción por el cual la aspirina parece reducir el desarrollo de PE es la inhibición de la biosíntesis del tromboxano A₂ placentario, con efectos mínimos sobre los niveles de prostaciclina vascular (3).

El potencial beneficio de la aspirina en la prevención de la PE queda reflejado en los resultados del estudio ASPRE (20). Según este ensayo clínico, el cribado combinado mediante factores maternos y biomarcadores realizado a las 11-13 semanas, seguido del tratamiento con aspirina en las mujeres identificadas como de alto riesgo, a dosis de 150 mg/día por la noche iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36, reduce el riesgo de desarrollar PE pretérmino en un 62 %, además de reducir los días de ingreso de los recién nacidos en la UCIN, sin hallarse una reducción de la incidencia significativa en el riesgo de PE a término.

Las medidas de prevención primaria, que son coste-efectivas ¿están implantadas y evaluadas?

La prevención con aspirina ha sido profusamente evaluada. Como ejemplo de dicha evaluación cabe señalar dos revisiones sistemáticas de buena calidad, la de Henderson et al. (22) y la de Duley et al. (57), aunque no está implantada.

La prevención primaria con aspirina se implantará junto con el programa de cribado.

.../...

.../...

5.- ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?
<p>En la actualidad, se aboga por un cribado combinado realizado al inicio de la gestación en el que, mediante algoritmos específicos, se ponderen distintos factores: características demográficas maternas, historia médica y obstétrica, marcadores biofísicos, como la tensión arterial media o el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, así como marcadores bioquímicos, como la proteína plasmática A asociada al embarazo o el factor de crecimiento placentario.</p> <p>La utilización de cualquiera de los modelos, desde los más sencillos a los más sofisticados, dependerá de las condiciones asistenciales de cada centro, variando la tasa de detección y la tasa de falsos positivos en función del modelo seleccionado (1).</p>
<i>¿Existen estudios de calidad sobre su seguridad?</i>
Entre los estudios publicados cabe señalar por su buena calidad los realizados por Allotey <i>et al.</i> (30), Townsed <i>et al.</i> (27) y Henderson <i>et al.</i> (4).
<i>¿Están contempladas las medidas para minimizar los riesgos dentro del plan de calidad del programa?</i>
Sí.
6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?
De acuerdo con la literatura revisada, los modelos del primer trimestre para la predicción de la PE precoz que combinan características maternas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos son los más válidos, fiables y eficientes (45,49). Para estos modelos el valor de discriminación proporcionado por el área bajo la curva ROC es $> 0,9$, la tasa de detección para la PE precoz es $\geq 80 \%$, el valor predictivo negativo es $\geq 99,8 \%$ y el valor predictivo positivo $\geq 6,8 \%$. Esta tasa de detección superior al 80 % es notablemente superior a la tasa de detección del 40 % del método tradicional empleado para la identificación de casos de alto riesgo de PE basado en características maternas e historia médica y obstétrica (33). Dos estudios recientes (60,61), en los que se evalúa la efectividad clínica de la implementación de un programa de cribado basado en el algoritmo de la Fetal Medicine Foundation, en el que se combinan características maternas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos, en un entorno de atención médica de rutina, señalan para la detección de la PE pretérmino una sensibilidad y especificidad del 40 % y del 93 % (tasa de falsos positivos igual al 7 %) (61) y del 55,6 % y del 92 % (60). Para la PE precoz la sensibilidad y especificidad es del 75 % y del 93 % (tasa de falsos positivos igual al 7 %) (61).
7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudio piloto)?
<p>No se han realizado estudios piloto sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado.</p> <p>En el análisis de costes realizado en el informe, se asume que la mayoría del 82,2 % de las mujeres que acuden al Sistema Nacional de Salud para el seguimiento de su embarazo, según los datos de la Memoria de Salud Pública del Departamento de Salud Gobierno Vasco para el período 2009-2021 (en elaboración), aceptarían realizarse la prueba de cribado. Solo el 0,01 % de estas rechazaría hacerse las pruebas del cribado, y el 0,02 % suspendería la realización del cribado, ambos datos extraídos del estudio de Bayón <i>et al.</i> de 2019 (74).</p>
8. ¿Son los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar explícitos?
No ha lugar.

.../...

.../...

9. ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?

Sí. En la guía de asistencia práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) "Trastornos hipertensivos en la gestación" (1) quedan reflejados los acuerdos basados en evidencia científica sobre el diagnóstico y tratamiento de la PE.

10. ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?

Henderson *et al.* (22) y Duley *et al.* (57) obtuvieron en sus respectivas RS/MA una reducción significativa en el riesgo de PE asociado con el uso de agentes antiplaquetarios (aspirina, dipiridamol) en comparación con placebo o no tratamiento. Henderson *et al.* (22), asociaron el uso de aspirina con una reducción estadísticamente significativa del 15 % en el riesgo de PE en comparación con placebo (RR 0,85; IC al 95 %: 0,75 – 0,95; I2: 0 %; p=0,01) y Duley *et al.* (57) con una reducción también estadísticamente significativa del 18 % para prevención primaria de PE (RR 0,82; IC al 95 %: 0,77 – 0,88; I2: 18,47 %; p< 0,0001), y del 33 % para prevención secundaria de PE (RR 0,67; IC al 95 %: 0,47 – 0,95). Además, estimaron el NNT para prevenir un caso de PE. Henderson *et al.* (22) calcularon, para una incidencia de PE del 9 %, un NNT igual a 74 (IC al 95 %: 44 – 222) y para una incidencia del 13 %, un NNT igual a 51 (IC al 95 %: 31 – 154), mientras que Duley *et al.* (57) calcularon un NNT igual a 61 (IC al 95%: 42 – 114).

En las RS analizadas no se observó una diferencia clara en el efecto sobre el riesgo de desarrollar PE cuando la toma de aspirina se inició antes, en o después de la semana 16 de gestación o antes, en o después de la semana 20, ni cuando se utilizaron dosis de aspirina mayores, iguales o menores a 75 mg/día o mayores, iguales o menores a 100 mg/día, independientemente de si los datos utilizados para el metaanálisis fueron datos de pacientes individuales o datos agregados.

No obstante, hay algunos estudios (20,63,65) que señalan que comenzar con el tratamiento con aspirina antes de las 16 o 20 semanas de gestación y utilizar dosis \geq 70 mg/día o 100 mg/día puede incrementar la reducción del riesgo de desarrollar PE.

En el estudio ASPRE (ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo) (20), llevado a cabo en mujeres con embarazos simples que fueron identificadas como de alto riesgo de PE pretérmino en el cribado de primer trimestre basado en el algoritmo de la FMF realizado entre las 11 y 14 semanas de gestación, la administración de aspirina en una dosis de 150 mg/día iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 se asoció con una incidencia significativamente menor de PE pretérmino frente a placebo (tasa de reducción de PE pretérmino del 62 %). Este efecto beneficioso de la aspirina, como era de esperar, se ligó claramente con una buena adherencia al tratamiento. Con un cumplimiento terapéutico del 90 %, la magnitud del efecto de la aspirina fue aún mayor (tasa de reducción de PE pretérmino 76 %) y podría alcanzar el 90 % en mujeres sin hipertensión arterial crónica (67).

Esta eficacia, ¿está evaluada por un grupo independiente de acuerdo con métodos rigurosos y revisiones sistemáticas, con ensayos clínicos de alta calidad?

Sí, por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA).

.../...

.../...

¿Es el tratamiento aceptable y accesible?

Es un tratamiento aceptable por ser seguro. Así, en la guía SEGO (1) se señala que, aunque aproximadamente el 10 % de las mujeres que reciben aspirina a bajas dosis refiere síntomas gastrointestinales, no hay evidencia de que se incremente ningún tipo de sangrado materno. De manera similar, la mejor evidencia disponible sugiere que el uso de >100 mg/día de aspirina iniciado antes de la semana 16 no aumenta el riesgo de *abruptio placentae* ni de hemorragia anteparto. Tampoco se han observado efectos adversos adicionales, relacionados con la anestesia epidural, en mujeres que toman aspirina a bajas dosis en comparación con placebo. Si durante la toma de AAS ocurriese un sangrado vaginal, se debe valorar cuidadosamente, aunque no es necesario que cese el tratamiento.

Es un tratamiento accesible por ser barato. En el análisis de costes realizado en el informe, el coste de un comprimido de aspirina de 150 mg (Tromalyt®) es de 0,089 €.

11. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?

En la guía SEGO (1) se señala que para la:

PE sin criterios de gravedad

Medidas generales

Los controles recomendados en la visita inicial son los siguientes:

- Ingreso: no es necesario si se consigue un control adecuado de forma ambulatoria. Puede considerarse, sobre todo al inicio (24-48 h), para una mejor filiación diagnóstica y de su gravedad, así como para estabilizar la presión arterial (PA). Hay que tener muy en cuenta la accesibilidad de la paciente al hospital adecuado, su grado de adherencia a las recomendaciones y su situación social.
- Reposo relativo: no se ha demostrado que mejore el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la experiencia clínica de la mayoría de los grupos indica que el reposo relativo puede mejorar la retención hídrica y la perfusión fetal.
- Dieta habitual: normocalórica, normosódica, normoproteica.
- Control de constantes: PA cada ocho horas.
- Analítica:
 - Hacer un estudio inicial (ionograma, hemograma, función renal, hepática, lactato deshidrogenasa (LDH), coagulación, cociente proteína/creatinina).
 - Proteinuria, solo al diagnóstico; no se recomiendan determinaciones seriadas.
- Valoración del bienestar fetal:
 - Ecografía (valorar biometría fetal, líquido amniótico y doppler feto-placentario).
 - Realizar registro cardiotocográfico (RCTG) si la gestación es viable.
 - Frecuencia de controles ambulatorios:
 - Control en consultas externas una vez/semana.
 - Control del crecimiento fetal cada 15 días.
 - RCTG semanal si la gestación es viable.
 - Doppler según peso fetal estimado; si fuese PEG o crecimiento intrauterino retardado o restringido (CIR), seguir protocolo.
- Control de la PA de forma ambulatoria al menos tres veces al día. Realizar analítica semanal.

.../...

.../...

Tratamiento

El objetivo del tratamiento hipotensor es conseguir tensiones de 140-145 / 90-95 mmHg. En pacientes con TAS de 150-159 mmHg y TAD de 100-109 mmHg de forma persistente, se recomienda iniciar tratamiento vía oral (VO) a dosis bajas.

Los tratamientos antihipertensivos de elección, administrando labetalol como primera opción terapéutica y evitando descensos importantes de la PA que puede empeorar la situación fetal, disminuyendo el flujo placentario.

Finalización del embarazo

En la PE sin criterios de gravedad la finalización de la gestación debe programarse a partir de las 37 semanas. La vía preferible del parto es la vaginal.

El estudio HYPITAT (87) demostró que la finalización de la gestación en caso de PE leve a las 37 semanas reducía la morbilidad materna respecto a la conducta expectante (RR 0,71 [IC95 %: 0,59-0,86], p <0,0001). La edad gestacional al parto fue 1,2 semanas menor y la tasa de cesáreas fue menor en el grupo de finalización de la gestación. Este estudio también demostró que la actitud activa no empeoraba los resultados neonatales y reducía los costes económicos.

Este planteamiento es reforzado por estudios más recientes que apuntan a que posiblemente las ventajas de finalizar la gestación sean mayores que los posibles riesgos neonatales, ya que el 75 % de las mujeres que superan las 37 semanas progresan a PE con criterios de gravedad.

Asistencia al parto

- Control de la PA cada 60 minutos.
- Control del aporte de líquidos restringido a 1.000 ml en 24 horas (40 ml/h).
- Inducción mediante prostaglandinas/oxitocina/métodos mecánicos.
- La anestesia epidural es deseable ya que mejora la hipertensión arterial y permite actuar más rápido en caso de emergencia.
- Monitorización cardiotocográfica fetal continua.

PE con criterios de gravedad

Medidas generales

Los controles recomendados en la visita inicial son los siguientes:

- Ingreso de forma obligada.
- Reposo relativo.
- Dieta normoproteica, normosódica, normocalórica.
- Control de constantes:
 - PA horaria y, si el control de la PA es adecuado, cada 4-6 horas, para permitir el descanso nocturno.
 - Diuresis horaria mediante sonda de Foley y balance hídrico cada 24 horas. Pero si el cuadro está estabilizado, la diuresis es > 40 ml/h y existe implicación por parte de la paciente, podrá plantearse la micción espontánea y la cuantificación de diuresis en copa.
 - Control de peso diario.
 - Control de la sintomatología materna y reflejo patelar cada ocho horas.
- Análítica seriada en función del estado de la paciente:
 - Hemograma y fórmula, función hepática (transaminasas, LDH), función renal (creatinina, ácido úrico, urea y aclaramiento de creatinina) y pruebas de coagulación.
 - Si hay LDH aumentada, descartar la presencia de esquistocitos.
 - La proteinuria cuantitativa solo se realizará en el diagnóstico, no es necesaria la monitorización.

.../...

.../...

- Valoración del bienestar fetal:
 - Ecografía (valorar biometría fetal, líquido amniótico y doppler fetoplacentario). Si es un feto con CIR, manejo según protocolo.
 - Monitorización cardiotocográfica fetal a partir de la viabilidad cada 12 horas. La variabilidad puede disminuir en presencia de tratamiento con sulfato de magnesio (SO₄Mg).
- Maduración fetal con corticoides.
- Despistaje de estreptococo agalactiae si sobrepasa las 32 semanas.
- Profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas.
- Monitorización hemodinámica en casos seleccionados:
 - Pulsioximetría materna.
 - Se indicará la monitorización invasiva de la PA en caso de inestabilidad hemodinámica o toma repetida de muestras de sangre arterial (preferentemente de la arteria radial).
 - Se indicará la monitorización de la presión venosa central si hay oliguria (< 500 ml/24 h) o balance de líquidos positivo > 500 cc/24 h durante 48 h y hay aumento de 1,5 kg en una semana (signos iniciales de complicaciones graves como el edema agudo de pulmón [EAP] o la insuficiencia cardiaca).
- Monitorización respiratoria: saturación O₂, frecuencia respiratoria.
- Radiografía de tórax +/- ecografía pulmonar +/- gasometría arterial si existen signos de insuficiencia respiratoria. Indicación de oxigenoterapia y necesidad de soporte ventilatorio según evolución.
- Fluidoterapia: se deben contabilizar la ingesta oral de líquidos y las aportaciones endovenosas en conjunto, con el objetivo de mantener un balance hídrico neutro, cuantificando una entrada total de líquidos menor de dos litros al día.
 - Si la dieta es absoluta, suero fisiológico a 40 ml/h es lo adecuado.
 - No se recomienda la reposición volémica para tratar la oliguria en pacientes con función renal normal, dado el riesgo de edema agudo de pulmón.
 - El tratamiento diurético se indicará si hubiera oligoanuria persistente (<90 ml/3 h).

Tratamiento

- Antihipertensivo: está indicado el tratamiento hipotensor en la PE grave con cifras de PAS ≥ 160 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg. El objetivo es prevenir las posibles complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares, que son la principal causa de morbimortalidad materna en los países desarrollados.
 - Se debe tener en cuenta que el tratamiento hipotensor no altera el curso natural de la enfermedad, pero puede prevenir complicaciones maternas secundarias a esta. El objetivo del tratamiento es conseguir una PAS por debajo de 150 mmHg y una PAD entre 80-100 mmHg, con la mínima dosis posible. Se recomienda que la PA no sea inferior a 110/80 mmHg, para evitar la disminución de la perfusión placentaria.
 - En la práctica clínica se recomienda iniciar el tratamiento con labetalol en bomba de infusión continua y, solo en el caso de hipertensión refractaria al tratamiento, se recomienda la asociación con otro hipotensor, básicamente la hidralazina, que en la mayoría de los casos consigue mejorar el control. Se recomienda acompañar la primera dosis de hidralazina con una perfusión de 500 ml de solución cristaloiide para evitar hipotensiones bruscas maternas.
- SO₄Mg: se recomienda su uso en todos los casos de PE con criterios de gravedad, aunque no se sabe si la pauta debe interrumpirse tras una primera tanda de 48 horas de duración. En cualquier caso, se reanuda en el momento en que se decida la finalización, durante el parto y en las primeras 24 horas tras el parto.

.../...

.../...

Finalización del embarazo

La finalización de la gestación debe plantearse de forma coordinada con los servicios de anestesiología y pediatría para optimizar el manejo materno-fetal.

La vía de parto preferible es la vaginal si las condiciones maternas y/o fetales lo permiten.

- A partir de las 34 semanas, finalizar ante la presencia de PE con criterios de gravedad, previa maduración fetal según edad gestacional.
- < 34 semanas: finalizar la gestación ante la presencia de criterios de finalización inmediata:
 - Pródromos de eclampsia que no ceden con el tratamiento profiláctico con SO₄Mg: cefalea intensa, alteraciones de la visión, hiperreflexia con clonus, epigastralgia y/o dolor de hipocondrio derecho.
 - Hipertensión grave que no se controla con el tratamiento (a pesar de la combinación de dos fármacos hipotensores a dosis máxima).
 - Fallo multiorgánico: deterioro de la función renal (creatinina ≥ 1 mg/dl respecto a la basal) con oliguria persistente (< 500 ml durante 12 horas que no responde a una sobrecarga de 500 ml de suero repetido en dos ocasiones) y/o de la función hepática.
 - Complicaciones graves: EAP, hemorragia cerebral, ruptura hepática, coagulación intravascular diseminada, eclampsia.
 - Pérdida de bienestar fetal.
 - Desprendimiento de placenta.
- Si es > 32 semanas, puede ser de ayuda la valoración mediante el modelo predictivo *Preeclampsia Integrated Estimate of Risk* (PIERS), con el fin de hacer una predicción de la probabilidad de la paciente de desarrollar un efecto adverso en los próximos siete días. Su limitación, no obstante, es que solo sirve para predecir morbilidad materna, pero no fetal. Hay calculadoras disponibles en internet.
 - Riesgo < 5 % (VPN 91 % y VPP 69 %) y ningún criterio de finalización inmediata: conducta expectante, con revaloración del riesgo a los siete días si precisa y finalización de la gestación a partir de la semana 34.
 - Riesgo ≥ 5 %: se finalizará la gestación (previa maduración fetal).

Asistencia al parto y puerperio

Es preciso monitorizar de forma continua tanto a la madre como al feto, para identificar de forma precoz un posible empeoramiento de los signos o síntomas de la enfermedad.

Control previo al inicio del trabajo de parto

- Valorar la petición de pruebas cruzadas para transfusión sanguínea (en los casos de hemoglobina materna < 10 g/dl), siempre en caso de cesárea electiva o trastornos de la coagulación.

Control durante el trabajo de parto

- Mantener los controles maternos definidos.
- Inducción mediante prostaglandinas u oxitocina o métodos mecánicos.
- La anestesia epidural es recomendable ya que disminuye la PA y facilita la intervención en caso necesario. No existe contraindicación para la técnica locoregional si las plaquetas son > 75.000.
- Monitorización cardiotocográfica fetal continua.
- Mantener SO₄Mg durante 24 horas después del parto.

.../...

.../...

Control posparto

– Puerperio inmediato:

- Uso de oxitócicos para reducir el riesgo de hemorragia.
- Están contraindicados los fármacos ergóticos, aunque la paciente presente la PA normalizada en el parto.
- Mantener controles de la PA, diuresis, balance hídrico, monitorización de O₂, frecuencia respiratoria (riesgo máximo de EAP) en las primeras 24-48 horas.
- Control de la sintomatología y los reflejos patelares.
- Mantener la bomba de infusión continua de SO4Mg al menos las primeras 24 horas.
- Analítica de control a las 12 horas del parto. Repetir analíticas cada 12 horas, hasta obtener 2 analíticas normales o retirada del SO4Mg.
- Aplicar medidas físicas si hubiera inhibición de la lactancia. No utilizar cabergolina ni bromocriptina.
- Control del dolor: evitar en la medida de lo posible los antiinflamatorios no esteroideos. Es de elección el paracetamol.
- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica (mediante HBPM) a las 12 horas del parto hasta la movilización.
- Tratamiento hipotensor en el puerperio:
 - Son compatibles el tratamiento hipotensor y la lactancia.
 - Avisar a las mujeres de que el medicamento pasa en muy poca cantidad a través de la leche materna, pero explicar que se aconseja avisar a neonatología del uso del tratamiento materno para monitorizar los efectos hipotensores en el neonato, especialmente en el caso de prematuridad.
 - Una vez en casa, se recomienda avisar de posibles signos de hipotensión en el niño como letargia, extremidades frías o falta de fuerza en la succión.
 - Suspender la alfametildopa a los dos días del parto (favorece la depresión posparto).
 - A tener en cuenta otras opciones terapéuticas compatibles con la lactancia, siendo preferibles aquellas que solo requieran una dosis al día:
 - El nifedipino es de elección en el puerperio por su mejora del flujo renal y la diuresis.
 - El enalapril es también considerado de primera elección, sobre todo en mujeres con DM tipo 1 o cardiomiopatía.
 - Si se requiere combinación de medicación, serían de elección nifedipino + enalapril.
 - El labetalol y el atenolol en segunda línea, en combinación con los dos anteriores o como sustituto de alguno de ellos si es necesario.
 - Los diuréticos, como tiacidas o furosemida, es mejor evitarlos en mujeres que están lactando, ya que puede disminuir la cantidad de leche.

Alta a domicilio

Se debe dar el alta cuando no presente sintomatología, la PA sea < 150/100 mmHg con/sin fármacos y la analítica sea estable:

- Recomendar un control diario de la PA ambulatoria con registro.
- Ofrecer asistencia psicológica tras el parto.

.../...

.../...

12. Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a la reducción de la mortalidad y morbilidad?

Como queda reflejado en este informe, el cribado de PE en base a modelos en los que se combinan características maternas junto con marcadores biofísicos y bioquímicos y la utilización de bajas dosis de aspirina para tratar a las gestantes con riesgo alto de PE previene la aparición de esta, disminuyendo la incidencia de casos de PE y por consiguiente la morbilidad y mortalidad asociada.

13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?

Sí

¿Están cuantificados los potenciales beneficios en cuanto a reducción relativa y absoluta de riesgo de muerte y discapacidad? Si es posible ¿está cuantificado el impacto en cuanto a carga de enfermedad poblacional (carga prevenible)?

En el ensayo ASPRE (20), llevado a cabo en mujeres con embarazos simples que fueron identificadas como de alto riesgo de PE pretérmino en el cribado de primer trimestre basado en el algoritmo de la FMF realizado entre las 11 y 14 semanas de gestación, la administración de aspirina en una dosis de 150 mg/día iniciada antes de la semana 16 hasta la semana 36 se asoció con una incidencia significativamente menor de PE pretérmino (< 34 semanas de gestación), tasa de reducción de PE del 62 % (OR: 0,37; IC al 95 %: 0,20 – 0,74) y a término (< 37 semanas de gestación), tasa de reducción de PE del 48 % (OR: 0,62; IC al 95 %: 0,34 – 1,14) frente a placebo.

¿Hay una valoración de los potenciales riesgos, preferiblemente mediante técnicas cualitativas?

En la guía SEGO (1) se señala que, aunque aproximadamente el 10 % de las mujeres que reciben aspirina a bajas dosis refiere síntomas gastrointestinales, no hay evidencia de que se incremente ningún tipo de sangrado materno. De manera similar, la mejor evidencia disponible sugiere que el uso de >100 mg/día de aspirina iniciado antes de la semana 16 no aumenta el riesgo de *abruptio placentae* ni de hemorragia anteparto. Tampoco se han observado efectos adversos adicionales, relacionados con la anestesia epidural, en mujeres que toman aspirina a bajas dosis en comparación con placebo. Si durante la toma de aspirina ocurriese un sangrado vaginal, se debe valorar cuidadosamente, aunque no es necesario que cese el tratamiento.

¿Cuál es el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte (NNC) o ganar un año de vida?

Se ha estimado el NNT para prevenir un caso de PE. Henderson *et al.* (22) calcularon, para una incidencia de PE del 9 %, un NNT igual a 74 (IC al 95 %: 44 – 222) y para una incidencia del 13 %, un NNT igual a 51 (IC al 95 %: 31 – 154), mientras que Duley *et al.* (57) calcularon un NNT igual a 61 (IC al 95%: 42 – 114).

.../...

.../...

¿Cuál es el porcentaje de falsos positivos respecto a los verdaderos positivos?

En un estudio llevado a cabo por Rolnik *et al.* (76) en el que se analiza el comportamiento del cribado de PE mediante un algoritmo que combina factores maternos como la PAM, el IPAUT y la PAPP-A y el PIGF a las 11-13 semanas de gestación en el estudio ASPRE, se señala que la población estudiada de 25.797 embarazos incluyó 180 (0,7 %) casos de PE pretérmino, 450 (1,7 %) de PE a término y 25.167 (97,6 %) sin PE. En el cribado combinado del primer trimestre para PE pretérmino con un límite de riesgo de 1 entre 100, la tasa de detección fue del 76,7 % (138/180) para PE pretérmino y 43,1 % (194/450) para PE a término, con una TFP del cribado del 10,5 % (2707/25797) y del 9,2 % (2375/25797) respectivamente.

En él se concluye que el comportamiento del cribado en el estudio ASPRE fue comparable con el de un estudio de aproximadamente 60.000 embarazos con feto único utilizados para el desarrollo del algoritmo; en ese estudio, el cribado combinado detectó el 76,6 % de los casos de PE pretérmino y el 38,3 % de los de PE a término con una TFP del 10 %.

14. ¿Cuál es la población diana definitiva?

Mujeres embarazadas con feto único.

¿Hay evidencias de que es el grupo en el se espera la mejor relación beneficio/riesgo?

Como se señala en la guía SEGO (1) las indicaciones de esta se aplican especialmente a gestaciones únicas.

En las gestaciones múltiples, las definiciones y el diagnóstico de la enfermedad es igual que en las gestaciones únicas. La incidencia de trastornos hipertensivos es mayor en gestaciones múltiples y, por tanto, deben ser consideradas gestaciones de alto riesgo de desarrollo de complicaciones hipertensivas y, en consecuencia, de monitorización cercana de la aparición de signos o síntomas. Sin embargo, los algoritmos de cribado del primer trimestre que se presentan son válidos únicamente en gestaciones únicas, así como el uso de los factores angiogénicos en el segundo y tercer trimestre, que no han sido validados en gemelares.

Por otra parte, la evidencia acerca de profilaxis con aspirina es débil.

¿Existen sistemas de información fiables previstos para identificar e invitar a todas las personas?

En el momento que la mujer embarazada acude para su primer control de embarazo a los Servicios de Salud, desde estos y tras confirmar el embarazo, se le ofrecerá el cribado de preeclampsia para su conocimiento, acceso y realización según la planificación y gestión del programa. Tras la implantación del programa se realizarán campañas informativas para el conocimiento de la población y difusión entre todos los profesionales sanitarios encargados de la atención de las mujeres embarazadas que deberán informar y llevar a cabo el mismo en sus diferentes etapas del programa.

15. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?

En dos análisis económicos de coste-efectividad de buena calidad metodológica (26,59), para las poblaciones analizadas en ellos, el cribado de PE del primer trimestre en mujeres embarazadas basado en el algoritmo combinado de la FMF junto con el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres identificadas de alto riesgo de PE fue más efectivo, es decir, previno más casos de PE precoz o pretérmino al identificar con precisión a las pacientes que se benefician de recibir aspirina en dosis bajas, y al mejorar la tasa de adherencia y aumentar la dosis de aspirina, y más barato al reducir los costes relacionados con el manejo clínico de la PE, en comparación con el procedimiento habitual.

.../...

.../...

¿Es el cribado una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario y de otras intervenciones de control de la enfermedad?

Dubon-García AD *et al.* (59) obtuvieron como resultado que, para una población anual de 51.309 mujeres embarazadas nulíparas en Bélgica, el cribado de PE en el primer trimestre basado en el algoritmo combinado de la FMF seguido de aspirina a una dosis de 150 mg/día en mujeres de alto riesgo estimó 479 casos de PE pretérmino y 1,8521 AVACs por año, y 816 casos de PE pretérmino y 1,8518 AVAC por año para el SOC, es decir, con el algoritmo combinado de la FMF más aspirina a una dosis de 150 mg/día se previnieron 337 de PE pretérmino y se ganaron 0,0003 AVAC por año en comparación con el SOC. El coste estimado fue igual a 4.417,61 € por paciente para el cribado de PE con el algoritmo de la FMF seguido de aspirina en mujeres de alto riesgo y de 4.446,28 € por paciente para el SOC, es decir, el cribado mediante al algoritmo de la FMF más aspirina ocasionó un ahorro de 28,67 € por paciente frente al SOC.

En el análisis de Ortved D *et al.* (26) el resultado fue similar al anterior. Para una población teórica de 387.516 nacimientos por año en Canadá, el cribado de PE en el primer trimestre basado en el algoritmo combinado de la FMF seguido de bajas dosis de aspirina en mujeres de alto riesgo estimó 705 casos de PE precoz con un coste asociado de 9.523.486 C\$ por año, mientras que el número de casos de PE precoz estimado por el SOC fue de 816 y su coste asociado de 23.910.467 C\$ por año. El algoritmo combinado de la FMF más bajas dosis de aspirina previno 1.096 casos de PE precoz y ocasionó un ahorro de 14.386.486 C\$ por año frente al SOC.

¿El coste total del programa está cuantificado y es equilibrado respecto al gasto sanitario total?

En el análisis de costes realizado en este informe se señala que, para 268.926 mujeres cribadas, el coste del cribado de PE es igual a 17.261.284 € y el coste de la profilaxis con aspirina de 423.504 €.

¿Hay otras intervenciones de salud pública más coste-efectivas que no se hayan implantado y que tengan similar o mejor factibilidad?

El bajo coste de la intervención con aspirina ha supuesto que hayan surgido estudios (25,70,71) de EE en los que se comparan modelos predictivos para el cribado de PE más tratamiento con aspirina a embarazadas de alto riesgo de PE frente a profilaxis con aspirina universal a todas las mujeres embarazadas. Estos estudios, realizados en los EE. UU. y el RU/Irlanda, sugieren que la profilaxis universal con aspirina puede ser un enfoque coste-efectivo para la prevención de la PE.

Ante la posibilidad de que la profilaxis universal con aspirina sea un enfoque coste-efectivo para la prevención de la PE, existe la preocupación de que la adherencia al tratamiento con aspirina se reduzca si es recetada sin realizar el cribado, especialmente dada su falta de eficacia en embarazos de bajo riesgo y su asociación con sangrado vaginal y hemorragia posparto, lo que invalida los supuestos de adherencia en los que se basan los modelos universales de aspirina. Además, muchas mujeres embarazadas preferirían evitar tomar medicamentos durante el embarazo, lo que afectaría negativamente el cumplimiento (59).

16. El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?

Sí.

.../...

.../...

¿Existe una valoración de los aspectos e implicaciones éticas?

El objetivo de la atención prenatal contemporánea se basa en los principios morales de beneficencia y de autonomía. De acuerdo con el principio de beneficencia el personal médico tiene la obligación de mejorar la salud física y psicológica de la mujer embarazada manteniendo una proporción favorable entre el beneficio y daño ocasionado. La evidencia existente hasta la fecha señala que el beneficio del cribado de PE junto con la profilaxis con aspirina (reducción de la preeclampsia consecuencia de un aumento de mujeres detectadas y prevenidas de PE, de partos prematuros, de niños pequeños para la edad gestacional y de muerte fetales) supera los escasos efectos adversos originados por este (preocupación o ansiedad causadas en mujeres sanas detectadas como de alto riesgo de PE, o riesgo potencial de sangrado vaginal, hemorragia anteparto, intraparto o posparto, hematoma posparto y hemorragia intracraneal neonatal ocasionado por el tratamiento con aspirina), lo que proporciona una relación beneficio riesgo favorable a la introducción del cribado de PE.

Por otro lado, y de acuerdo con el principio de autonomía, surge la obligación de respetar las opciones de las mujeres embarazadas en el contexto de la atención prenatal. Para respetar la autonomía es esencial no coaccionar ni manipular la adhesión de las personas, de ahí que surja el requisito formal del consentimiento informado el cual permite su participación en la toma de decisiones. Cabe preguntarse si es necesario exigir que las mujeres den su consentimiento informado antes de la realización del cribado de PE o si hay razones para realizar el cribado de PE como un procedimiento de exclusión voluntaria y si esto vulnera la autonomía personal hasta el punto de compensar los beneficios que se obtienen por ello. Dado que el riesgo de daño asociado al cribado de PE es bajo, mientras que el riesgo de desarrollar PE y/o no recibir la atención adecuada al principio del embarazo puede ser grave puede estar justificado ofrecer el cribado de PE como parte de la atención prenatal rutinaria, dando a las mujeres la posibilidad de optar o no a participar si las pruebas van en contra de su deseo. La aceptación o no del cribado debe quedar reflejado en la historia clínica.

17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?

Los sistemas de información y los indicadores que miden se desarrollarán una vez que el programa de cribado se incluya en la cartera de servicios y no antes.

Los estudios revisados cuentan con criterios e indicadores de calidad que son válidos para su implementación y monitorización, entre los que se destaca la tasa de detección y la adherencia al tratamiento. En el proceso hay que evaluar la calidad de todo el circuito, la variabilidad interoperadores y por centros y la adecuación del algoritmo a nuestra población.

¿Existe un sistema de información adecuada que permita su completa evaluación?

Habrà disponibilidad de tener sistemas de información del cribado prenatal, entre ellos preeclampsia.

18. ¿Es el programa factible dentro del SNS?

De acuerdo la evidencia disponible es un programa seguro, eficiente, coste-efectivo y cuyo impacto presupuestario indica que ahorraría costes al disminuir el gasto sanitario materno atribuido a la PE y el gasto de la estancia en UCIN atribuido al recién nacido prematuro.

¿Existe un estudio de impacto de la integración del programa en el Sistema Nacional de Salud?

Sí, este informe.

.../...

.../...

En este estudio, ¿están evaluadas las infraestructuras y recursos materiales y humanos necesarios?, ¿están contemplados los recursos actualmente dedicados al manejo y control de la enfermedad?, ¿se ha valorado la existencia de retrasos diagnósticos o terapéuticos que puedan afectar al pronóstico en el manejo de este problema de salud?

En el estudio están valorados los recursos materiales y humanos necesarios para la realización del cribado, así como los recursos actualmente dedicados al manejo y control de la enfermedad. Dado que dicho cribado se realizaría junto con el cribado prenatal del primer trimestre, muchos de los recursos materiales y humanos que ya se utilizan en este se utilizarían en el cribado de preeclampsia.

No queda valorado la existencia de retrasos diagnósticos o terapéuticos.

¿Están consideradas tanto las inversiones iniciales como los costes globales en un horizonte temporal a medio y largo plazo?

Solamente están consideradas las inversiones iniciales.

VI. Referencias bibliográficas

- (1) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Transtornos hipertensivos en la gestación. Guía de asistencia práctica. Prog Obstet Ginecol 2020;63:244-272. Disponible en: <https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n4/GAPTrastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf>.
- (2) Woelkers D, Barton J, Dadelszen P, Sibai B. [71-OR]: The revised 2013 ACOG definitions of hypertensive disorders of pregnancy significantly increase the diagnostic prevalence of preeclampsia. Pregnancy Hypertens 2015 Jan;5(1):38. doi:10.1016/j.preghy.2014.10.075..
- (3) 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 Gynaecol Obstet. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet. 2019 Sep;146(3):390-391.
- (4) Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A, Beil T, Whitlock EP. Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Apr. Report No.: 14-05211-EF-1.
- (5) Stevens W, Shih T, Incerti D, Ton TGN, Lee HC, Peneva D, Macones GA, Sibai BM, Jena AB. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. Am J Obstet Gynecol. 2017 Sep;217(3):237-248.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.032.
- (6) Magee LA, Smith GN, Bloch C, Côté AM, Jain V, Nerenberg K, von Dadelszen P, Helewa M, Rey E. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. J Obstet Gynaecol Can. 2022 May;44(5):547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002.
- (7) Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
- (8) Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and pregnancy. Guideline No. MN21.13-V9-R26. Queensland Health. February 2021. Disponible en: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>.
- (9) National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care: NICE guideline [NG201]. NICE, 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201>.
- (10) Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.

- (11) Department of Health. Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care. Canberra: Australian Government Department of Health. 2020. Disponible en: <https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines>.
- (12) South Australian Perinatal Practice Guideline: Hypertensive Disorders in Pregnancy. Department for Health and Wellbeing. Government of South Australia. 2020. Disponible en: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/aa782c004e-e49dd483df8fd150ce4f37/Hypertensive+Disorders+in+Pregnancy_PPG_V5_2.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-aa782c004e-e49dd483df8fd150ce4f37-nxzbUYh.
- (13) Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):516-658. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20201238.
- (14) Clinical Practice Guideline: The Management of Hypertension in Pregnancy. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and the Clinical Strategy and Programmes Division, Health Service Executive; Version 1.0. Guideline number 37. Publication Date: May 2016. Revision Date: May 2019. Disponible en: https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2017/02/Hypertension-Guideline_approved_120716-1.pdf.
- (15) National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management: NICE guideline [NG133]. NICE, 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
- (16) Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, Bomba-Opoń D, Adamczak M, Bekiesińska-Figatowska M, et al. Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. *Kardiol Pol*. 2019 Aug 23;77(7-8):757-806. doi: 10.33963/KP.14904.
- (17) Ministry of Health. Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in New Zealand: A clinical practice guideline. Wellington: Ministry of Health. 2018.
- (18) U.S. Department of Veteran Affairs, Department of Defense. VA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Pregnancy. The Management of Pregnancy Work Group. Version 3.0. 2018. Disponible en: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/WH/up/VADoDPregnancyCPG4102018.pdf>.
- (19) US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017 Apr 25;317(16):1661-1667. doi: 10.1001/jama.2017.3439.
- (20) 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 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
- (21) WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037540>.

- (22) Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021 Sep 28;326(12):1192-1206. doi: 10.1001/jama.2021.8551.
- (23) European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(24):3147-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
- (24) Shmueli A, Meiri H, Gonen R. Economic assessment of screening for pre-eclampsia *Prenat Diagn*. 2012 Jan;32(1):29-38. doi: 10.1002/pd.2871.
- (25) Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A cost-benefit analysis of low dose aspirin prophylaxis for the prevention of preeclampsia in the United States. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6):1242-1250. doi: 10.1097/AOG.0000000000001115.
- (26) Ortvad D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. The 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 Feb;53(2):239-244. doi: 10.1002/uog.19076.
- (27) Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C, et al. IPPIC Network. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jul;54(1):16-27. doi: 10.1002/uog.20117.
- (28) Shea B J, Reeves B C, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
- (29) Lopez de Argumedo M, Reviriego E, Gutierrez A, Bayon JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- (30) Allotey J, Snell KI, Smuk M, Hooper R, Chan CL, Ahmed A, et al. Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2020 Dec;24(72):1-252. doi: 10.3310/hta24720.
- (31) Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaidis KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Oct;30(5):742-9. doi: 10.1002/uog.5157.

- (32) Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):1027-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646.
- (33) Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):62.e1-62.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.018.
- (34) Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Nov;211(5):514.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.018.
- (35) Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn*. 2010 Dec;30(12-13):1138-42. doi: 10.1002/pd.2627.
- (36) Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, Nelson DM. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011 Aug;32(8):598-602. doi: 10.1016/j.placenta.2011.05.006.
- (37) Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2015 Feb;35(2):183-91. doi: 10.1002/pd.4519. Erratum in: *Prenat Diagn*. 2018 Oct;38(11):893.
- (38) Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One*. 2013 May 22;8(5):e63546. doi: 10.1371/journal.pone.0063546.
- (39) Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010 Feb;24(2):104-10. doi: 10.1038/jhh.2009.45.
- (40) Scaccocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;208(3):203.e1-203.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.016.
- (41) Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jan;33(1):23-33. doi: 10.1002/uog.6280.
- (42) Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug;193(2):429-36. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.014.

- (43) Zhu X, Wang J, Jiang R, Teng Y. Pulsatility index in combination with biomarkers or mean arterial pressure for the prediction of pre-eclampsia: Systematic literature review and meta-analysis. *Ann Med*. 2015;47(5):414-22. doi: 10.3109/07853890.2015.
- (44) Kleinrouweler CE, Bossuyt PMM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramirez J, Ohkuchi A, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Sep;42(3):257-67. doi: 10.1002/uog.12435.
- (45) 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. doi: 10.1159/000341264.
- (46) Caradeux J, Serra R, Nien JK, Pérez-Sepulveda A, Schepeler M, Guerra F. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. *Prenat Diagn*. 2013 Aug;33(8):732-6. doi: 10.1002/pd.4113.
- (47) Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A, Quezada S. 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 May;41(5):538-44. doi: 10.1002/uog.12264
- (48) Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Nov;34(5):497-502. doi: 10.1002/uog.7439.
- (49) Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2010 Mar;30(3):216-23. doi: 10.1002/pd.2440.
- (50) Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Dec;32(7):877-83. doi: 10.1002/uog.6124.
- (51) Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008. Aug;32(2):138-46. doi: 10.1002/uog.5402.
- (52) Sovio U, White IR, Dacey A, TASupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2089-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2. Erratum in: *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2058.
- (53) Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First Trimester Prediction of Preeclampsia: External validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jun 10;44(3):279-85. doi: 10.1002/uog.13435.

- (54) Skrastad R, Hov G, Blaas HG, Romundstad PR, Salvesen KA. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG*. 2015. Dec ; 122(13):1781-8. doi: 10.1111/1471-0528.13194.
- (55) Farina A, Rapacchia G, Freni SA, Pula G, Morano D, Rizzo N. Prospective evaluation of ultrasound and biochemical-based multivariable models for the prediction of late pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2011 Dec;31(12):1147-52. doi: 10.1002/pd.2849.
- (56) Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013 Dec;53(6):532-9. doi: 10.1111/ajo.12126.
- (57) Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 30;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
- (58) The Perinatal Antiplatelet Review of International Studies (PARIS) Collaboration Steering Group on behalf of the PARIS Collaboration; The PARIS Collaboration. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia and its consequences: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2005 Mar 18;5(1):7. doi: 10.1186/1471-2393-5-7.
- (59) 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 Aug;25:219-224. doi: 10.1016/j.preghy.2021.06.012.
- (60) Guy GP, Leslie K, Diaz Gomez D, Forenc K, Buck E, Khalil A, Thilaganathan B. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG*. 2021 Jan;128(2):149-156. doi: 10.1111/1471-0528.16361.
- (61) Cordisco A, Periti E, Antonioli N, Lozza V, Conticini S, Vannucci G, Masini G, TASquini L. Clinical implementation of pre-eclampsia screening in the first trimester of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Aug;25:34-38. doi: 10.1016/j.preghy.2021.05.010.
- (62) Wright D, Nicolaides K. Re: Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG*. 2021 Jan;128(1):141-142. doi: 10.1111/1471-0528.16445.
- (63) 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 Feb;216(2):110-120.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
- (64) Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1108-S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.

- (65) Seidler AL, Askie L, Ray JG. Optimal aspirin dosing for preeclampsia prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jul;219(1):117-118. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.018.
- (66) Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007 May 26;369(9575):1791-1798. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.110.
- (67) Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Dec;217(6):685.e1-685.e5.
- (68) Shen L, Martinez-Portilla RJ, Rolnik DL, Poon LC. ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Oct;58(4):546-552. doi: 10.1002/uog.23668.
- (69) Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jun;220(6):580.e1-580.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.034.
- (70) Mone F, O'Mahony JF, Tyrrell E, Mulcahy C, McParland P, Breathnach F, et al. Preeclampsia Prevention Using Routine Versus Screening Test-Indicated Aspirin in Low-Risk Women. *Hypertension*. 2018 Dec;72(6):1391-1396. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11718.
- (71) Mallampati D, Grobman W, Rouse DJ, Werner EF. Strategies for Prescribing Aspirin to Prevent Preeclampsia: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol*. 2019 Sep;134(3):537-544. doi: 10.1097/AOG.0000000000003413.
- (72) Cuenca D, Rolle V, de Paco Matallana K, Valiño N, Revello R, Adiego B, et al. Risk Factors for Preeclampsia: Results from a Cohort of Over 5000 Pregnancies in Spain. *Maternal. Fetal Med* 2021;3(2):100–106. doi: 10.1097.
- (73) Instituto Nacional de Estadística. Estadística de nacimientos [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=resultados&idp=1254735573002.
- (74) Bayón JC, Orruño E, Portillo MI, Asua J. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of Down syndrome in the Spanish National Health Service: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2019 Mar 1;17:6. doi: 10.1186/s12962-019-0173-8.
- (75) Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(1):42-8. doi: 10.1159/000335366.
- (76) Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Oct;50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816.

- (77) Tarifas par la facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para ele año 2023 [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_servic_para_empresas/es_def/adjuntos/LIBRO-DE-TARIFAS-2023-CAS_V2_CON-FIRMA_WEB.pdf.
- (78) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de la exploración ecográfica del I trimestre. *Prog Obstet Ginecol* 2022;65:240-290.
- (79) Frampton, G; Pickett, K; Tikhonova I; Souto Ribeiro, I; Woods, L; Cooper, K; Hazell, L; Scott, D; and Shepherd, J. Placental growth factor (PIGF)-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (update of DG23). Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), 2021.
- (80) Ontario Health (Quality). First-Trimester Screening Program for the Risk of Pre-eclampsia Using a Multiple-Marker Algorithm: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2022 Dec 8;22(5):1-118.
- (81) Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(13):857-76. doi: 10.2165/00019053-200422130-00004. PMID: 15329031.
- (82) Gil MM, Cuenca-Gómez D, Rolle V, Pertegal M, Díaz C, Revello R, Adiego B, Mendoza M, Molina FS, Santacruz B, Ansbacher-Feldman Z, Meiri H, Martín-Alonso R, Louzoun Y, de Paco Matallana C. Validating a machine-learning model for first-trimester prediction of pre-eclampsia using the cohort from the PREVAL study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Sep 12. doi: 10.1002/uog.27478.
- (83) Jørgensen, J.M.; Hedley, P.L.; Gjerris, M.; Christiansen, M. Ethical issues related to screening for preeclampsia. *Bioethics* 2014, 28,360–367.
- (84) Jørgensen JM, Hedley PL, Gjerris M, Christiansen M. Including ethical considerations in models for first-trimester screening for pre-eclampsia. *Reprod Biomed Online.* 2014 May;28(5):638-43. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.01.013.
- (85) Nikčević AV, Sacchi C, Marino C, O’Gorman N, Poon LC, Nicolaidis KH. Psychological Impact and Women’s Evaluation of the First-Trimester Pre-Eclampsia Screening and Prevention: ASPRE Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Apr 6;20(7):5418. doi: 10.3390/ijerph20075418.
- (86) Martínez Férez, Isabel María. Validez diagnóstica del algoritmo de The Fetal Medicine Foundation para el cribado de preeclampsia pretérmino durante el primer trimestre de embarazo Revisión sistemática y metaanálisis. Consejería de Salud y Familias. Andalucía.
- (87) Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks’ gestation (HYPITAT): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-88.

VII. Anexos

Anexo VII.1. GPCs: detección y cribado de PE

Guía	Preeclampsia - SCREENING
<p>SOGC 2022 Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management https://www.jogcc.com/article/S1701-2163(22)00234-1/fulltext</p>	<p>Al principio del embarazo, las mujeres deben ser examinadas, como mínimo, para detectar marcadores de riesgo clínico de preeclampsia (fuerte, moderada). Si hay pruebas disponibles, las mujeres deben someterse a pruebas de detección entre las 11 y las 14 semanas de gestación utilizando una combinación de marcadores de riesgo clínico, IPAU y PIGF para individualizar el riesgo de desarrollar preeclampsia (fuerte, moderada). La sensibilidad de los factores de riesgo clínicos para la preeclampsia (que se desarrolla de forma prematura o a término) es baja (< 40 %) .46 pero es probable que el uso de estos factores de riesgo como base del tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico para prevenir la preeclampsia prematura sea eficaz.</p>
<p>Factores de riesgo clínico para la preeclampsia que se pueden identificar al principio del embarazo^{3,3}</p>	<p>Factores de riesgo moderado (2 o más)</p> <p>Factores de alto riesgo (cualquiera)</p> <p>Preclampsia previa</p> <p>Historial de embarazo</p> <p>Demografía</p> <p>IMC antes del embarazo > 30 kg/m²</p> <p>Condiciones médicas preexistentes</p> <p>Hipertensión crónica</p> <p>Diabetes mellitus pregestacional</p> <p>Enfermedad renal crónica b</p> <p>Lupus eritematoso sistémico/síndrome de anticuerpos antifosfolípidos b</p> <p>Embarazo actual</p> <p>Terapia de reproducción asistida</p> <p>Factores de riesgo moderado (2 o más)</p> <p>Desprendimiento prematuro de placenta</p> <p>Mortinato anterior</p> <p>FGR anterior</p> <p>Edad materna > 40 años</p> <p>Nuliparidad</p> <p>Embarazo multifetal</p> <p>Se considera que las mujeres tienen mayor riesgo de preeclampsia si tienen al menos 1 factor de riesgo alto o al menos 2 factores de riesgo moderado.</p>

.../...

¹ O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:756e60.

² Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and metaanalysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.

³ Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2021;27:148e69.

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
<p>ISSHP 2021 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210778921005237?via%3Dihub</p>	<p>La combinación de marcadores de riesgo clínicos (marcadores de riesgo materno), bioquímicos (p. ej., PIGF) y ecográficos (PAU) a las 11-14 semanas de gestación es una mejor manera de identificar a las mujeres con mayor riesgo de preeclampsia. La combinación de marcadores tiene sensibilidades del 75 % para la preeclampsia prematura y del 47 % para la preeclampsia a término, en comparación con sensibilidades del 34 % y el 39 %, respectivamente, para el uso de marcadores de riesgo clínico solos, y de alrededor del 70 % para el uso con PIGF o arteria uterina. Índice de pulsatilidad⁴. Una calculadora en línea está disponible⁵.</p> <p>Predicción de la preeclampsia - Recomendaciones</p> <p>Como mínimo, las mujeres deben someterse a pruebas de detección de marcadores de riesgo clínico del riesgo de preeclampsia en la atención prenatal (Punto de buena práctica).</p> <p>Si las pruebas están disponibles, después un asesoramiento apropiado, las mujeres deben ser examinadas a las 11-14 semanas para el riesgo de preeclampsia prematura, utilizando una combinación de factores de riesgo clínicos, PA, IPAUT, y PIGF, según estén disponibles, incluso si ya se les ha identificado que tienen factores clínicos de "alto riesgo" (⊕⊕⊕O/Fuerte).</p> <p>La preeclampsia puede empeorar rápidamente y sin previo aviso, por lo que el ISSHP no recomienda clasificarla como no grave o grave.</p> <p>Diagnóstico</p> <p>Las mujeres deben someterse a pruebas exhaustivas de preeclampsia (⊕⊕⊕⊕).</p> <p>Las mujeres con sospecha de preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica deben someterse a las mismas pruebas que las mujeres con preeclampsia de novo (⊕⊕⊕⊕⊕).</p> <p>Las pruebas maternas deben incluir los siguientes componentes del modelo FULLPIERS (https://pre-empt.bcchtr.ca/evidence/fullpiers), que, junto con una edad gestacional más temprana y los síntomas de dolor torácico/disnea, identifican a las mujeres con mayor riesgo de resultados maternos adversos (⊕⊕⊕⊕⊕):</p> <ul style="list-style-type: none"> • saturación de oxígeno • recuento de plaquetas • suero de creatinina • AST o ALT <p>Se podrían realizar marcadores angiogénicos (si están disponibles); si hay desequilibrio angiogénico⁶, se reforzaría el diagnóstico de preeclampsia (⊕⊕⊕⊕O).</p> <p>Se debe realizar una ecografía fetal para evaluar el crecimiento fetal, el volumen de líquido amniótico y el Doppler de las arterias umbilical y uterina (⊕⊕⊕⊕O). Si se detecta FGR, se debe seguir la guía de vigilancia fetal de ISUOG⁶ (Punto de buena práctica).</p>

.../...

⁴ O'Gorman N, Wright D, Syngealaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. Am J Obstet Gynecol 2016;214:103 e1e103 e12.
⁵ The Fetal Medicine Foundation. Risk assessment: Risk for preeclampsia. Available at: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/firsttrimester>
⁶ International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice [Internet]. 2018. Available from: <http://www.isshp.org>

Guía	Preeclampsia - SCREENING																				
<p>Queensland act.2021 Hypertension and pregnancy https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf</p>	<p>Factores de riesgo para la preeclampsia El riesgo de preeclampsia para una mujer individual se ha asociado con la presencia o ausencia de marcadores clínicos, ecográficos y bioquímicos. Sin embargo, actualmente no existe una herramienta o marcador predictivo adecuado que pueda usarse de forma aislada.⁷ La presencia de múltiples factores de riesgo puede tener efectos aditivos o sinérgicos, pero las combinaciones con mayor riesgo son inciertas.</p> <p>Tabla. Factores clínicos de riesgo de preeclampsia</p> <table border="1" data-bbox="400 433 791 1051"> <thead> <tr> <th>Factor de riesgo</th> <th>Riesgo relativo [IC del 95 %]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antecedentes de preeclampsia⁸</td> <td>8,40 [7,10 a 9,90]</td> </tr> <tr> <td>Embarazo adolescente (10-19 años)⁹</td> <td>6,70 [5,80 a 7,60]</td> </tr> <tr> <td>Lupus eritematoso sistémico¹⁰</td> <td>5,50 [4,50 a 6,80]</td> </tr> <tr> <td>Hipertensión crónica⁸</td> <td>35,10 [4,00 a 6,50]</td> </tr> <tr> <td>Tecnología de reproducción asistida (ovocitos de donante)⁸</td> <td>4,34 [3,10 a 6,06]</td> </tr> <tr> <td>Diabetes preexistente⁸</td> <td>3,70 [3,10 a 4,30]</td> </tr> <tr> <td>Antecedentes familiares de preeclampsia¹¹</td> <td>2,90 [1,70 a 4,93]</td> </tr> <tr> <td>Embarazo gemelar (mayor riesgo con múltiples)¹²</td> <td>2,93 [2,04 a 4,21]</td> </tr> <tr> <td>IMC antes del embarazo (> 30 kg/m²)⁸</td> <td>2,80 [2,60 a 3,60]</td> </tr> </tbody> </table>	Factor de riesgo	Riesgo relativo [IC del 95 %]	Antecedentes de preeclampsia ⁸	8,40 [7,10 a 9,90]	Embarazo adolescente (10-19 años) ⁹	6,70 [5,80 a 7,60]	Lupus eritematoso sistémico ¹⁰	5,50 [4,50 a 6,80]	Hipertensión crónica ⁸	35,10 [4,00 a 6,50]	Tecnología de reproducción asistida (ovocitos de donante) ⁸	4,34 [3,10 a 6,06]	Diabetes preexistente ⁸	3,70 [3,10 a 4,30]	Antecedentes familiares de preeclampsia ¹¹	2,90 [1,70 a 4,93]	Embarazo gemelar (mayor riesgo con múltiples) ¹²	2,93 [2,04 a 4,21]	IMC antes del embarazo (> 30 kg/m ²) ⁸	2,80 [2,60 a 3,60]
Factor de riesgo	Riesgo relativo [IC del 95 %]																				
Antecedentes de preeclampsia ⁸	8,40 [7,10 a 9,90]																				
Embarazo adolescente (10-19 años) ⁹	6,70 [5,80 a 7,60]																				
Lupus eritematoso sistémico ¹⁰	5,50 [4,50 a 6,80]																				
Hipertensión crónica ⁸	35,10 [4,00 a 6,50]																				
Tecnología de reproducción asistida (ovocitos de donante) ⁸	4,34 [3,10 a 6,06]																				
Diabetes preexistente ⁸	3,70 [3,10 a 4,30]																				
Antecedentes familiares de preeclampsia ¹¹	2,90 [1,70 a 4,93]																				
Embarazo gemelar (mayor riesgo con múltiples) ¹²	2,93 [2,04 a 4,21]																				
IMC antes del embarazo (> 30 kg/m ²) ⁸	2,80 [2,60 a 3,60]																				

⁷ Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, North RA, Paech M, et al. The SOMANZ guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. [Internet]. 2014 Available from: <https://www.somanz.org>

⁸ Australian Government Department of Health. Pregnancy care guidelines: pregnancy care 2019 edition. [Internet] March 2020. Available from: <http://www.health.gov.au>

⁹ Macedo TOC, Montagna E, Trevisan CM, Zaia V, de Oliveira F, Barbosa CP, et al. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: a systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. *European Journal of Obstetrics & Gynecology & Reproductive Biology*. 2020; 248:177-86

¹⁰ Clowse WE, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008; 199(2):127.e1-6

¹¹ English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*. 2015; 8:7-12 DOI:10.2147/IBPC.S50641.

¹² Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *British Journal of Midwifery*. 2005; 33(07491):565

Guía	Preeclampsia - SCREENING																							
.../...	.../...	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="265 607 297 1002">Factor de riesgo</th> <th data-bbox="265 429 297 607">Riesgo relativo [IC del 95 %]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 607 328 1002">Síndrome antifosfolípido⁸</td> <td data-bbox="297 429 328 607">2,80 [1,80 a 4,30]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 607 360 1002">Nulliparidad⁸</td> <td data-bbox="328 429 360 607">2,10 [1,90 a 2,40]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 607 391 1002">Enfermedad renal preexistente⁸</td> <td data-bbox="360 429 391 607">1,80 [1,50 a 2,10]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 607 423 1002">Tecnología de reproducción asistida (semen de donante)⁹</td> <td data-bbox="391 429 423 607">1,63 [1,36 a 1,95]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 607 454 1002">Defectos cardíacos congénitos maternos¹³</td> <td data-bbox="423 429 454 607">1,50 [1,30 a 1,70]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 607 486 1002">Ansiedad o depresión materna¹⁴</td> <td data-bbox="454 429 486 607">1,27 [1,07 a 1,50]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 607 517 1002">Intervalo entre embarazos mayor a 10 años⁸</td> <td data-bbox="486 429 517 607">1,10 [1,02 a 1,19]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="517 607 549 1002">Enfermedad trofoblástica gestacional¹⁵</td> <td data-bbox="517 429 549 607">No disponible</td> </tr> <tr> <td data-bbox="549 607 580 1002">Triploidía fetal¹⁶</td> <td data-bbox="549 429 580 607">No disponible</td> </tr> <tr> <td data-bbox="580 607 612 1002">euploidía fetal¹⁷</td> <td data-bbox="580 429 612 607">No disponible</td> </tr> </tbody> </table>	Factor de riesgo	Riesgo relativo [IC del 95 %]	Síndrome antifosfolípido ⁸	2,80 [1,80 a 4,30]	Nulliparidad ⁸	2,10 [1,90 a 2,40]	Enfermedad renal preexistente ⁸	1,80 [1,50 a 2,10]	Tecnología de reproducción asistida (semen de donante) ⁹	1,63 [1,36 a 1,95]	Defectos cardíacos congénitos maternos ¹³	1,50 [1,30 a 1,70]	Ansiedad o depresión materna ¹⁴	1,27 [1,07 a 1,50]	Intervalo entre embarazos mayor a 10 años ⁸	1,10 [1,02 a 1,19]	Enfermedad trofoblástica gestacional ¹⁵	No disponible	Triploidía fetal ¹⁶	No disponible	euploidía fetal ¹⁷	No disponible
Factor de riesgo	Riesgo relativo [IC del 95 %]																							
Síndrome antifosfolípido ⁸	2,80 [1,80 a 4,30]																							
Nulliparidad ⁸	2,10 [1,90 a 2,40]																							
Enfermedad renal preexistente ⁸	1,80 [1,50 a 2,10]																							
Tecnología de reproducción asistida (semen de donante) ⁹	1,63 [1,36 a 1,95]																							
Defectos cardíacos congénitos maternos ¹³	1,50 [1,30 a 1,70]																							
Ansiedad o depresión materna ¹⁴	1,27 [1,07 a 1,50]																							
Intervalo entre embarazos mayor a 10 años ⁸	1,10 [1,02 a 1,19]																							
Enfermedad trofoblástica gestacional ¹⁵	No disponible																							
Triploidía fetal ¹⁶	No disponible																							
euploidía fetal ¹⁷	No disponible																							
	<p data-bbox="706 1021 725 1288">Detección del riesgo de preeclampsia</p> <p data-bbox="725 187 819 1288">Ninguna prueba individual puede predecir de manera confiable el riesgo de preeclampsia. Sin embargo, una combinación de parámetros maternos y fetales puede detectar un mayor riesgo de preeclampsia¹⁸. Si bien la detección del riesgo de preeclampsia puede realizarse en cualquier momento durante el embarazo, generalmente se considera en el primer trimestre (para permitir la intervención para reducir el riesgo futuro) y en el segundo/tercer trimestre (para la probabilidad a corto plazo y el momento del inicio de la preeclampsia).</p>																							

¹³ Schlichting LE, Insaif TZ, Zaidi AN, Lui GK, Van Zuiphen AR, Maternal comorbidities and complications of delivery in pregnant women with congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73(17):2181-91.

¹⁴ Shay M, MacKinnon AL, Metcalfe A, Giesbrecht G, Campbell T, Nerenberg K, et al. Depressed mood and anxiety as risk factors for hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 2020;50(13):2128-40.

¹⁵ Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Daddelszen P, Magee LA, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2014;36(5):416-38.

¹⁶ Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Pathophysiology, challenges, and perspectives*. *American Heart Association* 2019;124(7):1094-112.

¹⁷ Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined screening for early detection of pre-eclampsia. *International Journal of Molecular Sciences* 2015;16(8):17952-74.

¹⁸ Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Haddad E, Dvaker H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. 2019; 145(S1):1-33.

Guía	Preeclampsia - SCREENING								
	<p>Métodos de detección del primer trimestre para la detección de la preeclampsia</p> <p>El uso de una combinación de pruebas de detección, en comparación con los factores maternos solos, puede ayudar a obtener tasas de predicción más altas para el inicio temprano de la preeclampsia en mujeres de alto riesgo.</p> <p>Métodos de detección del primer trimestre</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="372 1112 410 1288">Aspecto</th> <th data-bbox="372 187 410 1112">Consideración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 1112 599 1288">Contexto</td> <td data-bbox="410 187 599 1112"> <ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de desarrollo futuro de preeclampsia se puede establecer en el primer trimestre mediante una combinación de antecedentes maternos, presión arterial media (PAM), marcadores ecográficos y bioquímicos¹⁹ - La detección temprana del riesgo de preeclampsia puede contribuir a intervenciones tempranas de reducción del riesgo, incluido el inicio de aspirina en mujeres de alto riesgo y un mayor control^{19,20} - Después de la historia materna, se ha demostrado que cada prueba de detección adicional aumenta la precisión general de la predicción de pre-eclampsia - Las pruebas de detección están disponibles en todo Queensland, sin embargo, no se recomienda el uso de rutina en todas las mujeres²¹ • Desarrollar protocolos locales para el reconocimiento y la detección dirigida de mujeres con mayor riesgo de preeclampsia. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="599 1112 675 1288">PA materna</td> <td data-bbox="599 187 675 1112"> <ul style="list-style-type: none"> - Se ha demostrado que PAM es más predictivo de preeclampsia entre mujeres de bajo riesgo que las lecturas de sBP o dBP por sí solas¹⁷ - La PA medida en ambos brazos simultáneamente, con el promedio de cuatro mediciones de PAM calculadas, puede ayudar con la estratificación del riesgo de desarrollo de preeclampsia²² </td> </tr> <tr> <td data-bbox="675 1112 831 1288">Cribado de riesgo en el primer trimestre</td> <td data-bbox="675 187 831 1112"> <ul style="list-style-type: none"> - Además de la historia materna, el riesgo clínico y PAM, considere pruebas adicionales si están clínicamente indicadas^{18,23}. • PI/GF - Niveles reducidos en mujeres con riesgo de preeclampsia¹⁸ y en aneuploidías fetales y/o alteraciones de la placentación¹⁷ (que también pueden estar asociadas con la preeclampsia) - Valor de detección predictivo positivo del 56 %¹⁸ para la preeclampsia </td> </tr> </tbody> </table>	Aspecto	Consideración	Contexto	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de desarrollo futuro de preeclampsia se puede establecer en el primer trimestre mediante una combinación de antecedentes maternos, presión arterial media (PAM), marcadores ecográficos y bioquímicos¹⁹ - La detección temprana del riesgo de preeclampsia puede contribuir a intervenciones tempranas de reducción del riesgo, incluido el inicio de aspirina en mujeres de alto riesgo y un mayor control^{19,20} - Después de la historia materna, se ha demostrado que cada prueba de detección adicional aumenta la precisión general de la predicción de pre-eclampsia - Las pruebas de detección están disponibles en todo Queensland, sin embargo, no se recomienda el uso de rutina en todas las mujeres²¹ • Desarrollar protocolos locales para el reconocimiento y la detección dirigida de mujeres con mayor riesgo de preeclampsia. 	PA materna	<ul style="list-style-type: none"> - Se ha demostrado que PAM es más predictivo de preeclampsia entre mujeres de bajo riesgo que las lecturas de sBP o dBP por sí solas¹⁷ - La PA medida en ambos brazos simultáneamente, con el promedio de cuatro mediciones de PAM calculadas, puede ayudar con la estratificación del riesgo de desarrollo de preeclampsia²² 	Cribado de riesgo en el primer trimestre	<ul style="list-style-type: none"> - Además de la historia materna, el riesgo clínico y PAM, considere pruebas adicionales si están clínicamente indicadas^{18,23}. • PI/GF - Niveles reducidos en mujeres con riesgo de preeclampsia¹⁸ y en aneuploidías fetales y/o alteraciones de la placentación¹⁷ (que también pueden estar asociadas con la preeclampsia) - Valor de detección predictivo positivo del 56 %¹⁸ para la preeclampsia
Aspecto	Consideración								
Contexto	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de desarrollo futuro de preeclampsia se puede establecer en el primer trimestre mediante una combinación de antecedentes maternos, presión arterial media (PAM), marcadores ecográficos y bioquímicos¹⁹ - La detección temprana del riesgo de preeclampsia puede contribuir a intervenciones tempranas de reducción del riesgo, incluido el inicio de aspirina en mujeres de alto riesgo y un mayor control^{19,20} - Después de la historia materna, se ha demostrado que cada prueba de detección adicional aumenta la precisión general de la predicción de pre-eclampsia - Las pruebas de detección están disponibles en todo Queensland, sin embargo, no se recomienda el uso de rutina en todas las mujeres²¹ • Desarrollar protocolos locales para el reconocimiento y la detección dirigida de mujeres con mayor riesgo de preeclampsia. 								
PA materna	<ul style="list-style-type: none"> - Se ha demostrado que PAM es más predictivo de preeclampsia entre mujeres de bajo riesgo que las lecturas de sBP o dBP por sí solas¹⁷ - La PA medida en ambos brazos simultáneamente, con el promedio de cuatro mediciones de PAM calculadas, puede ayudar con la estratificación del riesgo de desarrollo de preeclampsia²² 								
Cribado de riesgo en el primer trimestre	<ul style="list-style-type: none"> - Además de la historia materna, el riesgo clínico y PAM, considere pruebas adicionales si están clínicamente indicadas^{18,23}. • PI/GF - Niveles reducidos en mujeres con riesgo de preeclampsia¹⁸ y en aneuploidías fetales y/o alteraciones de la placentación¹⁷ (que también pueden estar asociadas con la preeclampsia) - Valor de detección predictivo positivo del 56 %¹⁸ para la preeclampsia 								

¹⁹ 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. 2018;51(6):743-50.

²⁰ Serra B, Mendoza M, Scazzocho E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2020;222(6):608-10. <https://www.ranzog.edu.au/>

²¹ The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Screening in early pregnancy for adverse perinatal outcomes. College Statement C-Obs 61. [Internet]. 2015 Available from:

²² Poon LC, Sahota D. Screening and Prevention of Preeclampsia. Maternal-Fetal Medicine 2019;1(1):25-30.

²³ Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. The Lancet 2019;393:1807-18.

.../...

Guía		Preeclampsia - SCREENING		
.../...		Consideración		
Aspecto	<ul style="list-style-type: none"> • IPAUt - Medido entre 11+0 y 13+6 semanas de gestación¹⁸ - Valor de detección predictivo positivo del 48 % para la preeclampsia de aparición temprana • PAPP-A - Niveles inferiores a 0.4 MoM, asociados con un mayor riesgo de HDP, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal²⁴ - Presente en el 8-23 % de las mujeres con preeclampsia¹⁸ - Bajo VPP de detección del 16 %¹⁸ 			
<p>Comparación de los métodos de detección del primer trimestre</p> <p>Si se combinan uno o más biomarcadores específicos, hay beneficios incrementales que incluyen aumentos en las tasas de detección de preeclampsia¹⁹.</p>				
Método de referencia	Tasa de detección (%)	Añadir al método de referencia	Tasa final de detección (%)	Casos adicionales detectados (%) IC del 95 %
FM solo	41.55	+ PAM	49.30	7.75 (1.60 a 14.60)
		+ IPAUt	61.97	20.42 (12.9 a 28.5)
		+ PIGF	59.15	17.61 (10.1 a 25.7)
		+ PAPP-A*	45.07	3.52 (-1.70 a 9.20)
FM + PAM	49.30	+ PIGF	68.31	19.01 (11.7 a 27.0)
		+ IPAUt	73.94	24.65 (16.7 a 33.0)
FM + PAM + IPAUt	73.94	+ PIGF	81.69	7.75 (2.30 a 14.10)
FM + PAM + PIGF	68.31	+ IPAUt	81.69	13.38 (8.00 a 20.2)
FM + IPAUt + PIGF	70.42	+ PAM	81.69	11.27 (5.30 a 18.2)
<p>FM: factores maternos; PAM: presión arterial media; IPAUt: índice de pulsatilidad de la arteria uterina; PIGF: factor de crecimiento placentario; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo</p> <p>* Nota: los resultados no son significativos para el aumento de las tasas de detección</p>				

.../...

²⁴ Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of PAPP-A level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. Journal of Obstetrics and Gynaecology of India. [Internet]. 2014; 64(2):116-9

Guía	Preeclampsia - SCREENING
<p>NICE 2021 - NG201 Antenatal care https://www.nice.org.uk/guidance/ng201/resources/antenatal-care-pdf-66143709895941</p>	<p>Recomendaciones Preeclampsia e hipertensión en el embarazo</p> <ul style="list-style-type: none"> - En la primera cita prenatal y nuevamente en el segundo trimestre, evaluar los factores de riesgo de preeclampsia de la mujer. - Medir y registrar la PA de la mujer en cada cita prenatal; presencial de rutina utilizando un dispositivo validado para uso en embarazo, y siguiendo las recomendaciones sobre medición de PA de la guía NICE sobre hipertensión en adultos. - Ofrecer una prueba de proteinuria con tira reactiva de orina en cada cita prenatal; presencial de rutina.
<p>ACOG 2020 Gestational Hypertension and Preeclampsia https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/06000/Gestational_Hypertension_and_Preeclampsia__ACOG.46.aspx</p>	<p>Factores de riesgo Una variedad de factores de riesgo se ha asociado con una mayor probabilidad de preeclampsia^{25,26,27,28,29,30}. No obstante, es importante recordar que la mayoría de los casos de preeclampsia ocurren en mujeres nulíparas sanas sin factores de riesgo evidentes. Aunque el papel preciso de las interacciones genético-ambientales en el riesgo y la incidencia de preeclampsia no está claro, los datos emergentes sugieren que la tendencia a desarrollar preeclampsia puede tener algún componente genético^{31,32,33,34}.</p>

²⁵ Conde-Agudelo A, Belizan JM, Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. BJOG 2000;107:75-83. (Level II-3)

²⁶ Sibai BM, Hauth J, Carris S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol 2000;182: 938-42. (Level II-3)

²⁷ Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;113:12-6. (Level II-3)

²⁸ Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101:6-14. (Systematic Review)

²⁹ Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2060-8. (Systematic Review and Meta-analysis)

³⁰ Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:1964-78. (Systematic Review and Meta-Analysis)

³¹ Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy; possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:898-908. (Level III)

³² Morgan T, Craven C, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. Am J Obstet Gynecol 1999;180:95-102. (Level III)

³³ Ward K, Hata A, Jeuneimaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. Nat Genet 1993;4:59-61. (Level III)

³⁴ Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011;25:405-17. (Level III)

.../...

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
	<p data-bbox="233 700 258 955">Factores de riesgo de preeclampsia</p> <ul data-bbox="277 555 585 955" style="list-style-type: none">NuliparidadGestaciones multifetalesPreeclampsia en un embarazo anteriorHipertensión crónicaDiabetes pregestacionalDiabetes gestacionalTrombofiliaLupus eritematoso sistémicoÍndice de masa corporal antes del embarazo superior a 30Síndrome de anticuerpos antifosfolípidosEdad materna de 35 años o másEnfermedad renalTecnología de reproducción asistidaApnea obstructiva del sueño <p data-bbox="611 946 636 1210">Criterios diagnósticos de preeclampsia</p> <p data-bbox="655 1082 680 1210">Presión sanguínea</p> <ul data-bbox="686 282 768 1210" style="list-style-type: none">* PAS de 140 mm Hg o más o PAD de 90 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con PA previamente normal* PAS de 160 mm Hg o más o PAD de 110 mm Hg o más. (La hipertensión grave se puede confirmar en un intervalo corto (minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna). <p data-bbox="774 1192 793 1210">Y</p> <p data-bbox="800 1137 819 1210">Proteinuria</p> <ul data-bbox="825 427 882 1210" style="list-style-type: none">* 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas (o esta cantidad extrapolada de una recolección cronometrada)* Proporción proteína/creatinina de 0,3 o más <p data-bbox="888 1192 907 1210">O</p> <ul data-bbox="913 282 1071 1210" style="list-style-type: none">* Lectura de la tira reactiva de 2+ (se usa solo si no se dispone de otros métodos cuantitativos)O en ausencia de proteinuria, hipertensión de inicio reciente con el inicio reciente de cualquiera de los siguientes:* Trombocitopenia: Recuento de plaquetas inferior a 103 109/L* Insuficiencia renal: concentraciones de creatinina sérica superiores a 1,1 mg/dl o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal* Deterioro de la función hepática: concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas al doble de la concentración normal* Edema pulmonar* Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos o síntomas visuales

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
	<p>Consideraciones clínicas y Recomendaciones</p> <p>¿Existen métodos de detección que sean útiles para identificar a las mujeres en riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo? Varios estudios han evaluado el papel de los marcadores bioquímicos o una combinación de marcadores bioquímicos y biofísicos en la predicción de la preeclampsia en el primer y segundo trimestre del embarazo³⁵. Independientemente de los parámetros utilizados, el cribado de la preeclampsia en mujeres de bajo riesgo se asocia con valores predictivos positivos muy bajos que oscilan entre el 8 % y el 33 %³⁵.</p> <p>En general, la sensibilidad y la especificidad para la predicción de la preeclampsia de inicio temprano usando parámetros bioquímicos o biofísicos del primer trimestre y del segundo trimestre^{36,37,38,39,40,41,42,43} son mejores que para la preeclampsia de inicio tardío. Hay evidencia limitada de que una predicción precisa de la preeclampsia de aparición temprana puede ser seguida por intervenciones que mejoren el resultado materno o fetal.</p> <p>Independientemente del índice o combinación de índices utilizados, los estudios Doppler de la arteria uterina por sí solos tienen un valor predictivo bajo para el desarrollo de preeclampsia de inicio temprano y un valor aún más bajo para la preeclampsia de inicio tardío⁴⁴. Un extenso trabajo ha identificado algunos factores angiogenéticos (fitorasina cinasa-sfRT-1) similar a fms soluble, PlGF y endoglin soluble) en el segundo trimestre como herramientas probables para la predicción de la preeclampsia de aparición temprana. Sin embargo, ninguna prueba única predice de manera confiable la preeclampsia y se requiere una mayor investigación prospectiva para demostrar la utilidad clínica. En el primer trimestre del embarazo, se ha informado que una combinación de bajas concentraciones séricas de maternas de PlGF, alto IPAUt y otros parámetros maternos identificó al 93,1 % de las pacientes que desarrollarían preeclampsia que requiera el parto antes de las 34 semanas de gestación³⁸. Sin embargo, los resultados de este estudio se basan en modelos matemáticos derivados de un estudio anidado de casos y controles aplicado a una gran cohorte de casi 7.800 pacientes en los que se midió PlGF solo en el grupo de casos y controles. El VPP calculado fue solo del 21,2 %, lo que indica que aproximadamente el 79 % de las mujeres del grupo con tamizaje positivo no desarrollarían trastornos hipertensivos durante el embarazo³⁸. Es de destacar que un algoritmo similar tuvo un rendimiento inferior en un ensayo aleatorio posterior realizado por el mismo grupo de investigación⁴⁵. Por lo tanto, los biomarcadores y la ecografía no pueden predecir con precisión la preeclampsia y deben permanecer en investigación.</p>

.../...

³⁵ Espinosa J. Recent biomarkers for the identification of patients at risk for preeclampsia: the role of uteroplacental ischemia. *Expert Opin Med Diagn* 2012;6:121-30. (Level III)

³⁶ Bolin M, Wiberg-Izuel E, Wikstrom AK, Goop M, Larsson A, Olovsson M, et al. Angiopoietin-1/angiopoietin-2 ratio for prediction of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2009;22:891-5. (Level II-2)

³⁷ Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:1021-38. (Level II-2)

³⁸ Poon LC, Kameyas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-8. (Level II-2)

³⁹ Espinosa J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 2007;196: 614]. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:326:13. (Level II-2)

⁴⁰ Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8. (Level II-3)

⁴¹ Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96: 559-64. (Level II-3)

⁴² Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:79-88. (Level III)

⁴³ Papageorgiou AT, Yu CK, 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. *Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9. (Level II-3)

⁴⁴ Crossen JS, Morris RK, Ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11. (Systematic Review and Meta-Analysis)

⁴⁵ 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;377:613-22. (Level I)

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
<p>Australia 2020 Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care: 2020 Edition https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/02/pregnancy-care-guidelines-pregnancy-care-guidelines.pdf</p>	<p>Riesgo de preeclampsia La identificación de mujeres con factores de riesgo o signos clínicos de preeclampsia permite brindar asesoramiento oportuno sobre prevención y síntomas que pueden indicar la necesidad de atención adicional. La atención prenatal también brinda la oportunidad de discutir estrategias preventivas a largo plazo con mujeres que desarrollan preeclampsia. Evaluación del riesgo de preeclampsia El hecho de que una mujer requiera atención adicional (p. ej., visitas prenatales más frecuentes) se basa en la presencia de factores de riesgo y características clínicas de la preeclampsia. Identificación de mujeres con factores de riesgo de preeclampsia Los factores con una asociación establecida con un alto riesgo de preeclampsia incluyen² (evidencia de baja a alta calidad): <ul style="list-style-type: none"> - antecedentes de preeclampsia (RR 8.4; IC del 95 %: 7.1 a 9.9) (evidencia de alta calidad) - hipertensión crónica (RR 5.1, IC del 95 %: 4.0 a 6.5) (evidencia de alta calidad) - diabetes preexistente (RR 3.7; IC del 95 %: 3.1 a 4.3) (evidencia de calidad moderada) - enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico (RR 2.5; IC del 95 %: 1.00 a 6.3) o síndrome antifosfolípido (RR 2.8; IC del 95 %: 1.8 a 4.3) (evidencia de calidad moderada) - nuliparidad (RR 2.1; IC del 95 %: 1.9 a 2.4) (evidencia de calidad baja) - IMC >30 (RR 2.8; 95 % 2.6 a 3.6) (evidencia de baja calidad) - enfermedad renal preexistente (RR 1.8; IC del 95 %: 1.5 a 2.1) (evidencia de baja calidad). Otros factores que están asociados con un mayor riesgo de preeclampsia son los antecedentes familiares maternos de preeclampsia (p. ej., entre la madre y las hermanas) (115 % de aumento en el riesgo)⁴⁶ y el aumento de los niveles de glucosa materna (aOR para 1 DE aumento 1.19; IC del 95 %: 1.11 a 1.28 para la glucosa plasmática de 1 hora, 1.21; IC del 95 %: 1.13 a 1.30 para la glucosa plasmática de 2 horas)⁴⁷. Recomendación Al principio del embarazo, evalúe a todas las mujeres en busca de factores de riesgo clínicos para la preeclampsia. Aprobado por NHMRC en octubre de 2017; vence en octubre de 2022 Predicción de la preeclampsia Predecir que mujeres desarrollarían preeclampsia es un área que está cambiando rápidamente. Se ha utilizado una variedad de medidas para predecir aún más el riesgo de preeclampsia, incluidas las biofísicas (p. ej., PA media, pulsación de la arteria uterina) y bioquímicas (p. ej., proteína A, placenta asociada al embarazo [PAPP-A], subunidad beta libre de la gonadotropina coriónica humana [β-hCG], hormona de crecimiento placentario [PlGF] y marcadores de tirosina quinasa-1 similares a fms solubles [sFlt-1]; PlGF-ratio), tanto individualmente como en combinación con las características maternas. La relación sFlt-1:PlGF-ratio mostró alta sensibilidad y especificidad para el inicio de la preeclampsia dentro de las 4 semanas a las 19-25 semanas (100; 100 %), 26-31 semanas (83; 99 %)⁴⁸.</p>

.../...

⁴⁶ Boyd HA, Tahir H, Wolfahrt J et al (2013) Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. Am J Epidemiol 178(11): 1611-9.

⁴⁷ HAPO Study Cooperative Research Group (2010) Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 202(3): 255 e1-7.

⁴⁸ Zeisler H, Lurba E, Chantraine F et al (2016) Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 374(1): 13-22.

Guía	Preeclampsia - SCREENING																										
<p>Si bien está claro que las características maternas combinadas con marcadores bioquímicos y biofísicos son más sensibles para predecir la preeclampsia que las características maternas solas, actualmente no hay evidencia suficiente para respaldar una recomendación sobre un enfoque en particular.</p> <p>Los algoritmos existentes son más efectivos para predecir la preeclampsia de inicio temprano (que tiene una prevalencia muy baja), tienen baja sensibilidad para predecir la preeclampsia de inicio tardío y tienen una TFP de 5 a 10 %. Una revisión sistemática señaló que la confiabilidad y la validez de los modelos pueden verse limitadas por deficiencias metodológicas⁴⁹ y un estudio de validación externa encontró un rendimiento inferior al informado⁵⁰. Un análisis de la rentabilidad de la detección y el diagnóstico de la preeclampsia encontró que el uso rutinario de biomarcadores será factible solo cuando la precisión aumente significativamente⁵¹.</p>	<p>Factores de riesgo para la preeclampsia</p> <ul style="list-style-type: none"> Todas las mujeres deben ser evaluadas para detectar factores de riesgo una vez que se confirma el embarazo. Riesgo relativo de factores asociados con la preeclampsia <table border="1" data-bbox="497 382 945 1365"> <thead> <tr> <th>Factor de riesgo</th> <th>Riesgo relativo no ajustado [IC del 95 %]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nuliparidad</td> <td>2.9 [1,3-6.6]</td> </tr> <tr> <td>Embarazo múltiple</td> <td>2.9 [1,3-6.6]</td> </tr> <tr> <td>Historia previa de preeclampsia</td> <td>7.2 [5.9-8.8]</td> </tr> <tr> <td>Antecedentes familiares de preeclampsia</td> <td>2.9 [1,7-4.9]</td> </tr> <tr> <td>Sobrepeso IMC ≥25-29,9</td> <td>1,7 [1,2-2,4]</td> </tr> <tr> <td>Obesidad IMC >30</td> <td>2,7 [1,7-4,4]</td> </tr> <tr> <td>Edad ≥ 40</td> <td>2,0 [1,3-2,9]</td> </tr> <tr> <td>PA sistólica > 130 mmHg antes de las 20 semanas</td> <td>2,4 [1,8-3,2]</td> </tr> <tr> <td>PA diastólica >80 mmHg antes de las 20 semanas</td> <td>1,4 [1,0-1,9]</td> </tr> <tr> <td>Síndrome antifosfolípido</td> <td>9,7 [4,3-21,8]</td> </tr> <tr> <td>Diabetes preexistente</td> <td>3,6 [2,5-5]</td> </tr> <tr> <td>Otros factores de riesgo</td> <td>Enfermedad renal subyacente Enfermedad autoinmune crónica Intervalo entre embarazos >10 años</td> </tr> </tbody> </table>	Factor de riesgo	Riesgo relativo no ajustado [IC del 95 %]	Nuliparidad	2.9 [1,3-6.6]	Embarazo múltiple	2.9 [1,3-6.6]	Historia previa de preeclampsia	7.2 [5.9-8.8]	Antecedentes familiares de preeclampsia	2.9 [1,7-4.9]	Sobrepeso IMC ≥25-29,9	1,7 [1,2-2,4]	Obesidad IMC >30	2,7 [1,7-4,4]	Edad ≥ 40	2,0 [1,3-2,9]	PA sistólica > 130 mmHg antes de las 20 semanas	2,4 [1,8-3,2]	PA diastólica >80 mmHg antes de las 20 semanas	1,4 [1,0-1,9]	Síndrome antifosfolípido	9,7 [4,3-21,8]	Diabetes preexistente	3,6 [2,5-5]	Otros factores de riesgo	Enfermedad renal subyacente Enfermedad autoinmune crónica Intervalo entre embarazos >10 años
Factor de riesgo	Riesgo relativo no ajustado [IC del 95 %]																										
Nuliparidad	2.9 [1,3-6.6]																										
Embarazo múltiple	2.9 [1,3-6.6]																										
Historia previa de preeclampsia	7.2 [5.9-8.8]																										
Antecedentes familiares de preeclampsia	2.9 [1,7-4.9]																										
Sobrepeso IMC ≥25-29,9	1,7 [1,2-2,4]																										
Obesidad IMC >30	2,7 [1,7-4,4]																										
Edad ≥ 40	2,0 [1,3-2,9]																										
PA sistólica > 130 mmHg antes de las 20 semanas	2,4 [1,8-3,2]																										
PA diastólica >80 mmHg antes de las 20 semanas	1,4 [1,0-1,9]																										
Síndrome antifosfolípido	9,7 [4,3-21,8]																										
Diabetes preexistente	3,6 [2,5-5]																										
Otros factores de riesgo	Enfermedad renal subyacente Enfermedad autoinmune crónica Intervalo entre embarazos >10 años																										

.../...

⁴⁹ Brunelli VB & Pretumo F (2015) Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. BJOG 122(7): 904-14.

⁵⁰ Oliveira N, Doyle LE, Atlas RO et al (2014) External validity of first-trimester algorithms in the prediction of pre-eclampsia disease severity. Ultrasound Obstet Gynecol 44(3): 286-92

⁵¹ Zakiyah N, Postma MJ, Baker PN et al (2015) Pre-eclampsia Diagnosis and Treatment Options: A Review of Published Economic Assessments. Pharmacoeconomics 33(10): 1069-82.

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING														
<p>Brasil 2020 Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020 https://www.scielo.br/abc/aZ6m5G6NQ CvrW3WL7csqbpq/?format=pdf&lang=en</p> <p>SEGO 2020 Guía de Asistencia Práctica* Trastornos hipertensivos en la gestación https://sego.es/documentos/progressos/v63-2020/h4/GAP- Trastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf</p>	<p>La predicción de la preeclampsia debe realizarse preferentemente durante el 1.º semestre utilizando métodos de evaluación que tengan en cuenta la historia clínica materna (factores de riesgo) asociada a la ecografía Doppler para verificar la resistencia al flujo en las arterias uterinas. También existen pruebas de laboratorio promotoras para evaluar la angiogénesis, como la endoglina soluble en suero, el PlGF (factor de crecimiento endotelial de la placenta), el sFlt-1 (receptor 1 de tirosina cinasa similar a fms soluble) y la relación sFlt-1/PlGF, pero que aún no se encuentran disponibles en la práctica clínica³².</p> <p>Cribado de preeclampsia en el primer trimestre Actualmente, el cribado de PE en el primer trimestre de embarazo está justificado debido a que se ha demostrado que la administración de AAS a dosis baja antes de la semana 16 reduce la posibilidad de desarrollar la enfermedad antes de la semana 37 de gestación^{18,45}.</p> <p>Cribado de preeclampsia en gestaciones únicas En los últimos años, el esfuerzo se ha centrado en encontrar una combinación de múltiples parámetros con el objetivo de planificar un control apropiado de la gestación y de implementar determinadas estrategias preventivas. De esta manera, se han propuesto diversos modelos de cribado de PE en el primer trimestre, que abarcan desde la mera valoración de factores de riesgo maternos hasta modelos predictivos multivariantes más complejos, basados en factores maternos, bioquímicos y biofísicos. La utilización de cualquiera de los modelos, desde los más sencillos a los más sofisticados, dependerá de las condiciones asistenciales de cada centro, variando la TD y la TFP en función del modelo seleccionado.</p> <p>Cribado basado en factores maternos En la Tabla se exponen los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de PE. Actualmente se consideran mujeres de "alto riesgo" para desarrollar PE aquellas que tienen al menos un factor de los considerados de riesgo elevado, o 2 o más factores de riesgo moderado³³. Utilizando este método de cribado, la TD para PE pretérmino es del 39 % y de PE a término del 34 %, para una TFP del 10 %.</p> <table border="1" data-bbox="703 455 942 1022"> <caption data-bbox="677 627 693 851">Factores de riesgo materno de PE (9,26)</caption> <thead> <tr> <th data-bbox="708 742 723 1022">Riesgo elevado</th> <th data-bbox="708 455 723 742">Riesgo moderado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="723 742 776 1022">Trastorno hipertensivo del embarazo en gestación anterior</td> <td data-bbox="723 455 776 742">Primigesta</td> </tr> <tr> <td data-bbox="776 742 803 1022">Patología renal previa</td> <td data-bbox="776 455 803 742">Edad materna ≥ 40 años</td> </tr> <tr> <td data-bbox="803 742 831 1022">Lupus eritematoso sistémico</td> <td data-bbox="803 455 831 742">Periodo intergenésico > 10 años</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 742 859 1022">Síndrome antifosfolípido</td> <td data-bbox="831 455 859 742">IMC > 35 kg/m² (primera visita de gestación)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="859 742 874 1022">DM</td> <td data-bbox="859 455 874 742">Historia familiar de PE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="874 742 889 1022">HTA crónica</td> <td data-bbox="874 455 889 742">Gestación múltiple</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal.</small></p>	Riesgo elevado	Riesgo moderado	Trastorno hipertensivo del embarazo en gestación anterior	Primigesta	Patología renal previa	Edad materna ≥ 40 años	Lupus eritematoso sistémico	Periodo intergenésico > 10 años	Síndrome antifosfolípido	IMC > 35 kg/m ² (primera visita de gestación)	DM	Historia familiar de PE	HTA crónica	Gestación múltiple
Riesgo elevado	Riesgo moderado														
Trastorno hipertensivo del embarazo en gestación anterior	Primigesta														
Patología renal previa	Edad materna ≥ 40 años														
Lupus eritematoso sistémico	Periodo intergenésico > 10 años														
Síndrome antifosfolípido	IMC > 35 kg/m ² (primera visita de gestación)														
DM	Historia familiar de PE														
HTA crónica	Gestación múltiple														

.../...

³² Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310.

³³ National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy*. London: RCOG Press; 2010.

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
	<p>Cribado basado en modelos multivariantes</p> <p>Además de la historia clínica, se ha visto que la combinación de marcadores biofísicos, como la toma de la PA y la medición del IPALU, junto con marcadores bioquímicos, como el PIGF o la PAPP-A, aumentan la TD. Para ello, se han desarrollado algoritmos que estiman el riesgo individual de desarrollar PE que requiera parto antes de una determinada EG, combinando el riesgo a priori según factores de riesgo maternos con los marcadores biofísicos y bioquímicos.</p> <p>Un modelo de cribado está basado en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 95.948 gestaciones únicas a las 11-13 semanas, desarrollándose un algoritmo que permite calcular el riesgo individual de PE para cada paciente. Para ello, las características maternas constituyen el riesgo a priori que, combinado con los marcadores biofísicos y bioquímicos, consigue una TD de PE que requiere parto antes de la semana 32, 37 y después de la semana 37 del 89 %, 75 % y 47 % respectivamente, para una TFP del 10 %. Dicho algoritmo se validó externamente en un estudio multicéntrico del mismo grupo en 8.775 gestaciones únicas obteniéndose resultados similares, siendo la TD de PE pretermino del 75 % (IC 95 %: 62-85) y para PE a término del 43 % (IC 95 %: 35-50), para una TFP del 10 %.</p> <p>Otro modelo de cribado propuesto se basa en un algoritmo en el que se incluyeron 5.170 pacientes, cribadas prospectivamente a las 11-13 semanas, y que combina la historia materna con la PAM, IPALU y PAPP-A. Según dicho modelo, para una TFP del 10 % la TD para PE que requiere parto antes de la semana 34 fue del 75 %, y para aquella que permite la finalización del embarazo más allá de las 34 semanas del 53 %⁵⁴. Este modelo también fue validado externamente con 4.203 pacientes, obteniendo una TD para PE < 34 semanas del 86 % (IC 95 %: 71-96) y para PE > 34 semanas del 43 % (IC 95 %: 38-51), para una TFP del 10 %⁵⁵.</p> <p>Recientemente se ha publicado un estudio español con 6.893 gestantes, basado en distribuciones multiparamétricas gaussianas, que muestra buenos resultados para la predicción de la PE precoz, realizando la determinación bioquímica del PIGF de forma simultánea a la del cribado de aneuploidías entre las semanas 8+0 y 13+6. Reporta una TD del 94 % para una TFP del 10 % ([AUC]:0,96 [IC 95 %: 0,94-0,98]). La adición de la determinación del PIGF en las variables biofísicas mejora el rendimiento diagnóstico del 59 al 94 %²⁰.</p> <p>En la siguiente tabla se exponen las diferentes TD según la EG y la combinación de los diferentes marcadores.</p>

TD de PE (28) TD IC95% para una TFP del 10%.

Método cribado	PE < 34	PE < 37	PE global
Historia materna	58 (49-67)	50 (44-56)	41 (38-44)
PAPP-A	60 (51-69)	55 (49-61)	44 (40-47)
PIGF	73 (64-81)	66 (60-72)	47 (43-50)
PAPP-A, PIGF	77 (69-84)	67 (61-73)	48 (45-51)
PAM	65 (56-73)	60 (54-66)	48 (45-51)
IPALU	70 (61-78)	59 (53-65)	44 (41-47)
PAM, IPALU	80 (71-86)	70 (65-76)	52 (49-55)
PAM, IPALU, PAPP-A	80 (71-86)	68 (62-74)	52 (48-55)
PAM, IPALU, PIGF	89 (81-94)	77 (71-82)	54 (51-57)
PAM, IPALU, PAPP-A, PIGF	88 (81-93)	75 (69-80)	54 (50-56)

.../...

⁵⁴ Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mulla R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. Am J Obstet Gynecol 2013;208:203.e1-203.e10.
⁵⁵ Scazzocchio E, Crovetto F, Triunfo S, Gratacos E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;49:188-93.

<p>.../...</p>	<p style="text-align: center;">Preclampsia - SCREENING</p> <p>La etiopatogenia de la PE y la posibilidad de poder prevenirla, aunque sea parcialmente en algunos casos, nos obliga a valorar tempranamente la posibilidad de que una gestante pueda padecerla durante la gestación. El primer trimestre es la ventana de actuación en su prevención, por lo que cada institución debe asumir un modelo de cribado que pueda adaptarse a los medios que disponga y a sus circunstancias organizativas. La figura muestra diversas estrategias de cribado, desde un modelo básico, donde es necesaria una anamnesis completa y dirigida a descartar factores de riesgo maternos y una toma de PA al menos. No realizar una anamnesis dirigida disminuye de forma importante la sensibilidad de la prueba. Otro modelo más complejo introduciría la contingencia en el cribado, realizando un primer escalón universal con esos mismos datos, para seleccionar una población de riesgo a la que hacer una determinación de PIGF o un estudio doppler de arterias uterinas en un segundo tiempo, con el fin de abaratar costes, aunque probablemente con más complejidad organizativa. Por último, se puede aplicar el modelo multivariante completo descrito por diversos autores, incluyendo la PAPP-A disponible para el cribado combinado de aneuploidias o añadiendo el PIGF sin necesidad de realizar PAPP-A, incrementando así la TD.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Historia materna PA +/- IPmAut] --> B[Historia materna PA] A --> C[IPmAut PIGF ± PAPP-A] B --> D[Historia materna PA IPmAut PAPP-A] B --> E[Historia materna PA IPmAut PAPP-A PIGF] C --> E style B stroke-dasharray: 5 5 style C stroke-dasharray: 5 5 style D stroke-dasharray: 5 5 style E stroke-dasharray: 5 5 </pre> </div>
----------------	---

.../...

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING													
	Tablas resumen de las evidencias expuestas: nivel de evidencia y nivel de las recomendaciones													
	<p style="text-align: center;">Cribado de PE</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="480 1088 526 1092">La historia clínica, la obstétrica y las características maternas deben recogerse de forma exhaustiva</td> <td data-bbox="480 385 526 1088">Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="526 1088 573 1092">Se aconseja el cribado de PE en el primer trimestre de la gestación</td> <td data-bbox="526 385 573 1088">Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="573 1088 640 1092">Se recomienda el cribado combinado (historia materna + PAM + IPAUT + [PIGF/PAPP-A]) como primera opción de cribado de PE en el primer trimestre</td> <td data-bbox="573 385 640 1088">Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="640 1088 740 1092">Si no es posible la medición de los factores bioquímicos (PIGF +/- PAPP-A) y/o el IPAUT, el cálculo de riesgo debería calcularse mediante la combinación de la historia materna y la PAM, y no exclusivamente mediante los factores maternos</td> <td data-bbox="640 385 740 1088">Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil</td> </tr> <tr> <td data-bbox="740 1088 807 1092">El mejor marcador bioquímico en el primer trimestre es el PIGF. La PAPP-A es útil si no se dispone del PIGF y/o el doppler de las arterias uterinas</td> <td data-bbox="740 385 807 1088">Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="807 1088 888 1092">Se puede realizar el cribado combinado de la PE (historia materna + PAM + IPAUT + [PIGF +/-PAPP-A]) en las gestaciones gemelares asumiendo una TD alta a expensas de una alta TFP</td> <td data-bbox="807 385 888 1088">Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil</td> </tr> </table>		La historia clínica, la obstétrica y las características maternas deben recogerse de forma exhaustiva	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte	Se aconseja el cribado de PE en el primer trimestre de la gestación	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte	Se recomienda el cribado combinado (historia materna + PAM + IPAUT + [PIGF/PAPP-A]) como primera opción de cribado de PE en el primer trimestre	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte	Si no es posible la medición de los factores bioquímicos (PIGF +/- PAPP-A) y/o el IPAUT, el cálculo de riesgo debería calcularse mediante la combinación de la historia materna y la PAM, y no exclusivamente mediante los factores maternos	Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil	El mejor marcador bioquímico en el primer trimestre es el PIGF. La PAPP-A es útil si no se dispone del PIGF y/o el doppler de las arterias uterinas	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte	Se puede realizar el cribado combinado de la PE (historia materna + PAM + IPAUT + [PIGF +/-PAPP-A]) en las gestaciones gemelares asumiendo una TD alta a expensas de una alta TFP	Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil
La historia clínica, la obstétrica y las características maternas deben recogerse de forma exhaustiva	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte													
Se aconseja el cribado de PE en el primer trimestre de la gestación	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte													
Se recomienda el cribado combinado (historia materna + PAM + IPAUT + [PIGF/PAPP-A]) como primera opción de cribado de PE en el primer trimestre	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte													
Si no es posible la medición de los factores bioquímicos (PIGF +/- PAPP-A) y/o el IPAUT, el cálculo de riesgo debería calcularse mediante la combinación de la historia materna y la PAM, y no exclusivamente mediante los factores maternos	Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil													
El mejor marcador bioquímico en el primer trimestre es el PIGF. La PAPP-A es útil si no se dispone del PIGF y/o el doppler de las arterias uterinas	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte													
Se puede realizar el cribado combinado de la PE (historia materna + PAM + IPAUT + [PIGF +/-PAPP-A]) en las gestaciones gemelares asumiendo una TD alta a expensas de una alta TFP	Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil													

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING										
<p>FIGO 2019 The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/figo.12802</p>	<p>El enfoque actual para la detección de PE es identificar los factores de riesgo a partir de las características demográficas maternas y el historial médico (factores de riesgo maternos)^{71,63,56,57,58,59}. Aunque el reconocimiento de los factores de riesgo maternos podría ser útil para identificar a las mujeres en riesgo en la práctica clínica, no es una herramienta suficiente para la predicción efectiva de PE⁶⁰. Un enfoque alternativo para la detección de PE, que permite la estimación de los riesgos específicos de pacientes individuales de PE que requieren parto antes de una gestación específica, es usar el teorema de Bayes para combinar el riesgo a priori de las características maternas y el historial médico con los resultados de varias combinaciones de mediciones biofísicas y bioquímicas. Una extensa investigación en la última década ha llevado a la identificación de cuatro biomarcadores potencialmente útiles entre las 11 y 13 semanas de gestación: PAM, IPAUt, PAPP-A, y PlGF⁶¹.</p> <p>Recomendaciones</p> <p>FIGO recomienda los siguientes procedimientos de detección del primer trimestre para embarazos únicos.</p> <p>Características maternas e historial médico</p> <p>Recomendación de mejores prácticas: Las características maternas, el historial médico y el historial obstétrico (como se muestra en el Cuadro) deben registrarse con precisión.</p> <table border="1" data-bbox="560 511 621 966"> <thead> <tr> <th data-bbox="560 511 621 753">Calidad de la evidencia</th> <th data-bbox="560 753 621 966">Fuerza de la recomendación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="560 511 621 753">Alta ⊕⊕⊕⊕</td> <td data-bbox="560 753 621 966">Fuerte</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cuadro. Características maternas, historial médico e historial obstétrico para el cribado de preeclampsia en el primer trimestre</p> <table border="1" data-bbox="636 194 841 1288"> <tbody> <tr> <td data-bbox="636 194 665 1288">Edad materna, años</td> </tr> <tr> <td data-bbox="665 194 694 1288">Altura materna, cm</td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 194 723 1288">Etnia materna: blanca, afrocaribeña, surasiática, asiática oriental, mixta</td> </tr> <tr> <td data-bbox="723 194 752 1288">Historial obstétrico: nulipara, madre con PE previa, madre sin PE previa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="752 194 781 1288">Intervalo entre embarazos en años entre el nacimiento del último hijo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="781 194 810 1288">Edad gestacional al momento del parto (semanas) y peso al nacer del embarazo anterior después de las 24 semanas</td> </tr> </tbody> </table> <p>.../...</p>	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte	Edad materna, años	Altura materna, cm	Etnia materna: blanca, afrocaribeña, surasiática, asiática oriental, mixta	Historial obstétrico: nulipara, madre con PE previa, madre sin PE previa	Intervalo entre embarazos en años entre el nacimiento del último hijo	Edad gestacional al momento del parto (semanas) y peso al nacer del embarazo anterior después de las 24 semanas
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación										
Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte										
Edad materna, años											
Altura materna, cm											
Etnia materna: blanca, afrocaribeña, surasiática, asiática oriental, mixta											
Historial obstétrico: nulipara, madre con PE previa, madre sin PE previa											
Intervalo entre embarazos en años entre el nacimiento del último hijo											
Edad gestacional al momento del parto (semanas) y peso al nacer del embarazo anterior después de las 24 semanas											

⁵⁶ Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4: 97–104.

⁵⁷ World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: WHO; 2011.

⁵⁸ Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017; 317: 1661–1667.

⁵⁹ Committee Opinion No. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015; 126: e25–e27.

⁶⁰ Wallenburg HC. Prevention of pre-eclampsia: Status and perspectives 2000. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 94: 13–22.

⁶¹ 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: 8–15.

Guía	Preeclampsia - SCREENING																		
	<p data-bbox="278 1252 297 1279">.../...</p> <p data-bbox="309 278 328 1197">Cuadro. Características maternas, historial médico e historial obstétrico para el cribado de preeclampsia en el primer trimestre</p> <table border="1" data-bbox="328 187 511 1288"> <tr><td data-bbox="328 1015 347 1279">Antecedentes familiares de PE (madre)</td></tr> <tr><td data-bbox="347 715 366 1279">Método de concepción: espontánea, inducción de la ovulación, fertilización in vitro</td></tr> <tr><td data-bbox="366 1161 385 1279">Hábito de fumar</td></tr> <tr><td data-bbox="385 1015 404 1279">Antecedentes de hipertensión crónica</td></tr> <tr><td data-bbox="404 879 423 1279">Antecedentes de diabetes mellitus: tipo. 1, tipo 2, insulina</td></tr> <tr><td data-bbox="423 788 442 1279">Antecedentes de lupus sistémico eritematoso o síndrome antifosfolípido</td></tr> </table> <p data-bbox="524 187 568 1279">FIGO apoya el uso de pruebas de detección basadas en el riesgo mediante biomarcadores para la predicción de la preeclampsia en el primer trimestre en lugar de métodos de detección que utilizan únicamente las características demográficas maternas y el historial médico (factores de riesgo maternos).</p> <p data-bbox="568 1152 587 1279"><u>Medición de la PA</u></p> <p data-bbox="587 187 631 1279">Recomendación de mejores prácticas: PAM debe medirse como parte de la evaluación de riesgos de PE y debe medirse mediante dispositivos automatizados y semiautomáticos validados.</p> <table border="1" data-bbox="643 511 706 966"> <tr> <th data-bbox="643 751 662 957">Calidad de la evidencia</th> <th data-bbox="643 511 662 751">Fuerza de la recomendación</th> </tr> <tr> <td data-bbox="662 806 681 915">Alta ⊕⊕⊕⊕</td> <td data-bbox="662 606 681 660">Fuerte</td> </tr> </table> <p data-bbox="719 1024 738 1279">Medición de marcadores bioquímicos</p> <p data-bbox="738 187 782 1279">Recomendación de mejores prácticas: En la detección del primer trimestre, el mejor marcador bioquímico es PIGF. PAPP-A es útil si no se dispone de mediciones de PIGF y IPAUt.</p> <table border="1" data-bbox="795 511 858 966"> <tr> <th data-bbox="795 769 813 957">Calidad de la evidencia</th> <th data-bbox="795 511 813 957">Fuerza de la recomendación</th> </tr> <tr> <td data-bbox="813 806 832 915">Alta ⊕⊕⊕⊕</td> <td data-bbox="813 606 832 660">Fuerte</td> </tr> </table> <p data-bbox="870 1152 889 1279"><u>Medición del IPAUt</u></p> <p data-bbox="889 187 933 1279">Recomendación de mejores prácticas: Siempre que sea factible, se debe medir el IPAUt. Se debe realizar una ecografía transabdominal entre las 11^{va} y las 13^{as} semanas de gestación (correspondientes a una LCC fetal de 42 a 84 mm). La edad gestacional debe determinarse a partir de la medición de la CRL fetal.</p> <table border="1" data-bbox="946 511 1009 966"> <tr> <th data-bbox="946 769 965 957">Calidad de la evidencia</th> <th data-bbox="946 511 965 957">Fuerza de la recomendación</th> </tr> <tr> <td data-bbox="965 806 984 915">Alta ⊕⊕⊕⊕</td> <td data-bbox="965 606 984 660">Fuerte</td> </tr> </table> <p data-bbox="1034 187 1053 223">.../...</p>	Antecedentes familiares de PE (madre)	Método de concepción: espontánea, inducción de la ovulación, fertilización in vitro	Hábito de fumar	Antecedentes de hipertensión crónica	Antecedentes de diabetes mellitus: tipo. 1, tipo 2, insulina	Antecedentes de lupus sistémico eritematoso o síndrome antifosfolípido	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte
Antecedentes familiares de PE (madre)																			
Método de concepción: espontánea, inducción de la ovulación, fertilización in vitro																			
Hábito de fumar																			
Antecedentes de hipertensión crónica																			
Antecedentes de diabetes mellitus: tipo. 1, tipo 2, insulina																			
Antecedentes de lupus sistémico eritematoso o síndrome antifosfolípido																			
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación																		
Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte																		
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación																		
Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte																		
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación																		
Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte																		

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING				
	<p>Evaluación combinada de riesgos Recomendación de mejores prácticas: se deben usar algoritmos publicados para convertir los valores medidos de PAM, PIGF y IPAUt, con o sin PAPP-A, en MoM. El riesgo específico de PE prematura del paciente se calcula utilizando el método basado en Bayes. Una mujer se considera de alto riesgo cuando el riesgo es mayor o igual a 1 en 100 según la prueba combinada del primer trimestre con factores de riesgo maternos, PAM, PIGF y IPAUt^{45,62,63}.</p>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="433 511 471 966">Calidad de la evidencia</th> <th data-bbox="433 511 471 966">Fuerza de la recomendación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="471 511 509 966">Alta ⊕⊕⊕⊕</td> <td data-bbox="471 511 509 966">Fuerte</td> </tr> </tbody> </table>	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación				
Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte				
	<p>Recomendación de mejores prácticas: según la evidencia existente, la prueba combinada del primer trimestre es más predictiva de PE prematura, pero no de PE a término. El mejor modelo es el que combina factores de riesgo maternos con PAM, PIGF y IPAUt.</p>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="572 511 609 966">Calidad de la evidencia</th> <th data-bbox="572 511 609 966">Fuerza de la recomendación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="609 511 647 966">Alta ⊕⊕⊕⊕</td> <td data-bbox="609 511 647 966">Fuerte</td> </tr> </tbody> </table> <p>Recomendación de práctica pragmática: cuando no sea posible medir los marcadores bioquímicos y/o IPAUt, la prueba de detección inicial debe ser una combinación de factores de riesgo maternos con PAM, y no factores de riesgo maternos solos. PAPP-A es útil si no se dispone de mediciones de PIGF y IPAUt. Estas variaciones de la prueba combinada conducirían a una reducción en la detección del rendimiento.</p>	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación				
Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="723 511 761 966">Calidad de la evidencia</th> <th data-bbox="723 511 761 966">Fuerza de la recomendación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="761 511 798 966">Moderada ⊕⊕⊕○</td> <td data-bbox="761 511 798 966">Confidencial</td> </tr> </tbody> </table> <p>FIGO adopta y apoya la posición de la <i>Fundación de Medicina Fetal</i> de que todas las mujeres embarazadas deben someterse a pruebas de detección de preeclampsia prematura mediante la prueba combinada del primer trimestre con factores de riesgo maternos, PAM, IPAUt y PIGF como uno solo, procedimiento de paso.</p>	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Moderada ⊕⊕⊕○	Confidencial
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación				
Moderada ⊕⊕⊕○	Confidencial				

.../...

⁶² FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2019; 144: 325–329.

⁶³ Magee LA, Dadeleszen PV, Stones WM. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An Evidence-Based Guide to Monitoring, Prevention and Management. London: The Global Library of Woman's Medicine; 2016.

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
<p>Irlanda 2019 THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION IN PREGNANCY https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2021/12/HypertensionGuideline.pdf</p>	<p>Figura 1. Vía de detección y prevención de la preeclampsia prematura</p> <p>Recomendaciones clave Actualmente, la detección de la preeclampsia mediante pruebas basadas en biomarcadores no debe realizarse fuera de los límites de los ensayos clínicos. Cribado En las últimas décadas, se han realizado intensos esfuerzos de investigación dirigidos al desarrollo de pruebas de detección de la preeclampsia hipertensiva. Las alteraciones plasmáticas generalizadas preceden al inicio clínico de la preeclampsia y existe un gran interés en la identificación de biomarcadores predictivos, con la expectativa común de que la predicción temprana del trastorno mejorará mediante la adición de biomarcadores a los algoritmos clínicos y basados en ultrasonido. En consonancia con el origen placentario de la enfermedad, los factores de crecimiento angiogénicos derivados de la placenta y los receptores relacionados, como PlGF, tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular), angiogenina y endoglinina han sido previamente implicados en la preeclampsia por muchos investigadores. Varias pruebas disponibles comercialmente, basadas en estos biomarcadores y otros, ya están disponibles. Por ejemplo, PerkinElmer y Roche tienen ensayos basados en PlGF para la predicción de la preeclampsia. Ambos reportan la mayor utilidad clínica para la detección de la preeclampsia de inicio temprano, pero tienen un uso limitado para la predicción de la enfermedad a término. Quizás esto no sea sorprendente, ya que se cree ampliamente que la preeclampsia de inicio temprano es un trastorno más homogéneo, asociado con una placentación anormal, que se puede predecir, hasta</p>

.../...

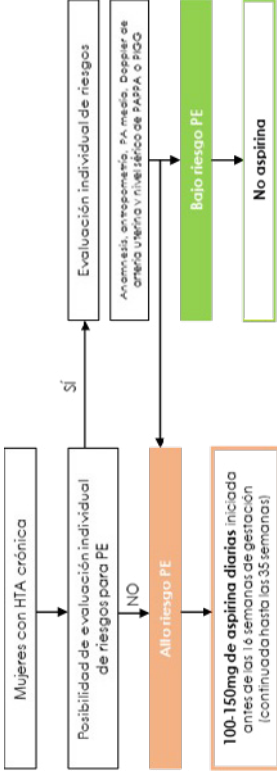
.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
<p>Nice 2019 - NG133 Hypertension in pregnancy https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365</p>	<p>cierto punto, a través de niveles alterados de proteínas plasmáticas específicas involucradas en la angiogénesis. Alere ha desarrollado una prueba PIGF en el punto de atención para la predicción de resultados adversos en mujeres que presentan sospecha de preeclampsia. Sin embargo, lo más importante es que ninguna de estas pruebas ha sido validada en ensayos controlados aleatorios a gran escala adecuadamente diseñados y con el poder adecuado para evaluar la sensibilidad, la especificidad y la rentabilidad. Hay una preocupación adicional: una mayor conciencia del riesgo posiblemente conducirá a una mayor intervención. La búsqueda de complicaciones de morbilidad materna más bajas puede ocurrir a expensas de un aumento sustancial en las tasas de parto prematuro y una edad gestacional media sustancialmente reducida y una mayor morbilidad neonatal y a largo plazo. Por lo tanto, no se debe utilizar ninguna prueba de detección fuera de un ensayo controlado aleatorizado. Además, el diseño de cualquier ensayo futuro de las pruebas de detección propuestas para la preeclampsia debe incluir un resultado coprimario de una diferencia no inferior en el resultado neonatal compuesto.</p> <p>El alcance de esta actualización no incluye otras áreas que se estaban analizando por otros grupos. Por ejemplo, estrategias de detección de preeclampsia, que está siendo evaluada por el Comité Nacional de Selección del Reino Unido.</p> <p>Recomendación de detección de NSC del Reino Unido Basado en la última revisión del NSC del Reino Unido de esta condición que ocurrió en diciembre de 2011. Actualmente no se recomienda la detección para esta afección. Actualmente no se recomienda la detección de preeclampsia. Esto es porque: - no existe una prueba que pueda predecir con precisión si una mujer experimentará preeclampsia - hay una falta de tratamiento preventivo - se necesita más investigación para comprender las causas subyacentes de la preeclampsia Aunque no se recomienda la detección, las guías de práctica clínica están cubiertas por NICE. Ciclo de revisión Fecha de finalización de la revisión anterior: 2011 Próxima revisión estimada para ser completada: 2021 a 2022.</p>
<p>Polish Society of Hypertension (PSH), Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians 2019 Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis https://journals.viamedica.pl/arterial_hypertension/article/view/AH_a2019/0011/49255</p>	<p>Investigaciones diagnósticas en gestantes con HTA crónica 1er trimestre (hasta 12 semanas de gestación) 11–13⁴⁶ semanas gestacionales: • Evaluación del riesgo individual de preeclampsia (que incluye, entre otros, el Doppler de la arteria uterina) Evaluación de riesgos, prevención y diagnóstico de la preeclampsia 6.2.1. Evaluación del riesgo de preeclampsia El estado actual de los conocimientos médicos permite identificar a las mujeres con alto riesgo de PE. Hay muchos factores que pueden modificar el riesgo de PE. Su clasificación según niveles de riesgo se muestra en la siguiente tabla⁶⁴.</p>

.../...

⁶⁴ Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018; 39: 3165-3241

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING																
	<table border="1" data-bbox="274 460 511 1021"> <thead> <tr> <th colspan="2">Factores de riesgo de PE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Riesgo moderado</td> <td>Riesgo alto</td> </tr> <tr> <td>Primer embarazo</td> <td>HTA en embarazos anteriores</td> </tr> <tr> <td>Edad maternal >40 años</td> <td>Enfermedad renal crónica</td> </tr> <tr> <td>Intervalo de embarazo >10 años</td> <td>Lupus eritematoso sistémico</td> </tr> <tr> <td>IMC antes de la concepción >35 kg/m²</td> <td>Síndrome antifosfolípido</td> </tr> <tr> <td>Antecedentes de PE (madre)</td> <td>Diabetes Mellitus tipo 1 o 2</td> </tr> <tr> <td>Embarazo múltiple</td> <td>HTA crónica</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="526 191 631 1288">Debido a su etiología multifactorial, la evaluación del riesgo de PE basada exclusivamente en la historia clínica es insuficiente. Por lo tanto, la búsqueda de marcadores biofísicos y bioquímicos que permitan la identificación temprana de mujeres embarazadas con riesgo de PE más adelante en el embarazo ha continuado durante años. Actualmente, las pruebas de detección disponibles se basan en la combinación de hallazgos del historial médico, evaluaciones biofísicas que incluyen ultrasonografía y PAM (PAM = $\frac{1}{3}$ [PAS - PAD] + PAD; donde SBP indica PAS y DBP presión arterial diastólica), así como como métodos bioquímicos (marcadores séricos). Según la recomendación de la FMF, la PA debe medirse simultáneamente en ambos brazos^{65,66}.</p>  <pre> graph TD A[Mujeres con HTA crónica] --> B{Posibilidad de evaluación individual de riesgos para PE} B -- Sí --> C[Evaluación individual de riesgos] C --> D[Anamnesis, anteparto, PA media, Doppler de arteria uterina y nivel sérico de PASA o POG] D --> E[Bajo riesgo PE] E --> F[No aspirina] B -- NO --> G[Alto riesgo PE] G --> H[100-150mg de aspirina diarias iniciada antes de las 16 semanas de gestación (continuada hasta las 35 semanas)] </pre>	Factores de riesgo de PE		Riesgo moderado	Riesgo alto	Primer embarazo	HTA en embarazos anteriores	Edad maternal >40 años	Enfermedad renal crónica	Intervalo de embarazo >10 años	Lupus eritematoso sistémico	IMC antes de la concepción >35 kg/m ²	Síndrome antifosfolípido	Antecedentes de PE (madre)	Diabetes Mellitus tipo 1 o 2	Embarazo múltiple	HTA crónica
Factores de riesgo de PE																	
Riesgo moderado	Riesgo alto																
Primer embarazo	HTA en embarazos anteriores																
Edad maternal >40 años	Enfermedad renal crónica																
Intervalo de embarazo >10 años	Lupus eritematoso sistémico																
IMC antes de la concepción >35 kg/m ²	Síndrome antifosfolípido																
Antecedentes de PE (madre)	Diabetes Mellitus tipo 1 o 2																
Embarazo múltiple	HTA crónica																

.../...

⁶⁵ Roberts L, Chaemsaihong P, Sahota DS, et al. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 10-40weeks' gestation. Pregnancy Hypertens. 2017; 10: 155-160

⁶⁶ Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018; 51: 738-742.

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING																																				
<p>NZ 2018 Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in New Zealand https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/diagnosis-and-treatment-of-hypertension-and-pre-eclampsia-in-pregnancy-in-new-zealand-v3.pdf</p>	<p>Pruebas predictivas: recomendaciones Factores de riesgo de la preeclampsia: recomendaciones Revise a todas las mujeres en busca de factores de riesgo de preeclampsia (Tabla). Esto ayudará a identificar adecuadamente a aquellas mujeres que están en mayor riesgo. Las mujeres que tienen un factor de riesgo mayor (FRM) tienen aproximadamente un 20 % de riesgo de desarrollar preeclampsia y deben considerarse de alto riesgo⁶⁷. Fuerte recomendación; evidencia de baja calidad Actualmente, los modelos son insuficientes para determinar un aumento acumulativo en el riesgo de preeclampsia si una mujer tiene múltiples factores de riesgo. Sin embargo, preste especial atención a una mujer con varios factores de riesgo. Recomendación débil; evidencia de alta calidad</p> <p>Tabla. Mayor riesgo de desarrollar preeclampsia si la mujer tiene factores de riesgo preexistentes</p> <table border="1" data-bbox="541 254 831 1219"> <thead> <tr> <th>Factor de riesgo preexistente</th> <th>Riesgo relativo /odds ratio</th> <th>IC 95 %</th> <th>Notas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anticuerpos antifosfolípidos/LES</td> <td>9.72^{6b}</td> <td>4.34-21.75</td> <td>FR principal</td> </tr> <tr> <td>Historia previa de preeclampsia</td> <td>7.19^{6b}</td> <td>5.85-8.83</td> <td>FR principal</td> </tr> <tr> <td>TRA (donación de óvulos)⁶⁷</td> <td>7.34^a</td> <td>10-6.06</td> <td>FR principal</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad renal⁶⁸</td> <td>4.07^a</td> <td>2.17-7.66</td> <td>FR principal</td> </tr> <tr> <td>HTA crónica</td> <td>3.6^a</td> <td>2.0-6.6</td> <td>FR principal</td> </tr> <tr> <td>Historia previa de HELLP⁶⁸</td> <td>3.7^a</td> <td>2.54-4.99</td> <td>FR principal</td> </tr> <tr> <td>Diabetes preexistente</td> <td>3.56^{6b}</td> <td>2.54-4.99</td> <td>FR principal</td> </tr> <tr> <td>Antecedentes familiares de preeclampsia en madre o hermana</td> <td>3.3</td> <td>1.5-7.4</td> <td>FR principal</td> </tr> </tbody> </table> <p>.../...</p>	Factor de riesgo preexistente	Riesgo relativo /odds ratio	IC 95 %	Notas	Anticuerpos antifosfolípidos/LES	9.72 ^{6b}	4.34-21.75	FR principal	Historia previa de preeclampsia	7.19 ^{6b}	5.85-8.83	FR principal	TRA (donación de óvulos) ⁶⁷	7.34 ^a	10-6.06	FR principal	Enfermedad renal ⁶⁸	4.07 ^a	2.17-7.66	FR principal	HTA crónica	3.6 ^a	2.0-6.6	FR principal	Historia previa de HELLP ⁶⁸	3.7 ^a	2.54-4.99	FR principal	Diabetes preexistente	3.56 ^{6b}	2.54-4.99	FR principal	Antecedentes familiares de preeclampsia en madre o hermana	3.3	1.5-7.4	FR principal
Factor de riesgo preexistente	Riesgo relativo /odds ratio	IC 95 %	Notas																																		
Anticuerpos antifosfolípidos/LES	9.72 ^{6b}	4.34-21.75	FR principal																																		
Historia previa de preeclampsia	7.19 ^{6b}	5.85-8.83	FR principal																																		
TRA (donación de óvulos) ⁶⁷	7.34 ^a	10-6.06	FR principal																																		
Enfermedad renal ⁶⁸	4.07 ^a	2.17-7.66	FR principal																																		
HTA crónica	3.6 ^a	2.0-6.6	FR principal																																		
Historia previa de HELLP ⁶⁸	3.7 ^a	2.54-4.99	FR principal																																		
Diabetes preexistente	3.56 ^{6b}	2.54-4.99	FR principal																																		
Antecedentes familiares de preeclampsia en madre o hermana	3.3	1.5-7.4	FR principal																																		

⁶⁷ Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, et al. 2016. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology 214(3): 328-39.

⁶⁸ Fischer M.J, Lehnertz SD, Hebert JR, et al. 2004. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. American Journal of Kidney Diseases 43(3): 415-23.

⁶⁹ Chames MC, Haddad B, Barton JR, et al. 2003. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at ≤ 28 weeks of gestation. American Journal of Obstetrics and Gynecology 188(6): 1.504-8.

Guía	Preeclampsia - SCREENING			
.../...	.../...
	Factor de riesgo preexistente	Riesgo relativo /odds ratio	IC 95 %	Notas
	Ascendencia genética – Afri cano ⁷⁰ – Indio – Maori ⁷¹ – Pacífico	2.97 ^a 2.66 ^a 1.51 ^a 1.21 ^a	1.98–4.4 1.29–5.48 1.16–1.96 0.99–1.57	
	Nuliparidad	2.91 ^b	1.28–6.61	
	Embarazo múltiple	2.93 ^b	2.04–4.21	
	Antecedentes familiares de preeclampsia	2.9 ^a	1.70–4.93	
	Padre del bebé ⁷²	2.1	1.0–4.3	
	Cambio de pareja ⁷³	2.5 ^b	1.8–3.5	
	IMC elevado \geq 35 (antes del embarazo)	2.47 ^a	1.78–3.15	
	Edad materna \geq 40			
	– multipara – primipara	1.96 ^b 1.68 ^b	1.34–2.87 1.23–2.29	
	Intervalo de embarazo $>$ 10 años	1.83 ^b	1.72–1.94	
	TRA (donación de esperma) ⁷⁴	1.63 ^a	1.36–1.95	
	PA diastólica \geq 80 mmHg al momento de la cita	1.38 ^b	1.01–1.87	
	Cualquier TRA ⁷⁵	1.17 ^a	1.10–1.24	
	a. Cocientes de probabilidades ajustado (odds ratio ajustado). b. Riesgo relativo Datos de Duckitt & Harrington (2005) ⁷² a menos que se indique lo contrario IC: intervalo de confianza. LES: lupus eritematoso sistémico. TRA: técnica de reproducción asistida. HTA: hipertensión arterial. HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas. IMC: índice de masa corporal. PA: presión arterial.			

⁷⁰ Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, et al. 2010. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. Journal of Human Hypertension 24(2): 104–10.
⁷¹ Anderson NH, Sadler LC, Stewart AW, et al. 2012. Ethnicity, body mass index and risk of pre-eclampsia in a multiethnic New Zealand population. Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology 52(6): 552–8.

⁷² Espin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. 2001. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. New England Journal of Medicine 344(12): 867–72
⁷³ Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B, 1996. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. Epidemiology 7(3): 240–4.

⁷⁴ González-Comadran M, Urresta Avila J, Saavedra Tascón A, et al. 2014. The impact of donor insemination on the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 182: 160–6.

⁷⁵ Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, et al. 2016. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. Fertility and Sterility 105(4): 920–6.

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
	<p>Pruebas predictivas - recomendaciones</p> <p>Los modelos para predecir la preeclampsia, que combinan diferentes marcadores bioquímicos y el Doppler de la arteria uterina para todas las mujeres, han mostrado resultados mixtos. Esta guía actualmente no recomienda su uso. Aunque algunos parecen prometedores como posibles herramientas de detección, la evidencia y la experiencia de su uso en entornos clínicos no son lo suficientemente concluyentes como para incluirlos en esta guía.</p> <p>Recomendación débil; evidencia de muy baja calidad</p> <p>La evidencia sobre los factores de riesgo proviene de estudios observacionales. Muestra que el riesgo de preeclampsia aumenta en mujeres con antecedentes de trastornos hipertensivos en un embarazo anterior o antecedentes familiares, condiciones médicas preexistentes y factores personales y específicos del embarazo ^{11,71,76}. El riesgo relativo u odds ratio que se debe considerar contra el riesgo de fondo se estima que es del 4 al 5 % en nulíparas y del 2 al 3 % en multiparas de bajo riesgo⁷⁷. Es importante identificar los factores de riesgo temprano para que la mujer pueda luego recibir el seguimiento y tratamiento adecuados.</p> <p>Biomarcadores</p> <p>La evidencia actual sobre biomarcadores es de calidad moderada a baja. Es importante interpretarlo con cautela y considerando su utilidad en la práctica clínica.</p> <p>Marcadores ultrasonográficos: anomalías en la velocimetría Doppler de la arteria uterina</p> <p>Aunque la evidencia indica que UTADV es útil, también destaca la necesidad de modelos predictivos que utilicen una combinación de índices Doppler (arteria uterina, cerebral y arteria umbilical) que aumenten la precisión predictiva de UTADV para evaluar el riesgo de preeclampsia.</p> <p>Otros factores: uso clínico, rentabilidad y preferencias de la mujer</p> <ul style="list-style-type: none"> - La evidencia destaca las limitaciones de las pruebas de predicción disponibles para uso clínico. En particular, muestra que la previsibilidad tiene solo una corta duración y que los puntos de corte difieren, lo que hace que no sea práctico usar tales pruebas en entornos clínicos. - Ningún ECA proporciona evidencia sobre si el uso de pruebas predictivas en la práctica clínica podría mejorar los resultados adversos maternos y fetales o producir resultados similares al estándar de atención actual. - No hay evidencia disponible sobre la rentabilidad de estas pruebas. - No hay evidencia disponible sobre la rentabilidad de estas pruebas. Un estudio en el Reino Unido señaló que el uso de UTADV además de la práctica actual de una exploración del primer trimestre costaría £18-25 adicionales⁷⁸. - Las pruebas predictivas también tienen daños. Cualquier prueba con FP puede causar ansiedad (y los FN pueden causar una falsa tranquilidad). Si los médicos actúan sobre una prueba predictiva de preeclampsia de manera inapropiada (p. ej., considerándola una prueba de diagnóstico), existe el potencial real de causar una morbilidad sustancial a través del nacimiento prematuro iatrogénico de un bebé. Es esencial que una nueva prueba de biomarcadores tenga un rendimiento de prueba adecuado para minimizar tales daños, y que también se consideren las implicaciones de un resultado positivo para el manejo posterior. - Las experiencias relacionadas con la educación y las elecciones de las mujeres deben tenerse en cuenta al decidir si respaldar el posible uso de pruebas predictivas.

.../...

⁷⁶ Thilagatharan B. 2016. Clinical risk factors for pre-eclampsia early pregnancy; problems with systematic review. *British Medical Journal* 353.

⁷⁷ Kenny LC, Black MA, Poston L, et al. 2014. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension* 64(3): 644-52.

⁷⁸ Velauthar L, Plana MN, Kallirndi M, et al. 2014. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 43(5): 500-7.

Guía	Preeclampsia - SCREENING
<p>.../...</p> <p>VADOD 2018 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PREGNANCY 2018 https://www.healthquality.va.gov/guidelines/WH/up/ VADoDPregnancy/CPC64-102018.pdf</p>	<p>El USPSTF determinó que la mejor estrategia para prevenir la preeclampsia en el embarazo es la detección temprana mediante exámenes rutinarios de la PA ⁷⁹.</p>
<p>AHRQ 2017 Preeclampsia: Screening https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447462/pdf/Bookshelf_NBK447462.pdf</p>	<p>La detección de preeclampsia se realiza periódicamente durante el embarazo para todas las mujeres que reciben atención prenatal. El objetivo de la detección es identificar y diagnosticar la afección en una etapa temprana de su curso, para permitir un seguimiento más estrecho y un control eficaz de la enfermedad. La medición de la PA y las pruebas de proteinuria han sido durante mucho tiempo herramientas de detección de rutina en la atención primaria para la preeclampsia y son componentes centrales de los criterios de diagnóstico.</p>
	<p>Recomendación anterior del USPSTF El USPSTF recomienda la detección de preeclampsia en mujeres embarazadas con mediciones de la PA durante el embarazo.</p>
	<p>Actualmente, ninguna recomendación específica el uso de herramientas de predicción del riesgo clínico para estimar el riesgo individual de una paciente desarrollar preeclampsia. Las revisiones de los marcadores séricos y las pruebas Doppler de la arteria uterina como herramientas de predicción singulares no respaldan su uso en la atención clínica de rutina para identificar a las mujeres con alto riesgo de preeclampsia. Los esfuerzos para desarrollar modelos predictivos multivariados para identificar a las mujeres que desarrollarán preeclampsia y sus consecuencias adversas continúan.</p>
	<p>Conclusiones Hay evidencia limitada disponible para determinar los beneficios y daños para la salud de la detección de preeclampsia o el rendimiento de la prueba de diferentes estrategias de detección y evaluación de riesgos durante el embarazo. A pesar de la falta de evidencia empírica, la detección de preeclampsia de rutina tal y como se realiza actualmente en la atención prenatal (es decir, medición de la PA y análisis de proteínas en la orina como parte del control de rutina del embarazo) es una práctica establecida y factible que es poco probable que sea dañina o costosa. Esto es particularmente cierto ya que el resultado de una medición de detección positiva es una prueba repetida o similar para confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad para informar a la gestación. Para la mayoría de los casos que no se convertirán en preeclampsia severa, el control clínico inicial más común es la monitorización mejorada. Dada la rareza de la preeclampsia y las consecuencias potencialmente devastadoras, especialmente en la enfermedad de inicio temprano que requiere un parto prematuro, el enfoque de la investigación científica ha hecho hincapié en comprender la compleja afección para identificar con mayor precisión a quienes desarrollarán una enfermedad grave.</p> <p>La compleja fisiopatología de la preeclampsia y sus diversos resultados presentan desafíos para la investigación destinada a mejorar los resultados de salud a través de estrategias de detección y evaluación de riesgos basadas en evidencia. La investigación sobre la efectividad de las prácticas de detección de larga duración puede ser una prioridad más baja de investigación en relación con los esfuerzos para definir mejor la condición; comprender sus fundamentos fisiológicos y causales; y desarrollar nuevos marcadores, herramientas o pruebas para la identificación temprana y el tratamiento de enfermedades. En términos generales, las recomendaciones de detección de preeclampsia, incluida la guía previa del USPSTF, destacan los bajos requisitos de recursos para la detección de PA alta y proteinuria. Los esfuerzos para identificar a los pacientes con más probabilidades de tener preeclampsia grave o de inicio temprano son prometedores para una mejor</p> <p>.../...</p>

⁷⁹ U. S. Preventive Services Task Force. Screening for preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2017;317(16):1661-1667

.../...

Guía	Preeclampsia - SCREENING
	<p>orientación de las intervenciones preventivas y de detección mejoradas. Ninguno de los modelos validados existentes para estimar el riesgo de preeclampsia está suficientemente respaldado por evidencia de rendimiento que justifique la aplicación clínica a las poblaciones generadas de mujeres embarazadas. Se necesita investigación adicional de desarrollo, validación e implementación para derivar una herramienta lista para la evaluación del riesgo de preeclampsia en la atención prenatal de rutina y definir sus usos para mejorar los resultados de salud.</p> <p>Las mediciones periódicas de la PA y la proteína en la orina para la detección de la preeclampsia, pocos estudios han evaluado sus beneficios y daños. Los cambios en los criterios de diagnóstico junto con la evolución de la evidencia sobre la fisiopatología de la preeclampsia pueden fomentar nuevas oportunidades para mejorar la práctica clínica.</p> <p>No hubo pruebas claras del rendimiento, los beneficios clínicos o los daños de ningún modelo validado externamente para la predicción del riesgo, y el rendimiento clínico y el impacto de los modelos de predicción del riesgo no pudieron extrapolarse a entornos de pacientes relevantes. Las prácticas actuales de detección se consideran rutinarias y representan cargas relativamente menores para los pacientes, los médicos y los sistemas de atención médica, pero la evidencia es limitada para determinar los beneficios y los daños de la detección de preeclampsia.</p>

Anexo VII.2. GPCs: aspirina para la prevención de PE

Guía	Aspirina								
<p>SOGC 2022 Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management https://www.ijgc.com/article/S1701-2163(22)00234-1/fulltext</p>	<p>Recomendaciones para la prevención de la preeclampsia según el riesgo clínico</p> <table border="1" data-bbox="341 189 457 1288"> <thead> <tr> <th data-bbox="341 1106 388 1288">Prevención</th> <th data-bbox="341 469 388 1106">Mujeres con mayor riesgo de preeclampsia</th> <th data-bbox="341 189 388 469">Resto de mujeres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="388 1106 457 1288">AAS en dosis bajas</td> <td data-bbox="388 469 457 1106">Se recomiendan dosis bajas de AAS (81 o 162 mg/d) (fuerte, alta), a la hora de acostarse (fuerte, moderada), preferiblemente antes de las 16 semanas (condicional, moderada) y discontinuar a las 36 semanas (condicional, baja).</td> <td data-bbox="388 189 457 469">No se recomienda AAS en dosis bajas (fuertes, moderadas)</td> </tr> </tbody> </table>			Prevención	Mujeres con mayor riesgo de preeclampsia	Resto de mujeres	AAS en dosis bajas	Se recomiendan dosis bajas de AAS (81 o 162 mg/d) (fuerte, alta), a la hora de acostarse (fuerte, moderada), preferiblemente antes de las 16 semanas (condicional, moderada) y discontinuar a las 36 semanas (condicional, baja).	No se recomienda AAS en dosis bajas (fuertes, moderadas)
Prevención	Mujeres con mayor riesgo de preeclampsia	Resto de mujeres							
AAS en dosis bajas	Se recomiendan dosis bajas de AAS (81 o 162 mg/d) (fuerte, alta), a la hora de acostarse (fuerte, moderada), preferiblemente antes de las 16 semanas (condicional, moderada) y discontinuar a las 36 semanas (condicional, baja).	No se recomienda AAS en dosis bajas (fuertes, moderadas)							
	<p>No existen ensayos que comparen dosis diarias de ácido acetilsalicílico (AAS) de 81 mg (o una dosis inferior similar) y 162 mg (o una dosis superior similar). Una dosis diaria de 162 mg (o al menos 100 mg) maximizaría la eficacia, mientras que una dosis diaria de 81 mg maximizaría la seguridad materna. Según la evidencia, los autores de la guía no pudieron llegar a un consenso sobre una dosis única recomendada. Por lo tanto, la dosis diaria debe individualizarse, según la conversación con la mujer, las preocupaciones predominantes del proveedor de atención y las características individuales, como la obesidad, el embarazo gemelar o el riesgo de hemorragia. En Canadá, el AAS en dosis bajas está disponible solo en tabletas de 81 mg. Si bien es imposible cortar las píldoras con cubierta entérica, algunos médicos administran más tabletas algunos días de la semana para lograr una dosis promedio de al menos 100 mg/d o cerca de 150 mg/d. En el ensayo reciente ASPRE de mujeres con embarazos únicos que tenían un alto riesgo de preeclampsia basado en la detección multivariable del primer trimestre, 150 mg de AAS (vs. placebo) tomados a la hora de acostarse se asoció con una buena adherencia (aproximadamente 80 %) y una reducción en la preeclampsia prematura (pero no a término) en un 62 % (al 1,6 %, en comparación con el 4,3 % en el grupo de placebo)⁸⁰. Una dosis diaria de 81 mg puede ser menos eficaz, según la insensibilidad plaquetaria, hasta en aproximadamente el 40 % de las mujeres, en concreto a medida que avanza el embarazo y en mujeres con un índice de masa corporal más alto^{81,82}. Aunque el AAS no se ha asociado con abortos espontáneos, la literatura reciente sigue planteando preocupaciones acerca de los pequeños riesgos potenciales, incluso con una dosis diaria de 75 mg, pero probablemente mayores al aumentar la dosis⁸³. Los efectos adversos pueden incluir manchado vaginal^{84,85}, hemorragia aneuparto^{86,87}, intraparto⁸⁸, y parto⁸⁹, y un pequeño aumento absoluto (0,06 %) de hemorragia intracranial neonatal⁹⁰, particularmente...</p>								

⁸⁰ Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613e22.

⁸¹ Caron N, Rivard GE, Michon N, et al. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:1022e7.

⁸² Navaratnam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? *BJOG* 2016;123:1481e7.

⁸³ Duley L, Meher S, Hunter KE, et al. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD0004659.

⁸⁴ Mone F, O'Mahony JF, Tyrrell E, et al. Preeclampsia Prevention Using Routine Versus Screening Test-Indicated Aspirin in Low-Risk Women. *Hypertension* 2018;72:1391e6.

⁸⁵ Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, et al. Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses. *Obstet Gynecol* 2016;127:689e98.

⁸⁶ Xu TT, Zhou F, Deng CY, et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:567e73.

⁸⁷ Liu FM, Zhao M, Wang M, et al. Effect of regular oral intake of aspirin during pregnancy on pregnancy outcome of high-risk pregnancy-induced hypertension syndrome patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:3013e6.

⁸⁸ Hastie R, Tong S, Wikstrom AK, et al. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2020;224:95.e1e95.e12.

.../...

Guía	Aspirina
<p>ISSHP 2021 The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210778921005237?via%3Dihub</p>	<p>después del parto vaginal⁸⁸. (Estos se suman a los raros riesgos de hemorragia extracranial en personas por lo demás sanas). Muchos riesgos pueden mitigarse suspendiendo el AAS a los 36 semanas debido a su falta de efectividad para la prevención de la preeclampsia a término⁸⁹. Dichos riesgos son pequeños en comparación con los beneficios del AAS para las mujeres identificadas como de alto riesgo de preeclampsia; sin embargo, estos riesgos advierten contra la administración universal de AAS, a pesar de la aparente rentabilidad de este enfoque para todas las mujeres^{90,91}, o todas las mujeres nulíparas⁵, entre las cuales hay una falta de eficacia demostrada.</p> <p>Prevención de la preeclampsia - Recomendaciones Mujeres con mayor riesgo de preeclampsia* Se recomienda aspirina en dosis bajas (⊕⊕⊕⊕/Fuerte), a la hora de acostarse (⊕⊕⊕⊕/Fuerte), preferiblemente antes de las 16 semanas ininterrumpidamente hasta las 36 semanas (⊕⊕⊕⊕/Fuerte). Después del cribado multivariable, se debe administrar aspirina a una dosis de 150 mg/noche (⊕⊕⊕⊕/Fuerte). Después de la detección con factores de riesgo clínicos y PA, se debe administrar aspirina a una dosis de 100 a 162 mg/día (⊕⊕⊕⊕/Fuerte). Ningún tratamiento hasta la fecha puede prevenir la preeclampsia en todas las mujeres, pero existen enfoques que reducen el riesgo.</p> <p>Aspirina Las mujeres con mayor riesgo de preeclampsia prematura se benefician al recibir aspirina en dosis bajas. Sin embargo, la magnitud del beneficio depende de cómo se identifique su riesgo, el momento de inicio y la dosis de aspirina administrada, y la adherencia a la aspirina según lo prescrito.</p> <p>Dosis La ISSHP reconoce que diferentes países tienen diferentes formulaciones de aspirina y que no es posible cortar tabletas con cubierta entérica. En ECAs, se han estudiado dosis de 75 a 162 mg/día y no existen ensayos comparativos de diferentes dosis de aspirina. No se recomienda la aspirina en una dosis < 100 mg debido a la insensibilidad plaquetaria a la aspirina en hasta ≈ 40 % de las mujeres, particularmente a medida que avanza el embarazo y con un IMC más alto⁹²; sin embargo, al menos algún componente de la falta de respuesta puede ser en realidad la falta de adherencia y la falta de exposición de las plaquetas a la aspirina⁹³. Una dosis de 150 mg/día (o 162 mg en base a dos comprimidos de 81 mg de la formulación disponible) puede ser más eficaz, según ASPRE⁹⁴.</p>

.../...

⁸⁸ Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287e293 e1.

⁹⁰ Mallampati D, Grobman W, Rouse DJ, et al. Strategies for Prescribing Aspirin to Prevent Preeclampsia: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol* 2019;134:537e44.

⁹¹ Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A Cost-Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of Preeclampsia in the United States. *Obstet Gynecol* 2015;126:1242e50.

⁹² K. Navaratnam, A. Alfirevic, A. Jorgensen, Z. Alfirevic, Aspirin non-responsiveness in pregnant women at high-risk of pre-eclampsia, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 221 (2018) 144–150.

.../...

Guía	Aspirina
<p>OMS 2021 WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia https://www.who.int/publications/item/9789240037540</p>	<p>Se recomienda ácido acetilsalicílico en dosis bajas (aspirina, 75 mg por día) para la prevención de la preeclampsia en mujeres con riesgo moderado o alto de desarrollar la afección. (Recomendado)</p> <p>Observaciones</p> <ul style="list-style-type: none">- La evidencia de la revisión sistemática apoya el uso de aspirina en todos los grupos de riesgo (bajo, moderado y alto). Sin embargo, el GDG señaló que sería necesario tratar a un número mucho mayor de mujeres con bajo riesgo de desarrollar preeclampsia para prevenir un caso de preeclampsia en comparación con las mujeres con riesgo moderado o alto. Con base en la evaluación de riesgo-beneficio del uso de aspirina entre mujeres con bajo riesgo de preeclampsia, limitaciones de recursos adicionales en un sistema de salud y el impacto en la equidad, el GDG recomienda restringir el tratamiento solo a mujeres con riesgo moderado o alto de preeclampsia. preeclampsia- A los efectos de esta recomendación, se considera que las mujeres tienen un riesgo moderado de desarrollar preeclampsia si presentan dos de los siguientes factores de riesgo: primoparidad, antecedentes familiares de preeclampsia, edad superior a 40 años o embarazo múltiple. ; y con alto riesgo de desarrollar preeclampsia si tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo: diabetes, hipertensión crónica o gestacional, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, Doppler de arteria uterina positivo, historia previa de preeclampsia o feto o muerte neonatal asociada a preeclampsia. Esta no es una lista exhaustiva de factores para la estratificación de riesgo moderado o alto de preeclampsia y puede adaptarse o complementarse según la epidemiología local de la preeclampsia.- El GDG reconoció que en entornos donde no se dispone de tabletas de aspirina de 75 mg, se debe usar la dosis más cercana a 75 mg que esté disponible.- Aunque hay evidencia que sugiere que una dosis diaria de aspirina de 75 mg o más (hasta 150 mg) puede ser más beneficiosa en comparación con una dosis de aspirina de menos de 75 mg en términos de reducción de la preeclampsia, el GDG estaba preocupado sobre el potencial de un mayor riesgo de hemorragia posparto y la plausibilidad de que el riesgo podría aumentar con dosis más altas de aspirina. Por lo tanto, el GDG seleccionó 75 mg como la dosis óptima en términos de consideraciones de riesgo-beneficio (detalles descritos en el marco de la Evidencia a la Decisión). Al tomar esta decisión, el GDG reconoció la falta de evidencia sobre el riesgo comparativo de hemorragia posparto entre las mujeres que recibieron 75 mg en comparación con las que recibieron 150 mg de aspirina para la prevención de la preeclampsia y lo señaló como una prioridad de investigación.- En vista del potencial de un pequeño aumento en el riesgo de hemorragia posparto entre las mujeres tratadas con aspirina, es importante aconsejar a las mujeres que son elegibles para la aspirina para la prevención de la preeclampsia sobre los riesgos potenciales para alentar la toma de decisiones informadas por parte de las mujeres y sus familias.- La aspirina no debe ser utilizada por mujeres para quienes está contraindicada.- El GDG enfatizó que esta recomendación se aplica al uso de aspirina en mujeres con hipertensión gestacional como medida preventiva secundaria contra el desarrollo de preeclampsia.- Esta recomendación reemplaza la recomendación No. 7 en las recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia (2011).

.../...

Guía	Aspirina
<p>AHRQ 2021 Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. Preventive Medication https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/final-evidence-review/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-morbidity-and-mortality-from-preeclampsia-preventive-medication</p>	<p>Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (aspirina, 75 mg por día) para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones relacionadas deben iniciarse a las 20 semanas de gestación o tan pronto como se inicie la atención prenatal. (Recomendación específica del contexto)</p> <p>Observaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - La evidencia de la revisión sistemática muestra que las mujeres parecían tener un menor riesgo de desarrollar preeclampsia y sus complicaciones con el uso de agentes antiplaquetarios, ya sea que comenzaran la intervención antes o después de las 20 semanas de gestación. Sin embargo, en vista de la fisiopatología de la preeclampsia, el GDG apoya el inicio del tratamiento temprano en el embarazo. El GDG señaló que en la mayoría de los ensayos que proporcionaron evidencia sobre el beneficio de la aspirina en el embarazo temprano, el tratamiento se inició a las 12 semanas de gestación y, por lo tanto, consideró que este era un momento adecuado para iniciar el tratamiento con aspirina. - Si bien la atención prenatal idealmente se inicia a las 12 semanas de gestación, en situaciones en las que la atención prenatal se inicia después de las 20 semanas de embarazo, GDG sugiere iniciar el tratamiento en el momento en que comienza. - Independientemente de cuándo se inicie el tratamiento, el asesoramiento adecuado sobre los riesgos y beneficios del tratamiento preventivo es primordial, tanto para mejorar la adherencia como para informar a la mujer sobre los signos de advertencia que deben informarse (como sangrado o dolor abdominal). - Hay poca evidencia sobre el momento óptimo para interrumpir el tratamiento con aspirina para la prevención de la preeclampsia. Además, el GDG es consciente de que, en algunos entornos, el uso de aspirina cerca del momento del nacimiento puede impedir el uso de anestesia epidural o espinal en el momento del parto. El GDG sugiere que se suspenda la aspirina de acuerdo con la práctica local sobre el uso de anticoagulantes en el embarazo. El GDG señala la necesidad de investigación en esta área para aclarar los beneficios de la prevención de la preeclampsia con los riesgos potenciales de hemorragia posparto y neuroaxial con el uso de aspirina en dosis bajas al final del embarazo. - Esta recomendación reemplaza la recomendación No. 8 en las recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia (2011).
	<p>El USPSTF recomienda el uso de aspirina en dosis bajas (81 mg/día) como medicamento preventivo después de las 12 semanas de gestación en personas con alto riesgo de preeclampsia.</p> <p>El uso diario de aspirina durante el embarazo para personas con mayor riesgo de preeclampsia produjo efectos beneficiosos sobre la mortalidad perinatal, el parto prematuro, la restricción del crecimiento fetal y el diagnóstico de preeclampsia en un conjunto clínicamente heterogéneo de ensayos. Una gran cantidad de evidencia de ensayos no muestra una señal clara de daños graves asociados con el uso diario de aspirina en dosis bajas en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Se necesita más investigación de ensayos pragmáticos y de efectividad comparada para determinar la mejor manera de identificar a las pacientes con mayor riesgo de preeclampsia que tienen más probabilidades de beneficiarse del uso de aspirina y para obtener mayor claridad sobre el régimen óptimo. Finalmente, es posible que los beneficios de la profilaxis con aspirina no siempre alcancen a las personas en riesgo, especialmente entre las poblaciones con acceso limitado a atención prenatal de alta calidad. La implementación de estrategias que promuevan el acceso equitativo a esta intervención podría ayudar a abordar las desigualdades de salud relacionadas con la preeclampsia, especialmente para las mujeres negras en los Estados Unidos.</p> <p>Consulte la sección <i>Consideraciones prácticas para obtener información sobre el alto riesgo y la dosis de aspirina.</i></p>

Guía	Aspirina						
<p>Queensland act.2021 Hypertension and pregnancy https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0034/139948/ig-hdp.pdf</p>	<p>Reducción de riesgos Si bien ningún tratamiento individual previene de manera confiable la preeclampsia⁸³, se ha demostrado que varias intervenciones reducen el riesgo en poblaciones específicas.</p> <p>Tabla. Reducción del riesgo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1179 442 1288">Aspecto</th> <th data-bbox="408 189 442 1179">Consideraciones</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="442 1179 501 1288">Evaluación</td> <td data-bbox="442 189 501 1179">Evaluar los factores de riesgo y considerar las estrategias de reducción de riesgos, incluyendo agentes antiplaquetarios¹⁴. <i>Refiere al punto 4.1 de la guía sobre factores de riesgo de preeclampsia</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1179 795 1288">Aspirina</td> <td data-bbox="501 189 795 1179"> <p>Mujeres tratadas con agente antiplaquetarios demostraron una reducción en⁸⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preeclampsia en un 18 % (RR 0.82 [95 % CI 0.77 to 0.88]) - Recién nacidos pequeños para la edad gestacional (RR 0.84 [95 % CI 0.76 to 0.92]) - Parto prematuro de menos de 37 semanas en un 9 % (RR 0.91 [95 % CI 0.87 to 0.95]) - Mortalidad perinatal en un 14 % (RR 0.85 [95 % CI 0.76 to 0.95]) <p>El NNT para prevenir un diagnóstico de preeclampsia es 61 [95 % CI 45 to 92]¹⁴</p> <p>Aconsejar a las mujeres con riesgo moderado a alto de preeclampsia que comiencen con aspirina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100-150 mg diarios - Preferiblemente por la noche^{85,86} - Idealmente antes de la semana 16-0 de gestación¹⁰ <p>Las mujeres tratadas con aspirina pueden tener un riesgo ligeramente mayor de hemorragia posparto⁸⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> - Considerar suspender la aspirina a las 36-0 semanas de gestación¹ según la evaluación del riesgo individual </td> </tr> </tbody> </table>	Aspecto	Consideraciones	Evaluación	Evaluar los factores de riesgo y considerar las estrategias de reducción de riesgos, incluyendo agentes antiplaquetarios ¹⁴ . <i>Refiere al punto 4.1 de la guía sobre factores de riesgo de preeclampsia</i>	Aspirina	<p>Mujeres tratadas con agente antiplaquetarios demostraron una reducción en⁸⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preeclampsia en un 18 % (RR 0.82 [95 % CI 0.77 to 0.88]) - Recién nacidos pequeños para la edad gestacional (RR 0.84 [95 % CI 0.76 to 0.92]) - Parto prematuro de menos de 37 semanas en un 9 % (RR 0.91 [95 % CI 0.87 to 0.95]) - Mortalidad perinatal en un 14 % (RR 0.85 [95 % CI 0.76 to 0.95]) <p>El NNT para prevenir un diagnóstico de preeclampsia es 61 [95 % CI 45 to 92]¹⁴</p> <p>Aconsejar a las mujeres con riesgo moderado a alto de preeclampsia que comiencen con aspirina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100-150 mg diarios - Preferiblemente por la noche^{85,86} - Idealmente antes de la semana 16-0 de gestación¹⁰ <p>Las mujeres tratadas con aspirina pueden tener un riesgo ligeramente mayor de hemorragia posparto⁸⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> - Considerar suspender la aspirina a las 36-0 semanas de gestación¹ según la evaluación del riesgo individual
Aspecto	Consideraciones						
Evaluación	Evaluar los factores de riesgo y considerar las estrategias de reducción de riesgos, incluyendo agentes antiplaquetarios ¹⁴ . <i>Refiere al punto 4.1 de la guía sobre factores de riesgo de preeclampsia</i>						
Aspirina	<p>Mujeres tratadas con agente antiplaquetarios demostraron una reducción en⁸⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preeclampsia en un 18 % (RR 0.82 [95 % CI 0.77 to 0.88]) - Recién nacidos pequeños para la edad gestacional (RR 0.84 [95 % CI 0.76 to 0.92]) - Parto prematuro de menos de 37 semanas en un 9 % (RR 0.91 [95 % CI 0.87 to 0.95]) - Mortalidad perinatal en un 14 % (RR 0.85 [95 % CI 0.76 to 0.95]) <p>El NNT para prevenir un diagnóstico de preeclampsia es 61 [95 % CI 45 to 92]¹⁴</p> <p>Aconsejar a las mujeres con riesgo moderado a alto de preeclampsia que comiencen con aspirina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100-150 mg diarios - Preferiblemente por la noche^{85,86} - Idealmente antes de la semana 16-0 de gestación¹⁰ <p>Las mujeres tratadas con aspirina pueden tener un riesgo ligeramente mayor de hemorragia posparto⁸⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> - Considerar suspender la aspirina a las 36-0 semanas de gestación¹ según la evaluación del riesgo individual 						

.../...

⁸³ International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice [Internet]. 2018 Available from: <http://www.isshp.org>.

⁸⁴ Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metzud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2020; 395(10220):285-93.

⁸⁵ Poon LC, Shenman 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. 2019; 145(S1):1-33.

⁸⁶ Miciak-Lawicka E, Begier-Krasinska B, Tykarski A, Krasinski Z. Does the timing of aspirin administration influence its antiplatelet effect - review of literature on chronotherapy. Polish journal of cardio-thoracic surgery 2018;15(2):125-9.

Guía	Aspirina
<p>ACOG 2020 Gestational Hypertension and Preeclampsia https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/06000/Gestational_Hypertension_and_Preeclampsia__ACOG.46.aspx</p>	<p>¿Existen estrategias de prevención para reducir el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo? Hasta la fecha, ninguna intervención ha demostrado ser inequívocamente eficaz para eliminar el riesgo de preeclampsia. En un reciente ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, las mujeres embarazadas con mayor riesgo de preeclampsia prematura (menos de 37 semanas de gestación) fueron asignadas al azar para recibir aspirina, en una dosis más alta (150 mg/día), o placebo de 11 semanas a 14 semanas de gestación hasta 36 semanas de gestación¹. La preeclampsia prematura ocurrió en el 1,6 % de las participantes del grupo de aspirina, en comparación con el 4,3 % en el grupo de placebo (OR 0,38; IC al 95 %: 0,20 a 0,74; P= 0,004). Los autores también informaron que no hubo diferencias significativas en la incidencia de resultados adversos neonatales entre los grupos. Los autores concluyeron que la aspirina en dosis bajas en mujeres con alto riesgo de preeclampsia se asoció con una menor incidencia de preeclampsia prematura. Sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de preeclampsia a término entre los grupos de estudio. Cabe señalar que, como posible limitación del estudio, la prevalencia de preeclampsia prematura en el grupo de placebo fue la mitad de lo esperado para una población de alto riesgo según los parámetros del primer trimestre¹.</p>
<p>Tabla 1. Factores de riesgo clínico y uso de aspirina*</p>	
<p>Nivel de riesgo</p>	<p>Factores de riesgo</p>
<p>Alto**</p>	<p>Recomendación</p>
<p>Moderado**</p>	<p>Recomendar aspirina en dosis bajas si el paciente tiene uno o más de estos factores de alto riesgo</p>
<p>Bajo</p>	<p>Considerar aspirina en dosis bajas si el paciente tiene más de uno de estos factores de riesgo moderado****</p>
<p>No</p>	<p>No recomendar aspirina en dosis bajas</p>
<p>* Incluye solo factores de riesgo que no están incluidos.</p>	<p>Recomendar aspirina en dosis bajas si el paciente tiene uno o más de estos factores de alto riesgo</p>
<p>** Factores de riesgo únicos que se asocian consistentemente con el mayor riesgo de preeclampsia. La tasa de incidencia de preeclampsia sería de aproximadamente 8 % o más en una mujer embarazada con uno o más de estos factores de riesgo.</p>	<p>Considerar aspirina en dosis bajas si el paciente tiene más de uno de estos factores de riesgo moderado****</p>
<p>*** Los médicos pueden utilizar una combinación de múltiples factores de riesgo moderado para identificar a las mujeres con alto riesgo de preeclampsia. Estos factores de riesgo se asocian de forma independiente con un riesgo moderado de preeclampsia, algunos de forma más consistente que otros.</p>	<p>No recomendar aspirina en dosis bajas</p>
<p>**** Los factores de riesgo moderado varían en su asociación con un mayor riesgo de preeclampsia.</p>	<p>No recomendar aspirina en dosis bajas</p>

.../...

Guía	Aspirina
<p>Australia 2020 Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care: 2020 Edition https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/02/pregnancy-care-guidelines-pregnancy-care-guidelines.pdf</p>	<p>Modificado de LeFevre, ML. U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. <i>Ann Intern Med</i> 2014;161(11):819-26</p> <p>Las siguientes recomendaciones se basan en evidencia científica buena y consistente (Nivel A): Mujeres con cualquiera de los factores de alto riesgo de preeclampsia (embarazo previo con preeclampsia, gestación multifetal, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 e hipertensión crónica) y aquellas con más de un factor de riesgo moderado (primer embarazo, edad materna de 35 años o más, índice de masa corporal mayor de 30, antecedentes familiares de preeclampsia, características sociodemográficas y antecedentes personales) deben recibir aspirina en dosis bajas (81 mg/día) para profilaxis de la preeclampsia, iniciada entre las semanas 12 y 28 de gestación (óptimamente antes de las 16 semanas de gestación) y continuada hasta el parto.</p> <p>Medidas preventivas</p> <p>Se recomienda tratamiento preventivo con aspirina en dosis bajas en mujeres con alto riesgo y suplementos de calcio en mujeres con baja ingesta dietética en el Reino Unido⁹⁷, Canadá⁹⁸ y Australia⁹⁹ así como por la OMS¹⁰⁰.</p> <p>Efectividad de la aspirina en la prevención de la preeclampsia</p> <p>Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis han encontrado que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la aspirina en dosis bajas (definida como < 75 mg/día) tiene beneficios moderados cuando se usa para la prevención de la preeclampsia (RR 0,83; IC del 95 %: 0,77 a 0,89); las dosis más altas (> 75 mg/día) pueden ser más efectivas pero los efectos adversos también pueden aumentar¹⁰¹; - hubo una reducción del riesgo entre las mujeres con alto riesgo (es decir, con preeclampsia previa) (RR 0,79; IC del 95 %: 0,65 a 0,97), pero no entre las de bajo riesgo con el uso de dosis bajas de aspirina (definida como 40– 160 mg/día)¹⁰²; - el efecto de la aspirina en dosis bajas (definida como 50–150 mg/día) solo fue significativo para la preeclampsia prematura (RR 0,11; IC del 95 %: 0,04 a 0,33)¹⁰³. <p>Recomendación</p> <p>Aconseje a las mujeres con riesgo moderado a alto de preeclampsia que la aspirina en dosis bajas desde el principio del embarazo puede ser beneficiosa para su prevención.</p> <p>Aprobado por NHMRC en junio de 2014; vence en junio de 2019 BAJO REVISIÓN</p>

.../...

⁹⁷ NICE (updated 2011) Hypertension in Pregnancy: the Management of Hypertensive Disorders during Pregnancy. London: National Institute of Health and Clinical Excellence.

⁹⁸ SOGC (2014) Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Clinical Practice Guideline No. 307*. J Obstet Gynaecol Can 36(6): 416–38.

⁹⁹ Lowe SA, Bowyer L, Klust K et al (2015) The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 55(1): 11–16.

¹⁰⁰ WHO (2011) World Health Organization Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization

¹⁰¹ Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S et al (2007) Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD004659.

¹⁰² Trivedi NA (2011) A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J Postgrad Med* 57(2): 91–5.

¹⁰³ Roberge S, Villa P, Nicolaidis K et al (2012) Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 31(3): 141-6.

.../...

Guía	Aspirina									
<p>Australia revised 2020 SAPPG Hypertensive Disorders in Pregnancy https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/aa782c004ee49d4d483df8d150ce4f37/Hypertensive+Disorders+in+Pregnancy_PPG_V6_2.pdf?MOD=AJPERES&amp;CACHID=ROOTWORKSPACE-aa782c004ee49d4d483df8d150ce4f37-nxzbUyh</p> <p>Brazil 2020 Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020 https://www.scielo.br/abc/a/Z6m5gGNQCvWv3WL7csqbqtr/?format=pdf&lang=en</p>	<p>Profilaxis para mujeres con riesgo de preeclampsia. Las mujeres que han experimentado hipertensión en un embarazo anterior tienen un mayor riesgo en futuros embarazos. Deben recibir asesoramiento y profilaxis adecuados si el riesgo se considera significativo. Las mujeres con síndrome antifosfolípido comprobado deben recibir asesoramiento y profilaxis adecuados.</p> <p>Agentes antiplaquetarios</p> <p>La terapia profiláctica con agentes antiplaquetarios ha sido objeto de un gran número de estudios y varias revisiones sistemáticas, con la mayoría de los ensayos usando aspirina 50-150 mg. Es importante comenzar a tomar aspirina al principio del embarazo (tan pronto como se confirme el embarazo). El inicio de la aspirina es útil en cualquier momento del embarazo, pero brinda mayor beneficio si se inicia antes de las 16 semanas de gestación. En la mayoría de los casos, la aspirina puede suspenderse a las 37 semanas de gestación, aunque la continuación más allá de este periodo no es inseguro.</p> <p>Dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) (75-150 mg/día) al final del primer trimestre de gestación pueden ser útiles para la prevención primaria de la preeclampsia en gestantes con riesgo intermedio-alto de preeclampsia^{104,105} (LR: I, LE:A). Sin embargo, no se recomienda su uso en ausencia de riesgo (LR: III, LE A).</p>									
<p>Gráfico. Recomendaciones de uso de AAS en la prevención de la PE</p>										
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="573 187 611 627">Riesgo</th> <th data-bbox="573 627 774 1119">Factor de riesgo</th> <th data-bbox="573 1119 950 1592">Recomendación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="611 187 774 627">Alto</td> <td data-bbox="611 627 774 1119"> PE previa con desenlace fetal adverso Gestación múltiple HTA crónica Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 Enfermedad renal Desorden autoinmune (Lupus eritematoso sistémico, Síndrome antifosfolípido) </td> <td data-bbox="611 1119 950 1592">AAS es recomendable para uno o más de estos criterios</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 187 950 627">Moderado</td> <td data-bbox="774 627 950 1119"> Nulliparidad Obesidad (IMC 30kg/m²) Historia familiar de PE (madre o hermana) Edad ≥ 35 años Antecedentes obstétricos deficientes (pequeño para la edad gestacional, prematuro, bajo peso, más de 10 años entre embarazos) </td> <td data-bbox="774 1119 950 1592">Considerar utilizar baja dosis de AAS si la paciente tiene más de un factor de riesgo</td> </tr> </tbody> </table>		Riesgo	Factor de riesgo	Recomendación	Alto	PE previa con desenlace fetal adverso Gestación múltiple HTA crónica Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 Enfermedad renal Desorden autoinmune (Lupus eritematoso sistémico, Síndrome antifosfolípido)	AAS es recomendable para uno o más de estos criterios	Moderado	Nulliparidad Obesidad (IMC 30kg/m ²) Historia familiar de PE (madre o hermana) Edad ≥ 35 años Antecedentes obstétricos deficientes (pequeño para la edad gestacional, prematuro, bajo peso, más de 10 años entre embarazos)	Considerar utilizar baja dosis de AAS si la paciente tiene más de un factor de riesgo
Riesgo	Factor de riesgo	Recomendación								
Alto	PE previa con desenlace fetal adverso Gestación múltiple HTA crónica Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 Enfermedad renal Desorden autoinmune (Lupus eritematoso sistémico, Síndrome antifosfolípido)	AAS es recomendable para uno o más de estos criterios								
Moderado	Nulliparidad Obesidad (IMC 30kg/m ²) Historia familiar de PE (madre o hermana) Edad ≥ 35 años Antecedentes obstétricos deficientes (pequeño para la edad gestacional, prematuro, bajo peso, más de 10 años entre embarazos)	Considerar utilizar baja dosis de AAS si la paciente tiene más de un factor de riesgo								

.../...

¹⁰⁴ CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet. 1994; 343(8889):19-29.

¹⁰⁵ Duley L, Henderson-Damart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Syst Rev.2004;(1): CD 004659.

.../...

Guía	Aspirina
<p>SEGO 2020 Guía de Asistencia Práctica* Trastornos hipertensivos en la gestación https://sego.es/documentos/progress/v63-2020/n4/GAP- Trastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf</p>	<p>Prevención de la preeclampsia Ácido acetilsalicílico Diferentes estudios publicados en la última década ponen de manifiesto que la administración de aspirina a una dosis de al menos 100 mg en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE antes de la semana 16 podría reducir la incidencia de la enfermedad^{102,24,106,107,108,109} (Figura 3). (Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil).</p> <p>El mayor nivel de evidencia publicado acerca de la capacidad del aspirina para la prevención de PE lo encontramos en el estudio ASPRE¹⁰⁷: Aquellas mujeres con un riesgo mayor de 1 entre 100 participaron en el ensayo aleatorizado doble ciego con aspirina (150 mg/día) versus placebo desde la semana 11-14 hasta la semana 36. El uso de aspirina se asoció a un 62 % de reducción en la incidencia de PE pretérmino, sin hallarse una reducción de la incidencia significativa en el riesgo de PE a término¹⁰⁷ (Figura 4). (Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte).</p> <p>No obstante, según publicaciones recientes la administración de aspirina antes de las 11 semanas no reduce el riesgo de PE, HG o restricción del crecimiento, aunque podría reducir el riesgo de parto pretérmino. Se necesitan estudios aleatorizados para confirmar dichos hallazgos¹¹⁰.</p>

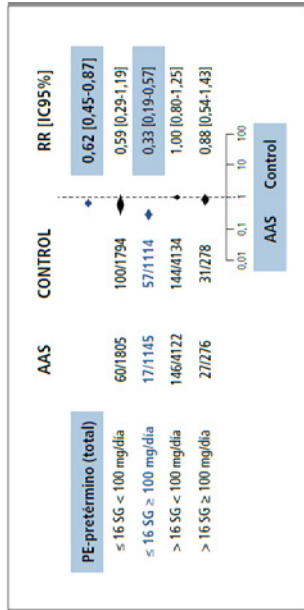


Figura 3. Metaanálisis del efecto protector del AAS sobre la PE según la EG y la dosis (SS-38). AAS: ácido acetilsalicílico; PE: preeclampsia; SG: semanas de gestación; RR: riesgo relativo; IC: índice de confianza; EG: edad gestacional.

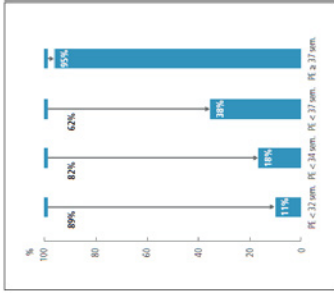


Figura 4. Tasa de prevención de PE: preeclampsia; SemL: semanas.

.../...

¹⁰⁸ Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA: PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.

¹⁰⁷ Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.

¹⁰⁶ Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaidis K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:551-6.

¹⁰⁹ Roberge S, Nicolaidis 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;216:110-20.

¹¹⁰ Chaamsathong P, Cuenca-Gómez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2019, pii:S0002-9378(19)31062-2.

.../...

Guía	Aspirina												
	<p style="text-align: center;">TABLAS RESUMEN DE LAS EVIDENCIAS EXPUESTAS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Prevencción de PE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) (100-150 mg/24 h por la noche) desde antes de las 16 semanas hasta las 36 semanas en pacientes clasificadas de alto riesgo de PE</td> <td style="width: 50%; padding: 5px; text-align: center;">Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Las mujeres deben ser informadas de la importancia de la adherencia al tratamiento en cada visita durante la gestación</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</td> </tr> </tbody> </table>	Prevencción de PE		Se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) (100-150 mg/24 h por la noche) desde antes de las 16 semanas hasta las 36 semanas en pacientes clasificadas de alto riesgo de PE	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte	Las mujeres deben ser informadas de la importancia de la adherencia al tratamiento en cada visita durante la gestación	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte						
Prevencción de PE													
Se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) (100-150 mg/24 h por la noche) desde antes de las 16 semanas hasta las 36 semanas en pacientes clasificadas de alto riesgo de PE	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte												
Las mujeres deben ser informadas de la importancia de la adherencia al tratamiento en cada visita durante la gestación	Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte												
<p>FIGO 2019 The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/figo.12802</p>	<p>PREVENCIÓN DE LA PRE-ECAMPSIA PREMATURA EN EL PRIMER TRIMESTRE Recomendación de mejores prácticas: después de la detección y evaluación del primer trimestre para la PE prematura, las mujeres identificadas como de alto riesgo deben recibir profilaxis con aspirina a partir de las 11–14+6 semanas de gestación en una dosis de ~ 150 mg que se tomará todas las noches hasta las 36 semanas de gestación, cuando se produce el parto o cuando se diagnostica PE¹¹¹.</p> <p>Esta recomendación está respaldada por la evidencia del ensayo ASPRE. Recomendación de práctica pragmática: cuando no sea posible obtener el régimen de aspirina sugerido anteriormente, la dosis mínima de aspirina que se prescribe a mujeres de alto riesgo debe ser de 100 mg/día.</p> <p>Recomendación de mejores prácticas: Las mujeres de alto riesgo deben ser informadas y aconsejadas sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y evaluadas para el cumplimiento en cada visita prenatal.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Calidad de la evidencia</th> <th style="width: 50%;">Fuerza de la recomendación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Alta ⊕⊕⊕⊕</td> <td style="text-align: center;">Fuerte</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Calidad de la evidencia</th> <th style="width: 50%;">Fuerza de la recomendación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Moderada ⊕⊕⊕○</td> <td style="text-align: center;">Condicional</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Calidad de la evidencia</th> <th style="width: 50%;">Fuerza de la recomendación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Alta ⊕⊕⊕⊕</td> <td style="text-align: center;">Fuerte</td> </tr> </tbody> </table>	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Moderada ⊕⊕⊕○	Condicional	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación												
Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte												
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación												
Moderada ⊕⊕⊕○	Condicional												
Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación												
Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte												

.../...

¹¹¹ Magee LA, Dadds PV, Stones WM. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An Evidence-Based Guide to Monitoring, Prevention and Management. London: The Global Library of Woman's Medicine; 2016.

.../...

Guía	Aspirina												
<p>Irlanda 2019 THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION IN PREGNANCY https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2021/12/HypertensionGuideline.pdf</p>	<p>Régimen de aspirina propuesto para la prevención de la preeclampsia prematura</p> <table border="1" data-bbox="296 360 472 1119"> <thead> <tr> <th>Peso materno, Kg</th> <th>Dosis diaria requerida, mg</th> <th>Administración, mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 40</td> <td>100</td> <td>1 x 100</td> </tr> <tr> <td>≥ 40</td> <td>~ 150</td> <td>2 x 60 2 x 75 2 x 81</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1 x 100 + 1/2 x 100 (cesantiar la otra mitad) 1/2 x 300 (cesantiar la otra mitad)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Recomendaciones clave</p> <p>Se debe recetar aspirina en dosis bajas antes de las 16 semanas de gestación para mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia.</p> <p>Reducir el riesgo de trastornos hipertensivos en el embarazo</p> <p>Las estrategias para prevenir la preeclampsia son objeto de intensos esfuerzos de investigación en curso. Hasta la fecha, ningún tratamiento puede prevenir eficazmente la preeclampsia en todos los casos.</p> <p>El uso diario de aspirina en dosis bajas parece reducir el riesgo de preeclampsia en mujeres con mayor riesgo de desarrollar la afección. Si bien la dosis baja parece tener el mayor beneficio cuando se inicia antes de las 16 semanas de gestación, no hay evidencia que sugiera que existan riesgos asociados con el inicio de dosis baja de aspirina a una edad gestacional más avanzada. Además, parece ser bien tolerada y segura, sin efectos adversos importantes ni evidencia de aumento del sangrado o desprendimiento de la placenta.</p> <p>Por lo tanto, las mujeres con alto riesgo de preeclampsia deben tomar 75 mg de aspirina al día desde las 12 semanas hasta el nacimiento del bebé. Las mujeres en alto riesgo son aquellas con cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enfermedad hipertensiva durante un embarazo anterior - enfermedad renal crónica - enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido - diabetes tipo 1 o tipo 2 - hipertensión crónica <p>Las mujeres con más de un factor de riesgo moderado de preeclampsia deben tomar 75 mg de aspirina al día desde las 12 semanas hasta el nacimiento del bebé. Los factores que indican un riesgo moderado son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - primer embarazo - 40 años o más - intervalo de embarazo de más de 10 años. - IMC de 35 kg/m2 o más en la primera visita - antecedentes familiares de preeclampsia - embarazo múltiple 	Peso materno, Kg	Dosis diaria requerida, mg	Administración, mg	< 40	100	1 x 100	≥ 40	~ 150	2 x 60 2 x 75 2 x 81			1 x 100 + 1/2 x 100 (cesantiar la otra mitad) 1/2 x 300 (cesantiar la otra mitad)
Peso materno, Kg	Dosis diaria requerida, mg	Administración, mg											
< 40	100	1 x 100											
≥ 40	~ 150	2 x 60 2 x 75 2 x 81											
		1 x 100 + 1/2 x 100 (cesantiar la otra mitad) 1/2 x 300 (cesantiar la otra mitad)											

.../...

.../...

Guía	Aspirina
<p>Nice 2019 - NG133 Hypertension in pregnancy https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365</p>	<p>Preeclampsia <i>Las mujeres con preeclampsia deben ser tratadas de acuerdo con la Guía de práctica clínica "Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia" publicada por el Instituto de Obstetras y Ginecólogos, Royal College of Physicians of Ireland y Clinical Strategy and Programs Directorate, Health Service Executive.</i></p> <p>Recomendaciones Agentes antiplaquetarios</p> <p>Aconseje a las mujeres embarazadas con alto riesgo de preeclampsia que tomen 75-150 mg de aspirina diariamente desde las 12 semanas hasta el nacimiento del bebé.</p> <p>Las mujeres en alto riesgo son aquellas con cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">- enfermedad hipertensiva durante un embarazo anterior- enfermedad renal crónica- enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido- diabetes tipo 1 o tipo 2- hipertensión crónica. [2010, modificado en 2019] [2010, modificado en 2019] <p>Aconseje a las mujeres embarazadas con más de 1 factor de riesgo moderado para eclampsia tomar 75-150 mg de aspirina diariamente desde las 12 semanas hasta el nacimiento del bebé.</p> <p>Los factores que indican un riesgo moderado son:</p> <ul style="list-style-type: none">- primer embarazo- 40 años de edad o más- intervalo de embarazo de más de 10 años- IMC de 35 kg/m2 o más en la primera visita- antecedentes familiares de preeclampsia- embarazo multifetal. [2010, modificado en 2019] [2010, modificado en 2019]

.../...

.../...

<p>Guía</p> <p>Polish Society of Hypertension (PSH), Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians 2019 Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis https://journals.viamedica.pl/arterial_hypertension/article/view/AH_2019.0011/49255</p>	<p>Aspirina</p> <p>Prevención de la preeclampsia La identificación precoz de pacientes con alto riesgo de HTA, semanas antes del inicio clínico, permite una prevención eficaz. Los metaanálisis de muchos estudios aleatorizados han demostrado que la profilaxis con aspirina iniciada antes de las 16 semanas de gestación, es decir, antes de que finalice la remodelación de la arteria espiral uterina, reduce significativamente el riesgo de EP¹¹². El estudio integral y multicéntrico ASPRE (Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preeclampsia) confirmó que la aspirina mostró una reducción del 80 % y del 63 % en el riesgo de desarrollar EP antes de las 34 semanas y antes de las 37 semanas, respectivamente. Aunque el mecanismo de acción de la aspirina no se ha entendido completamente hasta la fecha, se ha propuesto su efecto directo sobre la apoptosis y la proliferación del trofoblasto, así como un efecto anticoagulante y antiplaquetario que previene el infarto placentario. Debido a la alta prevalencia (hasta el 30 %) de resistencia a la aspirina encontrada en estudios que utilizaron dosis de aspirina por debajo de 100 mg, se recomendó una dosis de aspirina de 100 a 150 mg por vía oral antes de acostarse¹³. La aspirina es sin duda la mejor prevención en mujeres con alto riesgo de PE prematura, identificada mediante el algoritmo de cálculo de riesgo basado en parámetros biofísicos y bioquímicos (Figura 1). Sin embargo, cuando no sea posible evaluar el riesgo individual, se debe considerar la profilaxis con aspirina en todos los pacientes con al menos 1 factor de riesgo alto o al menos 2 factores de riesgo moderado (Tabla 1).</p>
---	--

Factores de riesgo de PE	
Riesgo moderado	Riesgo alto
Primer embarazo	HTA en embarazos anteriores
Edad maternal >40 años	Enfermedad renal crónica
Intervalo de embarazo >10 años	Lupus eritematoso sistémico
IMC antes de la concepción >35 kg/m ²	Síndrome antifosfolípido
Antecedentes de PE (madre)	Diabetes Mellitus tipo 1 o 2
Embarazo múltiple	HTA crónica

Figura 1. Evaluación del riesgo de PE

.../...

¹¹² Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. Prenat Diagn. 2014; 34: 642-648.
¹¹³ Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension. Am J Hypertens. 2009; 22: 896-903.

.../...

Guía	Aspirina						
<p>ESC 2018 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/34/3165/5078465</p>	<p>PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA EN MUJERES EMBARAZADAS CON HIPERTENSIÓN — RECOMENDACIONES Se recomienda una dosis única de aspirina de 100 a 150 mg antes de acostarse en mujeres embarazadas con HTA crónica. El tratamiento debe iniciarse antes de las 16 semanas de gestación y continuarse hasta las 36 semanas de gestación. Cuando no sea posible una evaluación personalizada del riesgo de PE, la decisión de iniciar la profilaxis con aspirina debe tomarse en función del riesgo estimado. La profilaxis con aspirina como se describe anteriormente se recomienda en mujeres cuyo riesgo de EP es superior a 1:150 Nivel A</p> <p>Prevención de la hipertensión y la preeclampsia Se debe recomendar a las mujeres con riesgo alto o moderado de preeclampsia que tomen 100-150 mg de aspirina al día desde la semana 12 hasta la semana 36-37^{1,16}</p> <p>El alto riesgo de preeclampsia incluye cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enfermedad hipertensiva durante un embarazo anterior - enfermedad renal crónica - enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido - diabetes tipo 1 o tipo 2 - hipertensión crónica. <p>El riesgo moderado de preeclampsia incluye más de uno de los siguientes factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - primer embarazo - 40 años o más - intervalo de embarazo de más de 10 años - IMC de > .35 kg/m2 en la primera visita - antecedentes familiares de preeclampsia - embarazo múltiple. <p>Mensajes clave Se debe recomendar a las mujeres con riesgo alto o moderado de preeclampsia que tomen 100-150 mg de ácido acetilsalicílico diariamente desde la semana 12 hasta la semana 36-37 además de su tratamiento para la hipertensión. Recomendaciones para el manejo de la hipertensión</p> <table border="1" data-bbox="904 323 985 1157"> <thead> <tr> <th data-bbox="904 538 929 1157">Recomendaciones</th> <th data-bbox="929 538 955 1157">Clase</th> <th data-bbox="929 323 955 538">Nivel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="942 538 985 1157">Se recomienda baja dosis de aspirina (100-150 mg diarios) en mujeres con riesgo alto o moderado de preeclampsia desde la semana 12 hasta la semana 36-37.</td> <td data-bbox="955 538 980 1157">I</td> <td data-bbox="955 323 980 538">A</td> </tr> </tbody> </table>	Recomendaciones	Clase	Nivel	Se recomienda baja dosis de aspirina (100-150 mg diarios) en mujeres con riesgo alto o moderado de preeclampsia desde la semana 12 hasta la semana 36-37.	I	A
Recomendaciones	Clase	Nivel					
Se recomienda baja dosis de aspirina (100-150 mg diarios) en mujeres con riesgo alto o moderado de preeclampsia desde la semana 12 hasta la semana 36-37.	I	A					

.../...

Guía	Aspirina
<p>NZ 2018 Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in New Zealand https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/diagnosis-and-treatment-of-hypertension-and-pre-eclampsia-in-pregnancy-in-new-zealand-v3.pdf</p> <p>VADOD 2018 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PREGNANCY 2018 https://www.healthquality.va.gov/guidelines/WH/up/VADoDPregnancyCPG4-102018.pdf</p>	<p>Profilaxis con aspirina: recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - La aspirina (100 mg diarios) está indicada en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia. Deben comenzar a tomarlo antes de las 16 semanas de gestación. Actualmente, la evidencia sobre la eficacia y seguridad de comenzar con dosis bajas de aspirina antes de las 12 semanas de gestación es limitada. Fuerte recomendación; evidencia de calidad moderada - Las mujeres pueden seguir tomando aspirina hasta que den a luz. <p>Recomendación débil; evidencia de muy baja calidad</p> <p>Alto riesgo de preeclampsia Recomendación Para las mujeres con riesgo de preeclampsia, recomendamos una dosis baja (p. ej., 100-150 mg diarios) de aspirina iniciada a las 16 semanas de gestación o antes. (Fuerte Revisado, Agregado recientemente)</p> <p>Discusión Roberge et al. (2016)¹⁴, a través de una RS y MA de ECA, compararon el efecto de aspirina diaria o placebo durante el embarazo. El estudio, que incluyó 45 ECA con un total de 20.909 mujeres embarazadas que tomaban entre 60 y 150 mg de aspirina al día, encontró que la terapia con aspirina en dosis bajas iniciada a las 16 semanas de gestación o antes resultó en una reducción significativa de la preeclampsia, la preeclampsia grave y la restricción del crecimiento fetal. Se observó un efecto de respuesta a la dosis con dosis más altas de aspirina, asociadas con mayor reducción del riesgo en los tres resultados. En una comparación entre 60 mg y 100 mg de aspirina al día, no hubo un impacto significativo de 60 mg/día de aspirina en la prevalencia de preeclampsia, preeclampsia grave o restricción del crecimiento fetal. Iniciar 100 mg/día de aspirina antes de las 16 semanas de gestación demostró ser el más beneficioso. El estudio de cohorte prospectivo de Block-Abraham et al. (2014)¹⁴ encontró que, para algunas de las mujeres con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, el riesgo puede no ser significativo después de una regresión logística escalonada, en parte debido a problemas de confusión (p. ej., DM, hipertensión, preeclampsia previa y obesidad). Según Gan et al. (2016)¹⁵, tomar dosis bajas de aspirina disminuyó el riesgo de preeclampsia en ambos subgrupos estudiados, asiáticos orientales y no asiáticos orientales; sin embargo, este estudio no proporcionó información clínicamente significativa con respecto a otras subpoblaciones. El grupo de trabajo señala que el USPSTF¹⁶ recomienda aspirina en dosis bajas para la prevención de la preeclampsia en mujeres con factores de riesgo como antecedentes de preeclampsia, gestación múltiple, hipertensión crónica o DM.</p>

.../...

¹⁴ Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, et al. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* Mar 2014;123(3):611-617.

¹⁵ Gan J, He H, Qi H. Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy.* Aug 2016;35(3):426-435.

¹⁶ U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: Preventive medication 2016

.../...

Guía	Aspirina
	<p>Como se trata de una recomendación revisada y agregada recientemente, el grupo de trabajo revisó sistemáticamente la evidencia relacionada con esta recomendación en la revisión de la evidencia realizada como parte de esta actualización de la guía. El grupo de trabajo determinó que la confianza en la calidad de la evidencia era alta en apoyo de la terapia con aspirina en dosis bajas para la prevención de la preeclampsia en mujeres en riesgo. Otro apoyo para esta recomendación provino de los beneficios de esta recomendación que superan los daños. Los beneficios de tomar aspirina en dosis bajas superan los daños de un posible desprendimiento de placenta, hemorragia posparto o daños fetales como sangrado intracranial y anomalías congénitas. La aspirina en dosis de 81 mg está ampliamente disponible en los EE. UU. sin receta o en los formularios de VA y DoD. Si bien la dosis y el momento de inicio de la aspirina en dosis bajas variaron entre los estudios, los beneficios de tomar aspirina en dosis bajas superaron los daños de manera consistente en las dosis y el momento de inicio. Se indica investigación adicional para poblaciones con el mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Se necesitan estudios adicionales que examinen los efectos a largo plazo de la exposición fetal a la terapia con aspirina en dosis bajas.</p>

Anexo VII.3. Estrategia de búsqueda pregunta 1

Modelos - Cribado preeclampsia primer trimestre

Estrategias de búsqueda

Fecha de búsqueda: mayo 2021

PRECLAMPSIA

- #1 Search: “Pre-Eclampsia”[Mesh] OR “Hypertension, Pregnancy-Induced”[Mesh] OR (“Pregnancy”[Mesh] AND “Hypertension”[Mesh])
- #2 Search: pre-eclampsia[Title/Abstract] OR preeclampsia[Title/Abstract] OR “pre eclampsia”[Title/Abstract]
- #3 Search: (pregnan*[Title/Abstract] OR gestation*[Title/Abstract]) AND (hypertension[Title/Abstract] OR toxemia*[Title/Abstract])
- #4 Search: (gestosis[Title/Abstract])
- #5 Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 67,522

CRIBADO/MODELOS DE PREDICCIÓN

- #6 Search: “Mass Screening”[Mesh]
- #7 Search: screen*[Title/Abstract] OR diagnos*[Title/Abstract] OR predict*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract]
- #8 Search: “Biomarkers”[Mesh] OR “Risk Factors”[Mesh] OR “Risk Assessment”[Mesh] OR “Algorithms”[Mesh] OR “Clinical Decision Rules”[Mesh] OR “Predictive Value of Tests”[Mesh] OR “Sensitivity and Specificity”[Mesh] OR “Regression Analysis”[Mesh] OR “Models, Statistical”[Mesh] OR “Models, Theoretical”[Mesh] OR “Bayes Theorem”[Mesh] OR “Reproducibility of Results”[Mesh] OR “Data Accuracy”[Mesh] OR “Multivariate Analysis”[Mesh] OR “Prognosis”[Mesh]
- #9 Search: biomarker*[Title/Abstract] OR (bio*[Title/Abstract] AND marker*[Title/Abstract]) OR risk*[Title/Abstract]
- #10 Search: algorithm*[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR specificity[Title/Abstract] OR accura*[Title/Abstract]
- #11 Search: (predict*[Title/Abstract] OR combin*[Title/Abstract] OR prognos*[Title/Abstract]) AND (model*[Title/Abstract] OR marker*[Title/Abstract] OR factor*[Title/Abstract] OR rule*[Title/Abstract] OR method*[Title/Abstract])
- #12 Search: #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 12,230,758

PRIMER TRIMESTRE

- #13 Search: “Pregnancy Trimester, First”[Mesh]
- #14 Search: (first[Title/Abstract]) AND (trimester[Title/Abstract] OR trimesters[Title/Abstract])

- #15 Search: first-trimester[Title/Abstract]
 #16 Search: (“11-13 week*”[Title/Abstract] OR “11 week*”[Title/Abstract] OR “13 week*”[Title/Abstract])
 #17 Search: early[Title/Abstract] AND pregnan*[Title/Abstract]
 #18 Search: #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 118,217
 #19 Search: #5 AND #12 AND #18 8,126
 #20 Search: #19 Filters: from 2017 – 2021
 #21 Search: ((“2017/01/01”[Date - Create] : “3000”[Date - Create])) OR ((“2017/01/01”[Date - Publication] : “3000”[Date - Publication]))
 #22 Search: #19 AND #21
 #23 Search: #20 OR #22 2,648
 #24 Search: “Systematic Review”[Publication Type] OR “Systematic Reviews as Topic”[Mesh]
 #25 Search: (systematic[Title/Abstract] OR evidence[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract])
 #26 Search: “Meta-Analysis”[Publication Type] OR “Meta-Analysis as Topic”[Mesh]
 #27 Search: (“meta analy*”[Title/Abstract] OR metanaly*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract])
 #28 Search: #24 OR #25 OR #26 OR #27 1,015,843
 #29 Search: #23 AND #28 282
 #30 Search: #28 Filters: English, French, Portuguese, Spanish 279

Embase, via OvidWeb

PREECLAMPSIA

- 1 preeclampsia/
 2 maternal hypertension/
 3 pregnancy/
 4 hypertension/
 5 3 and 4
 6 (pre-eclampsia or preeclampsia or “pre eclampsia”).ab,ti.
 7 (pregnan* or gestation* or maternal).ab,ti.
 8 (hypertension or toxemia*).ab,ti.
 9 7 and 8
 10 gestosis.ab,ti.
 11 1 or 2 or 5 or 6 or 9 or 10 106353

CRIBADO

- 12 mass screening/

13 (screen* or diagnos* or predict* or detect*).ab,ti.
 14 biological marker/
 15 risk/ or risk factor/ or risk assessment/
 16 algorithm/
 17 clinical decision rule/
 18 predictive value/
 19 “sensitivity and specificity”/
 20 “biomarker*”.ab,ti.
 21 (bio* and marker*).ab,ti.
 22 “risk*”.ab,ti.
 23 (algorithm* or sensitivity or specificity or accura*).ab,ti.
 24 linear regression analysis/
 25 theoretical model/ or statistical model/
 26 Bayes theorem/
 27 reproducibility/
 28 accuracy/ or diagnostic accuracy/ or data accuracy/
 29 prognosis/
 30 multivariate analysis/
 31 (predict* or combin* or prognos*).ab,ti.
 32 (model* or marker* or factor* or rule* or method*).ab,ti.
 33 31 and 32
 34 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or
 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 33 14236661

PRIMER TRIMESTRE

35 first trimester pregnancy/
 36 (first and (trimester or trimesters)).ab,ti.
 37 first-trimester*.ab,ti.
 38 (early and pregnan*).ab,ti.
 39 (11-13 adj1 week*).ab,ti.
 40 (“11” adj1 week*).ab,ti.
 41 (“13” adj1 week*).ab,ti.
 42 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 177633
 43 11 and 34 and 42 13938
 44 limit 43 to conference abstracts
 45 43 not 44 9563
 46 limit 45 to yr=”2017 -Current” 3234
 47 “systematic review”/ or “systematic review (topic)”/
 48 meta analysis/ or “meta analysis (topic)”/
 49 (systematic or evidence or literature).ab,ti.
 50 (review* or overview*).ab,ti.

51	49 and 50	
52	("meta analy*" or metanaly* or metaanaly* or meta-analys*).	
	ab,ti.	
53	47 or 48 or 51 or 52	1367560
54	46 and 53	383
55	limit 54 to (english or french or portuguese or spanish)	381

Cochrane Library

Preeclampsia

- #1 MeSH descriptor: [Pre-Eclampsia] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Hypertension, Pregnancy-Induced] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees
- #5 #3 AND #4
- #6 (pre-eclampsia OR preeclampsia OR "pre eclampsia"):ti,ab,kw
- #7 (pregnan* or gestation* or maternal):ti,ab,kw AND (hypertension or toxemia*):ti,ab,kw
- #8 (gestosis):ti,ab,kw
- #9 #1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 6252

Cribado

- #10 MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
- #11 (screen* OR diagnos* OR predict* OR detect*):ti,ab,kw
- #12 MeSH descriptor: [Biomarkers] explode all trees
- #13 MeSH descriptor: [Risk Factors] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees
- #15 MeSH descriptor: [Algorithms] explode all trees
- #16 MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees
- #17 MeSH descriptor: [Clinical Decision Rules] explode all trees
- #18 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees
- #19 (biomarker*):ti,ab,kw OR (bio* AND marker*):ti,ab,kw
- #20 (risk* OR algorithm* OR sensitivity OR specificity):ti,ab,kw
- #21 (accura*):ti,ab,kw
- #22 MeSH descriptor: [Regression Analysis] explode all trees
- #23 MeSH descriptor: [Models, Statistical] explode all trees
- #24 MeSH descriptor: [Models, Theoretical] explode all trees
- #25 MeSH descriptor: [Bayes Theorem] explode all trees
- #26 MeSH descriptor: [Reproducibility of Results] explode all trees
- #27 MeSH descriptor: [Data Accuracy] explode all trees
- #28 MeSH descriptor: [Prognosis] explode all trees
- #29 MeSH descriptor: [Multivariate Analysis] explode all trees

- #30 (predict* or combin* or prognos*):ti,ab,kw AND (model* or marker* or factor* or rule* or method*):ti,ab,kw
- #31 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 790751

PRIMER TRIMESTRE

- #32 MeSH descriptor: [Pregnancy Trimester, First] explode all trees
- #33 (first AND (trimester OR trimesters)):ti,ab,kw OR (first-trimester):ti,ab,kw
- #34 (early AND pregnan*):ti,ab,kw
- #35 (“13 week” OR “13 weeks”):ti,ab,kw OR (“11 week” OR “11 weeks”):ti,ab,kw OR (“11-13 week” OR “11-13 weeks”):ti,ab,kw
- #36 #32 OR #33 OR #34 OR #35 13793
- #37 #9 AND #31 AND #36 858
- #38 #37 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Dec 2021, in Cochrane Reviews
- #39 #37 with Publication Year from 2017 to 2021, in Trials
- #40 MeSH descriptor: [Systematic Review] explode all trees
- #41 MeSH descriptor: [Systematic Reviews as Topic] explode all trees
- #42 MeSH descriptor: [Meta-Analysis] explode all trees
- #43 MeSH descriptor: [Meta-Analysis as Topic] explode all trees
- #44 (systematic OR evidence OR literature):ti,ab,kw AND (review* OR overview*):ti,ab,kw
- #45 (“meta analy*” or metanaly* or metaanaly* or meta-analys*):ti,ab,kw
- #46 #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 42767
- #47 #39 AND #46 26
- #48 #38 OR #47 45

HTA International Database

Preeclampsia

- 1 “Hypertension, Pregnancy-Induced”[mh]
- 2 “Pre-Eclampsia”[mh]
- 3 “Pregnancy”[mh]
- 4 “Hypertension”[mh]
- 5 #4 AND #3
- 6 (pre-eclampsia or preeclampsia or “pre eclampsia”)[title] OR (pre-eclampsia or preeclampsia or “pre eclampsia”)[abs]

- 7 (pregnan* or gestation* or maternal)[title]OR (pregnan* or gestation*
or maternal)[abs]
8 (hypertension or toxemia*)[title] OR (hypertension or toxemia*)[abs]
9 #7 AND #8
10 (gestosis)[title] OR (gestosis)[abs]
11 #1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 383

Cribado

- 12 “Mass Screening”[mh]
13 (screen* OR diagnos* OR predict* OR detect*)[title] OR (screen* OR
diagnos* OR predict* OR detect*)[abs]
14 “Biomarkers”[mh]
15 “Risk Assessment”[mh]
16 “Risk Factors”[mh]
17 “Algorithms”[mh]
18 “Predictive Value of Tests”[mh]
19 “Clinical Decision Rules”[mh]
20 “Sensitivity and Specificity”[mh]
21 (biomarker*)[title] OR (biomarker*)[abs]
22 (bio* AND marker*)[title] OR (bio* AND marker*)[abs]
23 (risk* OR algorithm* OR sensitivity OR specificity)[title] OR (risk*
OR algorithm* OR sensitivity OR specificity)[abs]
24 “Regression Analysis”[mh]
25 “Models, Statistical”[mh]
26 “Models, Theoretical”[mh]
27 “Bayes Theorem”[mh]
28 “Reproducibility of Results”[mh]
29 “Data Accuracy”[mh]
30 “Prognosis”[mh]
31 “Multivariate Analysis”[mh]
32 (accura*)[title] OR (accura*)[abs]
33 (predict* or combin* or prognos*)[title] OR (predict* or combin* or
prognos*)[abs]
34 (model* or marker* or factor*or rule* or method*)[title] OR (model*
or marker* or factor*or rule* or method*)[abs]
35 #34 AND #34
36 #12 OR #12 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR
#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #35 8045

Primer trimestre

- 37 “Pregnancy Trimester, First”[mh]

38 (first AND (trimester OR trimesters))[title] OR (first AND (trimester
OR trimesters))[abs]

39 (first-trimester*)[title] OR (first-trimester*)[abs]

40 (early AND pregnan*)[title] OR (early AND pregnan*)[abs]

41 (“13 week” OR “13 weeks”)[title] OR (“13 week” OR “13 weeks”)
[abs]

42 (“11 week” OR “11 weeks”)[title] OR (“11 week” OR “11 weeks”)
[abs]

43 (“11-13 week” OR “11-13 weeks”)[abs] OR (“11-13 week” OR “11-13
weeks”)[title]

44 #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 177

45 #11 AND #36 AND #44 205

Year: 2017 to 2021

Language: English, French, Portuguese, Spanish

30

Anexo VII.4. Estrategia de búsqueda pregunta 2

Tratamiento aspirina prevención preeclampsia

Estrategias de búsqueda

Fecha de búsqueda: mayo 2021

PRECLAMPSIA

- #1 Search: “Pre-Eclampsia”[Mesh] OR “Hypertension, Pregnancy-Induced”[Mesh] OR (“Pregnancy”[Mesh] AND “Hypertension”[Mesh])
- #2 Search: pre-eclampsia[Title/Abstract] OR preeclampsia[Title/Abstract] OR “pre eclampsia”[Title/Abstract]
- #3 Search: (pregnan*[Title/Abstract] OR gestation*[Title/Abstract]) AND (hypertension[Title/Abstract] OR toxemia*[Title/Abstract])
- #4 Search: (gestosis[Title/Abstract])
- #5 Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 67,577

ASPIRINA

- #6 Search: “Aspirin”[Mesh]
- #7 Search: “Platelet Aggregation Inhibitors”[Mesh]) OR “Platelet Aggregation Inhibitors”[Pharmacological Action]
- #8 Search: aspirin[Title/Abstract] OR acetylsalicylic[Title/Abstract] OR antiplatelet[Title/Abstract]
- #9 Search: platelet[Title/Abstract] AND (inhibitor*[Title/Abstract] OR antagonist*[Title/Abstract] OR antiaggregant*[Title/Abstract])
- #10 Search: #6 OR #7 OR #8 OR #9 205,670
- #11 Search: #5 AND #10 2,023
- #12 Search: #11 Filters: from 2011 – 2021
- #13 Search: ((“2011/01/01”[Date - Entry] : “3000”[Date - Entry])) OR ((“2011/01/01”[Date - Publication] : “3000”[Date - Publication]))
- #14 Search: #11 AND #13
- #15 Search: #12 OR #14 847
- #16 Search: “Systematic Review”[Publication Type] OR “Systematic Reviews as Topic”[Mesh]
- #17 Search: (systematic[Title/Abstract] OR evidence[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract])
- #18 Search: “Meta-Analysis”[Publication Type] OR “Meta-Analysis as Topic”[Mesh]
- #19 Search: (“meta analy*”[Title/Abstract] OR metanaly*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract])
- #20 Search: #12 OR #13 OR #14 OR #15 1,017,476

#21 Search: #11 AND #16 161
 #22 Search: #17 Filters: English, French, Portuguese, Spanish 158

Embase, via OvidWeb

PREECLAMPSIA

1 preeclampsia/
 2 maternal hypertension/
 3 pregnancy/
 4 hypertension/
 5 3 and 4
 6 (pre-eclampsia or preeclampsia or “pre eclampsia”).ab,ti.
 7 (pregnan* or gestation* or maternal).ab,ti.
 8 (hypertension or toxemia*).ab,ti.
 9 7 and 8
 10 gestosis.ab,ti.
 11 1 or 2 or 5 or 6 or 9 or 10 105732

ASPIRINA

12 acetylsalicylic acid/
 13 antithrombocytic agent/
 14 (aspirin or acetylsalicylic or antiplatelet).ab,ti.
 15 (platelet and (inhibitor* or antagonist* or antiaggregant*)).ab,ti.
 16 12 or 13 or 14 or 15 317957
 17 11 and 16 4571
 18 limit 17 to conference abstracts
 19 17 not 18 3739
 20 limit 19 to yr="2011 -Current" 1781
 21 “systematic review”/ or “systematic review (topic)”/
 22 meta analysis/ or “meta analysis (topic)”/
 23 (systematic or evidence or literature).ab,ti.
 24 (review* or overview*).ab,ti.
 25 23 and 24
 26 (“meta analy*” or metanaly* or metaanaly* or meta-analys*).
 ab,ti.
 27 21 or 22 or 25 or 26 1352590
 28 20 and 27 379
 29 limit 28 to (english or french or portuguese or spanish) 374

Cochrane Library

Preeclampsia

#1 MeSH descriptor: [Pre-Eclampsia] explode all trees

- #2 MeSH descriptor: [Hypertension, Pregnancy-Induced] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees
- #5 #3 AND #4
- #6 (pre-eclampsia OR preeclampsia OR “pre eclampsia”):ti,ab,kw
- #7 (pregnan* or gestation* or maternal):ti,ab,kw AND (hypertension or toxemia*):ti,ab,kw
- #8 (gestosis):ti,ab,kw
- #9 #1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 6269

Aspirina

- #10 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees
- #12 (aspirin or acetylsalicylic or antiplatelet):ti,ab,kw
- #13 (platelet):ti,ab,kw AND (inhibitor* or antagonist* or antiaggregant*):
ti,ab,kw
- #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 24132
- #15 #9 AND #14 584
- #16 #15 with Cochrane Library publication date Between Jan 2011 and Dec
2021, in Cochrane Reviews 4
- #17 #15 with Publication Year from 2011 to 2021, in Trials
- #18 MeSH descriptor: [Systematic Review] explode all trees
- #19 MeSH descriptor: [Systematic Reviews as Topic] explode all
trees
- #20 MeSH descriptor: [Meta-Analysis] explode all trees
- #21 MeSH descriptor: [Meta-Analysis as Topic] explode all trees
- #22 (systematic OR evidence OR literature):ti,ab,kw AND (review*
OR overview*):ti,ab,kw
- #23 (“meta analy*” or metanaly* or metaanaly* or meta-analys*):
ti,ab,kw
- #24 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 42770
- #25 #17 AND #24 27
- #26 #16 OR #25 **31**

HTA International Database

Preeclampsia

- 1 “Hypertension, Pregnancy-Induced”[mh]
- 2 “Pre-Eclampsia”[mh]
- 3 “Pregnancy”[mh]
- 4 “Hypertension”[mh]
- 5 #4 AND #3

- 6 (pre-eclampsia or preeclampsia or “pre eclampsia”)[title] OR (pre-eclampsia or preeclampsia or “pre eclampsia”)[abs]
- 7 (pregnan* or gestation* or maternal)[title]OR (pregnan* or gestation* or maternal)[abs]
- 8 (hypertension or toxemia*)[title] OR (hypertension or toxemia*)[abs]
- 9 #7 AND #8
- 10 (gestosis)[title] OR (gestosis)[abs]
- 11 #1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 384

Aspirina

- 12 “Aspirin”[mh]
- 13 “Platelet Aggregation Inhibitors”[mh]
- 14 (aspirin or acetylsalicylic or antiplatelet)[title] OR (aspirin or acetylsalicylic or antiplatelet)[abs]
- 15 (platelet AND (inhibitor* or antagonist* or antiaggregant*)) [title] OR (platelet AND (inhibitor* or antagonist* or antiaggregant*)) [abs]
- 16 #35 OR #32 OR #29 OR #28 133
- 17 #11 AND #16 6
- Year 2011 to 2021 **1**

Anexo VII.5. Estrategia de búsqueda pregunta 3

Costes

Estrategias de búsqueda

Fecha de búsqueda: 23 junio 2021

Medline, vía Pubmed

...

- #19 Search: #5 AND #12 AND #18 8,177
- #20 Search: #19 Filters: from 2011 – 2021
- #21 Search: ((“2011/01/01”[Date - Create] : “3000”[Date - Create])) OR ((“2011/01/01”[Date - Publication] : “3000”[Date - Publication]))
- #22 Search: #19 AND #21
- #23 Search: #20 OR #22 5,251

COSTES

- #23 Search: “Economics”[Mesh]
- #24 Search: “Models, Economic”[Mesh]
- #25 Search: “Costs and Cost Analysis”[Mesh] OR “Cost Allocation”[Mesh] OR “Cost-Benefit Analysis”[Mesh] OR “Cost Control”[Mesh] OR “Health Care Costs”[Mesh] OR “Health Expenditures”[Mesh]
- #26 Search: “Decision Trees”[Mesh] OR “Monte Carlo Method” [Mesh] OR “Markov Chains”[Mesh]
- #27 Search: cost*[Title/Abstract] OR economic*[Title/Abstract] OR pric*[Title/Abstract] OR expenditure*[Title/Abstract] OR fee[Title/Abstract] OR fees[Title/Abstract] OR modelization[Title/Abstract]
- #28 Search: decision*[Title/Abstract] AND (tree*[Title/Abstract] OR analys*[Title/Abstract])
- #29 Search: decision-tree*[Title/Abstract]
- #30 Search: financial[Title/Abstract] AND impact*[Title/Abstract]
- #31 Search: “monte carlo”[Title/Abstract] OR markov[Title/Abstract]
- #32 Search: #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 1,586,679
- #33 #23 AND #32 220
- #34 Search: “Pre-Eclampsia/economics”[Mesh]
- #35 Search: #18 AND #34 6
- #36 Search: #33 OR #35 223
- #37 Search: #36 Filters: English, Spanish 215

Embase, via OvidWeb

...		
43	11 and 34 and 42	14015
44	limit 43 to conference abstracts	
45	43 not 44	9587
46	limit 45 to yr="2011 -Current"	6199

COSTES

47	economics/ or health economics/	
48	“cost utility analysis”/ or “cost benefit analysis”/ or “health care cost”/ or “cost”/ or “cost effectiveness analysis”/ or “cost control”/ or “program cost effectiveness”/	
49	(economic* or cost* or pric* or expenditur* or expens* or financ* or fee or fees or modelization).ab,ti.	
50	economic model/	
51	“decision tree”/	
52	Monte Carlo method/	
53	Markov chain/	
54	(decision* and (tree* or analys*)).ab,ti.	
55	“decision-tree*”.ab,ti.	
56	(financial and impact*).ab,ti.	
57	(“monte carlo” or markov).ab,ti.	
58	47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57	2049049
59	46 and 58	266
60	limit 59 to (english or spanish)	256

HTA International Database

...		
45	#11 AND #36 AND #44	206

Estudios de costes

46	“Economics”[mh]
47	“Models, Economic”[mh]
48	“Cost Allocation”[mh]
49	“Cost Control”[mh]
50	“Cost-Benefit Analysis”[mh]
51	“Costs and Cost Analysis”[mh]
52	“Health Care Costs”[mh]
53	“Health Expenditures”[mh]
54	“Decision Trees”[mh]
55	“Monte Carlo Method”[mh]

56	“Markov Chains”[mh]	
57	(economic* or cost* or pric* or expenditur* or expens* or financ* or fee or fees or modelization)[title] OR (economic* or cost* or pric* or expenditur* or expens* or financ* or fee or fees or modelization)[abs]	
58	(decision* and (tree* or analys*))[title] OR (decision* and (tree* or analys*))[abs]	
59	(decision-tree*)[title] OR (decision-tree*)[abs]	
60	(financial and impact*)[title] OR (financial and impact*)[abs]	
61	(“monte carlo” OR markov)[title] OR (“monte carlo” OR markov)[abs]	
62	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62	4975
63	#45 AND #62	119
	Year: 2011 to 2021	
	Language: English, Spanish	45

NHS EED y CEA Registry	
pre-eclampsia OR preeclampsia	6

Anexo VII.6. Estudios excluidos pregunta 1

RS/MA

Referencia	Razón para exclusión
Abdi F, Aghaie Z, Rahnemaie FS, Alimoradi Z. A Systematic Review of First Trimester Biochemical and Molecular Predictive Tests for Preeclampsia. <i>Curr Hypertens Rev</i> 2018;14(1):21-8.	MA sobre marcadores bioquímicos, no sobre el cribado en general. No aporta datos de S, E, VPP, VPN.
Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. <i>Hypertension</i> 2018 Feb;71(2):306-16.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado. No primer trimestre.
Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PIGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Hypertension</i> 2019 Nov;74(5):1124-35.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, Velauthar L, Allotey J, Thangaratnam S, et al. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2017 Oct;217:119-25.	Calidad evidencia AM-STAR: críticamente baja.
Ashworth DC, Maule SP, Stewart F, Nathan HL, Shennan AH, Chappell LC. Setting and techniques for monitoring blood pressure during pregnancy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020.	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado.
Bai W, Li Y, Niu Y, Ding Y, Yu X, Zhu B, et al. Association between ambient air pollution and pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Environ Res</i> 2020 Jun;185:109471.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2020 May 1;22(5):826-34.	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado.
Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2020 Jul;250:66-73.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2017 Apr 25;317(16):1661-7.	Son recomendaciones, y basan el cribado solo en factores y toma de TA, no es un cribado universal bien diseñado.
Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Soriano-Cano A, Martínez-Hortelano JA, Sanabria-Martínez G, Álvarez-Buena C. Glycated haemoglobin A1c as a predictor of preeclampsia in type 1 diabetic pregnant women: A systematic review and meta-analysis. Pregnancy Hypertens 2018 Oct;14:49-54.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado. La población diana no es la población general, son mujeres con diabetes tipo 1.
Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mol Diagn Ther 2017 Apr;21(2):125-35.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Daskalakis G, Bellos I, Nikolakea M, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D. The role of serum adipokine levels in preeclampsia: A systematic review. Metabolism: Clinical and Experimental 2020 May;106(no pagination).	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado.
De Kat AC, Hirst J, Woodward M, Kennedy S, Peters SA. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. Pregnancy Hypertens 2019 Apr;16:48-66.	Calidad evidencia AMSTAR: baja.
Duan W, Xia C, Wang K, Duan Y, Cheng P, Xiong B. A meta-analysis of the vascular endothelial growth factor polymorphisms associated with the risk of pre-eclampsia. Biosci Rep 2020 May 29;40(5).	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Fichera N, Maugeri GC, Leanza G, Leanza V, Palumbo M. First trimester screening for preeclampsia. Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia 2019;41(1):5-9.	Revisión no sistemática.
Fink C, Alkadhi H, Boll DT, Johnson T, Kachelrie M. Advances in CT technology. Invest Radiol. 2010 Jun;45(6):289.	No RS/MA.
Georgiadou D, Afink GB, van DM. The apelinergic-axis in human preeclamptic pregnancies: A systematic review. Pregnancy Hypertens 2019 Jul;17:148-57.	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado. No presenta los cálculos estadísticos del MA.
Govender N, Moodley J, Naicker T. Copeptin in preeclampsia development. Current Women's Health Reviews 2019;15(3):159-64.	Revisión no sistemática

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Hamadeh R, Mohsen A, Kobeissy F, Karouni A, Akoum H. C-Reactive Protein for Prediction or Early Detection of Pre-Eclampsia: A Systematic Review. <i>Gynecol Obstet Invest</i> 2021 Apr 26;1-14.	La revisión es sobre un marcador concreto, no sobre el cribado. No presenta los cálculos estadísticos del MA.
Lan X, Liu Z. Circulating endocan and preeclampsia: a meta-analysis. <i>Biosci Rep</i> 2020 Jan 31;40(1).	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Liu Y, Li P. Circulating pentraxin-3 and preeclampsia: a meta-analysis of 17 case-control studies. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2019 Nov 19;1-9.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for other major defects and pregnancy complications. <i>Arch Gynecol Obstet</i> 2017 Oct;296(4):635-43.	Revisión no sistemática. El tema principal del artículo no es la PE, es la ecografía del primer trimestre.
Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, da Silva CF, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2018 Jun;51(6):731-7.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Kay VR, Wedel N, Smith GN. Family History of Hypertension, Cardiovascular Disease, or Diabetes and Risk of Developing Preeclampsia: A Systematic Review. <i>J Obstet Gynaecol Can</i> 2021 Feb;43(2):227-36.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Kikas T, Inno R, Ratnik K, Rull K, Laan M. C-allele of rs4769613 Near FLT1 Represents a High-Confidence Placental Risk Factor for Preeclampsia. <i>Hypertension</i> 2020 Sep;76(3):884-91.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Khan N, Andrade W, De CH, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Impact of new definitions of pre-eclampsia on incidence and performance of first-trimester screening. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2020 Jan;55(1):50-7.	No RS/MA. Estudio retrospectivo.
Kumar N, Singh AK. Cell-Free Fetal DNA: A Novel Biomarker for Early Prediction of Pre-eclampsia and Other Obstetric Complications. <i>Curr Hypertens Rev</i> 2019;15(1):57-63.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado. Apenas se centra en la PE, expone los usos del marcador en general.
Margioulas-Siarkou G, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Margaritis K, Alexandratou M, Dinas K, et al. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2021 Mar;258:366-81.	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Meelhuysen Sousa AL, Gonçalves Machado ZL, Mascarenhas Silva CH, Amaral PM. The first trimester uterine artery Doppler: comparison between sagittal and transverse techniques. J Matern Fetal Neonatal Med 2019 Oct 1;1-5.	No RS/MA.
Merriel A, Alberry M, Abdel-Fattah S. Implications of non-invasive prenatal testing for identifying and managing high-risk pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021 Jan;256:32-9.	Revisión no sistemática.
Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet 2019 Oct;36(10):2017-37.	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado. Los resultados son heterogéneos también, no solo PE.
Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn 2017 Mar;37(3):253-65.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPIA. Hypertens Pregnancy 2020 Feb;39(1):1-11.	Calidad evidencia AM-STAR: críticamente baja.
Nath MC, Cubro H, McCormick DJ, Milic NM, Garovic VD. Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 (Interleukin-10) Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis: Systematic Review and Meta-Analysis. Hypertension 2020 Dec;76(6):1817-27.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Németh B, Murányi E, Hegyi P, Mátrai P, Szakács Z, Varjú P, et al. Asymmetric dimethylarginine levels in preeclampsia - Systematic review and meta-analysis. Placenta 2018 Sep;69:57-63.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Nguyen TPH, Patrick CJ, Parry LJ, Familiari M. Using proteomics to advance the search for potential biomarkers for preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019;14(4):e0214671.	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado.
Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy. Hypertens Res 2017 Jan;40(1):5-14.	Revisión no sistemática.
Osman MW, Nath M, Breslin E, Khalil A, Webb DR, Robinson TG, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2018 May;36(5):1005-14.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Pergialiotis V, Karampetsou N, Zoumpourlis P, Papantoniou N, Thomakos N, Daskalakis G. Serum neopterin levels in women with preeclampsia: a systematic review. <i>Hypertension in Pregnancy</i> 2018 Oct 2;37(4):220-6.	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado.
Scott G, Gillon TE, Pels A, von DP, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2020 Aug 20.	Revisión de las guías de práctica clínica sobre el manejo de la preeclampsia de distintas sociedades científicas.
Snell KIE, Allotey J, Smuk M, Hooper R, Chan C, Ahmed A, et al. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: individual participant data meta-analysis. <i>BMC Med</i> 2020 Nov 2;18(1):302.	MA basado en los mismos estudios que NIHR 2020, y mismo grupo de trabajo.
Sun M, Yan W, Fang K, Chen D, Liu J, Chen Y, et al. The correlation between PM(2.5) exposure and hypertensive disorders in pregnancy: A Meta-analysis. <i>Sci Total Environ</i> 2020 Feb 10;703:134985.	MA sobre un factor de riesgo concreto, no sobre el cribado.
Sunjaya AF, Sunjaya AP. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. <i>J Family Reprod Health</i> 2019 Jun;13(2):56-69.	Revisión no sistemática. Faltan datos estadísticos del MA.
Van den Hof MC, Smithies M, Nevo O, Oullet A. No. 375-Clinical Practice Guideline on the Use of First Trimester Ultrasound. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada</i> 2019 Mar;41(3):388-95.	No es una RS/MA sobre el cribado de PE, solo lo menciona en un último apartado.
Veisani Y, Jenabi E, Delpisheh A, Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Reprod Biomed</i> 2019 Jan;17(1):1-10.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Vestgaard M, Sommer MC, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2018 Jul;31(14):1933-9.	La población diana no es la población general, son mujeres con diabetes tipo 1.
Vikraman SK, Elayedatt RA. Pre-eclampsia screening in the first trimester - preemptive action to prevent the peril. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2020 May 20;1-9.	No RS/MA.
Wataganara T, Leetheeragul J, Pongprasobchai S, Sutantawibul A, Phatihattakorn C, Angsuwathana S. Prediction and prevention of pre-eclampsia in Asian subpopulation. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> 2018 May;44(5):813-30.	Revisión no sistemática.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Wu Y, Werlang A, Cheng W, Lanes A, Wen SW, Walker M. Association between Levels of Total Cell-Free DNA and Development of Preeclampsia-A Literature Review. <i>AJP Rep</i> 2021 Jan;11(1):e38-e48.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Xiang LJ, Wang Y, Lu GY, Huang Q. Association of the presence of microangiopathy with adverse pregnancy outcome in type 1 diabetes: A meta-analysis. <i>Taiwan J Obstet Gynecol</i> 2018 Oct;57(5):659-64.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.
Xiong Z, Wang X, Jiang S, Jin M, Chen W. Association between pentraxin-3 and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2020 Jun 26;99(26):e20744.	MA sobre un marcador concreto, no sobre el cribado.

Anexo VII.7. Estudios excluidos pregunta 2

RS/MA

Referencia	Razón para exclusión
Al-Rubaie ZTA, Askie LM, Hudson HM, Ray JG, Jenkins G, Lord SJ. Assessment of NICE and USPSTF guidelines for identifying women at high risk of pre-eclampsia for tailoring aspirin prophylaxis in pregnancy: An individual participant data meta-analysis. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2018 Oct;229:159-66.	Resumen de guías NICE y USPSTF.
Alcala LM, Navarro RG. Preeclampsia prevention with aspirin. [Spanish]. <i>Progresos de Obstetricia y Ginecología</i> 2016;59(3):180-4.	Estudios individuales ya incluidos en otros artículos más recientes, y 5 RS/MA anteriores a la limitación temporal.
Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. <i>Drugs</i> 2017 Nov;77(17):1819-31.	No RS/MA.
Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. [Aspirin and preeclampsia]. <i>Presse Med</i> 2019 Jan;48(1 Pt 1):34-45.	Mismo artículo que Atallah 2017, pero en francés.
Begum F, Chowdhury T. Aspirin to prevent preeclampsia. <i>Bangladesh Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 2020 Jul;32(2):106-16.	Revisión no sistemática.
Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Am J Perinatol</i> 2016 May;33(6):605-10.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Bezerra Maia E Holanda Moura, Marques LL, Murthi P, da Silva CF. Prevention of preeclampsia. <i>J Pregnancy</i> 2012;2012:435090.	No RS/MA.
Browne JL, Klipstein-Grobusch K, Franx A, Grobbee DE. Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Novel Application of the Polypill Concept. <i>Curr Cardiol Rep</i> 2016 Jun;18(6):59.	Estudios sobre aspirina anteriores a nuestra limitación temporal, y el único que cumple la limitación temporal es una RS sobre aborto.
Bujold E, Roberge S, Demers S, Nicolaidis KH. Aspirin administration for prevention of adverse pregnancy outcomes. <i>Fetal and Maternal Medicine Review</i> 2012 Nov;23(3-4):187-200.	No RS/MA.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. <i>Prenat Diagn</i> 2014 Jul;34(7):642-8.	No RS/MA.
Campos A. [The Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: State of the Art]. <i>Acta Med Port</i> 2015 Jul;28(4):517-24.	Artículo en portugués.
Chaemsaithong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2020 May;222(5):437-50.	Calidad evidencia AM-STAR: baja.
Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Korzeniewski SJ, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 2: Prediction, prevention and management. <i>Nature Reviews Nephrology</i> 2014 Sep;10(9):531-40.	No RS/MA.
Choi YJ, Shin S. Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Am J Prev Med.</i> 2021 Jul;61(1):e31-e45.	Calidad evidencia AM-STAR: baja.
Cui Y, Zhu B, Zheng F. Low-dose aspirin at <=16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. <i>Exp Ther Med</i> 2018 May;15(5):4361-9.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Darmochwal-Kolarz D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of pre-eclampsia. <i>Ginekologia i Poloznictwo</i> 2014;34(4):53-60.	No aspirina: Omega-3.
D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, Tersigni C, Di SN. Low molecular weight heparin in obstetric care: A review of the literature. <i>Reproductive Sciences</i> 2011 Jul;18(7):602-13.	Revisión no sistemática.
Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013 Jul 24;(7):CD006780.	No habla de aspirina y no está centrado en preeclampsia, si no en disfunción placentaria.
Gan J, He H, Qi H. Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians: A systematic review and meta-analysis. <i>Hypertens Pregnancy</i> 2016 Aug;35(3):426-35.	Centrado en población asiática.
Ghazanfarpour M, Sathyapalan T, Banach M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Prophylactic aspirin for preventing pre-eclampsia and its complications: An overview of meta-analyses. <i>Drug Discov Today</i> 2020 Aug;25(8):1487-501.	Calidad evidencia AM-STAR: críticamente baja.
Ghidini A. Overview of low molecular weight heparin for preventative treatment of adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation. <i>Prenat Diagn</i> 2014 Jul;34(7):649-54.	No RS/MA.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Greeneveld E, Lambers MJ, Lambalk CB, Broeze KA, Haapsamo M, de SP, et al. Preconceptional low-dose aspirin for the prevention of hypertensive pregnancy complications and pre-term delivery after IVF: a meta-analysis with individual patient data. Hum Reprod 2013 Jun;28(6):1480-8.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Guo Y, Smith GN, Wen SW, Walker MC. Folate metabolism and preeclampsia. Fetal and Maternal Medicine Review 2012 May;23(2):131-55.	Revisión no sistemática.
Hackney DN, March MI. Who should receive low-dose aspirin for pre-eclampsia prevention? Sorting through the meta-analyses. Current Women's Health Reviews 2015 Dec 1;11(2):91-6.	No RS/MA.
Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. U S Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews 2014 Apr.	Actualizado a 2021.
Hofmeyr GJ. Prevention of pre-eclampsia: Calcium Supplementation and other strategies. Obstetrics and Gynaecology Forum 2016;26(3):11-5.	No RS/MA.
Jabeen M, Yakoob MY, Imdad A, Bhutta ZA. Impact of interventions to prevent and manage preeclampsia and eclampsia on stillbirths. BMC Public Health 2011 Apr 13;11 Suppl 3(Suppl 3):S6.	Estudios sobre aspirina en otros MA más recientes.
Katsi V, Kanellopoulou T, Makris T, Nihoyannopoulos P, Nomikou E, Tousoulis D. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia. Curr Hypertens Rep 2016 Jul;18(7):57.	No RS/MA.
Kosinski P, Sarzynska-Nowacka U, Fiolna M, Wielgos M. The practical use of acetylsalicylic acid in the era of the ASPRE trial. Update and literature review. Ginekol Pol 2018;89(2):107-11.	No RS/MA.
Lecarpentier E, Haddad B. Aspirin for the prevention of placenta-mediated complications in pregnant women with chronic hypertension. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction 2020;49(9).	Preeclampsia en pacientes con hipertensión arterial.
LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014 Dec 2;161(11):819-26.	Resumen de la revisión de la USPSTF.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. <i>Curr Hypertens Rep</i> 2020 Feb 12;22(2):17.	No RS/MA.
Mastrolia SA, Novack L, Thachil J, Rabinovich A, Pikovsky O, Klaitman V, et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia: A systematic review and meta-analysis. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2016 Nov;116(5):868-78.	No aspirina: heparinas de bajo peso molecular.
Mastrolia SA, Mazor M, Holcberg G, Leron E, Beharier O, Loverro G, et al. The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2015;113(6):1236-46.	No RS/MA.
Mather AR, Dom AM, Thorburg LL. Low-dose aspirin in pregnancy: who? when? how much? and why? <i>Curr Opin Obstet Gynecol</i> 2021 Apr 1;33(2):65-71.	No RS/MA.
Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2017 Feb;216(2):121-8.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i> 2014 Dec 5;2014(1):393-9.	Centrado en trombofilia.
Mirabito Colafella KM, Neuman RI, Visser W, Danser AHJ, Vermissen J. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2020 Aug;127(2):132-41.	No RS/MA.
Moura NS, Gomes MLS, Rodrigues IR, Rolnik DL, Costa FS, Oriá MOB. Clinical Procedures for the Prevention of Preeclampsia in Pregnant Women: A Systematic Review. <i>Rev Bras Ginecol Obstet</i> 2020 Oct;42(10):659-68.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Navaratnam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? <i>BJOG</i> 2016 Aug;123(9):1481-7.	Revisión no sistemática.
Navaratnam K, Alfirevic Z, Pirmohamed M, Alfirevic A. How important is aspirin adherence when evaluating effectiveness of low-dose aspirin? <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2017 Dec;219:1-9.	Trata sobre adherencia a la aspirina, no tratamiento.
Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy. <i>Hypertens Res</i> 2017 Jan;40(1):5-14.	No RS/MA.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Oladejo M, Bewley S. Adherence in pregnancy: A systematic review of the literature. <i>Fetal and Maternal Medicine Review</i> 2012 Nov;23(3-4):201-29.	Trata sobre adherencia a la aspirina, no tratamiento.
Oyola S, Kirley K. Another good reason to recommend low-dose aspirin. <i>Journal of Family Practice</i> 2015 May 15;64(5):301-3.	No RS/MA.
Oyston C, Baker PN. Therapeutic strategies for the prevention and treatment of pre-eclampsia and fetal growth restriction. <i>Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine</i> 2020 Jun;30(6):184-9.	Estudio de casos.
Rahnemaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia:A systematic review. <i>Taiwan J Obstet Gynecol</i> 2020	Calidad evidencia AM-STAR: críticamente baja.
Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakhti A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. <i>Fetal Diagn Ther</i> 2012;31(3):141-6.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Perinatol</i> 2012 Aug;29(7):551-6.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2013 May;41(5):491-9.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. <i>American Journal of Perinatology</i> 2016 Jul 1;33(8):781-5.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2016 May;47(5):548-53.	No aspirina: heparinas de bajo peso molecular.
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. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2017 Feb;216(2):110-120.	Calidad evidencia AM-STAR: baja.
Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2018 Mar;218(3):287-93.	Calidad evidencia AM-STAR: críticamente baja.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 2018 May;218(5):483-9.	Calidad evidencia AM-STAR: baja.
Rolnik DL, Nicolaidis KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. Am J Obstet Gynecol 2020 Aug 21.	No RS/MA.
Romero R, Erez O, Huttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. Am J Obstet Gynecol 2017 Sep;217(3):282-302.	No habla de aspirina.
Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 Sep;158(1):9-16.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Sarma A, Scott NS. Aspirin Use in Women: Current Perspectives and Future Directions. Curr Atheroscler Rep 2016 Dec;18(12):74.	No RS/MA.
Seidler AL, Askie L, Ray JG. Optimal aspirin dosing for preeclampsia prevention. Am J Obstet Gynecol 2018 Jul;219(1):117-8.	No RS/MA.
Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. Blood Reviews 2019 Jan;33(pp 82-97):-97.	NO RS/MA.
Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. Curr Hypertens Rep 2020 Aug 27;22(9):66.	Revisión de sociedades científicas.
Skeith L, Rodger M. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away? Thromb Res 2017 Mar;151 Suppl 1:S38-S42.	No RS/MA.
Sotiriadis A. Low-dose aspirin plus low-molecular-weight heparin for the prevention of pre-eclampsia: yes, no or maybe. Ultrasound Obstet Gynecol 2016 May;47(5):539-41.	No RS/MA.
Trivedi NA. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. J Postgrad Med 2011 Apr;57(2):91-5.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Turcan N, Bohiltea RE, Cirstoiu MM. Actualities on prediction and prevention of preeclampsia - Literature review. Gineco 2017 Dec;13(4):156-61.	Revisión no sistemática.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2020 Feb;55(2):157-69.	Preeclampsia no está entre los resultados incluidos.
Van DR, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One</i> 2021;16(3):e0247782.	Calidad evidencia AM-STAR: baja.
Vikraman SK, Elayedatt RA. Pre-eclampsia screening in the first trimester - preemptive action to prevent the peril. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2020 May 20;1-9.	Artículo centrado en cribado.
Villa PM, Kajantie E, Raikkonen K, Pesonen AK, Hamalainen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. <i>BJOG</i> 2013 Jan;120(1):64-74.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Voutetakis A, Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Potential Consequences for Fetal Brain Development. <i>JAMA Pediatr</i> 2019 Jul 1;173(7):619-20.	No RS/MA.
Wang X, Gao H. Prevention of preeclampsia in high-risk patients with low-molecular-weight heparin: a meta-analysis. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2020 Jul;33(13):2202-8.	No aspirina: heparinas de bajo peso molecular.
Wataganara T, Leetheeragul J, Pongprasobchai S, Sutantawibul A, Phatihattakorn C, Angsuwathana S. Prediction and prevention of pre-eclampsia in Asian subpopulation. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> 2018 May;44(5):813-30.	Centrado en población asiática. Comentan en el artículo que la etnicidad puede alterar los datos.
Wertaschnigg D, Reddy M, Mol BWJ, da Silva CF, Rolnik DL. Evidence-Based Prevention of Preeclampsia: Commonly Asked Questions in Clinical Practice. <i>J Pregnancy</i> 2019;2019:2675101.	No RS/MA.
Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> 2015 Jul;17(7):567-73.	Mismos estudios que otros MA más recientes.
Zhu J, Huang R, Zhang J, Ye W, Zhang J. A prophylactic low-dose aspirin earlier than 12weeks until delivery should be considered to prevent preeclampsia. <i>Med Hypotheses</i> 2018 Dec;121:127-30.	No RS/MA.

Anexo VII.8. Estudios excluidos pregunta 3

Estudios de evaluación económica

Referencia	Razón para exclusión
Drost JT, Grutters JP, van der Wilt GJ, van der Schouw YT, Maas AH. Yearly hypertension screening in women with a history of pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. <i>Neth Heart J</i> . 2015 Dec;23(12):585-91.	Población distinta: mujeres con antecedentes de PE materna.
Hadker N, Garg S, Costanzo C, van der Helm W, Creeden J. Are there financial savings associated with supplementing current diagnostic practice for preeclampsia with a novel test? Learnings from a modeling analysis from a German payer perspective. <i>Hypertens Pregnancy</i> . 2013 May;32(2):105-19.	Análisis de impacto presupuestario.
Mallampati D, Grobman W, Rouse DJ, Werner EF. Strategies for Prescribing Aspirin to Prevent Preeclampsia: A Cost-Effectiveness Analysis. <i>Obstet Gynecol</i> . 2019 Sep;134(3):537-544.	Analiza profilaxis con aspirina universal frente a estrategias de cribado de PE o no cribado.
Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, Roberts TE, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Barton PM, Hyde CJ, Gupta JK, Khan KS. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. <i>Health Technol Assess</i> . 2008 Mar;12(6):iii-iv, 1-270.	Analiza el coste-efectividad de distintas pruebas y opciones de tratamiento de PE. No evalúa programas de cribado de PE.
Mone F, O'Mahony JF, Tyrrell E, Mulcahy C, McParland P, Breathnach F, Morrison JJ, Higgins J, Daly S, Cotter A, Hunter A, Dicker P, Tully E, Malone FD, Normand C, McAuliffe FM. Preeclampsia Prevention Using Routine Versus Screening Test-Indicated Aspirin in Low-Risk Women. <i>Hypertension</i> . 2018 Dec;72(6):1391-1396.	Analiza profilaxis con aspirina universal frente a estrategias de cribado de PE o no cribado.
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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> . 2021 Nov;58(5):688-697.	Estrategia de cribado de PE distinta a la analizada en esta RS.
Shmueli A, Meiri H, Gonen R. Economic assessment of screening for pre-eclampsia. <i>Prenat Diagn</i> . 2012 Jan;32(1):29-38.	Tratamiento con: aspirina, suplemento de calcio o vitamina D, ácido fólico o multivitaminas prenatales.
Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A Cost-Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of Preeclampsia in the United States. <i>Obstet Gynecol</i> . 2015 Dec;126(6):1242-1250.	Analiza profilaxis con aspirina universal frente a estrategias de cribado de PE o no cribado.

.../...

.../...

Referencia	Razón para exclusión
Zakiyah N, Postma MJ, Baker PN, van Asselt AD; IMPROVED Consortium. Pre-eclampsia Diagnosis and Treatment Options: A Review of Published Economic Assessments. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2015 Oct;33(10):1069-82.	Revisión de estudios de evaluación económica.

