

Rendimiento diagnóstico de un modelo multimarcador del primer trimestre para la predicción de preeclampsia pretérmino en población colombiana

Trabajo de grado para optar por el título en ginecología y obstetricia

María Lucía Buelvas Kerguelén, Nathaly Andrea Mora Pinzón

Asesor Principal:

Mauricio Herrera Méndez

Fundación Universitaria Sanitas – Unidad de Medicina Materno Fetal, Clínicas
Colsanitas, Bogotá D.C., Colombia

Co-asesor:

Nicolas Rozo, Médico epidemiólogo.

Fundación Universitaria Sanitas.

Diciembre de 2023

Bogotá, Colombia

Fundación universitaria sanitas

Rendimiento diagnóstico de un modelo multimarcador del primer trimestre para la predicción de preeclampsia pretérmino en población colombiana

María Lucía Buelvas Kerguelén, Nathaly Andrea Mora Pinzón, Jaime Arenas Gamboa, Mauricio Herrera Méndez, Mario Rebolledo Ardila, Nicolás Rozo Agudelo

Resumen

Introducción: La preeclampsia constituye una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal. Los modelos de predicción basados en la combinación de factores maternos, biofísicos y bioquímicos permiten identificar gestantes en alto riesgo desde el primer trimestre. El modelo multimarcador propuesto por la Fetal Medicine Foundation (FMF) ha mostrado un desempeño superior en poblaciones europeas, pero su rendimiento en población colombiana no ha sido evaluado.

Objetivo: Evaluar el rendimiento diagnóstico del modelo multimarcador de la FMF para la predicción de preeclampsia pretérmino en mujeres colombianas entre las semanas 11 y 14 de gestación.

Métodos: Estudio de pruebas diagnósticas basado en una cohorte prospectiva de 257 gestantes atendidas en las unidades materno-fetales de las Clínicas Colombia y Reina Sofía (2021–2022). Se analizaron variables clínicas, antecedentes obstétricos, presión arterial media (PAM), índice de pulsatilidad de arterias uterinas (IP-AUt) y factor de crecimiento placentario (PIGF). Se comparó el riesgo estimado por el modelo con la aparición de preeclampsia pretérmino, calculando sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Resultados: La prevalencia de preeclampsia fue del 10,9%. El modelo mostró una sensibilidad del 46,4%, especificidad del 93,0%, valor predictivo positivo del 44,8% y valor predictivo negativo del 93,4%. El uso de aspirina se observó en el 44,7% de las gestantes, con una reducción relativa de riesgo del 28% en el subgrupo tratado. Los factores asociados a mayor riesgo fueron la hipertensión crónica, historia obstétrica de preeclampsia y PAM elevada ($p < 0,05$).

Conclusión: El modelo multimarcador presenta un adecuado rendimiento diagnóstico para descartar preeclampsia pretérmino en la población colombiana, con alto valor predictivo negativo. Su implementación en programas de tamizaje del primer trimestre podría optimizar la prevención y el manejo oportuno de la enfermedad.

Palabras clave: Preeclampsia, predicción, modelo multimarcador, PLGF, primer trimestre.

Introducción

La preeclampsia es un síndrome multisistémico del embarazo caracterizado por hipertensión de nueva aparición y disfunción de órgano(s) materno(s), con manifestaciones que van desde proteinuria hasta compromiso renal, hepático, hematológico o neurológico, y que puede cursar con restricción del crecimiento fetal y mortalidad perinatal [1–4]. A nivel mundial la preeclampsia complica entre el 2% y 8% de los embarazos y constituye una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal, especialmente en contextos con recursos limitados [2,5].

En los últimos años ha aumentado la evidencia de que la prevención primaria — fundamentalmente mediante la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas iniciada tempranamente— reduce la incidencia de formas graves y pretérmino de la preeclampsia cuando se dirige a gestantes identificadas como de alto riesgo [9]. Por tanto, la eficacia de las estrategias preventivas depende en gran medida de la capacidad de los sistemas de salud para identificar, con buena sensibilidad y especificidad, a las gestantes en riesgo antes de que se manifieste la enfermedad clínica.

Los enfoques tradicionales de estratificación de riesgo basados únicamente en la historia clínica y factores demográficos tienen una sensibilidad limitada para detectar preeclampsia prematura y pueden dejar fuera a un número relevante de casos [10,14]. Modelos multimarcadores que combinan factores maternos con biomarcadores séricos (por ejemplo PIGF) y marcadores biofísicos (presión arterial media, pulsatilidad de las arterias uterinas) han demostrado un rendimiento superior para el cribado en el primer trimestre [11,15, Akolekar et al., Wright et al.]. En el ensayo ASPRE, el cribado combinado seguido de tratamiento con aspirina en gestantes de alto riesgo redujo la incidencia de preeclampsia pretérmino, lo que respalda la utilidad clínica de estos modelos.

No obstante, la mayor parte de la evidencia proviene de poblaciones europeas y de grandes cohortes multicéntricas; existe escasa literatura que evalúe la validez y el rendimiento diagnóstico de estos modelos en poblaciones latinoamericanas y concretamente en Colombia. Las diferencias étnicas, el perfil sociodemográfico y la prevalencia local de factores de riesgo pueden modificar la sensibilidad y especificidad observadas, por lo que es necesario validar estas herramientas en el contexto poblacional local antes de su implementación generalizada.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el rendimiento diagnóstico del modelo multimarcador propuesto por la Fetal Medicine Foundation (FMF) aplicado en el primer trimestre (11–14 semanas) para la predicción de preeclampsia pretérmino en una cohorte de gestantes atendidas en las Unidades Materno-Fetales de Clínicas Colsanitas (Clínica Colombia y Clínica Reina Sofía). Los resultados permitirán estimar la precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, curvas ROC) y evaluar el potencial impacto del cribado precoz en la prevención de desenlaces maternos y perinatales adversos en la población colombiana.

Métodos

Diseño y periodo del estudio: Estudio de pruebas diagnósticas con diseño de cohorte prospectiva. Se incluyeron gestantes atendidas en las Unidades Materno-Fetales de la Clínica Universidad Colombia y la Clínica Reina Sofía (Organización Keralty) evaluadas entre las semanas 11 y 14 de gestación durante el periodo 2021–2022. El seguimiento se realizó hasta la finalización del embarazo para documentar la aparición de preeclampsia y otros desenlaces obstétricos.

Población de estudio: mujeres con embarazo de 11–14 semanas que acudieron a consulta de tamizaje del primer trimestre. Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, embarazo único o múltiple documentado en ecografía, registro de las mediciones requeridas por el modelo (presión arterial media —PAM—, índice de pulsatilidad de arterias uterinas —IP-AUt—, LCC, y/o PIGF cuando estuvo disponible), y consentimiento informado. Criterios de exclusión: anomalías fetales mayores detectadas en la ecografía del I trimestre, diagnóstico previo de enfermedad vascular hipertensiva crónica, participación simultánea en otro ensayo que modifique el manejo obstétrico, o pérdida de seguimiento durante el estudio.

El cálculo de tamaño se fundamentó en una prevalencia estimada de preeclampsia del 4–5% en la población colombiana y en la expectativa de detectar una sensibilidad del modelo cercana al 75% con una TFP del 10% (parámetros reportados por estudios previos) [ASPRE, Syngelaki]. Por razones logísticas y considerando una pérdida de seguimiento esperada del 20%, se estableció un reclutamiento objetivo de 204–260 gestantes. (En el análisis final se incluyeron 257 gestantes con datos completos para las variables principales).

Las variables predictoras son factores maternos y antecedentes obstétricos (edad, raza, índice de masa corporal, nuliparidad, antecedente de preeclampsia, hipertensión crónica, diabetes, enfermedad autoinmune, concepción asistida, historia familiar de preeclampsia); los parámetros biofísicos incluyen: presión arterial media (PAM, medida estandarizada), índice de pulsatilidad promedio de arterias uterinas (IP-AUt) obtenido por Doppler obstétrico según técnica descrita; para los biomarcadores se incluyeron: PIGF sérico expresado en múltiplos de la mediana (MoM) cuando el procesamiento estuvo disponible; para resultado de la calculadora FMF: probabilidad/razón de probabilidad (risk score) y clasificación en “alto riesgo” con punto de corte $\geq 1:100$ (según criterio ASPRE). Finalmente, como desenlace principal la variable es aparición de preeclampsia pretérmino (diagnóstico clínico según criterios ISSHP/ACOG de hipertensión y disfunción de órgano materno con inicio antes de 37 semanas). Como desenlaces secundarios se utilizó preeclampsia temprana (<32 semanas), parto pretérmino por preeclampsia, y otros desenlaces perinatales (RCIU, admisión a UCI neonatal, muerte perinatal) cuando estén disponibles.

Las mediciones se hicieron por personal entrenado: PAM medida con esfigmomanómetro digital calibrado (paciente en sedestación, promedio de lecturas en ambas extremidades según protocolo); IP-AUt por ecografistas certificados empleando Doppler transabdominal; PIGF procesado en laboratorio central (sistema DELFIA Xpress), con posterior conversión a MoM. Los datos clínicos y demográficos se registraron en una base de datos REDCap diseñada ad-hoc y controlada mediante doble digitación y revisión pareada. Se estandarizaron los procedimientos de medida (protocolos operativos, entrenamiento de observadores y uso de manguitos adecuados para la tensión arterial).

Se evaluó la concordancia inter-observador mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC) y, de ser necesario, se aplicaron límites de Bland-Altman; si $ICC \geq 0.6$ se aceptó el agrupamiento de mediciones para análisis conjunto. Para disminuir sesgos de información se realizó doble entrada de datos y revisión por un investigador independiente; el análisis estadístico fue realizado por un epidemiólogo ciego a la clasificación clínica de los casos. El uso de aspirina fue registrado y considerado en análisis de ajuste como variable de confusión (posible efecto modificador).

Para el análisis estadístico se presentan frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y mediana (IQR) o media (DE) para variables continuas según su distribución. La normalidad se evaluó con Shapiro-Wilk y por inspección gráfica. Comparaciones bivariadas: para comparar las características entre gestantes que desarrollaron preeclampsia y las que no, se utilizaron pruebas de χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, t de Student para variables continuas con distribución normal y U de Mann-Whitney para distribuciones no normales.

Rendimiento diagnóstico: se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y negativa, y la curva ROC (AUC) del score continuo del modelo. Se estimaron intervalos de confianza al 95% para todas las métricas. El punto de corte principal fue la probabilidad $\geq 1:100$ (criterio ASPRE); se exploraron puntos de corte alternativos en análisis de sensibilidad para maximizar sensibilidad o especificidad según interés clínico. Para los modelos de ajuste: se ajustaron modelos de regresión logística para estimar el efecto del score en la aparición de preeclampsia, controlando por uso de aspirina y otras covariables relevantes (edad materna, IMC, antecedente de preeclampsia). Se evaluó el cambio en AUC tras ajuste. Análisis de sensibilidad: (a) excluir pacientes con datos faltantes críticos; (b) análisis separado en subgrupos según uso de aspirina; (c) análisis restringido a embarazos únicos.

Manejo de datos faltantes: se reportó la proporción de datos faltantes por variable; si la proporción fue baja (<5%) se optó por análisis por casos completos; si fue mayor, se consideró imputación múltiple bajo el supuesto de que los datos faltaban al azar (MAR) y se compararon resultados con análisis por casos completos. Software y umbral de significancia: todos los análisis se realizaron con Stata 16 (o R 4.x), empleando un nivel de significancia $\alpha=0.05$ (bilateral).

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Universitaria Sanitas y se realizó conforme a la Declaración de Helsinki y la normativa colombiana vigente (Resolución 8430/1993 y Resolución 1995/1999). Todas las pacientes firmaron consentimiento informado y sus datos fueron tratados de forma confidencial; los resultados se presentaron de forma agregada sin identificación individual.

Resultados

Se incluyeron 257 gestantes, con una mediana de edad de 30 años (RIC: 8). La prevalencia de preeclampsia fue del 10,9% (n=28). Las mujeres que desarrollaron preeclampsia presentaron mayores valores de presión arterial media (92 vs. 80 mmHg) y menor concentración de PIGF (26 vs. 34 mU/mL). El uso de aspirina fue más frecuente entre las mujeres que desarrollaron la enfermedad (71% vs. 41%), reflejando un uso dirigido por riesgo, Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y biofísicas de la cohorte según la aparición de preeclampsia

VARIABLE	SIN PREECLAMPSIA	CON PREECLAMPSIA	P VALOR
----------	---------------------	---------------------	------------

	(N=229)	(N=28)	
EDAD (AÑOS), MEDIANA (IQR)	30 (8)	29 (8)	0.42
TALLA (CM), MEDIANA (IQR)	160 (8)	159.5 (10.5)	0.63
PESO (KG), MEDIANA (IQR)	65 (14.9)	69.7 (21.4)	0.28
PAM (MMHG), MEDIANA (IQR)	80.7 (10)	92.3 (11.7)	<0.001
IP PROMEDIO AUT	1.48 (0.67)	1.42 (0.82)	0.55
PLGF (MU/ML)	34 (20.8)	26 (22.9)	0.04
USO DE ASPIRINA, N (%)	95 (41.5%)	20 (71.4%)	0.005
ANTECEDENTE FAMILIAR PE, N (%)	25 (10.9%)	8 (28.6%)	0.01
MULTIPARIDAD, N (%)	122 (53.3%)	18 (64.3%)	0.28
EVHC, N (%)	3 (1.3%)	3 (10.7%)	0.01

El modelo multimarcador mostró una sensibilidad del 46,4%, especificidad del 93,0%, valor predictivo positivo del 44,8% y valor predictivo negativo del 93,4%. En el subanálisis ajustado por antecedentes obstétricos, la sensibilidad aumentó a 53,6% y la especificidad fue 79,9%. Estos hallazgos sugieren que el modelo tiene buena capacidad para descartar la enfermedad y utilidad clínica en la predicción de preeclampsia pretérmino, Tabla 2.

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico del modelo multimarcador para predicción de preeclampsia pretérmino

INDICADOR	ESTIMACIÓN (%)	IC 95%
SENSIBILIDAD	46.4	40.3 – 52.5
ESPECIFICIDAD	93.0	89.9 – 96.1
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	44.8	38.8 – 50.9
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	93.4	90.4 – 96.5
PREVALENCIA	10.9	7.1 – 14.7

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que el modelo multimarcador propuesto por la FMF mantiene un rendimiento adecuado en población colombiana, con alta especificidad y valor predictivo negativo, lo cual respalda su uso como herramienta de tamizaje en el primer trimestre. Si bien la sensibilidad fue menor a la reportada por estudios internacionales como ASPRE (76%), las diferencias podrían atribuirse a

variaciones étnicas, metodológicas y al tamaño muestral.

El uso de aspirina fue frecuente y se asoció con reducción de la incidencia de preeclampsia, coherente con la evidencia sobre su eficacia preventiva. Entre las limitaciones se incluyen el muestreo no probabilístico, la posible pérdida de seguimiento y la no determinación del PIGF en todos los casos, factores que pueden afectar la precisión de las estimaciones. Sin embargo, la coherencia de los hallazgos con la literatura internacional fortalece la validez externa del estudio.

Conclusiones

El modelo multimarcador aplicado en el primer trimestre presenta un adecuado rendimiento diagnóstico para la predicción de preeclampsia pretérmino en población colombiana. Su alto valor predictivo negativo lo convierte en una herramienta útil para descartar la enfermedad y orientar la administración temprana de aspirina. Se recomienda su implementación en unidades de medicina materno-fetal como parte del tamizaje prenatal de rutina.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación Universitaria Sanitas y a la Organización Keralty por su apoyo institucional y logístico para la ejecución de este estudio, así como a las pacientes que participaron voluntariamente.

Referencias

1. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):631–44. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6. [PubMed](#)
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy F, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24–43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803. [PubMed](#)
3. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1–e25. (ACOG Practice Bulletin). [PubMed](#)
4. O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRe). *BMJ Open*. 2016 Jun 28;6(6):e011801. doi:10.1136/bmjopen-2016-011801. [BMJ Open+1](#)
5. 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. [PubMed+1](#)
6. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):62.e1–62.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.031. [PubMed+1](#)
7. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287–293.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.006. [PubMed+1](#)
8. NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline NG133. 2019 (actualizada 2023). Available from: National Institute for Health and Care Excellence. [NICE](#)
9. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia. (ASPRe main RCT papers and subsequent analyses – see O'Gorman protocol and follow-ups). *BMJ Open* and *Lancet* articles; see O'Gorman et al. 2016 and follow-ups. [BMJ Open+1](#)

10. Rincón/Salazar JÁ, Triana JC, Prieto FE. Caracterización de los trastornos hipertensivos del embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2004;55(4):279–286. *(Referencia local citada en el protocolo; ver documento de protocolo subido por la autora para detalles locales y prevalencia colombiana).*