

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL

Resultados Perinatales de Pacientes a quienes se realizó Screening de preeclampsia del primer trimestre atendidas en el hospital Nacional de la Mujer en el Periodo de 2022 a 2023

Presentado por:

Dr. Omar Adalberto Chávez Pérez

Para optar por el título de:

Especialista en Medicina Materno Fetal

Asesor de tesis:

Dra. Ruth Lorena Zelada Padilla

Ciudad Universitaria “Dr. Fabio Castillo Figueroa”, El Salvador, noviembre de 2024.

CONTENIDO

Resumen	3
Introducción	4
Planteamiento del problema	6
Justificación	7
Antecedentes	8
Objetivos	10
Diseño metodológico	11
Limitantes	13
Resultados	14
Discusión	23
Conclusiones	27
Referencias bibliográficas	28

RESUMEN

La preeclampsia es considerada como un problema de salud pública en todo el mundo, debido a que condiciona un aumento de la morbi-mortalidad materno perinatal¹. Estadísticas del Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL), advierten que en 2016 se reportaron cinco muertes maternas asociadas a los trastornos hipertensivos del embarazo².

La presente investigación tiene como objetivo determinar los resultados perinatales de pacientes clasificadas como riesgo alto durante el *screening* de preeclampsia del primer trimestre. No se cuenta al momento con una investigación sobre *screening* de preeclampsia en dicho centro hospitalario. La investigación se basa en un estudio prospectivo de cohorte, utilizando para ello aquellas pacientes catalogadas como bajo y alto riesgo de preeclampsia a través del algoritmo de predicción la *Fetal Medicine Foundation*. Se espera que las cifras arrojadas por esta investigación concuerden con la literatura consultada, es decir, identificar a aquellas pacientes catalogadas como riesgo alto de preeclampsia y cuántas desarrollaron realmente la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo y, por tanto, la preeclampsia son considerados, por mucho, como un problema de salud pública en todo el mundo, esta enfermedad condiciona a un aumento en el riesgo de morbi-mortalidad materno perinatal¹. La preeclampsia es una complicación que se caracteriza por un aumento de la presión arterial y daño a otro sistema de órganos, principalmente hígado y riñones. Normalmente, la preeclampsia empieza después de las 20 semanas de embarazo en pacientes con presión arterial normal³.

Se estima que la preeclampsia es responsable del 18% de las muertes maternas a nivel mundial. La mayoría de muertes asociadas a los trastornos hipertensivos del embarazo pueden evitarse con un diagnóstico temprano y adecuado. Según datos del Ministerio de Salud de El Salvador, solo en 2016 se reportaron cinco muertes maternas asociadas a dichos trastornos hipertensivos, constituyendo la primera causa de muerte, así mismo se presentaron 465 casos de morbilidad obstétrica extrema a consecuencia de estos padecimientos².

Un estudio transversal llevado a cabo en Etiopía en 2018, que incluyó un total de 456 pacientes, concluyó que la prevalencia de resultados perinatales desfavorables fue del 46,5%, la muerte fetal estuvo presente en el 22.6% de los casos, el bajo peso al nacer (16,1 %), la puntuación APGAR baja (13,4 %), la RCIU (5,4 %), el parto prematuro (13,4 %) y la asfixia al nacer (12,5 %) fueron otras causas de los resultados perinatales desfavorables del estudio⁴.

La fundamentación teórica sobre el cribado de preeclampsia en el primer trimestre (semanas 11 y 13+6) radica en que a partir de estas semanas ya son evidentes los cambios generados por el proceso fisiopatológico de la enfermedad en estadios tempranos, lo que involucra la capacidad para pronosticar las complicaciones posteriores en el embarazo, permitiendo el inicio temprano de una terapia profiláctica y la vigilancia clínica de aquellas pacientes con riesgo alto⁵.

La atención oportuna ayuda disminuir las complicaciones de la preeclampsia y, por tanto, esta debe ser una de las finalidades de la atención prenatal, de tal modo que, identificar a aquellas pacientes clasificadas como riesgo alto y el inicio temprano de medidas profilácticas, como el uso de ácido acetilsalicílico y calcio, resulta importante dado que los trastornos hipertensivos tienen repercusiones negativas sobre la madre y el feto⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial la preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad, mortalidad, y hospitalización tanto para las madres como para los recién nacidos. En países desarrollados, la preeclampsia, por lo general, se diagnostica en los controles prenatales, debido a que la mayoría de mujeres se encuentran asintomáticas al momento del diagnóstico. La atención prenatal ofrece la oportunidad de prevención, diagnóstico temprano, manejo y tratamiento⁷.

Un estudio de la OMS acerca de las causas de muerte materna demostró que los trastornos hipertensivos constituyen una de las principales causas de muerte materna en los países en vías de desarrollo⁸. La mayoría de muertes asociadas a los trastornos hipertensivos del embarazo pueden evitarse con un diagnóstico temprano. Datos del MINSAL de 2016 reportaron cinco muertes maternas asociadas a dichos trastornos hipertensivos, constituyendo la primera causa de muerte en ese año².

La mayoría de fuentes consultadas sobre prevención de la preeclampsia coincide que el uso de ácido acetilsalicílico y calcio antes de las 16 semanas se asocia a una disminución del riesgo de desarrollo de preeclampsia temprana (antes de las 34 semanas), la cual se asocia con complicaciones más graves y resultados maternos y perinatales adversos, aquí radica la importancia del cribado de dicha patología. Hasta el momento el Hospital Nacional de la Mujer, como institución, no cuenta con un estudio focalizado acerca del cribado de preeclampsia en el primer trimestre, pese a constituir el mayor centro de referencia en cuanto a maternidad se refiere.

JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia es un trastorno que afecta entre el 2%-5% de las mujeres embarazadas y es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, principalmente cuando la afección es de inicio temprano. A nivel mundial, entre 76,000 mujeres y 500,000 bebés mueren cada año a causa de este trastorno. Además, las mujeres en países en vías de desarrollo tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en comparación con las de países de altos recursos⁹.

Según Chavarría (2019) en su estudio sobre *»Factores de riesgo relacionados con el parto prematuro en El Salvador«* informa que la preeclampsia incrementa el riesgo de un parto prematuro, y este riesgo es tres veces mayor en el embarazo gemelar y nueve veces más en los embarazos triples. Otros estudios muestran que la preeclampsia está asociada a resultados perinatales desfavorables hasta en un 46.5%, dichos resultados incluyen: bajo peso al nacer, puntuación APGAR baja, RCIU, parto prematuro y la asfixia al nacer⁴.

La administración profiláctica de aspirina reduce la incidencia de preeclampsia pretérmino y sus complicaciones asociadas; la identificación temprana de embarazos de alto riesgo es clave para reducir el riesgo de preeclampsia, ya que permite la orientación precisa de dicho medicamento. La importancia de este problema de salud y la existencia de un tratamiento preventivo, han llevado a recomendar el cribado de preeclampsia en el primer trimestre de gestación. Existe un dilema sobre la prueba más adecuada para el cribado, una de las propuestas es el algoritmo de la FMF, desarrollado y validado en poblaciones procedentes del Reino Unido. Es esencial establecer si el algoritmo presenta beneficios diagnósticos similares en poblaciones distintas. El Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez” representa el centro de salud de mayor referencia en el área ginecoobstétrica, pese a eso, no se cuenta con una investigación orientada en el cribado de preeclampsia del primer trimestre y el inicio temprano de medidas profilácticas, ahí la relevancia de este estudio.

ANTECEDENTES

La preeclampsia (en adelante PE) afecta entre el 2 al 3% de los embarazos, sin embargo, en los países desarrollados, la incidencia ha aumentado en los últimos años. La preeclampsia se considera una de las causas más importantes de morbilidad materna y perinatal. En todo el mundo entre 76,000 mujeres y 500,000 bebés mueren cada año a causa de esta enfermedad. Asimismo, las mujeres en países en vías de desarrollo tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en comparación con las de países de altos recursos.

. Un estudio prospectivo que incluyó 30,639 mujeres demostró que el 2 % de las pacientes que desarrollaron PE tenían una asociación inversamente significativa entre la edad gestacional al momento del parto y la prevalencia de embarazos pequeños para la edad gestacional. Dada la presencia de hipoxia subyacente en la PE y las asociaciones frecuentes con restricción del crecimiento fetal, también aumenta la incidencia de sufrimiento fetal antes o durante el trabajo de parto. Lo que está relacionado con la disminución de las reservas fetales disponibles para soportar el trabajo de parto. La complicación más importante es la muerte fetal intrauterina. El riesgo de muerte fetal intrauterina varía dependiendo de la población, la gravedad de la PE y presencia de comórbidos. Para mujeres con PE, la mortalidad infantil es 3 veces mayor en los países en vías de desarrollo en comparación con los países de ingresos altos. Las causas subyacentes de muerte fetal relacionadas con la PE incluyen hipoxia aguda y crónica, insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento de placenta⁹.

El 25% de los casos de PE requieren el parto antes de las 37 semanas de gestación. Un tercio de los nacimientos prematuros están médicamente indicados y que la PE es la principal indicación para el parto prematuro iatrogénico. Los recién nacidos prematuros tienen un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad neonatal, incluida la enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y deficiencias neurológicas del desarrollo. Muchas complicaciones fetales se asocian con la PE, principalmente cuando la enfermedad es grave o temprana. Estos incluyen RCIU,

oligohidramnios, muerte fetal intrauterina, parto prematuro, frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora durante el trabajo de parto, puntuaciones bajas de Apgar y necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Estadísticas del Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL), evidencian que en 2016 se reportaron cinco muertes maternas asociadas a los trastornos hipertensivos del embarazo, además, se informaron 465 casos de morbilidad obstétrica extrema a consecuencia de estos padecimientos.

El diagnóstico prematuro además de un tratamiento apropiado, incluido el parto, puede prevenir algunas de las secuelas graves de la enfermedad (convulsiones eclámpticas e insuficiencia multiorgánica). El uso profiláctico de la aspirina a dosis bajas es la intervención médico-farmacológica más aceptada. La aspirina en dosis bajas, cuando es administrada a pacientes con riesgo de PE reduce la frecuencia de la misma y los resultados adversos relacionados con el embarazo (parto prematuro, restricción del crecimiento y muerte fetal o neonatal).

OBJETIVO GENERAL

Determinar los resultados perinatales de pacientes a quienes se realizó *screening* de preeclampsia del primer trimestre atendidas en el Hospital Nacional de la Mujer en el periodo de 2022 a 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el riesgo de preeclampsia a través del algoritmo de la *Fetal Medicine Foundation* en el primer trimestre de embarazo.
2. Caracterización epidemiológica de los grupos de bajo y alto riesgo de preeclampsia clasificados a través del algoritmo de la *Fetal Medicine Foundation*.
3. Describir las complicaciones perinatales de las pacientes clasificadas como riesgo alto de preeclampsia.

DISEÑO METODOLOGICO

Estudio de *cohorte retrospectivo* con base en un único centro (Hospital Nacional de la Mujer). Se incluirá a todas las pacientes a quienes se realizó el *screening* de preeclampsia del primer trimestre (riesgo bajo y riesgo alto de preeclampsia).

Universo: todas aquellas pacientes a quienes se realizó el *screening* de preeclampsia, basados en el cálculo del algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, en el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2023, cuyo total fueron 277 personas.

Muestra: una vez aplicado los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 149 pacientes, de forma más detalla: 103 pacientes fueron seleccionadas como riesgo alto y 46 de riesgo bajo, respectivamente, y que fueron incluidas en este estudio.

Criterios de inclusión:

1. Paciente embarazada que consulta en H. N. de la Mujer durante el primer trimestre.
2. Aquella embarazada a quien se le realizó el *screening* de preeclampsia del primer trimestre.
3. Pacientes clasificadas como riesgo alto o bajo de preeclampsia durante el *screening* del primer trimestre.
4. Control prenatal en el H. N. de la Mujer.
5. Cumplir con criterios diagnósticos de preeclampsia
6. Atención del parto en el H. N. de la Mujer con embarazo mayor o igual a 26 semanas.

Criterios de exclusión:

1. Prematurez no relacionada con preeclampsia
2. Aborto o embarazo abajo del límite de viabilidad
3. Expedientes incompletos
4. Anomalía fetal
5. Uso de ASA por otra causa

Fuente de datos: pacientes capturadas durante el *screening* de preeclampsia del primer trimestre que llegan al servicio de Medicina Materno Fetal para el cálculo de riesgo, a quienes se toma la presión arterial y posteriormente se ingresan dichos datos en el algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, esta información (clasificada como riesgo bajo o alto) se registra en un libro específico para tal fin, en el cual se consigna el nombre de la paciente, número de registro y resultado del cribado. También se toman en cuenta aquellas pacientes a quienes se les realizó el cálculo de riesgo en el servicio de ultrasonografía del Hospital Nacional de la Mujer. Además, otra fuente de datos incluyó los expedientes clínicos basados en el Sistema Integrado de Salud (SIS) del Hospital Nacional de la Mujer (SIS).

LIMITANTES

Una de las principales limitantes del presente estudio fue la unificación en cuanto a la dosis del uso de aspirina (100 mg o 150 mg), sin embargo, esto no constituyó un factor determinante en cuanto al desarrollo o no de preeclampsia ni al apareamiento de resultados perinatales adversos.

El sobrediagnóstico fue identificado en gran cantidad de pacientes catalogadas como preeclampsia con signos de gravedad, quienes presentaron un único evento hipertensivo, aislado, sin cumplir criterios clínicos ni de laboratorio, y que no fueron descatalogadas posteriormente. Dichas pacientes no fueron tomadas en cuenta para este estudio.

Otro factor limitante lo constituyó una muestra menor a la esperada respecto a las pacientes de bajo riesgo, debido a que la mayoría de pacientes (108 de 154) tipificadas como bajo riesgo no llevó controles prenatales ni verificó parto en este centro debido a tratarse de pacientes sin factores de riesgo y, por tanto, no candidatas a atención en un centro terciario.

RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio tipo *cohorte retrospectivo* basado en un único centro asistencial en el cual fueron incluidas 149 pacientes con algún riesgo de desarrollar preeclampsia: 103 para riesgo alto de y 49 para riesgo bajo, que cumplieron criterios de inclusión y llevaron controles prenatales y verificaron partos en el Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez” en el año 2022 y 2023, los resultados obtenidos se detallan a continuación según el orden de los objetivos propuestos para esta investigación.

1. RIESGO DE PREECLAMPSIA A TRAVÉS DEL ALGORITMO DE *THE FETAL MEDICINE FOUNDATION* EN EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO.

TABLA 1: RIESGO DE PREECLAMPSIA SEGÚN EL ALGORITMO DE *THE FETAL MEDICINE FOUNDATION* EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.

RIESGO DE PREECLAMPSIA SEGÚN ALGORITMO DE LA <i>FMF</i> Y USO DE FÁRMACOS			
	Riesgo alto de PE	%	Riesgo bajo de PE
Cantidad total de pacientes	123		154
Elegibles para estudio	103	100%	46
Desarrollo de PE >34 semanas	10	9.70%	---
Desarrollo de PE <34 semanas	9	8.73%	---
Tipo de riesgo	N° Pacientes	Desarrollo de PE	
		<34 semanas	>34 semanas
Riesgo alto por clínica	17	2	2
Riesgo alto por datos biofísicos	10	---	1
Riesgo alto por datos clínicos y biofísicos	76	7	7
Uso ASA	N° Pacientes	Desarrollo de PE	
		<34 semanas	>34 semanas
100 mg	30 (29.23%)	3	6
150 mg	54 (52.42%)	2	---
No uso de ASA	19 (18.45%)	4	4
Uso de Ca	N° Pacientes	Desarrollo de PE	
		<34 semanas	>34 semanas
600 mg	46 (44.66%)	3	4
1.2 gr	36 (34.95%)	2	3
No uso de Ca	21 (20.39%)	4	3

Fuente: SIS-Algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

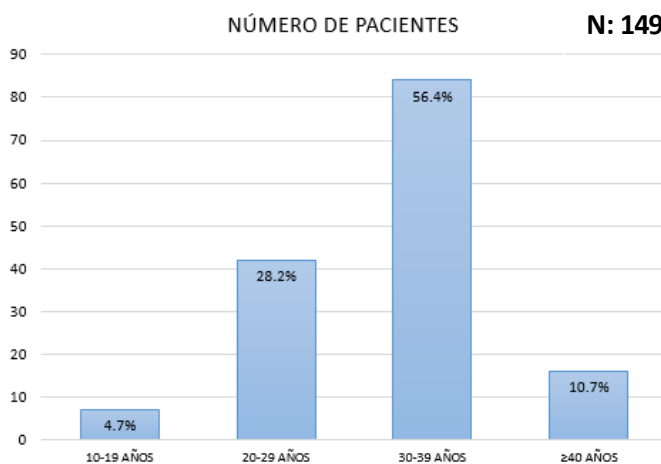
De un total de 149 pacientes que se incluyeron en este estudio, las cuales fueron divididas en 2 grupos, basado en los resultados del cribado del primer trimestre, según el modelo multiparamétrico de *The Fetal Medicine Foundation*: 1) pacientes con **riesgo alto de preeclampsia**, constituidas por 103 mujeres, y 2) **riesgo bajo de preeclampsia**, formado por 46 personas. En ese sentido, el grupo del alto riesgo presentó 19 casos documentados, y que cumplieron al menos **1 criterio clínico** (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en 2 ocasiones con al menos 4 horas de diferencia arriba de las 20 semanas de edad gestacional y/o presión arterial $\geq 160/100$ mmHg arriba de las 20 semanas de edad gestacional) y **1 criterio de laboratorio** (proteinuria de 300 mg/24 h, Cr sérica ≥ 1.1 mg/dl, transaminasas el doble de su valor normal, plaquetopenia, etc.). Estas 19 pacientes constituyeron el 18.43% del total de 149 paciente incluidas para este objetivo específico. Sin embargo, sólo el 8.73% (9 pacientes) se asoció a preeclampsia temprana (<34 semanas de edad gestacional). Por otra parte, la totalidad de pacientes clasificadas como bajo riesgo no desarrolló preeclampsia.

El mayor riesgo para el desarrollo de preeclampsia, tanto temprana como tardía (>34 semanas de edad gestacional) se asoció a aquellas pacientes de alto riesgo cuyos parámetros clínicos y biofísicos (ultrasonido obstétrico, doppler de arterias uterinas) se mostraron con riesgo alto: 9.39% (14 pacientes), de las cuales, la mitad desarrolló preeclampsia temprana: 4.69% (7 pacientes).

Al extrapolar los datos, considerando el uso de aspirina y calcio y la asociación al desarrollo de preeclampsia se observó que, **aquellas pacientes que no recibieron aspirina tienen mayor riesgo, con una tasa del 42.1% (8 de 19 pacientes) de desarrollar preeclampsia de cualquier tipo** (temprana o tardía), observándose así una tasa de desarrollar preeclampsia temprana del 20.75% sin uso de aspirina, respecto a al 13.1% (11 de 84 pacientes) de quienes si la usaron. Datos similares se observaron en el caso del calcio, con una tasa del 33.3% de desarrollar preeclampsia de cualquier tipo sin uso calcio, respecto al 14.6% de quienes si usaron calcio.

2. CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS GRUPOS DE BAJO Y ALTO RIESGO DE PREECLAMPSIA CLASIFICADOS A TRAVÉS DEL ALGORITMO DE *THE FETAL MEDICINE FOUNDATION*.

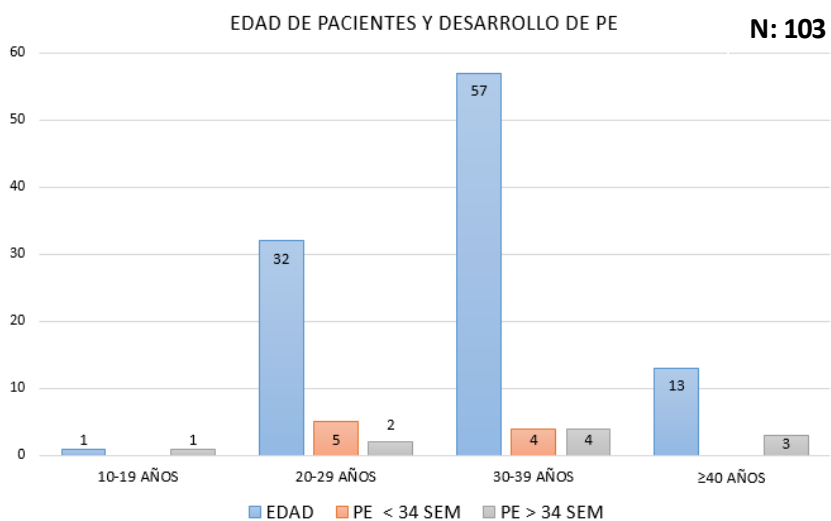
GRAFICO 1: EDAD DE LAS PACIENTES CON ALGÚN GRADO DE RIESGO DE PREECLAMPSIA, HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.



Fuente: SIS-Algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

El mayor porcentaje de pacientes incluidas en este estudio se encontraron en el rango de los 20 a 39 años, con un porcentaje de 84.6%.

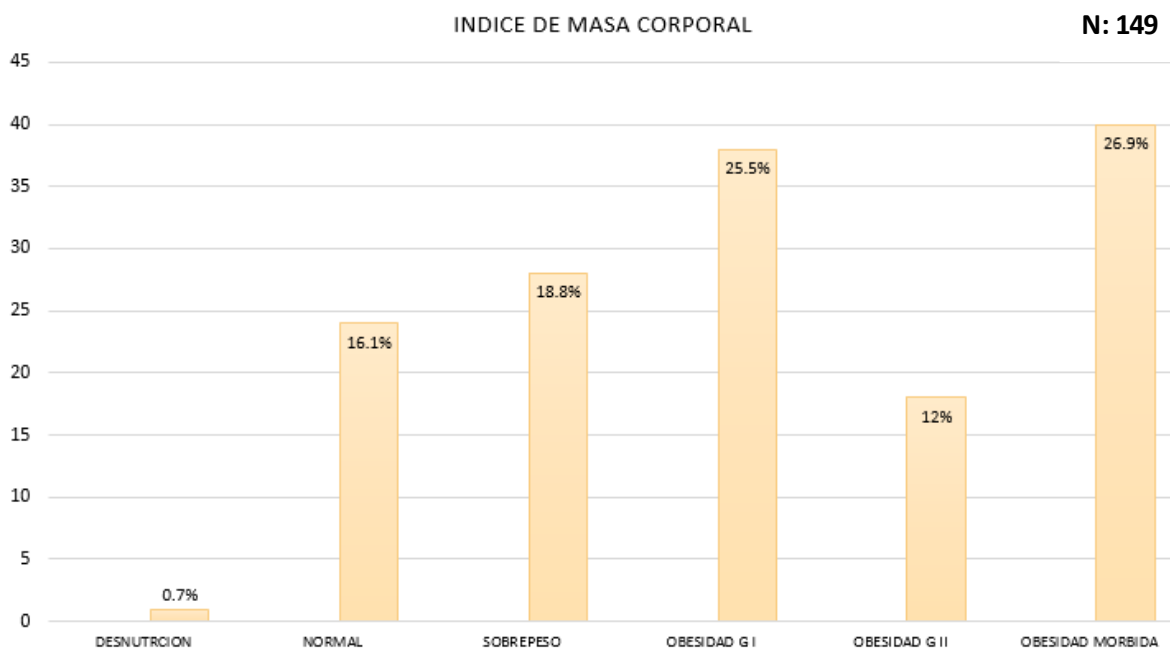
GRAFICO 2: RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA EN PACIENTES QUE FUERON CATALOGADAS COMO ALTO RIESGO SEGÚN EL ALGORITMO DE FMF, HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.



Fuente: SIS-Algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

Al realizar la asociación entre la edad y desarrollo de preeclampsia en aquellas pacientes catalogadas como riesgo alto, se evidenció que la mayoría de casos ocurrieron entre las edades de 20-39 años, siendo este grupo donde se presentaron todos los casos de preeclampsia temprana.

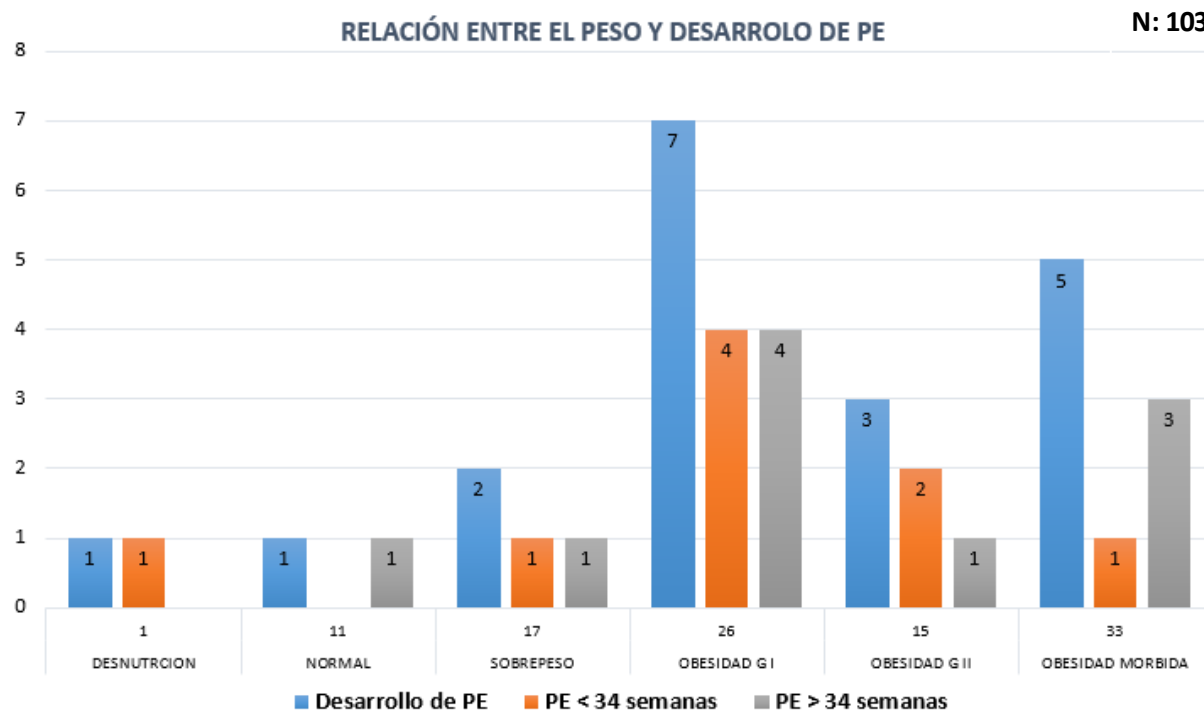
GRAFICO 3: INDICE DE MASA CORPORAL DE LAS PACIENTES, HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.



Fuente: SIS-Algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

El gráfico 3 muestra el grado de IMC de las paciente en estudio, donde el 83.2% presentó algún grado de obesidad, siendo la obesidad mórbida el grupo etario con mayor cantidad de pacientes (40 pacientes). La asociación entre el peso y el desarrollo de preeclampsia se analiza en pacientes clasificadas como alto riesgo se analiza en el siguiente gráfico.

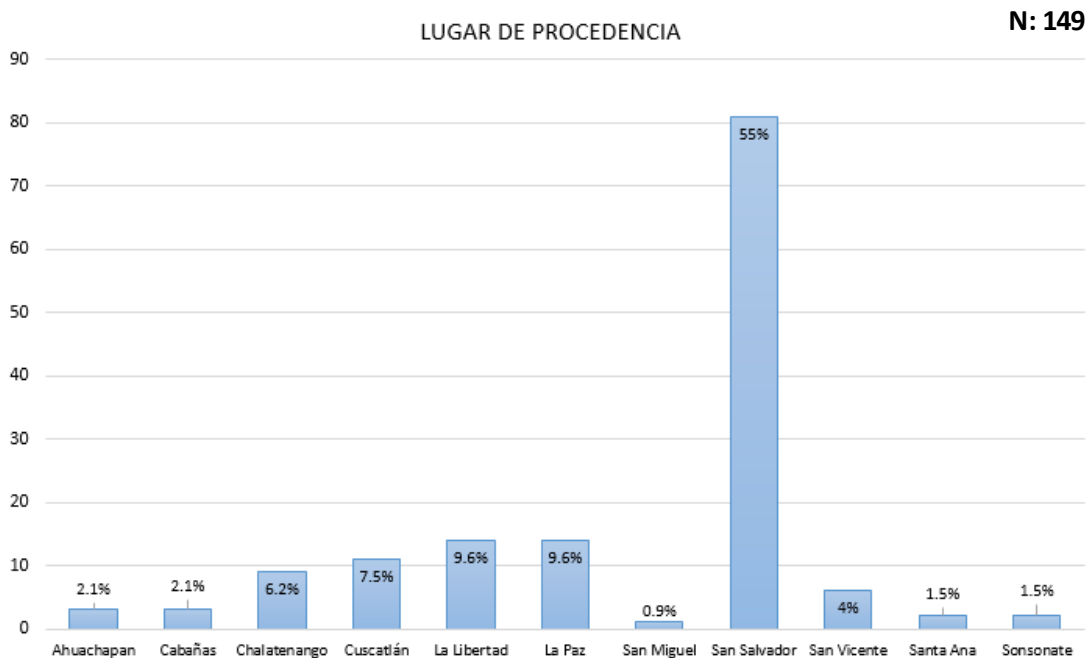
GRAFICO 4: RELACIÓN ENTRE EL PESO Y EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA EN PACIENTES QUE FUERON CATALOGADAS COMO ALTO RIESGO SEGÚN EL ALGORITMO DE FMF, HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.



Fuente: SIS-Algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

Al examinar la relación entre el peso y el desarrollo de preeclampsia en aquellas pacientes catalogadas como alto riesgo de según el algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, se observó que la gran mayoría de pacientes que desarrollaron preeclampsia, independientemente del tipo (temprana o tardía), presentaban algún grado de obesidad, de hecho, 91 pacientes de 103 presentaron índices de masa corporal mayores a 25, lo que equivale al 88.34% de los casos en estudio, de hecho, 17 de 19 pacientes que desarrollaron preeclampsia se encontraban en este grupo con algún grado de obesidad. El apareamiento de preeclampsia temprana también fue mayor en este grupo (8 de 9 casos).

GRAFICO 5: LUGAR DE PROCEDENCIA DE LAS PACIENTES CON ALGÚN GRADO DE RIESGO DE PREECLAMPSIA, HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.



Fuente: SIS, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

Datos arrojados por esta investigación muestran que la mayoría de pacientes pertenecían a la región central y paracentral con el 87.8% de los casos, siendo San Salvador el departamento que mayor aportó pacientes, esto se explica a que la mayor densidad poblacional se encuentra en la capital y el Hospital Nacional de la Mujer pertenece a dicho departamento.

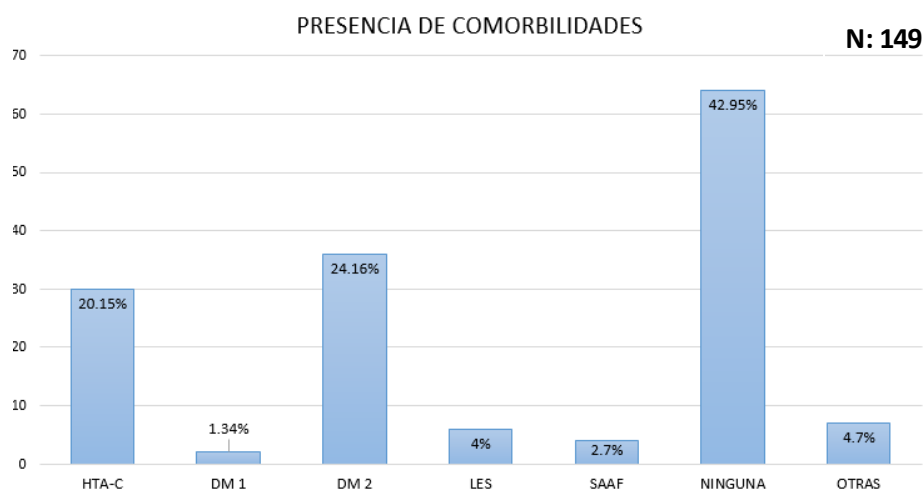
TABLA 2: CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES CON ALGÚN GRADO DE RIESGO DE PE SEGÚN EL ALGORITMO DE *THE FETAL MEDICINE FOUNDATION*, HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.

CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS																
	RIESGO BAJO DE PE				RIESGO ALTO DE PE											
	Nulipara		Múltipara		Nulipara		Múltipara		PE <34 SEM	PE >34 SEM						
PARIDAD	12	24.5%	37	75.5%	38	36.9%	5	4.85%	6	5.82%	65	63.1%	4	3.88%	4	3.88%
TIPO DE EMBARAZO	Único		Múltiple		Único		Múltiple		PE <34 SEM	PE >34 SEM	Múltiple	PE <34 SEM	PE >34 SEM			
	45	91.83%	4	8.17%	103	100%	9	8.73%	10	9.7%	---	---	---	---		
CULMINACION DEL MABARAZO	Vaginal		Cesárea		Vaginal		Cesárea		PE <34 SEM	PE >34 SEM	Cesárea	PE <34 SEM	PE >34 SEM			
	28	57.15%	21	42.85%	51	49.5%	3	2.91%	3	2.91%	52	50.5%	6	5.82%	7	6.79%

Fuente: SIS-Algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

Acerca de los datos obstétricos dentro del perfil epidemiológico se pueden observar 2 grupos distintos: aquellas catalogadas como riesgo bajo de preeclampsia y riesgo alto de preeclampsia basados en el algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, en ese contexto, en el caso de pacientes de bajo riesgo la mayoría de casos fueron pacientes multíparas correspondiente al 75.5% de los casos, el 91.83% de la pacientes de bajo riesgo fueron embarazos únicos y el 42.85% culminó en cesárea. Para el caso de alto riesgo, el mayor porcentaje lo constituyeron las pacientes multíparas con el 63.1%, al buscar la relación entre paridad y desarrollo de preeclampsia, las pacientes nulíparas fueron las mayormente asociadas con el 10.67% respecto al 7.76% de las multíparas. No se documentó ningún caso embarazo múltiple en las pacientes de alto riesgo, por otra parte, el porcentaje de cesárea fue ligeramente mayor en las catalogadas como alto riesgo con el 50.5% de los casos.

GRAFICO 6: PRESENCIA DE COMORBILIDADES EN LAS PACIENTES CON ALGÚN GRADO DE RIESGO DE PREECLAMPSIA, HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.



Fuente: SIS-Algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

El estudio muestra que las pacientes en el 52.35% de las pacientes presentó algún tipo de comorbilidad, siendo la hipertensión crónica y la diabetes mellitus tipo 2 las mayormente asociadas a algún riesgo de preeclampsia.

**3. COMPLICACIONES PERINATALES DE LAS PACIENTES CLASIFICADAS
4. COMO RIESGO ALTO DE PREECLAMPSIA.**

TABLA 3: RESULTADOS PERINATALES DE LAS PACIENTES CON RIESGO ALTO DE PE SEGÚN EL ALGORITMO DE *THE FETAL MEDICINE FOUNDATION*, HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ”, 2022-2023.

RESULTADOS MATERNOS Y PERINATALES			
Resultados maternos			
	Asociado a PE	<34 sem	>34 sem
Eclampsia	---		
Síndrome de Hellp	1	---	1
Insuficiencia renal aguda	2	2	---
Desprendimiento placentario	0	---	---
Edema agudo de pulmón	1	---	1
Hemorragia intracraneal	0	---	---
Muerte materna	0	---	---
Resultados fetales/neonatales			
	Asociado a PE	<34 sem	>34 sem
RCIU	3	3	
Oligohidramnios	2	1	1
Prematurez	8		
1. Inmaduro	1	1	---
2. Prematuro	7	7	
Bajo peso al nacer	8	6	2
APGAR bajo	1	1	---
Muerte fetal/ neonatal	1	1	---

Fuente: SIS, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, 2022-2023.

Al estudiar los resultados perinatales de las pacientes con riesgo alto de preeclampsia, se dividió en 2 grupos: **resultados maternos** y **resultados fetales/neonatales**, se observaron, en el caso de los resultados maternos, 4 eventos asociados directamente a preeclampsia: 2 casos de insuficiencia renal aguda, 1 caso de síndrome de HELLP y un caso de edema agudo de pulmón, desde el punto de esta investigación, cobran importancia aquellos eventos acaecidos antes de las 34 semanas de edad gestacional, bajo esa premisa, la evidencia sugiere que la insuficiencia renal aguda se asoció mayormente al desarrollo de preeclampsia por debajo de las 34 semanas. Por otro lado, en lo referente a resultados fetales/neonatales relacionados a preeclampsia los datos fueron más contundentes, siendo la prematurez y el bajo peso al nacer lo evento adversos asociados a preeclampsia que más se presentaron, se registró un caso de

muerte neonatal. Cabe recalcar que algunos fetos/neonatos presentaron más de un evento adverso, ejemplo de ello es el caso de la muerte neonatal, la cual se produjo en un feto inmaduro de 26 semanas. Además, los 3 casos de RCIU presentaron bajo peso al nacer.

DISCUSIÓN

La presente investigación tuvo como objetivo determinar los resultados perinatales de pacientes a quienes se realizó *screening* de preeclampsia del primer trimestre atendidas en el Hospital Nacional de la Mujer en el periodo comprendido entre de 2022 a 2023. Los resultados de este estudio se basaron en la revisión del expediente clínico electrónico a través del Sistema Integrado de Salud (SIS) y el uso del algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, para este fin se incluyeron 149 pacientes con algún riesgo de desarrollar preeclampsia: 103 para riesgo alto de y 46 para riesgo bajo, se utilizó el corte de umbral de riesgo de 1 en 150 para definir al grupo de alto riesgo. Basado en esto, se caracterizó el riesgo basado en hallazgos clínicos, biofísicos y combinados (clínicos y biofísicos). El grupo del alto riesgo presentó 19 casos documentados que cumplieron al menos ***1 criterio clínico*** (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en 2 ocasiones con al menos 4 horas de diferencia arriba de las 20 semanas de edad gestacional y/o presión arterial $\geq 160/100$ mmHg arriba de las 20 semanas de edad gestacional) y ***1 criterio de laboratorio*** (proteinuria de 300 mg/24 h, Cr sérica ≥ 1.1 mg/dl, transaminasas el doble de su valor normal, plaquetopenia, etc.). Estas 19 pacientes constituyeron el 18.43% del total de 149 paciente incluidas para este objetivo específico. Sin embargo, sólo el 8.73% (9 pacientes) se asoció a preeclampsia temprana (<34 semanas de edad gestacional). Por otra parte, la totalidad de pacientes clasificadas como bajo riesgo no desarrolló preeclampsia. Los datos arrojados por esta investigación parecen indicar un efecto protector de la aspirina al desarrollo de preeclampsia temprana. Según Chaemsaitong *et all* en un estudio tipo cohorte multicéntrico de 2020 sugiere que el uso del algoritmo de la FMF en combinación con la administración de aspirina a dosis bajas reduce la tasa de preeclampsia pretérmino en un 62%, con respecto a nuestro caso que obtuvo mejores resultados, con una tasa del 86.9%. Según el estudio ASPRE (2017) para un corte de riesgo de 1 en 150, las tasas de detección para la PE temprana fueron del 94% y para la PE tardía 81%, respectivamente. Los datos concuerdan con nuestros resultados, en cuyo caso tuvo una tasa de detección del 100% para los casos de preeclampsia temprana.

El mayor riesgo para el desarrollo de preeclampsia, tanto temprana como tardía (>34 semanas de edad gestacional) se asoció a aquellas pacientes de alto riesgo cuyos parámetros clínicos y biofísicos (ultrasonido obstétrico, doppler de arterias uterinas) se mostraron con riesgo alto: 9.39% (14 pacientes), de las cuales, la mitad desarrolló preeclampsia temprana: 4.69% (7 pacientes). Al extrapolar los datos, considerando el uso de aspirina y calcio y la asociación al desarrollo de preeclampsia se observó que, ***aquellas pacientes que no recibieron aspirina tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, con una tasa del 42.1% (8 de 19 pacientes) de desarrollar preeclampsia de cualquier tipo*** (temprana o tardía), observándose así una tasa de desarrollar preeclampsia temprana del 20.75% sin uso de aspirina, respecto a al 13.1% (11 de 84 pacientes) de quienes si la usaron. Para Martínez (2022) en un estudio sobre **la Validez diagnóstica del algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation* para el cribado de preeclampsia pretérmino durante el primer trimestre de embarazo**, sugiere que la profilaxis con aspirina en dosis bajas administrada a mujeres con riesgo de la enfermedad, reduce la frecuencia de la preeclampsia y los resultados adversos relacionados con el embarazo (parto prematuro, restricción del crecimiento y muerte fetal o neonatal).

Respecto a los factores de riesgo o comorbilidades mayormente asociadas a preeclampsia Martínez (2022) y *The Fetal Medicine Foundation*, sugieren los siguientes: antecedentes de PE, hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional, embarazos multifetales, SAFF, IMC >30, nuliparidad, ERC y LES, estos datos concuerdan con los obtenidos en esta investigación, donde el 52.35% de las pacientes presentó algún tipo de comorbilidad, siendo la hipertensión crónica y la diabetes mellitus tipo 2 las mayormente asociadas a algún riesgo de preeclampsia. Por otra parte, cuando se examinó la relación entre el peso y el desarrollo de preeclampsia en aquellas pacientes catalogadas como alto riesgo de según el algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, se observó que la mayoría de pacientes que desarrollaron preeclampsia, independientemente del tipo (temprana o tardía), presentaban algún grado de obesidad; 91 pacientes de 103 presentaron índices de masa corporal mayores a 25, lo que equivale al 88.34% de los casos en estudio, de hecho, 17 de 19 pacientes que desarrollaron preeclampsia se encontraban en este grupo con algún grado de obesidad. El apareamiento de preeclampsia temprana también fue mayor en este grupo (8 de 9 casos).

Los resultados obstétricos fueron divididos en 2 grupos distintos: aquellas catalogadas como riesgo bajo de preeclampsia y riesgo alto de preeclampsia basados en el algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation*, en el caso de pacientes de bajo riesgo la mayoría de casos fueron pacientes multíparas con el 75.5% de los casos, el 91.83% de la pacientes de bajo riesgo fueron embarazos únicos y el 42.85% culminó en cesárea. Con lo que respecta a las pacientes de alto riesgo, el mayor porcentaje lo constituyeron las pacientes multíparas con el 63.1%, al buscar la relación entre paridad y desarrollo de preeclampsia, las pacientes nulíparas fueron las que más se asociaron con esta patología, con un 10.67% de los casos respecto al 7.76% de las multíparas. El porcentaje de cesárea fue levemente mayor en las catalogadas como alto riesgo con el 50.5% de los casos.

Según la Iniciativa de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) sobre la preeclampsia (2019) de Poon *et all*, la preeclampsia se asociada a complicaciones perinatales y neonatales a corto y largo plazo. Esto se relaciona con el peso al nacer y la edad gestacional en el momento del parto y, por lo tanto, se atribuyen principalmente a la PE de inicio temprano. La PE está asociada a lesiones placentarias cuyas manifestaciones vasculares subyacentes y el estrés oxidativo y daño endotelial pueden conducir a una restricción del crecimiento fetal con hipoxia y acidosis subyacentes. Los recién nacidos de madres que padecen PE presentan más riesgo de nacer prematuramente. Un tercio de los nacimientos prematuros están médicamente indicados y que la PE es la principal indicación para el parto prematuro iatrogénico. Muchas complicaciones fetales se asocian con la PE e incluyen: RCIU, oligohidramnios, muerte fetal intrauterina, parto prematuro, frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora durante el trabajo de parto, puntuaciones bajas de Apgar y necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Estos datos de Poon *et all*, concuerdan con los nuestros, para tal efecto, se analizó únicamente a aquellas pacientes catalogadas como riesgo alto y cuyos resultados perinatales tuvieron asociación con la preeclampsia, es así que se decide dividirlos en 2 grupos: 1) **resultados maternos** y 2) **resultados fetales/neonatales**, se observó de esta manera, en el caso de los resultados maternos, 4 eventos asociados directamente a preeclampsia: 2 casos de insuficiencia renal aguda, 1 caso de síndrome de HELLP y un caso de edema agudo de pulmón, desde el punto de esta investigación, cobran importancia aquellos eventos ocurridos antes de las 34 semanas

de edad gestacional, donde el uso de aspirina resulta relevante para su prevención, nuestros datos sugieren que la insuficiencia renal aguda se asoció mayormente al desarrollo de preeclampsia por debajo de las 34 semanas. Por otro lado, en lo referente a resultados fetales/neonatales relacionados a preeclampsia los datos fueron más contundentes, siendo la prematuridad y el bajo peso al nacer los eventos adversos asociados a preeclampsia que más se presentaron, se registró un caso de muerte neonatal. Se debe aclarar que algunos fetos/neonatos presentaron más de un evento adverso, ejemplo de ello es el caso de la muerte neonatal, la cual se produjo en un feto inmaduro de 26 semanas. Además, los 3 casos de RCIU presentaron bajo peso al nacer.

Para efectos prácticos de la investigación y de limitación de sesgos con respecto al diagnóstico y resultados perinatales, se aplicaron criterios clínicos y de laboratorio, corroborando la historia clínica y registro seriado de presiones arteriales en el SIS y notas de evolución, dado que el sobrediagnóstico fue identificado en gran cantidad de pacientes catalogadas como preeclampsia con signos de gravedad, quienes presentaron un único evento hipertensivo, aislado, sin cumplir dichos criterios, y que no fueron descatalogadas posteriormente. Dichas pacientes no fueron tomadas en cuenta para este estudio.

Por último, considerando que este estudio contó con dos grupos (uno que sí recibió Ácido Acetilsalicílico y otro que no recibió dicho fármaco), podemos calcular el **Número Necesario a Tratar (NNT)**, utilizando para ello la fórmula: **$NNT = 1/ RAR$** (reducción absoluta del riesgo). Dicho cálculo arroja un resultado de un NNT: 3.44, que al hacer la interpretación estadística no indica que se requiere tratar 3.44 pacientes con ASA para lograr un beneficio, es decir, la reducción del riesgo de preeclampsia.

Consideramos que los resultados arrojados por nuestro estudio concuerdan con los de la literatura respecto al valor predictivo del algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation* y es una herramienta válida para el uso e inicio de aspirina y calcio en pacientes catalogadas como alto riesgo.

CONCLUSIONES

1. El algoritmo de la FMF para la identificación del riesgo alto de PE temprana constituye una herramienta válida y reproducible.
2. El uso de aspirina y calcio a una dosis estandarizada reduce el riesgo de preeclampsia temprana y disminuye la morbi-mortalidad materna y/o fetal.
3. El uso de aspirina debería limitarse únicamente a pacientes con riesgo alto de preeclampsia y no de manera estandarizada a todas las pacientes.
4. La obesidad, hipertensión y diabetes constituyen los factores de riesgo mayormente asociados al desarrollo de preeclampsia de cualquier tipo.
5. El riesgo alto de preeclampsia aumenta la posibilidad de un parto vía abdominal.
6. La gran mayoría de los eventos adversos fetales y/o neonatales ocurrieron en el grupo de preeclampsia temprana.

FUENTES DE INFORMACION

1. Moncayo, Z., Ramírez, K., Moreira, K., Mendoza, J. (2022). **Evaluación del riesgo de preeclampsia. Últimos avances.** RECIAMUC, 6(2), 143-151. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.\(2\).mayo.2022.143-151](https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.(2).mayo.2022.143-151).
2. Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL). **Lineamientos técnicos para la aplicación del código naranja en la RIIS**, San Salvador, 2019.
3. Clínica Mayo. (16 de noviembre de 2018). Clínica Mayo. Recuperado el 17 de julio de 2022 de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/preeclampsia/symptoms-causes/syc-20355745>
4. Melese, M. F., Badi, M. B., & Aynalem, G. L. (2019). **Perinatal outcomes of severe preeclampsia/eclampsia and associated factors among mothers admitted in Amhara Region referral hospitals, North West Ethiopia, 2018.** BMC research notes, 12(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4161-z>
5. Otero, M., Olarte, C., Padilla, J., Morales, P., Quintero, E. (2022). **Utilidad de la evaluación USG Doppler de las arterias uterinas entre las semanas 11 y 13+6 y su aplicación en las calculadoras de riesgo para predecir preeclampsia.** Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud, 24(3), 375-383. Recuperado el 21 de abril de 2022, de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/01/1353532/3953-utilidad-evaluacion-usg-doppler-rt.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud- OMS. (2014). **Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia.** Recuperado el 17 de Julio de 2022 de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/138405/9789243548333_spa.pdf
7. Sinkey, R. G., Battarbee, A. N., Bello, N. A., Ives, C. W., Oparil, S., & Tita, A. T. N. (2020). **Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of**

Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. Current hypertension reports, 22(9), 66. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01082-w>.

8. Velásquez, J. (2016). **Complicaciones tempranas y tardías de la enfermedad renal en pacientes que cursaron con trastorno hipertensivo del embarazo durante el parto y puerperio en hospital nacional de la mujer del 1 de enero del 2013 al 30 de septiembre 2014**. Tesis para optar por el título de especialista en ginecología y obstetricia. Universidad de El Salvador.
9. 12 L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., McAuliffe, F., da Silva Costa, F., von Dadelszen, P., McIntyre, H. D., Kihara, A. B., Di Renzo, G. C., Romero, R., D'Alton, M., Berghella, V., Nicolaides, K. H., & Hod, M. (2019). **The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, 145 Suppl 1(Suppl 1), 1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
10. Santamaría, A., Garduño, A., Flores, M., Herrera, J., Santamaría, N., Villagrán, V., Rueda, J. **Estudio comparativo de costos del control prenatal, hospitalización y atención obstétrica en pacientes con embarazo normal y preeclampsia**. Rev. Esc. Med. Dr. J. Sierra 2013; 27(2), Vol. 27 Núm.2. Julio-Diciembre 2013 Pags. 48-53.
11. Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., Hall, D. R., Warren, C. E., Adoyi, G., Ishaku, S., & International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (2018). **Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension** (Dallas, Tex.:1979), 72(1), 24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
12. Lourenço, I., Gomes, H., Ribeiro, J., Caeiro, F., Rocha, P., & Francisco, C. (2020). **Screening for Preeclampsia in the First Trimester and Aspirin Prophylaxis: Our**

- First Year. Rastreo de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre e profilaxia com aspirina: O nosso primeiro ano.** Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia, 42(7), 390–396. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712124>
13. Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., Ray, J. G., & High Risk of Pre-eclampsia Identification Group (2016). **Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies.** *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i1753. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1753>
14. Martínez, I. **Validez diagnóstica del algoritmo de *The Fetal Medicine Foundation* para el cribado de preeclampsia pretérmino durante el primer trimestre de embarazo.** AETSA, evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía, Secretaría Gral. de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud, abril 2022.
15. Chaemsaitong, P., Sahota, D., Pooh, R. K., Zheng, M., Ma, R., Chaiyasit, N., Koide, K., Shaw, S. W., Seshadri, S., Choolani, M., Panchalee, T., Yapan, P., Sim, W. S., Sekizawa, A., Hu, Y., Shiozaki, A., Saito, S., Leung, T. Y., & Poon, L. C. (2020). **First-trimester pre-eclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study.** *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 56(2), 206–214. <https://doi.org/10.1002/uog.21905>
16. Cotton, D. B., Gonik, B., & Dorman, K. F. (1984). **Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate.** *American journal of obstetrics and gynecology*, 148(2), 162–165. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(84\)80169-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(84)80169-6)
17. Brown, M. A., Gallery, E. D., Ross, M. R., & Esber, R. P. (1988). **Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study.** *American journal of obstetrics and gynecology*, 159(2), 297–307. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(88\)80071-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(88)80071-1)

18. Miller, K. W., & Keith, J. C., Jr (1988). **Erythrocyte morphologic features and serum chemistry studies in ovine pregnancy-induced hypertension treated with thromboxane synthetase inhibitors.** American journal of obstetrics and gynecology, 159(5), 1241–1246. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90457-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90457-7)
19. Sibai, B. M., Ramadan, M. K., Chari, R. S., & Friedman, S. A. (1995). **Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis.** American journal of obstetrics and gynecology, 172(1 Pt 1), 125–129. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90099-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90099-3)
20. Duley, L., Meher, S., Hunter, K. E., Seidler, A. L., & Askie, L. M. (2019). **Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications.** The Cochrane database of systematic reviews, 2019(10), CD004659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3>
21. August, P., Jeyabalan, A. (2021). **Preeclampsia: Prevention.** In: C.J. Lockwood & V.A. Barss, Eds., UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/preeclampsiaprevention?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H1424609381
22. Roberge, S., Villa, P., Nicolaidis, K., Giguère, Y., Vainio, M., Bakhti, A., Ebrashy, A., & Bujold, E. (2012). **Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis.** Fetal diagnosis and therapy, 31(3), 141–146. <https://doi.org/10.1159/000336662>
23. Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C. Y., Syngelaki, A., O’Gorman, N., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Molina, F. S., Persico, N., Jani, J. C., Plasencia, W., Papaioannou, G., Tenenbaum-Gavish, K., & Nicolaidis, K. H. (2017). **ASPREE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia.** Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society

of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 50(4), 492–495.
<https://doi.org/10.1002/uog.18816>

24. Khaing, W., Vallibhakara, S. A., Tantrakul, V., Vallibhakara, O., Rattanasiri, S., McEvoy, M., Attia, J., & Thakkinstian, A. (2017). **Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis**. *Nutrients*, 9(10), 1141. <https://doi.org/10.3390/nu9101141>