



# Trabajo Fin de Grado

**"CRIbado Secuencial de Preeclampsia mediante el uso de marcadores angiogénicos en el primer trimestre" (estudio CRISP)**

**"Sequential Screening for Preeclampsia using angiogenic markers in the first trimester" (CRISP study)**

AUTORA:

Ivana Palacín Linares

DIRECTORA

Sara Ruiz Martínez

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia  
Facultad de Medicina  
Curso 2021-2022

## ÍNDICE

<b>1. Resumen</b>	3
<b>Abstract</b>	4
<b>2. Introducción</b>	5
2.1. Epidemiología y fisiopatología de los trastornos hipertensivos del embarazo	5
2.2. Trastornos hipertensivos del embarazo	6
2.3. Cribado de preeclampsia	8
2.4. Prevención de preeclampsia	10
2.5. Objetivo	11
<b>3. Material y métodos</b>	12
3.1. Diseño	12
3.2. Sujetos a estudio	12
3.3. Tamaño muestral	12
3.4. Recogida de datos	13
3.5. Variables del estudio	13
3.6. Variables recogidas en los resultados	14
3.7. Protocolo	15
3.8. Análisis estadístico	16
<b>4. Resultados</b>	18
<b>5. Discusión</b>	28
<b>6. Conclusión</b>	30
<b>7. Bibliografía</b>	31

## **1. RESUMEN**

**Introducción:** La preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad maternofetales. Es importante que se realice un cribado adecuado con el fin de su prevención en las pacientes con mayor riesgo, ya que recientes estudios muestran una reducción de la incidencia de esta patología administrando ácido acetilsalicílico durante las primeras semanas de gestación.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio de cohortes, en el que se les ha efectuado a las pacientes un cribado secuencial, realizando un primer cribado para la clasificación en alto, intermedio y bajo riesgo, y posteriormente una segunda fase, dejando reservada la determinación de PIGF a las pacientes de riesgo intermedio reclasificándolas en alto riesgo ( $\text{PIGF} > 1/250$ ) y bajo riesgo ( $\text{PIGF} < 1/250$ ). Finalmente, a las pacientes con alto riesgo de preeclampsia se les instauró tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis de 150mg.

**Resultado:** Factores como la etnia afroamericano o marroquí, IMC elevado, PAPP-A menor, índice de pulsatilidad de las arterias uterinas mayor, un valor mayor de presión arterial media, antecedente de preeclampsia, antecedente de CIR suponen un aumento del riesgo en las mujeres para padecer preeclampsia. En las pacientes con alto riesgo de preeclampsia correctamente tratadas con ácido acetilsalicílico no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados perinatales adversos estudiados.

**Conclusión:** El cribado secuencial permite seleccionar a más pacientes en alto riesgo que el cribado único. La administración de ácido acetilsalicílico en iniciado en las primeras semanas de embarazo es eficaz en la prevención de preeclampsia.

**Palabras clave:** embarazo, preeclampsia, cribado secuencial, PIGF, ácido acetilsalicílico.

## **1. ABSTRACT**

**Introduction:** Preeclampsia is one of the leading causes of maternal-fetal morbidity and mortality. It is important that an adequate screening is carried out in order to prevent it in patients with higher risk. Recent studies show a reduction in the incidence of this pathology by managing acetylsalicylic acid starting in the first weeks of gestation.

**Matherial and methods:** A cohort study has been carried out, the patients have undergone a sequential screening, carrying out a first screening for classification as high, intermediate and low risk, and later a second phase, leaving the determination of PIGF reserved for intermediate-risk patients, reclassifying them as high risk ( $\text{PIGF} > 1/250$ ) and low risk ( $\text{PIGF} < 1/250$ ). Finally, patients with a high risk of preeclampsia were started on treatment with acetylsalicylic acid at dose of 150mg.

**Results:** Factors such as African-American or Moroccan ethnicity, high BMI, lower PAPP-A, higher uterine artery pulsatility index, higher mean arterial pressure value, history of preeclampsia, history of intrauterine growth restriction assume an increased risk in women to become from preeclampsia. In patients with a high risk of preeclampsia correctly treated with acetylsalicylic acid, we found no statistically significant differences in terms of the adverse perinatal outcomes studied.

**Conclusions:** Sequential screening allows more high-risk patients to be selected than single screening. The administration of aspirin started in the first weeks of pregnancy is effective in preventing preeclampsia.

**Keywords:** pregnancy, preeclampsia, sequential screening, PIGF, acetylsalicylic acid.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. Epidemiología y fisiopatología de los trastornos hipertensivos del embarazo**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que alrededor de un 10% de las gestantes de todo el mundo padecen trastornos hipertensivos del embarazo. Este grupo de patologías puede producir alteraciones en el hígado, riñones, cerebro y la coagulación; así como prematuridad y crecimiento intrauterino restringido constituyendo una importante causa de morbilidad y mortalidad materna, del feto y del recién nacido. Evaluando los trastornos hipertensivos del embarazo, las principales causas de morbilidad y mortalidad tanto maternas como perinatales son la preeclampsia y la eclampsia; entre un 10% y un 15% de las muertes maternas están directamente relacionadas con ellas. Proporcionando una atención adecuada y eficaz a las pacientes que presenten estas afecciones es posible evitar la mayoría de muertes. Es por ello que la prevención primaria supone un tema actual de investigación activa. La finalización del embarazo y la expulsión de la placenta es el único tratamiento definitivo para la patología. (1,2)

Las mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia presentan un riesgo incrementado de padecer a lo largo de su vida hipertensión, accidente cerebrovascular, o eventos isquémicos cardíacos, aunque no está claro si esto se debe a una vía común que implique a estas patologías o es a causa de la preeclampsia. (2)

A pesar de que supone una de las principales causas de mortalidad materno-fetal en todo el mundo, la fisiopatología de la preeclampsia no se conoce en su totalidad (1), se ha asociado con disfunción endotelial materna, alteración del flujo sanguíneo útero-placentario y con un aumento de la respuesta inmunitaria, la inflamación y el estrés oxidativo. (3).

La presencia de la placenta, a diferencia del feto, es esencial para el desarrollo de preeclampsia. El proceso comienza con una inadecuada invasión del trofoblasto, lo que origina una remodelación incompleta de las arterias espirales que lleva a un estado de hipoxia en la placenta por isquemia/reperfusión y necrosis, lo que libera a circulación

sanguínea fragmentos celulares provocando aumento de la inflamación y estrés oxidativo. Todo esto conlleva finalmente la disfunción endotelial.

La disfunción endotelial se define como daño en el sistema endotelial vascular materno, que produce un vasoespasmo generalizado, además de un aumento de la permeabilidad capilar y activación plaquetaria.

Es necesario un equilibrio adecuado de factores proangiogénicos y antiangiogénicos para regular la formación de vasos sanguíneos y mantener la función vascular. En la preeclampsia observamos niveles altos de factores antiangiogénicos como sFlt- 1 y endoglina soluble y los niveles bajos de factores proangiogénicos como el VEGF y el PIGF. Niveles altos de SFlt-1 impiden la unión de VEGF y PIGF a su receptor específico en el endotelio, lo que disminuye la angiogénesis. Por lo tanto, SFlt-1 y PIGF son biomarcadores útiles para la detección temprana que ayudan al manejo de la preeclampsia. (4)(5)

## 2.2. Trastornos hipertensivos del embarazo

La definición de los trastornos hipertensivos del embarazo queda recogida en guía de asistencia práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) que asume los criterios de la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) y diferencia los siguientes (6):

- Hipertensión crónica o previa a la gestación: se trata de pacientes que presentan hipertensión arterial (HTA) diagnosticada antes del inicio de la gestación o que debutó en las primeras 20 semanas de gestación.
- Hipertensión gestacional (HG): La HTA aparece tras 20 semanas de gestación, sin asociar proteinuria ni otros signos de preeclampsia. Sin embargo, puede progresar a preeclampsia.

- Preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica: aparición de signos de preeclampsia en pacientes con hipertensión crónica.
- Preeclampsia: Los nuevos criterios de la ISSHP para el diagnóstico de preeclampsia son: presencia de hipertensión en el embarazo diagnosticada tras 20 semanas de gestación y la coexistencia de uno o más de los siguientes criterios: (7)
  - Proteinuria: cociente creatinina/proteinuria  $\geq 30$  mg/  $\mu$ mol o proteínas en la orina de 24h  $> 300$  mg o  $\geq 2+$  en prueba de tira reactiva.
  - Disfunción orgánica materna:
    - Insuficiencia renal (creatinina  $> 90$   $\mu$ mol/L; 1.02 mg/dL)
    - Compromiso hepático (elevación de transaminasas mayor al doble de la normalidad y/o dolor en hipocondrio derecho)
    - Complicaciones neurológicas (eclampsia, alteración del estado mental, ceguera o escotomas visuales persistentes, hiperreflexia acompañada de movimientos clónicos...)
    - Complicaciones hematológicas (trombocitopenia, hemólisis, coagulación intravascular diseminada)
  - Disfunción útero-placentaria: restricción del crecimiento fetal.
- Eclampsia: aparición de convulsiones en paciente con preeclampsia las cuales no se pueden asociar a otra causa.
- Síndrome HELLP: se trata de una variante severa de preeclampsia. Incluye los siguientes criterios analíticos:
  - Elevación de transaminasas (el doble del límite alto de la normalidad)
  - Trombocitopenia ( $< 100000$ /dl)
  - Anemia hemolítica: esquistiocitos, elevación de LDH  $> 600$  UI/l, aumento de bilirrubina o disminución de la haptoglobina
- Otros trastornos hipertensivos: hipertensión de bata blanca, hipertensión transitoria o hipertensión “enmascarada”.

### **2.3. Cribado de preclampsia**

El objetivo del cribado es la detección precoz de una enfermedad determinada, actividad de prevención secundaria. Se define como la realización de pruebas diagnósticas a personas aparentemente sanas, para tratar de identificar aquellas que probablemente estén enfermas. Tiene la finalidad de lograr una detección temprana con el objetivo de mejorar el pronóstico evitando mortalidad y morbilidad asociadas a la patología buscada. (8)

Un tipo de cribado que se lleva realizando en los últimos años en los servicios de obstetricia es el cribado combinado del primer trimestre. Consiste en una combinación de valores aportados por una ecografía y marcadores bioquímicos que permite predecir con sensibilidad y especificidad el síndrome de Down, síndrome de Patau y síndrome de Edwards. (3)

Se ha demostrado que el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a bajas dosis iniciado antes de la semana 16 y mantenido hasta la semana 36+6 días reduce el riesgo de aparición de preeclampsia temprana lo que justifica la realización de un cribado realizado en el primer trimestre para su detección precoz. En los últimos años se han propuesto diferentes modelos de cribado que se utilizan en función de las posibilidades de cada centro asistencial. (9)

Cribado basado únicamente en factores maternos: se consideran pacientes de alto riesgo aquellas que tengan al menos 1 factor de riesgo elevado o 2 o más factores de riesgo moderado:

- Factores de riesgo elevado: Trastorno hipertensivo del embarazo en gestación anterior; patología renal previa; lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolípido; diabetes mellitus; HTA crónica.
- Factores de riesgo moderado: Primigesta, edad materna mayor de 40 años, período intergenésico mayor a 10 años, índice de masa corporal mayor a 35 Kg/m<sup>2</sup>.

Este método de cribado es simple y fácil de realizar, aunque presenta unas tasas de

detección más bajas que los cribados con modelo multivariante, además de obtener una mayor tasa de falsos positivos.

Cribado basado en modelos multivariantes: actualmente el método para obtener tasas de detección mayores es combinando datos recogidos entre la semana 11 y 13 de gestación, las características maternas con marcadores biofísicos (tensión arterial media (TAM), Doppler de arterias uterinas) y marcadores bioquímicos como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y factor de crecimiento placentario (PIGF). Con ello se predice entorno a un 90% de preeclampsia precoz antes de la semana 34, el 75% de preeclampsia pretermino antes de la semana 37 y con una tasa de falsos positivos de un 10%. (10)

En un estudio realizado en los hospitales University College Hospital, King's College Hospital y Medway Maritime Hospital, de Reino Unido, se seleccionaron pacientes entre la semana 11 y 13 de embarazo para realizar un programa de cribado de preeclampsia usando datos recogidos de la historia clínica de las pacientes, combinándolos con el screening de aneuploidías que utiliza la translucencia nucal, la longitud céfalo-caudal, parámetros en suero sanguíneo: PAPP-A y B-HCG, y PIGF, la medición de la presión arterial materna, y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina medido mediante ecografía Doppler. Como resultado obtuvieron una tasa de detección de preeclampsia de inicio temprano del 93% y un 38% de total de preeclampsias. (11)

Por otra parte, estudios observacionales retrospectivos han señalado que incorporando el factor soluble tirosin kinasa1fms-like (sFlt-1) se puede incrementar la capacidad predictiva del cribado. (12)

El cribado en dos fases ha sido objeto de estudios recientes retrospectivos. Estos han conseguido una tasa de detección similar a los estudios previamente descritos, pero con un menor coste económico al aplicar medidas de menor impacto a toda la población y en un segundo tiempo determinando los factores angiogénicos en los grupos de alto e intermedio riesgo. (6,13)

## **2.4. Prevención de la preeclampsia**

Evitar el embarazo en pacientes con alto riesgo de desarrollo de preeclampsia, o tratar de modificar el estilo de vida para disminuir la incidencia de la enfermedad son métodos de prevención primaria. Una prevención secundaria implica interrumpir los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad lo más pronto posible, antes de que se establezcan, con el fin de evitar la enfermedad o sus complicaciones graves. La prevención terciaria conlleva evitar las complicaciones derivadas de la enfermedad a través de tratamientos, como en el caso de sulfato de magnesio para disminuir la tasa de eclampsia. (14)

### **Ácido acetilsalicílico (AAS)**

En la fisiopatología de la preeclampsia se observó la existencia de un mayor recambio plaquetario con un aumento de niveles de tromboxano plaquetario lo que impulsó la realización de estudios para evaluar en mujeres de alto riego el efecto de bajas dosis de AAS.(15)

Se ha comparado la administración de AAS a dosis de 150mg/día con placebo en gestantes comenzando entre la semana 11-14 de embarazo hasta la semana 36 en mujeres con alto riesgo de padecer preeclampsia mediante un estudio de doble ciego realizado en 13 hospitales en Reino Unido, España, Italia, Bélgica, Grecia e Israel.

La preeclampsia prematura tuvo una incidencia significativamente menor en pacientes que tomaron AAS (1,6% desarrollaron preeclampsia) frente al grupo de placebo (4,3%). En cuanto a efectos adversos en el embarazo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. (9)

No está recomendado el reposo en cama, tampoco se recomienda la restricción de sodio en la dieta, ni los suplementos de vitamina D, vitamina C y vitamina E en monoterapia o combinados como prevención para el desarrollo de preeclampsia.

Los suplementos de calcio se recomiendan en zonas donde la ingesta de calcio en la dieta sea baja y especialmente en aquellas mujeres con alto riesgo de padecer preeclampsia. (1)

## **2.5. Objetivo**

El objetivo principal del estudio es comprobar de forma prospectiva en un escenario clínico real, la capacidad predictiva y preventiva de un modelo de cribado secuencial de preeclampsia en el primer trimestre de la gestación, reservando la determinación del factor de crecimiento placentario (PIGF) para las pacientes clasificadas como riesgo intermedio tras el cribado universal sin factores angiogénicos (antecedentes + TAM + IPmArterias Uterinas + PAPP-A).

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

**3.1. Diseño:** se ha realizado un estudio analítico de cohortes prospectivo.

**3.2. Sujetos a estudio:** se incluyeron todas las pacientes embarazadas que acudieron a realizar la primera consulta de gestación y realizaron el posterior seguimiento en el Hospital clínico Universitario Lozano Blesa, entre el 1 de junio de 2021 y el 31 de marzo de 2022.

#### **Criterios de inclusión**

- Gestación única.
- Edad gestacional menor de 14 semanas estimada por la longitud cráneo caudal.
- Analítica sanguínea entre las 8 y 14 semanas.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión**

- Fetos con alteraciones cromosómicas, malformaciones congénitas mayores o infecciones congénitas diagnosticadas en la primera ecografía obstétrica.
- Gestaciones múltiples.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

#### **3.3. Tamaño muestral**

Se seleccionaron 1459 pacientes con gestación única a las que se les realizó una primera valoración del riesgo de preeclampsia mediante los antecedentes maternos, tensión arterial, Doppler de las arterias uterinas y PAPP-A, clasificándolas como riesgo alto, intermedio o bajo. Posteriormente a las pacientes clasificadas en riesgo intermedio se les determinó en riesgo medido con PIGF reclasificando a estas pacientes en riesgo alto y bajo.

### **3.4. Recogida de datos**

Los datos se adquirieron a través de entrevista con las embarazadas en la primera consulta de control gestacional y también por revisión de las historias clínicas. Las ecografías y analíticas se han llevado a cabo mediante el control habitual del embarazo en sus respectivas visitas para el control del embarazo. En todo momento se respetará el anonimato según establece el Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos, y normas complementarias (Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, que reglamenta la citada Ley).

### **3.5. Variables del estudio:**

#### Anamnesis:

- Variables de filiación y demográficas: edad, raza, nivel socioeconómico.
- Antecedentes personales: consumo de tabaco materno, antecedentes personales de diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes, trombofilia hereditaria o adquirida, tensión arterial el día de la primera ecografía.
- Antecedentes obstétricos: fecha de la última regla, paridad, antecedente de preeclampsia en gestaciones anteriores, gestación tras técnicas de reproducción asistida.
- Tratamiento con aspirina, heparina o antihipertensivos durante la gestación actual.

#### Exploración física

- Tensión arterial media (TAM) mediante la fórmula:  $TAM = ((2 \times \text{tensión arterial diastólica (TAD)}) + \text{tensión arterial sistólica (TAS)}) / 3$ .
- Peso, altura, índice de masa corporal (IMC) materno.

#### Exploración ecográfica:

- Longitud cráneo caudal (LCR).
- Índice de pulsatilidad (IP) medio de las arterias uterinas.

- Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IPAU), arteria cerebral media (IPACM) y Razón cerebro Placentaria (RCP).
- Percentil de peso fetal estimado en segundo y tercer trimestre.

Evaluaciones analíticas:

- Proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), se determinará mediante fluoroinmunoensayo en el autoanalizador DELFIA\_Xpress expresada en múltiplos de la mediana (MoMs)
- Factor de crecimiento placentario (PLGF). Se determinarán mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscentes automatizados en el analizador Cobas e 601.
- Factor soluble tirosin kinasa 1fms-like (sFlt-1). Se determinarán mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscentes automatizados en el analizador Cobas e 601.

### 3.6. Variables recogidas en los resultados

- Etnia: afroamericana, blanca, marroquí, u oriental.
- IMC: Índice de Masa Corporal.
- Valor de PAPP-A.
- Índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas e múltiplos de la mediana.
- Valor de la presión arterial media en múltiplos de la mediana.
- Embarazo espontáneo o por técnicas de reproducción.
- Fumadoras.
- Diabetes pregestacional: aquella diabetes conocida previa a la gestación.
- Diagnóstico de preeclampsia durante embarazo anterior.
- Antecedente de CIR previo.
- Edad.

## **Resultados perinatales**

- Diagnóstico de preeclampsia durante la gestación.
- Hipertensión gestacional.
- Feto pequeño para edad gestacional (PEG): recién nacidos con peso inferior al percentil 10.
- Prematuridad.
- Acidosis neonatal (pH arterial < 7.10).
- Mortalidad perinatal (>22 semanas de gestación - < 28 días posparto).
- Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- Edad gestacional al parto.
- Tipo de parto (eutóxico, tocurgia, cesárea).
- Inducción del parto.
- Apgar a los 5 minutos.
- Aborto.

### **3.7. Protocolo**

En primer lugar, se les ha realizado a las pacientes una primera determinación del riesgo de preeclampsia. Para ello se practicó un cribado combinado sin factores angiogénicos (Antecedentes + TA + Uterinas + PAPP-A) cuyos puntos de corte se obtuvieron a partir de un estudio piloto realizado en los Hospitales de Sant Pau y Hospital de Cruces.

A todas las pacientes que acudieron a la primera visita se les solicitó una analítica entre la semana 9 y 13 (preferentemente entre la 11-13) de gestación para determinar el riesgo de cromosomopatías conforme al protocolo nacional de control de la gestación.

En la visita para la realización de la ecografía del primer trimestre se determinó también el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas, la tensión arterial y la recogida de antecedentes maternos.

Se les ofreció la posibilidad de incorporarse al estudio. Aquellas que aceptaron y firmaron el consentimiento se les calculó el riesgo inicial de preeclampsia de acuerdo los antecedentes maternos, tensión arterial, Doppler de las arterias uterinas y PAPP-A (determinada para el riesgo de cromosomopatías).

Las pacientes fueron clasificadas como:

- Bajo riesgo (Riesgo preeclampsia <1/500)
- Riesgo intermedio (Riesgo preeclampsia entre 1/50 y 1/500)
- Alto riesgo (Riesgo preeclampsia >1/50)

Las que fueron clasificadas como riesgo intermedio se determinó el PIGF. Con resultado del algoritmo predictivo incorporando el PIGF fueron reclasificadas en:

- Alto riesgo (Riesgo de preeclampsia >1/250)
- Bajo riesgo (Riesgo de preeclampsia <1/250)

A las pacientes clasificadas como de alto riesgo, en cualquiera de los pasos o sistemas de cribado, se les ofreció el tratamiento preventivo con ácido acetil salicílico (AAS) (150mg/24h) hasta las 36 semanas de gestación, siempre que no existían contraindicaciones.

### **3.8. Análisis estadístico**

Hemos analizado los resultados en todas las pacientes que han aceptado participar en el cribado secuencial. Primero se han incluido las pacientes en una Base de Datos Electrónica (BDE), la cual es anónima y codificada. El análisis estadístico se ha realizado a través de los datos obtenidos en BDE. Se ha efectuado un análisis estadístico bivariante para estudiar la relación entre las variables dependientes (aparición de preeclampsia, aparición de restricción de crecimiento intrauterino) y las otras variables incluidas en el estudio.

La prueba de Chi-Cuadrado se ha utilizado para estudiar la relación de las variables cualitativas o categóricas. Estableciendo la significación estadística para un nivel de  $p < 0,05$ .

La relación entre las variables cuantitativas y la variable dependiente se ha estudiado mediante el test de t de Student. Se ha establecido un valor de p de 0,05.

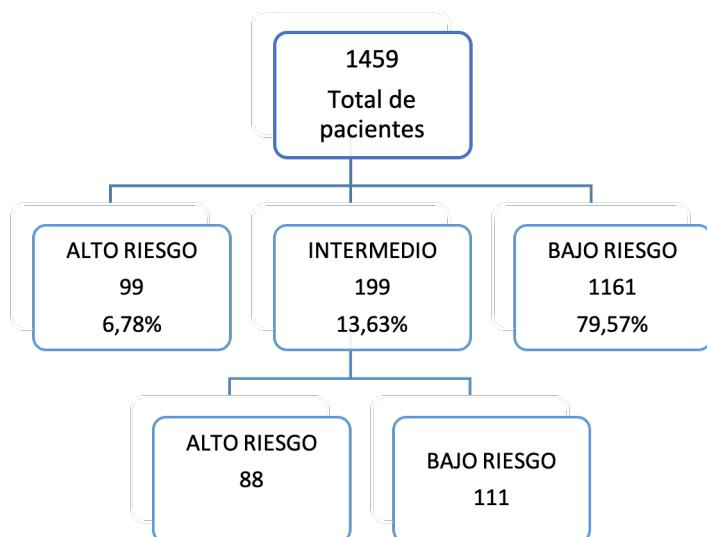
Todos los análisis estadísticos se han realizado con el programa IBM SPSS versión 20.0, y se estableció el nivel de significación estadística habitual de 0.05.

#### **4. RESULTADOS**

La población a estudio está constituida por un total de 1459 pacientes atendidas en la consulta de primer día de embarazo del sector III de Zaragoza, que incluye el centro de especialidades Inocencio Jimenez, el centro de Alta resolución Moncayo y el centro de Alta resolución Cinco Villas, entre junio de 2021 y marzo de 2022. A todas las pacientes se les realizó una valoración inicial del riesgo de preeclampsia con los antecedentes maternos, tensión arterial, Doppler de arterias uterinas y PAPP-A. Se obtuvieron 3 grupos de pacientes: alto riesgo de preeclampsia (n=99 6,78%), riesgo intermedio de preeclampsia (n=199 13,63%) y bajo riesgo de preeclampsia (n=1162 79,57%).

En el caso de las pacientes con riesgo intermedio (n=199) de preeclampsia se solicitó el marcador bioquímico PLGF que reclasificó a las pacientes en riesgo alto (n=88) y riesgo bajo (n=111).

Con ello el total de pacientes en el grupo de alto riesgo fue de n=187 (12,81%) frente a n=1272 (87,18%) en bajo riesgo. (Gráfico 1)



*Gráfico 1 Distribución de pacientes.*

## COMPARATIVA DE PACIENTES ALTO Y BAJO RIESGO

### 1. Etnia:

Se ha realizado un análisis de Chi-Cuadrado para compararlos grupos de alto riesgo o bajo riesgo de preeclampsia según la etnia. Del total de pacientes, un 78,5% pertenecían a la raza caucásica, 6,25% marroquí, 22% negra, menos de un 1% orientales y un 8,45 % de otras.

Existen diferencias significativas en la distribución de la etnia en ambos grupos ( $p<0.01$ ). Destacan las pacientes de raza afroamericana que representan un 5,28% del total de bajo riesgo, mientras que en el grupo de alto riesgo suponen un 11,76%, más del doble. De forma similar ocurre con las pacientes marroquíes, constituyen un 5,59% del grupo de bajo riesgo frente al 10,70% en alto riesgo.

<u>Riesgo/Etnia</u>	Caucásica	Marroquí	Afroamericana	Oriental	Otra	Total
<u>ALTO</u>	124 66,32%	20 10,28%	22 11,76%	0	21 11,23%	187
<u>BAJO</u>	1019 80,3%	71 5,59%	67 5,28%	10 0,79%	102 8,04%	1269
<u>Total</u>	1143 78,5%	91 6,25%	89 6,11%	10 0,69%	123 8,45%	1456

Tabla 1 Análisis Chi-Cuadrado variable etnia

### 2. IMC (Índice de Masa Corporal):

El IMC medio de las pacientes del grupo de alto riesgo fue de 29,28, considerado sobrepeso (25-29,9). En las pacientes de bajo riesgo de preeclampsia la media fue 24,68, normopeso (18,5-24,9). Queda reflejado un aumento del IMC estadísticamente significativo ( $p<0,01$ ) en el grupo de alto riesgo como ya se ha reportado en otros estudios, puesto que sabemos que la obesidad aumenta el riesgo de preeclampsia. (10)

	<u>IMC</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>Intervalo confianza (95%)</u>
<u><b>ALTO (n=187)</b></u>	29,28	6,16	28,39 – 30,17
<u><b>BAJO (n=1272)</b></u>	24,68	7,07	24,30 – 25,07

Tabla 2 Análisis t de Student IMC

### **3. Valor de la PAPP-A en múltiplos de la mediana**

La determinación media del valor de PAPP-A en el grupo de alto riesgo fue 0,92 (IC 95% 0,849-0,990) frente a 1,31 en las mujeres clasificadas en el grupo de bajo riesgo. Esto supone que se aprecie un valor de PAPP-A menor en pacientes con más riesgo de desarrollar preeclampsia con una diferencia significativa ( $p<0,01$ ) y un intervalo de confianza del 95%.

	<u>PAPP-</u> <u>A(MoM)</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>Intervalo confianza</u> <u>(95%)</u>
<u><b>ALTO (n=187)</b></u>	0,920	0,49	0,849 – 0,990
<u><b>BAJO (n=1272)</b></u>	1,317	0,72	1,278 – 1,357

Tabla 3 Análisis t de Student variable PAPP-A

### **4. Índice de pulsatilidad (IP) medio de arterias uterinas en múltiplos de la mediana**

Los resultados muestran valores medios de este índice significativamente mayores 1,473 (IC 95% 1,425-1,520) en las pacientes clasificadas en el grupo de alto riesgo de preeclampsia, en las pacientes de bajo riesgo tienen una media de 1,028 IC 95% (1,013–1,043). Con un valor de  $p<0,01$ .

	<u>IP medio arterias uterinas</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>Intervalo confianza</u> <u>(95%)</u>
<u><b>ALTO (n=187)</b></u>	1,473	0,32	1,425 - 1,520
<u><b>BAJO (n=1268)</b></u>	1,028	0,21	1,013 – 1,043

Tabla 4 Análisis t de Studen variable Índice de pulsatilidad arterias uterinas

## **5. Valores de presión arterial media en múltiplos de la mediana**

Para comparar la presión arterial media esta ha sido calculada con la fórmula:

Tensión arterial media (TAM) mediante la fórmula: TAM = ((2 x tensión arterial diastólica (TAD)) + tensión arterial sistólica (TAS)) /3.

La media de presión arterial del grupo de alto riesgo es de 99,44 (IC 95% 1,168–1,199), en el grupo de bajo riesgo es de 86,44 (IC 95% 1,008–1,021). Comprobando los resultados con los múltiplos de la mediana se obtienen los siguientes datos, que muestran diferencias estadísticamente significativas, p<0,01:

	<u>Presión arterial media</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>Intervalo confianza</u> <u>(95%)</u>
<u><b>ALTO (n=186)</b></u>	1,183	0,10	1,168 – 1,199
<u><b>BAJO (n=1260)</b></u>	1,014	0,12	1,008 – 1,021

Tabla 5 Análisis t de Student de la variable Presión arterial media

## **6. Tipo de embarazo: espontáneo versus técnicas de reproducción**

Comparando la clasificación del grupo de alto riesgo o bajo riesgo según el tipo de embarazo, el 91% de gestaciones fueron de forma espontánea, un 7,2% fue por fecundación in vitro (FIV), un 1,73% mediante inseminación artificial y un 0,07% transferencia embrionaria. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre las distintas formas de comenzar el embarazo, p = 0,591.

	<b>Espontáneo</b>	<b>FIV</b>	<b>Inseminación</b>	<b>Transferencia</b>	<b>Total</b>
<b>ALTO</b>	170 92,39%	13 7,07%	1 0,54%	0	184
<b>BAJO</b>	1145 90,80%	91 7,22%	24 1,90%	1 0,07%	1261
<b>Total</b>	1315 91%	104 7,205%	25 1,73%	1 0,07%	1445

Tabla 6 Análisis Chi-Cuadrado de variable tipo de parto

## **7. Fumadoras:**

Se ha comprobado si existían diferencias en la media de pacientes fumadoras en ambos grupos no hallándose diferencias significativas entre estos,  $p = 0,857$ . Un 13,37% de pacientes del grupo de alto riesgo fumaban, en el grupo de bajo riesgo este porcentaje fue un 13,68%.

	SI	NO	Sin información	Total
<b><i>ALTO</i></b>	25 13,37%	162 86,63%	0	187
<b><i>BAJO</i></b>	174 13,68%	1096 86,16%	2 0,16%	1272
<b><i>Total</i></b>	199 13,64%	1258 86,22%	2 0,14%	1459

Tabla 7 Análisis Chi-cuadrado de la variable fumadoras

## **8. Diabetes pregestacional**

Un 0,53% de pacientes de alto riesgo presentaban diabetes pregestacional, y un 0,55% de las pacientes de bajo riesgo. No se han encontrado diferencias significativas en el análisis estadístico realizado,  $p= 0,691$ .

	SI	NO	Sin información	Total
<b><i>ALTO</i></b>	1 0,53%	186 99,47%	0	187
<b><i>BAJO</i></b>	7 0,55%	1260 99,06%	5 0,39%	1272
<b><i>Total</i></b>	8 0,55%	1446 99,11%	5 0,34%	1459

Tabla 8 Análisis Chi-Cuadrado de variable diabetes pregestacional

## **9. Antecedente de preeclampsia en gestaciones anteriores**

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0,01$  para la probabilidad de una gestante con un antecedente de preeclampsia sea clasificada como alto riesgo. De 13 pacientes con antecedente previo, 9 fueron clasificadas como alto riesgo, y 4 en bajo riesgo.

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Sin información</b>	<b>Total</b>
<b><i>ALTO</i></b>	9 4,81%	177 94,65%	1 0,53%	187
	4 0,31%	1261 99,14%	7 0,55	1272
<b><i>Total</i></b>	13 0,89%	1438 98,56%	8 0,55	1459

Tabla 9 Análisis Chi-Cuadrado de la variable preeclampsia anterior

## **10. Antecedente de CIR previo**

Existen diferencias significativas con una  $p = 0,025$ . Una mujer con antecedente de feto con crecimiento intrauterino restringido en una gestación anterior, tiene mayor probabilidad de ser clasificada como alto riesgo frente a una paciente sin este antecedente. Un 3,4% del total de pacientes de alto riesgo presentaron este antecedente, y tan solo un 1,26% de pacientes de bajo riesgo lo presentaban.

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Sin información</b>	<b>Total</b>
<b><i>ALTO</i></b>	7 3,74%	172 91,98%	8 4,28%	187
	16 1,26%	1217 95,68%	39 3,7%	1272
<b><i>Total</i></b>	23 1,58%	1389 95,20%	47 3,22%	1459

Tabla 10 Análisis Chi-Cuadrado de variable antecedente CIR

## **11. Edad**

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La media de edad en el grupo de alto riesgo fue de 33,28 (IC 95% 32,457-34,106) y en grupo de bajo riesgo 32,70 (IC 32,415–32,995). Valor de p=0,9163.

	<u>Edad</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>Intervalo confianza (95%)</u>
<u>ALTO (n=187)</u>	33,28	5,71	32,457 - 34,106
<u>BAJO (n=1272)</u>	32,70	5,27	32,415 – 32,995

Tabla 11 Análisis t de Student de variable edad

## **RESULTADOS PERINATALES**

Para analizar los resultados perinatales, se estudiaron las pacientes de alto riesgo que habían finalizado su gestación antes del 10 de mayo de 2022. Se excluyeron las pacientes que no finalizaron su gestación en el Hospital Clínico universitario Lozano Blesa. La muestra de pacientes de alto riesgo contiene un total de 93 pacientes (casos). Para comparar los casos, se seleccionó un grupo control formado por las pacientes consecutivas a cada caso según la fecha de extracción del cribado y de las cuales teníamos datos del parto. (Tabla 12)

### **1. Aborto**

Un 7,5% de pacientes con alto riesgo de preeclampsia sufrieron un aborto (o interrupción del embarazo por causa médica materna o fetal), mientras que en el grupo de bajo riesgo fueron un 2,5%. Esta diferencia no se ha hallado estadísticamente significativa (p=0,088).

### **2. Inducción del parto**

El análisis estadístico de esta variable no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas. Un 27,6% de pacientes de bajo riesgo fueron sometidas a inducción del parto frente a un 20,6% del grupo de bajo riesgo. (p=0,296).

### **3. Cesárea**

No se han hallado diferencias entre casos y controles, a 16 pacientes de cada grupo se les realizó una cesárea, un 19% en los casos y un 17,8% en los controles ( $p = 0,829$ ).

### **4. Ingreso en UCI**

En los casos y en los controles ha habido el mismo número de ingresos en UCI neonatal, sin hallarse por tanto diferencias estadísticamente significativas. ( $p = 0,961$ ). Un 9,4% de los recién nacidos de los casos y un 9,2% de los neonatos de las pacientes control.

### **5. PEG**

Pequeño para la edad gestacional considerando los recién nacidos con peso inferior al percentil 10. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. ( $p = 0,161$ ). Un 12,9% de los casos, frente a un 6,7% de los controles.

### **6. Muerte perinatal**

No existen diferencias significativas entre ambos grupos. En un 1,2% se produjo muerte perinatal (>22 semanas de gestación - < 28 días posparto) frente a un 4,4% de los controles. Con un valor de  $p = 0,330$ .

### **7. Prematuridad**

No se ha encontrado diferencias significativas ( $p = 0,589$ ) en el índice de prematuridad, habiendo un 4,7% en los casos con un y un 6,6% en los controles.

### **8. pH cordón umbilical**

Un 8,1% de los recién nacidos de pacientes con alto riesgo de preeclampsia tuvo un pH del cordón umbilical menor 7,10 considerado acidótico. No es significativo estadísticamente ( $p = 0,163$ ) frente al 3,3% de los recién nacidos de madres de bajo riesgo.

### **9. Apgar a los 5 minutos**

Un 1,2% de los casos tuvo acidosis en el cordón umbilical, un 3,3% de los controles. No se han hallado diferencias entre casos y controles. ( $p = 0,340$ ).

### **10. Peso neonatal**

Para comparar el peso neonatal se ha realizado un análisis t de Student. La media de peso de los neonatos de madres con alto riesgo ( $n=86$ ) fue 3164,97 con una desviación típica de 434,521 en el caso de bajo riesgo 3290,16 con una desviación típica de 556,895. Estas diferencias no son estadísticamente significativas con un valor de  $p=0,099$ .

	<i><b>ALTO (n=93)</b></i>		<i><b>BAJO (n=93)</b></i>		<i><b>Valor de p</b></i>	
	Valor absoluto	Porcentaje %	Valor absoluto	Porcentaje %		
<i><b>Aborto</b></i>	n=93	7	7,5%	n=93	2	2,5% p = 0,088
<i><b>Inducción</b></i>	n=87	24	27,6%	n=91	19	20,9% p = 0,296
<i><b>Cesárea</b></i>	n=84	16	19%	n=90	16	17,8% p = 0,829
<i><b>Ingreso UCI</b></i>	n=85	8	9,4%	n=87	8	9,2% p = 0,961
<i><b>PEG</b></i>	n=85	11	12,9%	n=90	6	6,7% p = 0,161
<i><b>Muerte perinatal</b></i>	n=86	1	1,2%	n=91	4	4,4% p = 0,330
<i><b>Prematuridad</b></i>	n=85	4	4,7%	n=91	6	6,6% p = 0,589
<i><b>pH cordón umbilical &lt; 7,10</b></i>	n=86	7	8,1%	n=91	3	3,3% p = 0,163
<i><b>Apgar 5 minutos &lt;7</b></i>	n=85	1	1,2%	n=90	3	3,3% p = 0,340

Tabla 12 Resultados perinatales

## DIAGNÓSTICO DE HTA Y PREECLAMPSIA Y ADHERENCIA AL TROMALYT

De la muestra que tenemos datos acerca de la adherencia al tromalyt, son 83 pacientes.

De las cuales 73 (87,95%) tuvieron una adherencia adecuada al fármaco, frente a 10 (12,05%) pacientes que fueron clasificadas como alto riesgo, pero no tomaron de forma adecuada el tratamiento.

En cuanto al diagnóstico de trastornos hipertensivos de la gestación un 3,5% de pacientes de alto riesgo padecían hipertensión crónica, y un 2,3% de pacientes con bajo riesgo de preeclampsia. 3 pacientes de cada grupo fueron diagnosticadas de hipertensión gestacional, que suponen un 3,5% del total de pacientes de alto riesgo y un 3,3% del total de pacientes de bajo riesgo. Refiriéndonos al diagnóstico de preeclampsia un 4,7% de pacientes de alto riesgo padecieron esta patología, frente a un 2,2% de pacientes clasificadas con bajo riesgo para la misma.

Por tanto, 11,6% de pacientes de alto riesgo fue diagnosticada de algún trastorno hipertensivo, frente a un 6,6% de pacientes con bajo riesgo. Estos resultados no son estadísticamente significativos con un valor para p=0,243.

	HTA Crónica	HTA gestacional	Preeclampsia	Sin diagnóstico
<b>ALTO</b> <i>n=86</i>	3 3,5%	3 3,5%	4 4,7%	76 84,4%
	<b>BAJO</b> <i>n=91</i>	1 1,1%	3 3,3%	2 2,2%
<b>Total</b>	4 2,3%	6 3,4%	6 3,4%	161 91%

Tabla 13 Diagnóstico de trastorno hipertensivos

## **5. DISCUSIÓN**

Los trastornos hipertensivos del embarazo y en especial mención, la preeclampsia, son una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, del feto y del recién nacido. Es por ello que en los últimos años se han publicado estudios de investigación tratando de aclarar formas de prevención de la enfermedad, así como de diagnóstico precoz.

Haciendo referencia a los resultados estadísticos del análisis comparativo del grupo de alto riesgo y bajo riesgo se puede observar que los resultados obtenidos concuerdan con los factores de riesgo que ya han sido descritos en algunos estudios. Las pacientes con origen afroamericano o marroquí, un IMC elevado, un valor menor de PAPP-A, un mayor índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, un valor mayor de presión arterial media, antecedente de preeclampsia, antecedente de CIR suponen un aumento del riesgo en las mujeres para padecer preeclampsia.

En cambio, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al tipo de embarazo, fumadoras, diabetes y edad.

Los resultados del análisis estadístico perinatal no muestran significación estadística en los factores consultados entre el grupo de casos y controles.

Si bien es cierto que la muestra de la que disponemos es de bajo tamaño, 93 pacientes, lo que supone una dificultad a la hora de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En ciertos factores analizados como los recién nacidos pequeños para la edad gestacional, o la acidosis del cordón umbilical se aprecia cierta tendencia a establecer una significación estadística, lo que se podría comprobar con un aumento de tamaño de la muestra. En el caso de los abortos también es posible observar esta tendencia; el grupo de pacientes de alto riesgo a su vez también tiene mayor riesgo de cromosomopatías en muchos casos. Es necesario que se realicen estudios con mayor muestra de población para confirmar estos hallazgos.

Estudios recientes han publicado que la administración de AAS a una dosis de al menos 100 mg antes de la semana 16 en mujeres de alto riesgo de desarrollar preeclampsia podría reducir su incidencia. Un estudio de cohortes realizado en Argentina en el que

las pacientes tomaron 100mg de AAS, demostró una reducción del riesgo de desarrollar preeclampsia en embarazadas de alto riesgo. (16)

En nuestro estudio la adherencia a la aspirina ha alcanzado valores de casi un 88%, no se han registrado efectos adversos, y la incidencia de preeclampsia en el grupo de alto riesgo ha sido de un 4,7%, sin establecer diferencias significativas estadísticamente con el grupo control en el que la incidencia fue de un 2,2%. Esto parece indicar que el uso de AAS ayuda como prevención de la enfermedad.

El estudio de mayor evidencia publicado sobre la utilización de AAS para la prevención de preeclampsia es “Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High risk for Preterm Preeclampsia” (ASPRE). Las pacientes clasificadas como alto riesgo participaron en un ensayo aleatorizado doble ciego con AAS 150mg/día versus placebo. En sus resultados obtuvieron un 62% de reducción en la incidencia de preeclampsia pretérmino. (9)

En el estudio ASPRE se realizó un cribado en un solo paso estableciendo como límite <1-100 pacientes de alto riesgo y >100 pacientes de bajo riesgo. Realizando un solo cribado en nuestra muestra, estableciendo este punto de corte habríamos seleccionado a 138 pacientes como alto riesgo, frente a 187 que hemos obtenido con el cribado en dos pasos. De esta forma, gracias al cribado secuencial en dos pasos, hemos tratado a 49 pacientes más con aspirina. Con ello las pacientes recuperadas en el segundo cribado acceden a la posibilidad de tratamiento con AAS en el embarazo.

Otra limitación de nuestro estudio es la diferenciación de preeclampsia precoz y tardía, ya que solo obtuvimos el dato del diagnóstico de preeclampsia sin diferenciar entre sus modalidades. A pesar de ello, el tamaño pequeño muestral probablemente habría limitado a la hora de poder establecer diferencias significativas. Parece que otros estudios muestran que el AAS previene o retrasa la aparición de preeclampsia precoz. En el estudio ASPRE la preeclampsia precoz se redujo significativamente en las pacientes tratadas con AAS frente al grupo en tratamiento con un placebo. (9)

## **6. CONCLUSIÓN**

Con el cribado secuencial seleccionamos a más pacientes en alto riesgo que, a través de un cribado único, habríamos clasificado como bajo riesgo. De esta forma se les ofrece la posibilidad de tratamiento preventivo con AAS, el cual parece que está obteniendo un resultado beneficioso para las gestantes.

Nuestro estudio concluye que la administración de AAS durante las primeras semanas de gestación en las pacientes de alto riesgo iguala estadísticamente las incidencias perinatales con las pacientes que no presentan este riesgo, sin hallar diferencias en cuanto al tipo de parto número de muertes perinatales o recién nacidos PEG.

Deben realizarse estudios de calidad para esclarecer los factores de riesgo maternos, y las consecuencias perinatales de la preeclampsia para la madre y el recién nacido. Además, sería interesante estudios que establezcan un cribado secuencial para establecer los mejores valores para la clasificación de pacientes en alto y bajo riesgo.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. 2014.
2. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. Seminars in Perinatology. 2009;33(3):130–137.
3. Loyoza ME, Angulo L, De Paco C, Cañizares F. Biomarcadores Predictores de Preeclampsia y Efectividad del Tratamiento con Aspirina en Gestantes de Alto Riesgo [tesis doctoral]. Universidad de Murcia; 2019.
4. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nat Rev Nephrol. 2019;15(5):275–89.
5. Flint EJ, Cerdeira AS, Redman CW, Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. Vol. 98, Acta Obstet Gynecol Scand. Wiley-Blackwell; 2019;98(6):700–7.
6. De Paco k, Llurva E. Guía de asistencia práctica SEGO: Trastornos hipertensivos en la gestación. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid. 2020.
7. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertension. 2014; 4:97–104.
8. Ascunce N. Cribado: para qué y cómo. An Sist Sanit [Internet].2015;38(1):5-7 Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272015000100001](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272015000100001).
9. 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. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):613–22.
10. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;49(6):751–5.
11. 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 and Ther. 2013;33(1):8–15.
12. Crovetto F, Figueras F, Crispi F, Triunfo S, Pugia M, Lasalvia L, et al. Forms of circulating luteinizing hormone human chorionic gonadotropin receptor for the

- prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn and Ther.* 2015;38(2):94–102.
13. Wright A, Wright D, Syngelaki A, Georgantis A, Nicolaides KH. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11–13 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2019;220(2):197.e1-197.e11.
  14. Bezerra Maia e Holanda Moura S, Marques L, Murthi P, da Silva Costa F. Prevention of preeclampsia. *Journal of Pregnancy.* Hindawi Limited. 2012:1-9.
  15. Bérmudez K. Uso de la aspirina para la prevención de preclampsia. *Revista médica Sinergia.* 2016;1(9):18-22.
  16. Espeche WG, Minetto J, Salazar MR. Utilización de aspirina 100 mg/día para prevenir Preeclampsia, en embarazos de alto riesgo, en una cohorte de Argentina. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba* 2022; 79(1):4-9.