

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Eficacia del algoritmo de la fundación de medicina fetal para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre comparado con otros modelos: Revisión sistemática y metaanálisis”

Área de Investigación:
Mortalidad materna e infantil

Autor:
Br. Rubio Yupanqui, Aldo Sebastian

Jurado Evaluador:
Presidente: Castañeda Cuba, Luis Enrique
Secretario: Urteaga Vargas, Patricia
Vocal: Vásquez Alvarado, Javier Ernesto

Asesora:
Lozano Peralta, Katherine Yolanda
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9011-6116>

Trujillo – Perú
2022

Fecha de sustentación: 2022/08/19

DEDICATORIA

A Dios por guiarme siempre.

A mis padres, mis abuelas, mi hermana y a mi tía
Liz por formar parte de este camino y siempre
apoyarme.

AGRADECIMIENTO

A mi asesora, dra. Katherine Lozano Peralta por su tiempo y recomendaciones.

Al dr. José Caballero por ser guía metodológico.

A Noemí Fernández y Cristina Armas por su apoyo, soporte y gran amistad en estos siete años de carrera y durante la realización de esta investigación

INDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
I. INTRODUCCION	7
II. MATERIAL Y MÉTODOS	12
III. RESULTADOS	15
IV. DISCUSIÓN	28
V. CONCLUSIONES	32
VI. RECOMENDACIONES	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
ANEXOS	38

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia del algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal con la eficacia de otros modelos usados para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre.

Material y Métodos: Revisión sistemática de estudios de pruebas diagnósticas en 7 bases de datos. Dos colaboradores hicieron la búsqueda, selección, extracción de datos, evaluación de sesgo. Las variables en estudio fueron algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal y preeclampsia. Se realizó el análisis estadístico de los estudios seleccionados, primero evaluando el efecto umbral mediante curvas Roc y luego mediante los parámetros de exactitud diagnóstica (sensibilidad y especificidad).

Resultados: Se incluyeron 5 estudios en esta revisión, cuatro de estos fueron cohortes prospectivas, incluyeron una población de 31,883 gestantes. Se encontró que para PE pretérmino el modelo FMF "a priori" obtuvo una sensibilidad de 47% (IC 95% 0.43-0.51), el FMF "triple test" una sensibilidad del 69% (IC 95% 0.66-0.73) y el FMF "cuádruple test" una tasa de detección del 80% (IC 95% 0.75-0.85); todos usando una tasa de falsos positivos del 10%. Para PE a término el modelo FMF "a priori" obtuvo una sensibilidad de 41% (IC 95% 0.36-0.45) y el FMF "cuádruple test" una tasa de detección del 43% (IC 95% 0.37-0.49); todos usando una tasa de falsos positivos del 10%. El estudio restante fue incluido para el análisis descriptivo ya que respondía a la pregunta formulada por esta investigación, los resultados de esta investigación fueron dados según el coeficiente Cohen Kappa (k), encontrado que la concordancia entre los algoritmos PERK vs VP fue de 0,56 (IC 95%: 0,46 - 0,66), para PERK y FMF hubo un k igual a 0,50 (IC 95%: 0,39 - 0,61) y para los casos de VP vs FMF la concordancia fue de 0,72 (IC 95%: 0,64 - 0,80).

Conclusiones: El algoritmo planteado por la FMF para el cribado de PE pretérmino durante el primer trimestre presenta buen rendimiento diagnóstico en comparación con otros modelos; pero un pobre rendimiento para la PE a término.

Palabras clave: preeclampsia, fundación de medicina fetal, índice de pulsatilidad uterina, PLGF

ABSTRACT

Aim: To compare the efficacy of the Fetal Medicine Foundation algorithm with the efficacy of other models used for screening for preeclampsia during the first trimester.

Material and Methods: Systematic review of diagnostic test studies in 6 databases. Two collaborators did the search, selection, data extraction, assessment of bias. The variables under study were the algorithm of the Fetal Medicine Foundation and preeclampsia. Statistical analysis of the selected studies was performed, first assessing the threshold effect using Roc curves and then using diagnostic accuracy parameters (sensitivity and specificity).

Results: Five studies were included in this review, four of which were prospective cohorts, including a population of 31,883 pregnant women. It was found that for preterm PE, the "a priori" FMF model obtained a sensitivity of 47% (95% CI 0.43-0.51), the "triple test" FMF a sensitivity of 69% (95% CI 0.66-0.73) and the FMF "quadruple test" a detection rate of 80% (95% CI 0.75-0.85); all using a 10% false positive rate. For PE at term, the "a priori" FMF model obtained a sensitivity of 41% (95% CI 0.36-0.45) and the "quadruple test" FMF a detection rate of 43% (95% CI 0.37-0.49); all using a 10% false positive rate. The remaining study was included for the descriptive analysis since it answered the question formulated by this research, the results of this research were given according to the Cohen Kappa coefficient (k), it was found that the concordance between the PERK vs VP algorithms was 0, 56 (95% CI: 0.46 - 0.66), for PERK and FMF there was a k equal to 0.50 (95% CI: 0.39 - 0.61) and for the cases of VP vs FMF the concordance it was 0.72 (95% CI: 0.64 - 0.80).

Conclusions: The algorithm proposed by the FMF for screening for preterm PE during the first trimester has good diagnostic performance compared to other models; but poor performance for PE at term

Keywords: preeclampsia, fetal medicine foundation, uterine pulsatility index, PLGF

I. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) se describe como una patología multisistémica específica del embarazo y ocurre pasando las 20 semanas de gestación, en la cual la presión arterial tomada adecuadamente alcanza un valor de 140/90 mmHg o lo supera; además, va acompañada de proteinuria (>300 mg/dl) (1,2). Esta última sigue siendo un criterio diagnóstico importante ya que es un marcador objetivo puesto que refleja la fuga endotelial en todo el organismo, lo cual caracteriza a esta patología (3).

A nivel mundial, esta enfermedad afecta un promedio de 2 a 8% de embarazos y es responsable de un 15% de muertes maternas. Además, se ha demostrado que las mujeres afectadas presentan una mayor incidencia de eventos cardiovasculares más adelante en su vida y contribuye significativamente al parto prematuro iatrogénico (4,5). En Perú, la incidencia de PE oscila entre el 5-7%, así mismo en el año 2021 fue la segunda causa de muerte materna directa (6).

Puesto que esta patología impone un aumento en la morbimortalidad materna y fetal, el tema de prevención ha sido muy estudiado en los últimos años. El enfoque actual incluye un diagnóstico temprano acompañado de profilaxis con aspirina a una dosis de 150 mg a partir de las 11-14 semanas de gestación hasta las 36 semanas (7,8). El estudio ASPRE demostró que este enfoque logra reducir en 62% la tasa de preeclampsia pretérmino, sin embargo, no altera la incidencia de preeclampsia a término (9).

El enfoque tradicional para la detección temprana de este síndrome se realiza mediante los factores de riesgo a partir de las características maternas y obstétricas de la paciente (10). Dentro de estos enfoques, uno es planteado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), que recomiendan la profilaxis con aspirina para las pacientes que tengan un factor de riesgo mayor (hipertensión crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedad autoinmune o antecedente de preeclampsia en un embarazo previo) o dos factores de riesgo moderado (nulíparas, edad ≥ 35 años, IMC > 30 kg/m², historia

familiar de preeclampsia, raza afroamericana, estatus socioeconómico bajo, periodo intergenésico >10 años) (11,12).

De igual manera, el National Institute for Care and Health Excellence (NICE) recomienda realizar la profilaxis con aspirina en mujeres con un factor de riesgo mayor (antecedente de trastorno hipertensivo en embarazo previo, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune, hipertensión crónica) o dos factores de riesgo moderado (primer embarazo, edad ≥ 40 años, IMC ≥ 35 kg/m², historia familiar de preeclampsia, periodo intergenésico >10 años) (13).

Durante muchos años se consideró que los métodos mencionados son la mejor manera y deben ser el único método para el cribado. Sin embargo, mediante distintos estudios se ha logrado demostrar que el rendimiento de ambas recomendaciones es subóptimo ya que las recomendaciones ACOG solo logran una detección del 5% (PE pretérmino) y 2% (PE término) con una tasa del 0.2% de falsos positivos. Mientras que el enfoque NICE logra una detección del 41% (PE pretérmino) y 34% (PE término) a una tasa del 10% de falsos positivos (14).

Debido a esto, surgen distintas medidas alternativas mediante el uso de algoritmos. Uno de estos algoritmos, el cual en los últimos años ha sido validado en distintas poblaciones en todo el mundo y además ha sido avalado por la Federación Internacional de Gineco-obstetricia (FIGO), es el planteado por la Fundación de Medicina Fetal (FMF), el cual propone una calculadora online gratuita mediante el uso de un modelo logístico multivariable y el teorema de Bayes(15,16). Así mismo, este algoritmo combina los factores maternos obtenidos de la historia clínica con factores bioquímicos y biofísicos. Un estudio ha demostrado que la realización de este algoritmo ha logrado una detección del 75% (PE pretérmino) y 47% (PE término) con una tasa de falsos positivos del 10% (17).

Dentro de los factores bioquímicos que evalúa este algoritmo se encuentra el factor de crecimiento placentario (PLGF) y la proteína A placentaria asociada

al embarazo (PAPP-A). Un artículo informó una disminución significativa al final del primer trimestre de los valores de PLGF, tanto séricos como urinarios, lo resaltante es que estas pacientes desarrollaron preeclampsia. Por lo que se realizó el diagnóstico de preeclampsia con este marcador, obteniendo una sensibilidad alta (96%; IC 95% 89-99) y un valor predictivo negativo alto (98%; IC 95% 93-99,5) (18,19). En algunas poblaciones que no cuentan con PLGF, la FMF recomienda el uso del marcador PAPP-A, que al igual que el PLGF, se ha relacionado con preeclampsia al encontrarse valores disminuidos (20,21).

Dentro de los factores biofísicos se encuentra la presión arterial media (PAM) y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtA-PI). Con respecto al primero, la toma de presión arterial y un resultado elevado de esta es un criterio diagnóstico, pero a partir de las 20 semanas. Por lo que distintos estudios encontraron un aumento de los niveles tanto de PAM como de presión arterial sistólica y diastólica al final del primer trimestre; pero se ha relacionado a la PAM como mejor predictor en comparación a los otros, ya que logró aumentar la sensibilidad de un 47% a un 76% al ser combinado con factores maternos tomados de la historia clínica (22,23).

La UtA-PI ha sido muy estudiada en los últimos años ya que se ha encontrado un aumento de sus valores entre las semanas 11-13+6 del embarazo, lo cual ha resultado muy eficiente en evaluar y predecir la PE. La explicación de este fenómeno se da por un aumento en la impedancia de las arterias uterinas lo cual es generado por una mala placentación. Así mismo se demostró que al ser combinado con factores maternos, PAM y PIGF producen tasas de detección del 100% (IC 95%, 80-100%) para PE antes de las 32 semanas de embarazo (24,25).

Si bien es cierto, no todas las poblaciones cuentan con la economía suficiente como para usar pruebas costosas como la cuantificación de PLGF, PAPP-A o UtA-PI. Es por esto que la FMF plantea distintos modelos en los que se puede usar su calculadora. Uno de ellos es el "riesgo a priori" que solo utiliza las características maternas, otro es el "triple test" que combina las características maternas con factores bioquímicos (PLGF o PAPP-A) y biofísicos. Un último

modelo ha sido identificado, denominado cuádruple test, el cual usa los mismos criterios que el triple test pero a diferencia de este usa tanto el PLGF y el PAPP-A para la predicción de PE (26).

En el 2017, O’Gorman N, et al (27); desarrolló un estudio prospectivo multicéntrico comparando las tasas de detección obtenidas por el algoritmo de la FMF y las recomendaciones ACOG y NICE entre las semanas 11-13+6 del embarazo. Obteniendo resultados muy superiores por parte de la FMF con respecto a la sensibilidad en comparación con ACOG y NICE.

Otro estudio multicéntrico prospectivo fue realizado por Di Martino, et al (28); con el objetivo de comparar el algoritmo de la FMF con otro algoritmo denominado BCNatal en una población italiana entre las semanas 11-13+6 de gestación. Concluyendo que el algoritmo de la FMF fue superior al otro algoritmo con una tasa de detección del 58.2% y 41.8% para PE pretérmino y PE a término, respectivamente, con una tasa del 10% de falsos positivos.

En 2017, Lobo GAE, et al (29), realizó una investigación prospectiva en Brasil, con la finalidad de validar el algoritmo planteado por la FMF entre las semanas 11-13+6 para el cribado de preeclampsia. Demostrando que el uso de esta herramienta tuvo una sensibilidad del 85.7% a una tasa de falsos positivos del 10%.

Actualmente, al no contar con alguna revisión sistemática que compare la eficacia del algoritmo de la FMF con otros modelos de cribado para la detección temprana de preeclampsia, nace la idea de desarrollar esta investigación ya que creemos que los resultados obtenidos de esta ayudarán con la reducción de la incidencia de esta enfermedad, siendo una de las principales causas de morbimortalidad materna y fetal en el Perú.

1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es más eficaz el algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal que otros modelos para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre?

2. OBJETIVOS:

Objetivos:

Objetivo general:

- Comparar la eficacia del algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal con la eficacia de otros modelos usados para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre.

Objetivos específicos:

- Determinar el uso del algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre.
- Determinar la eficacia del algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal para el cribado de preeclampsia en mujeres con embarazo único.
- Determinar si la aplicación del algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre puede ser usado en nuestra población.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀): El algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal no es más eficaz que otros modelos para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre.

Hipótesis alterna (H_a): El algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal es más eficaz que otros modelos para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Tipo de estudio: Revisión sistemática y metaanálisis. El protocolo de este estudio fue enviado a PROSPERO para su registro.

2.2 Criterios para la consideración de los estudios:

- a) Tipos de estudios:** Se consideraron solo estudios primarios de pruebas diagnósticas. Se excluyeron los estudios tipo cartas al editor, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas.
- b) Tipos de participantes:** Estudios en los que se realice el cribado con el algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal y se compare con otros modelos de cribado entre las semanas 11+0 y 13+6 en mujeres con embarazo único.
- c) Intervención:** El algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal
- d) Desenlace primario:** Preeclampsia pretérmino y preeclampsia a término.

2.3 Métodos de búsqueda:

A. Búsqueda electrónica: Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos que respondan a la pregunta de investigación en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science, Embase, Ovid, Cochrane Library y literatura gris como Google Scholar. La búsqueda fue delimitada según términos MESH (**Anexo A**). Con el objetivo de obtener una base de datos se exportaron todos los artículos encontrados a la herramienta online gratuita Rayyan. Después de la eliminación de los estudios duplicados, el autor y la colaboradora (D.N.F.V.) revisaron los artículos de forma independiente mediante el título y resumen según los criterios de inclusión. En caso de conflicto de selección se trató con un tercer colaborador (K.Y.L.P.). Los estudios relevantes a la investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo.

B. Colección y análisis de datos:

- a. Selección de los estudios:** Se utilizó el programa Microsoft Excel 2016 para registrar los datos relevantes de los estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de selección. Esta revisión sistemática se reportó según las recomendaciones PRISMA 2020.
- b. Extracción y manejo de datos:** La extracción de los datos cualitativos de los resultados descritos se resumió en tablas, utilizando los siguientes datos: autor, año de publicación, tipo de estudio, duración, país, características de los pacientes e intervención
Los datos de interés para la valoración del rendimiento de la prueba fueron: Curvas ROC y parámetros de exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad). En aquellos estudios que no se aportaron los parámetros de exactitud diagnóstica, fueron estimados mediante el uso de una calculadora mediante el software Review Manager (versión 5.3.1) a partir de la población total (**Anexo B**).
- c. Evaluación de sesgo:** El análisis de sesgo se llevó a cabo de manera independiente por el autor y su colaboradora, mediante los criterios de la herramienta Quadas-2 para pruebas diagnósticas. Dicha herramienta recopila cuatro dominios: selección de pacientes, prueba diagnóstica de estudio, prueba diagnóstica de referencia y el flujo y tiempo de realización. Esto fue realizado mediante el programa Review Manager (versión 5.3.1).
- d. Evaluación de heterogeneidad:** Primero se determinó la presencia de efecto umbral (evaluación inicial de heterogeneidad), lo cual es lo recomendado en las revisiones sistemáticas de pruebas diagnósticas que usan múltiples puntos de corte; esto se realizó mediante la ayuda de las curvas ROC, en las cuales un patrón curvilíneo indica efecto umbral. Luego la heterogeneidad fue evaluada nuevamente con la prueba chi-cuadrado para la sensibilidad y especificidad. Todo esto fue realizado mediante el software MetaDisc (versión 1.4). Para cuantificar esto se usó el índice estadístico I² siguiendo las recomendaciones del Manual Cochrane, en el cual valores por debajo del 25% indican una heterogeneidad baja, entre 50-75% heterogeneidad moderada y valores superiores al 75% una alta heterogeneidad.

e. Medidas de efecto: Se calculó los parámetros estadísticos de sensibilidad y especificidad con un intervalo de confianza del 95%. El modelo de efectos fijos fue usado en ausencia de heterogeneidad mediante el método de Mantel-Haenzel; en caso de encontrar heterogeneidad se utilizó un modelo de efectos aleatorios con el método de DerSimonian-Laird.

f. Evaluación del reporte de sesgos: No fue realizado en este estudio, ya que la evaluación por funnel plot se realiza siempre y cuando exista un mínimo de 10 artículos en el metaanálisis.

2.4 Definición operacional de variables: Las definiciones de las variables usadas se describen en la tabla 1.

Tabla N°1. Definición operacional de variables

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Indicador	Indice
Intervención					
Algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal	Modelo que utiliza una calculadora online gratuita mediante el teorema de Bayes para predecir un riesgo específico en la detección temprana de preeclampsia.	Cualitativa	Nominal	Riesgo de preeclampsia solo con historia clínica < 37 semanas: 1 en 62 Riesgo de preeclampsia con historia clínica, PAM, PIGF, UtA-PI < 37 semanas: 1 en 100	Bajo riesgo/ Alto riesgo
Desenlace					
Preeclampsia	Síndrome específico del embarazo que consiste básicamente en la aparición de hipertensión arterial después de la vigésima semana de gestación y la presencia de niveles elevados de proteína en la orina (proteinuria).	Cualitativa	Nominal	Registros clínicos	Sí/No
Covariables					
Edad	Edad cronológica según historia clínica del paciente.	Cuantitativa	De razón	Registros clínicos	Años
Presión arterial media alta	El promedio de la presión en las arterias durante un ciclo cardíaco. Determinada por el gasto (GC), la resistencia vascular periférica (RVP) y la presión venosa central (PVC).	Cualitativa	Nominal	Registros clínicos	Sí/No
Índice de pulsatilidad	Mide las velocidades de flujo y se define como la diferencia entre la velocidad máxima y mínima del flujo sanguíneo normalizada a la velocidad media.	Cualitativa	Nominal	Registros clínicos	Elevado/No elevado

2.5 Aspectos éticos

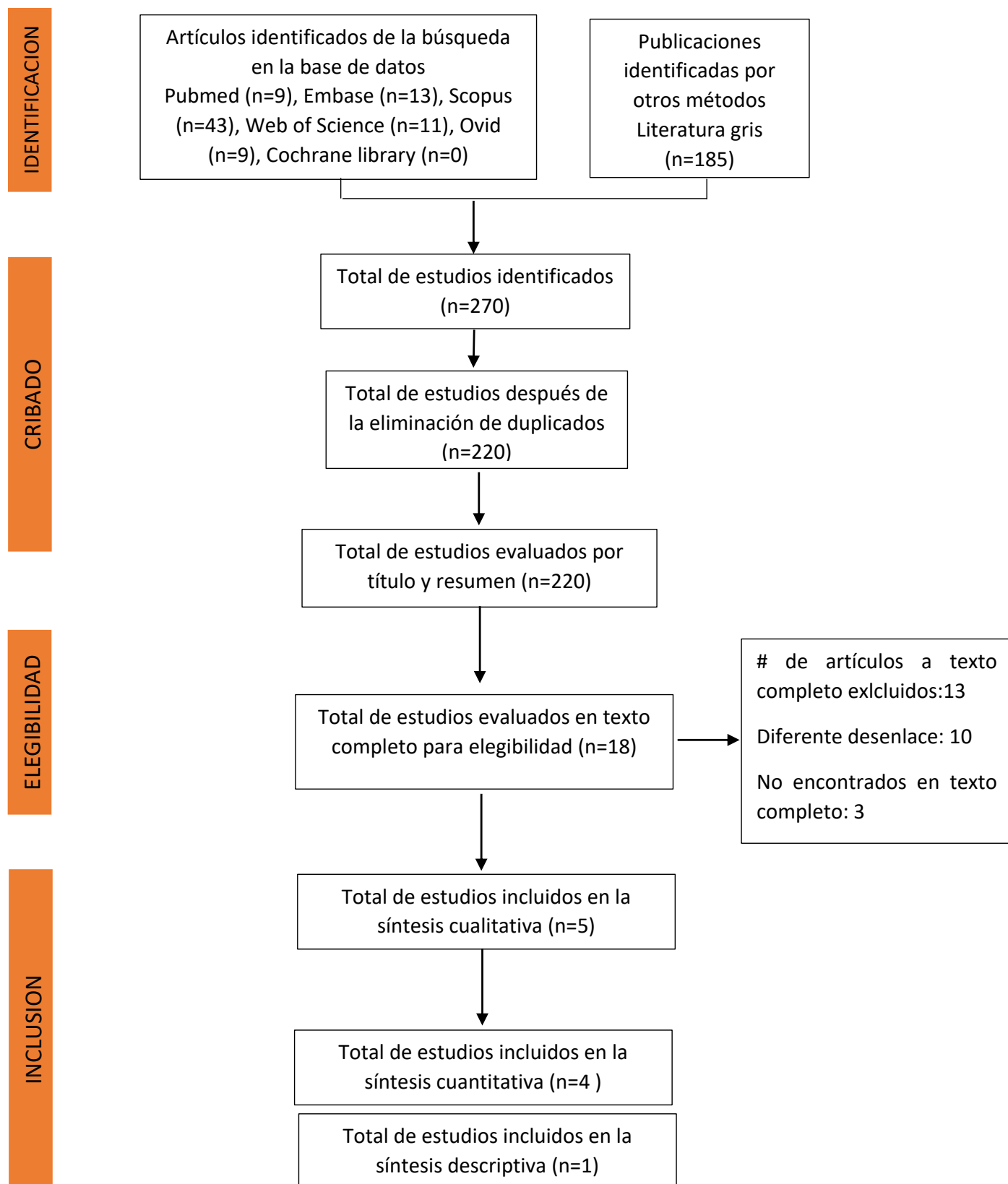
El protocolo se envió a PROSPERO, el cual es una base de datos de proyectos de revisiones sistemáticas con el código de inscripción: CRD42022333264. Lo cual sirve como medio de validación externa que permite demostrar la veracidad de este estudio, el descarte de duplicidad y cumplir con los requisitos exigidos por gran parte de revistas indexadas con el fin de publicar este estudio más adelante. Tomando como antecedente que este estudio al ser un análisis secundario de datos de acceso abierto y publicados, no existe vulneración de alguna población para la revisión sistemática. Por lo que no es necesaria una valoración ética más allá de la precisión de los datos presentados.

III. RESULTADOS

3.1 Selección de estudios y características de los estudios.

Se realizó la búsqueda electrónica en las bases de datos mencionadas y en la literatura gris, obteniendo un total de 270 artículos. Tras la eliminación de duplicados se obtuvieron 220 artículos, que fueron revisados por título y resumen independientemente por el autor y colaboradora. Se eliminaron un total de 202 artículos que no respondían a la pregunta PICO del estudio. Obteniendo 18 artículos, los cuales fueron seleccionados y revisados por texto completo, teniendo un total de 5 artículos que respondían a la pregunta PICO. Los artículos restantes se excluyeron ya que no cumplían con los criterios de selección, todo esto fue especificado en el diagrama de selección PRISMA (Figura N° 1).

Figura N°1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.



3.2 Características de los estudios incluidos

Las características de los 4 estudios seleccionados para el análisis cuantitativo se muestran en la tabla N°02. Todos los estudios son cohortes prospectivas que incluyen poblaciones que van desde 541 a 11,632 gestantes con embarazo único en las que se realizó un cribado de preeclampsia entre las semanas 11+0 y 13+6.

Los 4 estudios incluidos para el metaanálisis analizan poblaciones de 14 países diferentes. Tres estudios recogen población europea en varios países, el estudio restante obtiene etnia asiática. Todos los estudios definen preeclampsia según la ISSHP y ACOG. El estudio de O'Gorman y cols incluye una población de 8792, en la cual se comparó el modelo de cribado planteado por la FMF con las recomendaciones de cribado según las guías NICE y ACOG. El estudio de Chaemsaithong incluye una población de 10,935 participantes, compara el algoritmo FMF con las recomendaciones NICE y ACOG. El estudio de Di Martino y cols. Tiene una población de 11,632 participantes y compara el algoritmo FMF con un algoritmo planteado por la BCNatal. El estudio de Skrastad y cols tiene una población de 541 participantes y compara el algoritmo FMF con el algoritmo PREDICTOR.

Un quinto estudio fue seleccionado para un análisis descriptivo, sus características se muestran en la tabla N°02. Este estudio propuesto por Lakovscek y cols. fue excluido del metaanálisis debido a que usaba una prueba de referencia distinta a los otros artículos; por lo tanto, no se puede hacer un metaanálisis con este artículo ya que se necesita que todos los estudios tengan una población, prueba índice y de referencia iguales. Este estudio es un estudio transversal con una población de 413 gestantes, en el cual se compara el algoritmo FMF, con los algoritmos ViewPoint (VP) y PREDICTOR (PERK); mediante el coeficiente Cohen's Kappa para evaluar la concordancia entre los algoritmos.

Tabla N°2. Características de los estudios incluidos.

Estudio	Tipo de estudio	Fecha de cribado	País	Registro de estudio	Población cribada (N)	Población analizada N (%)	Definición de PE	Algoritmo utilizado	Punto de corte
Chamsaithong 2019	Cohorte prospectiva multicéntrica	2016 -2018	Japón China Tailandia India Taiwan Singapur	NCT03554681	No descripción	10,935 (-)	Basado en las definiciones de la ISSHP y el ACOG	FMF algoritmo, ACOG, NICE	Tasa de falsos positivos del 10%
Di Martino 2019	Cohorte prospectiva multicéntrica	2014-2017	Italia	DBPP13EPP	12,284	11,632 (94.69%)	Basado en la definición de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo	FMF algoritmo, BCNatal	Tasa de falsos positivos del 10%
Lakovscek 2018	Transversal	2013-2016	Austria	No descripción	No descripción	413 (-)	No descripción	FMF algoritmo, Predictor, ViewPoint	Tasa de falsos positivos del 10%
O'Gorman 2017	Cohorte prospectiva multicéntrica	Febrero – Septiembre 2015	Reino Unido, España, Grecia, Bélgica, Italia	No descripción	No descripción	8,775 (-)	Basado en la definición de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo	FMF algoritmo, ACOG, NICE,	Tasa de falsos positivos del 10%
Skrastad 2014	Cohorte prospectiva unicéntrica	2010-2012	Noruega	REK diary number 2010/102	560	541 (96.6%)	Basado en la definición de la Asociación Noruega de Ginecología y Obstetricia	FMF algoritmo, Predictor	Tasa de falsos positivos del 10%

3.3 Evaluación del sesgo

Para la evaluación del riesgo de sesgo se empleó la herramienta QUADAS-2, la cual incluye 4 dominios. En el primer dominio de población, 4 estudios presentan un riesgo bajo a excepción del estudio de Chamsaithong que presenta un riesgo incierto ya que no presenta un flujo de pacientes cribados ni indica las causas de exclusión. Mientras que en el dominio de la prueba de referencia, el estudio de Lakovscek presenta un riesgo incierto, ya que es probable que las pruebas de referencia usadas no valoren correctamente la condición diana, puesto que no son el gold standard. En el resto de dominios todos los estudios presentan un riesgo bajo, así como en la aplicabilidad. Estas graficas son representadas en la Figura N° 2 y N°3.

Figura N°2. Gráfico de riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.

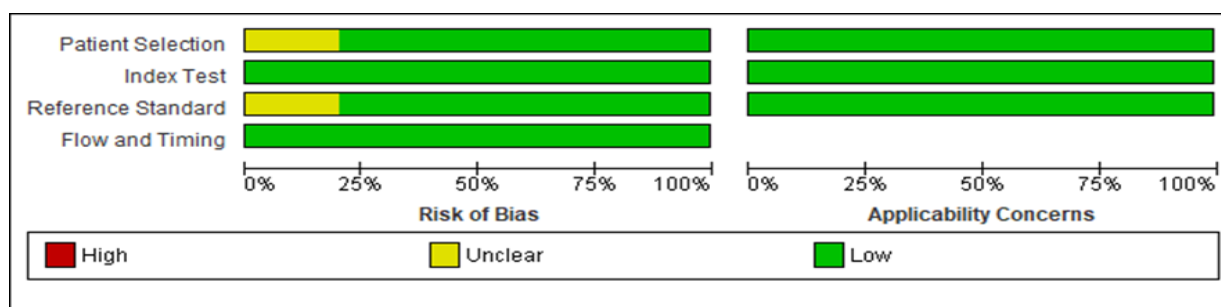





Figura N°3. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo para cada estudio incluido.

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Chaemsaitong 2019	?	+	+	+	+	+	+
Di Martino 2019	+	+	+	+	+	+	+
Lakovscek 2018	+	+	?	+	+	+	+
O Gorman 2017	+	+	+	+	+	+	+
Skrastad 2014	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	--

3.4 Análisis descriptivo

En este análisis se incluyó el estudio propuesto por Lakovscek y cols. Se encontró que la concordancia entre los algoritmos PERK vs VP, ambos antes de las 34 semanas, fue moderada con un coeficiente kappa (k) de 0,56 (IC 95%: 0,46 - 0,66) y una concordancia en 363 (87,9%). Para los casos en PERK y FMF hubo un k igual a 0,50 (IC 95%: 0,39 - 0,61) y concordancia en 356 (86,2%). Finalmente, para los casos de VP vs FMF la concordancia fue sustancial con una kappa igual a 0,72 (IC 95%: 0,64 - 0,80) y una concordancia de 374 (90,6%).

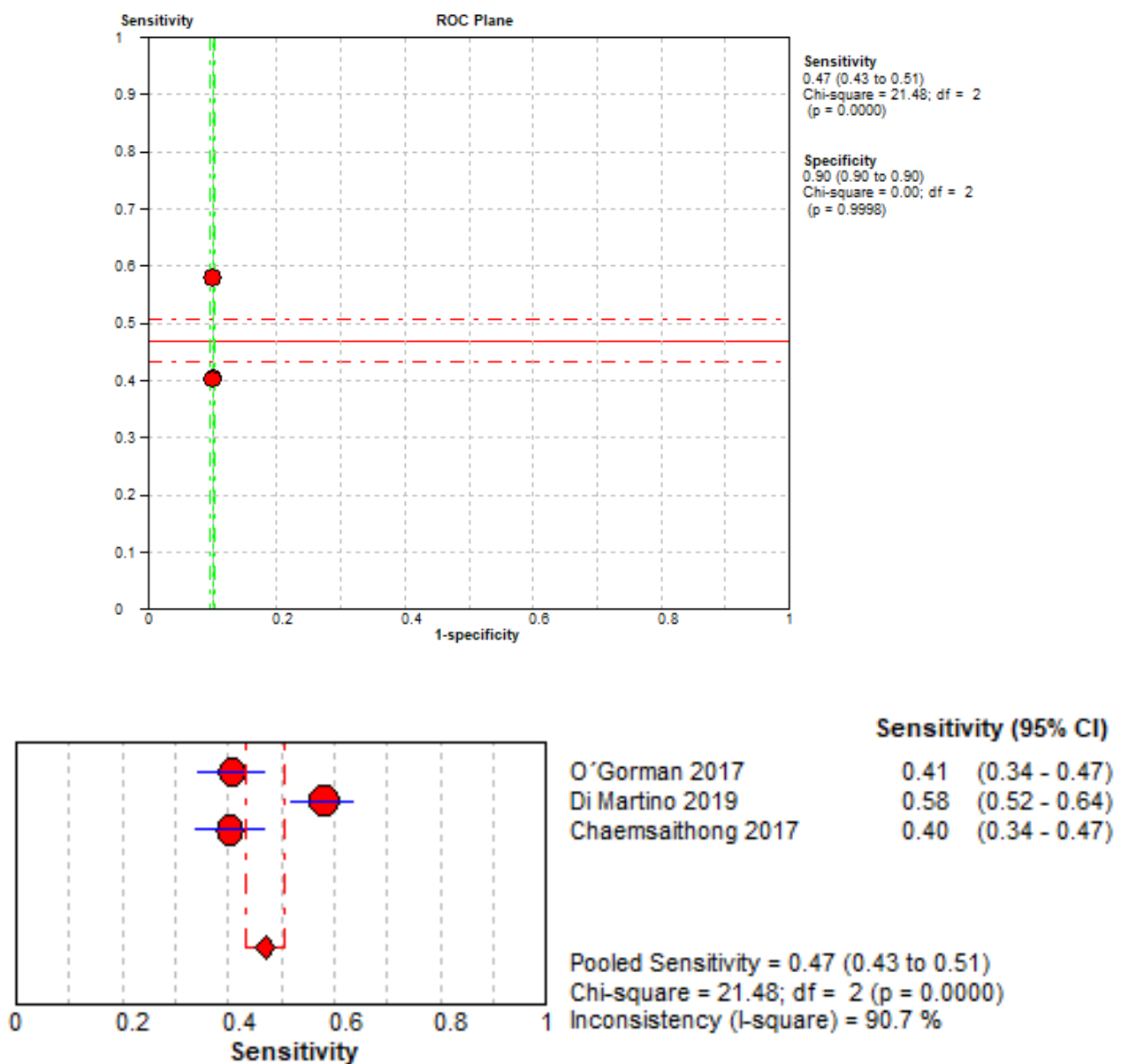
3.5 Análisis estadístico

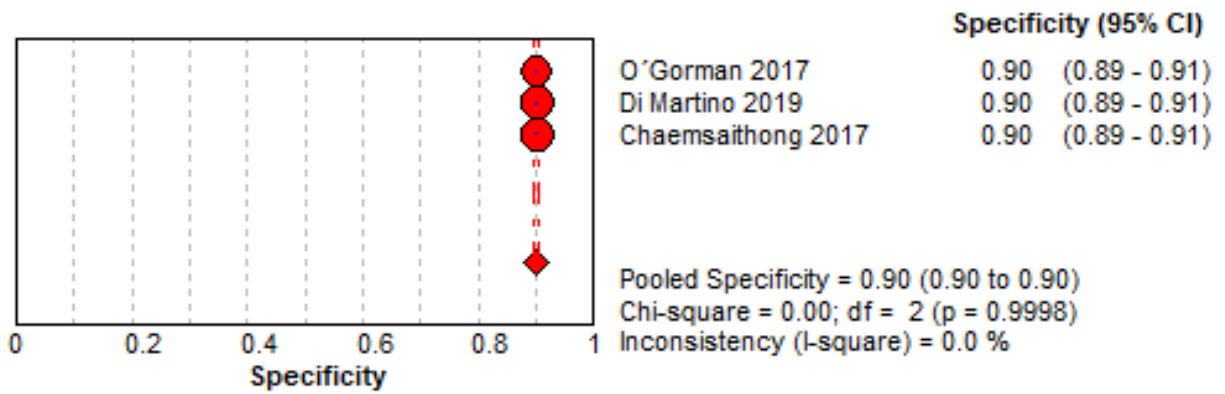
a. Modelo 1: FMF para el riesgo “a priori” de PE pretérmino

En el desarrollo de este análisis se seleccionaron 3 estudios que obtenían información sobre este modelo de la calculadora FMF, con un total de 31,342 gestantes analizadas. El análisis estadístico mostró ausencia de efecto umbral en el plano ROC (no muestra patrón curvilíneo) lo que indica ausencia de heterogeneidad. Este modelo ha encontrado una sensibilidad ponderada del 47% (IC 95% 0,43-0,51),

siendo un valor muy bajo. Así mismo, la inconsistencia encontrada fue del 90.7% lo cual indica una alta heterogeneidad por lo que se usó un modelo de efectos aleatorios. Con respecto a la especificidad ponderada, esta fue muy alta con un valor del 90% (IC 95% 0.89-0.91), se encontró una baja heterogeneidad ya que la inconsistencia fue menor al 25% (Figura N° 4).

Figura 4. Metaanálisis de los valores de Curva ROC, sensibilidad y especificidad del modelo de riesgo a priori.

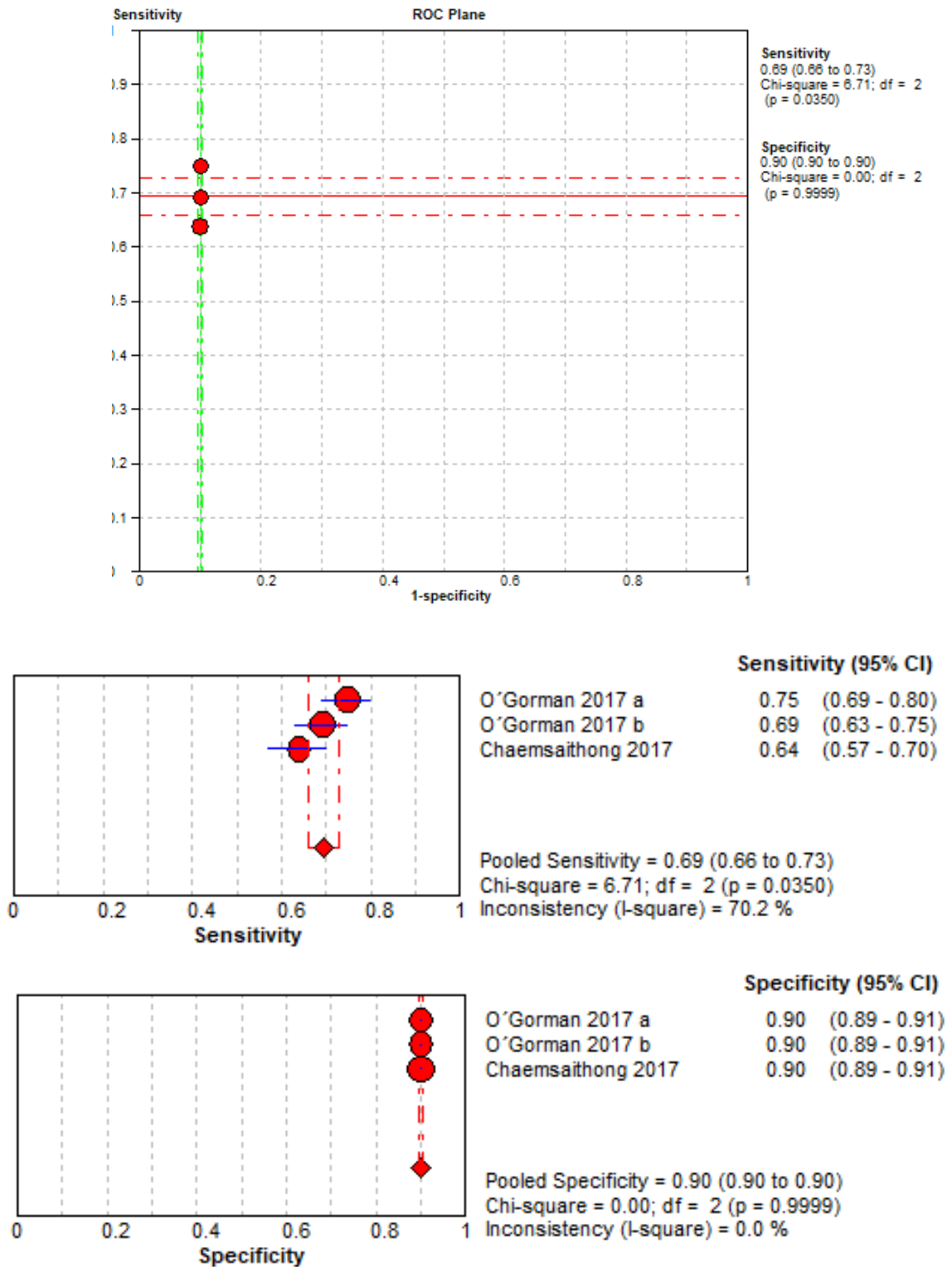




b. Modelo 2: FMF triple test para el riesgo de PE pretérmino

En este metaanálisis se incluyeron 2 estudios, de estos se obtuvieron 19,710 gestantes; pero uno de estos estudios es repetido dos veces ya que la realización del triple test para este autor utilizó el PLGF y PAPP-A, a diferencia de Chaemsaitong que solo utiliza PLGF. El análisis estadístico mostró ausencia de efecto umbral en el plano ROC (no muestra patrón curvilíneo) lo que indica ausencia de heterogeneidad. Este modelo ha encontrado una sensibilidad ponderada del 69% (IC 95% 0,66-0,73). Así mismo, la inconsistencia encontrada fue del 70.2% lo cual indica una heterogeneidad moderada. Con respecto a la especificidad ponderada, esta fue muy alta con un valor del 90% (IC 95% 0.89-0.91), se encontró una baja heterogeneidad ya que la inconsistencia fue menor al 25% (Figura N° 5).

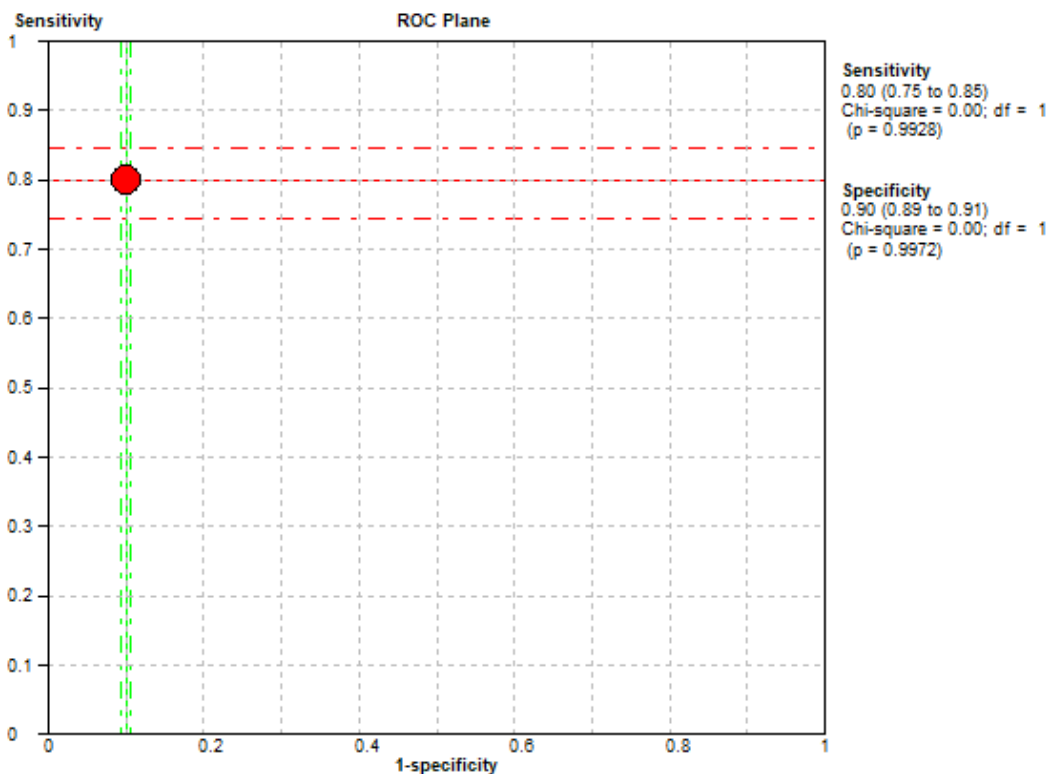
Figura 5. Metaanálisis de los valores de Curva ROC, sensibilidad y especificidad del modelo de triple test.

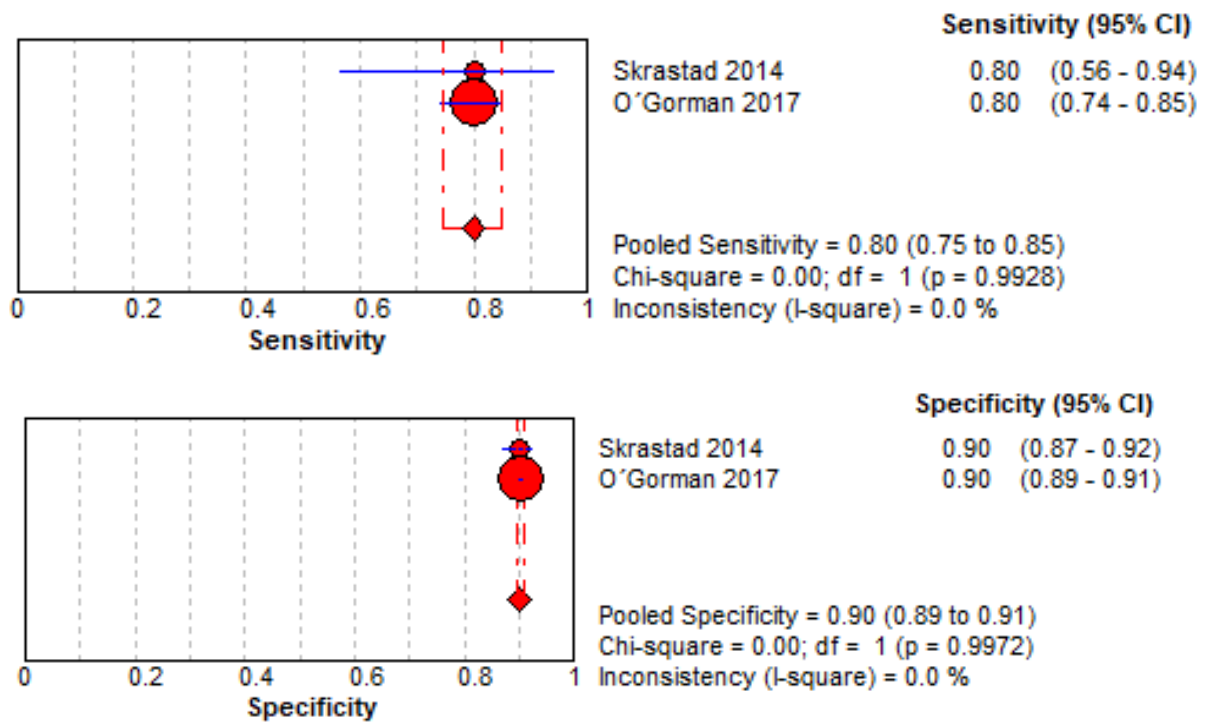


c. Modelo 3: FMF cuádruple test para el riesgo de PE pretérmino

Este metaanálisis incluye dos estudios, con un total de 9,316 gestantes. El análisis estadístico mostró ausencia de efecto umbral en el plano ROC (no muestra patrón curvilíneo) lo que indica ausencia de heterogeneidad. Este modelo ha encontrado una sensibilidad ponderada del 80% (IC 95% 0,75-0,85). Así mismo, la inconsistencia encontrada fue menor al 25% lo cual indica una heterogeneidad baja. Con respecto a la especificidad ponderada fue del 90% (IC 95% 0.89-0.91), se encontró una baja heterogeneidad ya que la inconsistencia fue menor al 25% (Figura N° 6).

Figura 6. Metaanálisis de los valores de Curva ROC, sensibilidad y especificidad del modelo de cuádruple test.

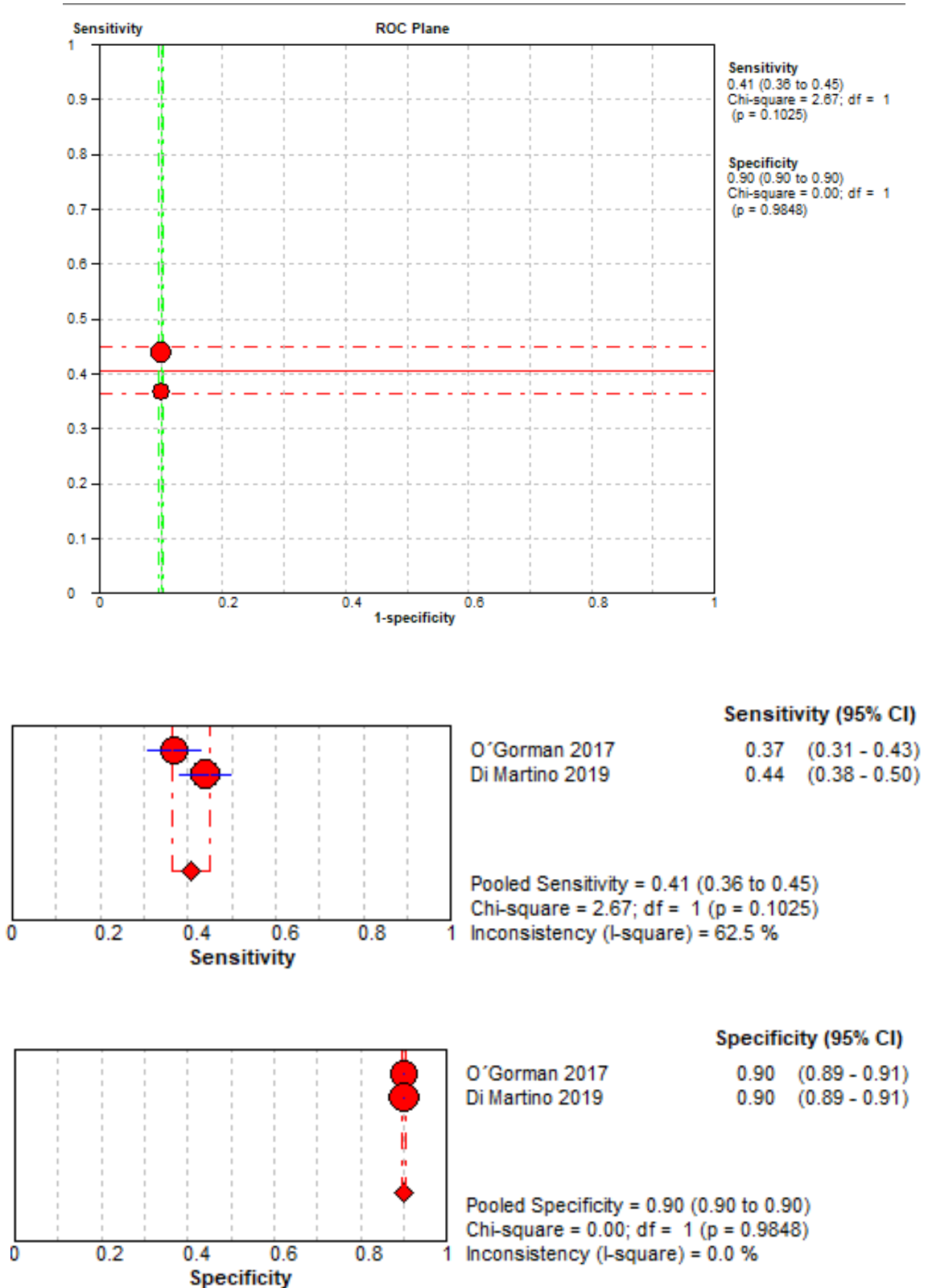




d. Modelo 4: FMF para el riesgo “a priori” de PE a término

Este metaanálisis incluye dos estudios, con un total de 21,059 gestantes. El análisis estadístico mostró ausencia de efecto umbral en el plano ROC (no muestra patrón curvilíneo) lo que indica ausencia de heterogeneidad. Este modelo ha encontrado una sensibilidad ponderada del 41% (IC 95% 0,36-0,45). Así mismo, la inconsistencia encontrada fue menor al 75% lo cual indica una heterogeneidad moderada. Con respecto a la especificidad ponderada fue del 90% (IC 95% 0.89-0.91), se encontró una baja heterogeneidad ya que la inconsistencia fue menor al 25% (Figura N° 7).

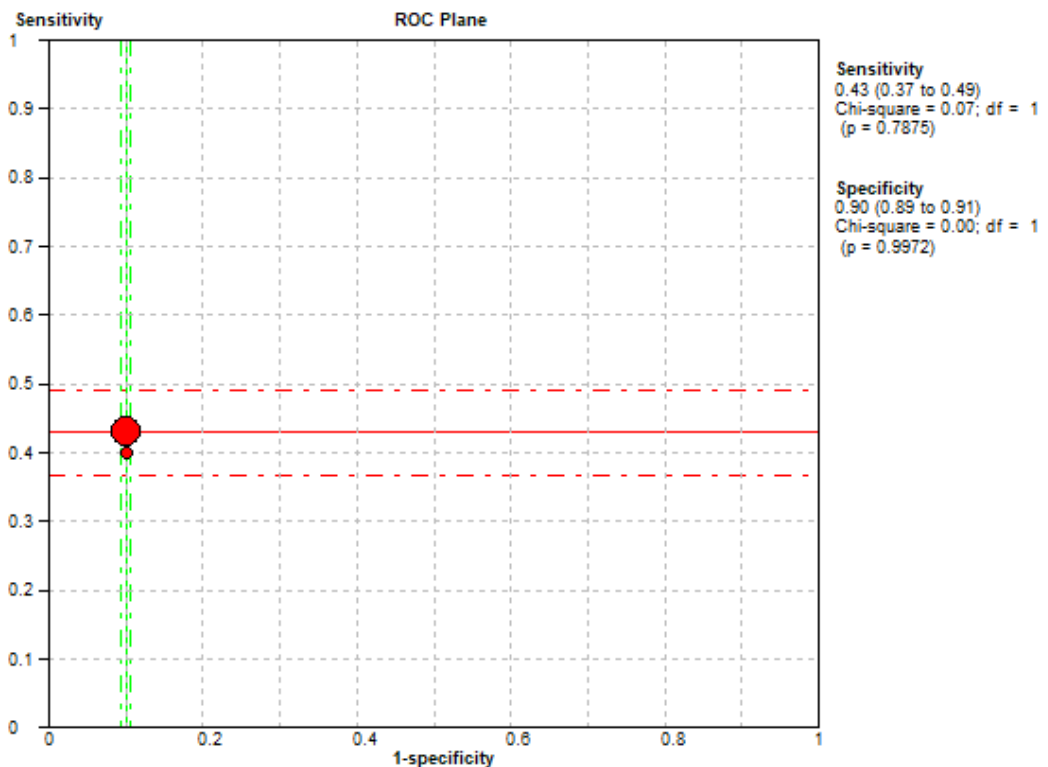
Figura 7. Metaanálisis de los valores de Curva ROC, sensibilidad y especificidad del modelo de riesgo a priori.

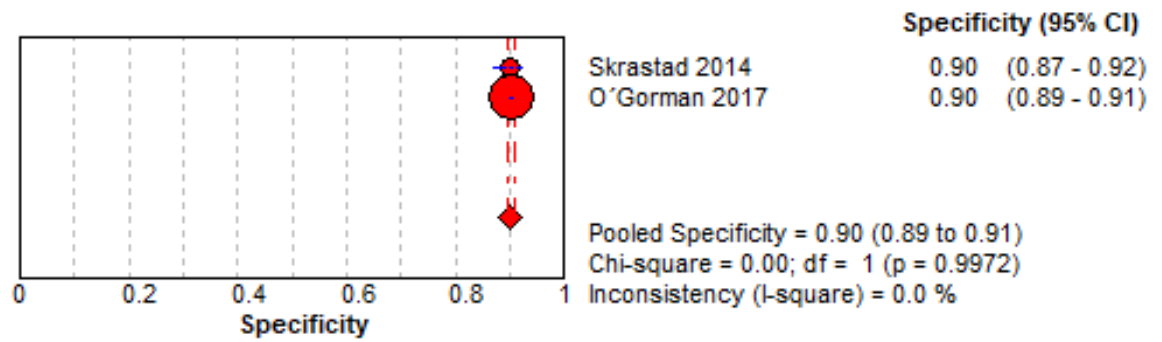
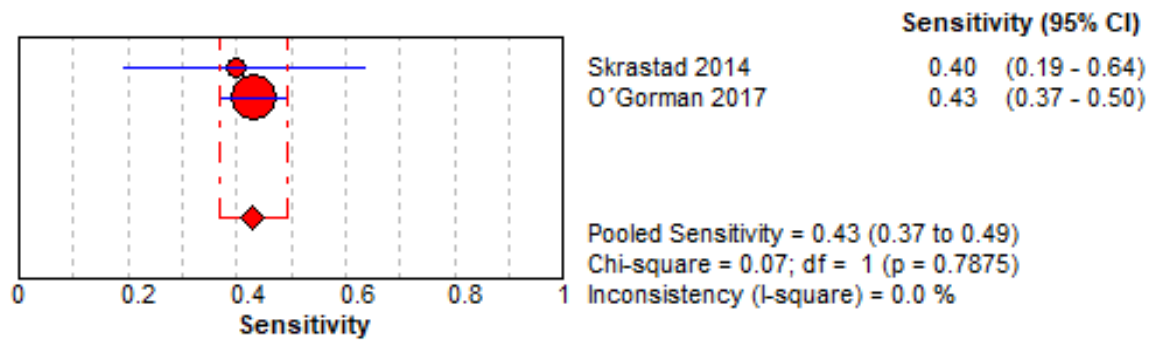


e. Modelo 5: FMF cuádruple test para el riesgo de PE a término

Este metaanálisis incluye dos estudios, con un total de 9,316 gestantes. El análisis estadístico mostró ausencia de efecto umbral en el plano ROC (no muestra patrón curvilíneo) lo que indica ausencia de heterogeneidad. Este modelo ha encontrado una sensibilidad ponderada del 43% (IC 95% 0,37-0,49). Así mismo, la inconsistencia encontrada fue menor al 25% lo cual indica una heterogeneidad baja. Con respecto a la especificidad ponderada fue del 90% (IC 95% 0.89-0.91), se encontró una baja heterogeneidad ya que la inconsistencia fue menor al 25%. (Figura N° 8)

Figura N°8. Metaanálisis de los valores de Curva ROC, sensibilidad y especificidad del modelo de cuádruple test.





IV. DISCUSIÓN

Esta investigación está orientada en una revisión sistemática de estudios primarios tipo pruebas diagnósticas que han sido publicados hasta la fecha, el objetivo de este estudio fue comparar la eficacia del algoritmo FMF frente a otros modelos utilizados en el primer trimestre tanto para PE pretérmino y a término.

El análisis estadístico de este estudio demuestra que usando el modelo FMF “a priori” se obtiene una sensibilidad del 47% y 41% para la PE pretérmino y a término, respectivamente. Lo cual se considera como una prueba con muy baja sensibilidad. Actualmente, dos de los entes más grandes en el tema de PE (ACOG y NICE) recomiendan realizar el cribado de PE solo con las características maternas y obstétricas de la paciente, pero como se puede evidenciar este método no llega ni siquiera a detectar la mitad de los pacientes (30).

Dos de los estudios seleccionados (O’Gorman, 2017; Chaemsaitong, 2019), justamente comparan la eficacia del modelo FMF “a priori” frente a las recomendaciones ACOG y NICE. Los tres modelos utilizados logran una tasa de detección inferior al 50% para PE pretérmino y cuando es usado para la detección de PE a término la sensibilidad baja aún más, llegando a niveles por debajo del 40%. Es por esto que a pesar de las recomendaciones brindadas por ACOG y NICE, algunas entidades como FIGO recomiendan agregar factores biofísicos y bioquímicos a las características maternas (27,31).

Otro estudio seleccionado (Di Martino 2019), también utiliza el modelo FMF “a priori” pero a diferencia de los estudios mencionados en el párrafo anterior, este estudio compara este modelo con el algoritmo BCNatal, el cual es una calculadora online planteado por el centro de Medicina Fetal Barcelona. Se demostró que para la PE pretérmino el FMF “priori risk” tuvo una tasa de detección significativa con una diferencia casi del 10% con respecto a la del BCNatal. Pero para la PE a término no hubo una diferencia significativa entre el FMF y BCNatal obteniendo tasas de detección del 44.1% y 38% respectivamente. Con estos datos se evidencia nuevamente que el desarrollo

de un modelo de cribado únicamente usando características maternas tiene un rendimiento subóptimo (28).

Así mismo, este análisis estadístico ha demostrado que, si a estas características maternas se agregan otros factores como la medición de PAM, PIGF o PAPP-A y la UtA-PI, como recomienda el modelo FMF triple test, la sensibilidad aumenta de 47% a 69% para la PE pretérmino sin afectar a la especificidad de la misma prueba. Dentro de los estudios seleccionados, dos utilizan este modelo de la FMF y lo comparan con las recomendaciones ACOG y NICE. El primer estudio (O’Gorman, 2017) demuestra que el uso del modelo FMF es superior por mucho con una sensibilidad del 75% (O’Gorman, 2017 a) y del 69% (O’Gorman, 2017 b) en comparación con los otros métodos de cribado usados en este estudio, los cuales ni siquiera llegan a un 50% de tasa de detección. Un punto importante de este estudio es que se usa el triple test doble vez, primero cuantificando solamente el PLGF (O’Gorman, 2017 a) y otro usando solo PAPP-A (O’Gorman, 2017 b); de esto podemos inferir que el uso PLGF es mejor predictor que PAPP-A cuando es usado como método de modelo multivariable. Por otro lado, el otro estudio propuesto (Chaemsaitong, 2019) también demostró una mayor tasa de detección por parte de la FMF comparado con los otros métodos de cribado (27,31).

Finalmente, en el análisis estadístico se demostró que el mejor método para la realización de cribado derivado de la calculadora FMF para la detección de PE pretérmino, es el cuádruple test, el cual logra tasas de detección del 80%. Sin embargo, cuando esta es usada en la PE a término, obtiene tasas de detección del 43%. De estos resultados se concluye que la capacidad diagnóstica que tienen los marcadores biofísicos y bioquímicos son inversamente proporcional a la edad gestacional de la paciente, esto quiere decir que mientras más semanas de embarazo tienen menor es la detección que se obtiene mediante el uso de estos marcadores.

Como se puede observar en el caso de O’Gorman y cols. en el cual la sensibilidad aumenta de 37 % (FMF “a priori”) a 43% (FMF cuádruple test) para el cribado de PE a término, lo cual no es estadísticamente significativo.

Por otro lado, el otro estudio incluido (Skrastad, 2014), comparó este modelo con el algoritmo PREDICTOR. Se obtuvo que, si bien es cierto que la FMF tiene una buena sensibilidad para PE pretérmino con un 80% de detección, la detección de PE a término es muy por debajo del 50% y esta al ser comparada con otro modelo como el PREDICTOR, tampoco es muy eficaz, ya que ambos modelos llegan a tasas de detección del 40% (32).

Resultados similares a este estudio fueron reportados por Martínez y cols. (España, 2022) en una revisión de 196 artículos que evaluaron la eficacia del algoritmo FMF para el cribado de PE pretérmino. En el cual, el modelo FMF “a priori” obtuvo una sensibilidad de 43%, el FMF “triple test” una sensibilidad del 70% y el FMF “cuádruple test” una tasa de detección del 74%; todos usando una tasa de falsos positivos del 10%. Con estos resultados concluyen que el uso del algoritmo FMF, sobre todo si se combina con marcadores biofísicos y bioquímicos presenta buen rendimiento diagnóstico para la PE pretérmino (33).

Como ya se había mencionado, un quinto estudio (Lakovshek, 2018) fue tomado en cuenta ya que respondía a la pregunta de esta investigación, pero no fue considerado para el análisis estadístico ya que usaba una prueba de referencia distinta al de los otros estudios. Así mismo los resultados de este estudio a diferencia de los otros se encuentran en coeficiente Cohen’s Kappa, el cual sirve para evaluar la concordancia entre dos pruebas. Se concluye que en este estudio al evaluar el algoritmo FMF vs PERK y FMF vs VP se obtuvo una concordancia moderada ($k=0.5$) y sustancial ($k=0.72$), respectivamente. Lo que se interpreta como que ambas pruebas rinden igual con una diferencia de detección de cada algoritmo sin importancia estadística. Por lo tanto, con este estudio se obtendría que el algoritmo FMF no es más eficaz que los algoritmos VP y PERK para el cribado de preeclampsia en esta población (34).

Algunas de las limitaciones encontradas en este estudio son producidas por la heterogeneidad significativa y moderada obtenida en algunos de los modelos empleados. Se presume que esta heterogeneidad podría ser causada por las características demográficas distintas entre los estudios. Otra limitación encontrada es que los estudios presentaban un IC 95% muy

amplios, producido por la baja prevalencia que se tuvo en las poblaciones estudiadas, lo cual afecta a la precisión de los resultados. Finalmente, a pesar de haber realizado una exhaustiva búsqueda en la literatura, se tuvo un número pequeño de artículos, se presume que esto pudo haber sido causado por la existencia de estudios no indexados en las bases de datos seleccionadas lo cual pudo haber llevado a la omisión de algún estudio relevante.

Por ende, los hallazgos encontrados en este estudio deben ser interpretados con cautela dentro de las limitaciones mencionadas. Así mismo, se sugiere que se realicen más estudios sobre el tema siendo la PE una de las principales causas de morbilidad materna y fetal en nuestra realidad.

V. CONCLUSIONES

- a) El algoritmo planteado por la FMF para el cribado de PE pretérmino durante el primer trimestre demostró ser más eficaz presentando buen rendimiento diagnóstico en comparación con otros modelos.
- b) El algoritmo planteado por la FMF para el cribado de PE a término durante el primer trimestre presenta rendimiento diagnóstico igual o mínimamente significativo en comparación con otros modelos.
- c) La combinación de marcadores bioquímicos y biofísicos con las características maternas, aumenta la capacidad discriminativa del algoritmo planteado por la FMF en la PE pretérmino.
- d) El uso del algoritmo planteado por la FMF ha demostrado ser superior a los modelos propuestos por ACOG y NICE; sin embargo, la diferencia estadística para las tasas de detección entre este algoritmo y otros algoritmos no son muy significativas sobre todo si son usados para el cribado de PE a término.

VI. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar más estudios de este tipo ya que ayudan a sintetizar información y tomar decisiones a partir de esto con el fin de mejorar el manejo de esta patología en la práctica clínica.

Así mismo, se espera que este tipo de revisiones promuevan la realización de estudios sobre la validación externa de esta prueba en nuestro país, ya que se han realizado estudios de este calibre en países sudamericanos obteniendo buenos resultados. Esto implicaría un cambio en la prevención de preeclampsia con una disminución de la morbilidad materna y fetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.
2. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *The Lancet.* marzo de 2016;387(10022):999-1011.
3. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 2022;226(2):S1071-S1097.e2.
4. Epidemiology of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Chesleys Hypertens Disord Pregnancy.* 1 de enero de 2022;21-43.
5. Heitkamp A, Meulenbroek A, van Roosmalen J, Gebhardt S, Vollmer L, de Vries JI, et al. Mortalidad materna: Morbilidad extrema en países de ingresos medios, una revisión sistemática. *Bull World Health Organ.* 1 de octubre de 2021;99(10):693-707F.
6. Boletín epidemiológico del Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima-Perú. 2021.
7. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 2017;216(2):110-120.e6.
8. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, Giguère Y, Vainio M, Bakhti A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-6.
9. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-5.
10. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 19 de abril de 2016;i1753.
11. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* septiembre de 2015;126(3):e25-7.
12. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* noviembre de 2013;122(5):1122-31.

13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy [Internet]. London: RCOG Press; 2010 [citado 17 de julio de 2022]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62652/>
14. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 2022;226(2S):S1071-S1097.e2.
15. Cnossen JS, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):758-65.
16. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* mayo de 2019;145(S1):1-33.
17. Cordisco A, Periti E, Antoniolli N, Lozza V, Conticini S, Vannucci G, et al. Clinical implementation of pre-eclampsia screening in the first trimester of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* agosto de 2021;25:34-8.
18. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* diciembre de 2017;31(12):782-6.
19. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 4 de mayo de 2019;393(10183):1807-18.
20. Kalousová M, Muravská A, Zima T. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and preeclampsia. *Adv Clin Chem.* 2014;63:169-209.
21. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 de julio de 2011;157(1):48-52.
22. Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJI, Visser GHA. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia. *PLOS ONE.* 22 de mayo de 2013;8(5):e63546.
23. Poon LCY, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaidis KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(1):93-107.

24. O’Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks’ gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. mayo de 2016;47(5):565-72.
25. Kongwattanakul K, Chaiyarach S, Hayakangchat S, Thepsuthammarat K. The Transverse versus the Sagittal Approach in First-Trimester Uterine Artery Doppler Measurement. *Int J Womens Health*. 2019;11:629-35.
26. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de julio de 2020;223(1):12-23.e7.
27. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. junio de 2017;49(6):756-60.
28. Di Martino D, Masturzo B, Paracchini S, Bracco B, Cavoretto P, Prefumo F, et al. Comparison of two “a priori” risk assessment algorithms for preeclampsia in Italy: a prospective multicenter study. *Arch Gynecol Obstet*. junio de 2019;299(6):1587-96.
29. Lobo GAR, Nowak PM, Panigassi AP, Lima AIF, Araujo Júnior E, Nardoza LMM, et al. Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 17 de enero de 2019;32(2):286-92.
30. Párraga ZAM, Medranda KAR, Alava KIM, Salazar JGM. Evaluación del riesgo de preeclampsia. *Últimos avances. RECIAMUC*. 16 de mayo de 2022;6(2):143-51.
31. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Tokunaka M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obstet Gynecol*. diciembre de 2019;221(6):650.e1-650.e16.
32. Skråstad R, Hov G, Blaas HG, Romundstad P, Salvesen K. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. diciembre de 2015;122(13):1781-8.

33. Validez diagnóstica del algoritmo de The Fetal Medicine Foundation para el cribado de preeclampsia pretérmino durante el primer trimestre de embarazo. Revisión sistemática y metaanálisis [Internet]. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). [citado 18 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.aetsa.org/publicacion/validez-diagnostica-del-algoritmo-de-the-fetal-medicine-foundation-para-el-cribado-de-preeclampsia-pretermino-durante-el-primer-trimestre-de-embarazo-revision-sistemica-y-metaanalisis/>
34. Lakovschek IC, Ulrich D, Jauk S, Csapo B, Kolovetsiou-Kreiner V, Mayer-Pickel K, et al. Risk assessment for preterm preeclampsia in first trimester: Comparison of three calculation algorithms. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. diciembre de 2018;231:241-7.

Anexos:

**ANEXO A: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA EN BASES DE DATOS
DE LITERATURA MÉDICA**

BASE	ESTRATEGIA	RESULTADO
PUBMED	("fetal medicine foundation algorithm") AND ("Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemia")	9
SCOPUS	1.TITLE-ABS-KEY ("fetal medicine foundation algorithm") 2.TITLE-ABS-KEY ("Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemia") 3.#1 AND #2	43
EMBASE	('fetal medicine foundation algorithm') AND (Pre-Eclampsia/exp OR 'Pre Eclampsia' OR Preeclampsia OR 'Pregnancy Toxemia')	13
COCHRANE LYBRARY	1.("fetal medicine foundation algorithm") 2.([mh Pre-Eclampsia] OR "Pre Eclampsia" OR Preeclampsia OR "Pregnancy Toxemia") 3.#1 AND #2	0
WEB OF SCIENCE	(ALL=("fetal medicine foundation algorithm") AND (ALL=Pre-Eclampsia OR "Pre Eclampsia" OR Preeclampsia OR "Pregnancy Toxemia"))	11
OVID	("fetal medicine foundation algorithm") AND (exp Pre-Eclampsia/ OR "Pre Eclampsia" OR Preeclampsia OR "Pregnancy Toxemia")	9
GOOGLE SCHOLAR	Fetal medicine foundation algorithm, Pre-Eclampsia, Pre Eclampsia, Preeclampsia, Pregnancy Toxemia	185

ANEXO B: EXTRACCION DE DATOS

OUTCOME: FMF a priori PE PRETERMINO vs otros modelos

	TP	FP	FN	TN	FMF PRIORI RISK (10% FPR)		ACOG	NICE	BCNatal
					Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)
O'Gorman 2017	97	854	142	7682	0,41 (0,28 – 0,54)	0,90 (0,89 – 0,91)	5 (2-14) (0.2% FPR)	39 (27-53) (10.2% FPR)	-----
Di Martino 2019	161	1135	117	10219	0,58 (0,46 – 0,70)	0,90 (0,89 – 0,91)	-----	-----	41.8 (29.6 - 54.5) (10% FPR)
Chaemsaitong 2019	90	1071	134	9640	0,40 (0,28 – 0,52)	0,90 (0,89 – 0,91)	54.64 (43.5-65.9)(20.4% FPR)	26.31 (16.3-36.3)(5.46% FPR)	-----

OUTCOME: FMF triple test PE PRETERMINO vs otros modelos

	TP	FP	FN	TN	FMF TRIPLE TEST (10% FPR)		ACOG	NICE
					Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)
O'Gorman 2017 a	179	854	60	7682	0,75 (0,62 – 0,85)	0,90 (0,89 – 0,91)	5 (2-14) (0.2% FPR)	39 (27-53) (10.2% FPR)
O'Gorman 2017 b	165	854	74	7682	0,69 (0,56 – 0,81)	0,90 (0,89 – 0,91)	5 (2-14) (0.2% FPR)	39 (27-53) (10.2% FPR)
Chaemsaitong 2019	143	1071	81	9640	0,64 (0,52 – 0,75)	0,90 (0,89 – 0,91)	54.64 (43.5-65.9)(20.4% FPR)	26.31 (16.3-36.3)(5.46% FPR)

OUTCOME: FMF Cuádruple test PE PRETERMINO vs otros modelos

	TP	FP	FN	TN	FMF CUADRUPLE TEST (10% FPR)		ACOG	NICE	PREDICTOR
					Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)
Skrastad 2014	16	52	4	468	0,80 (0,28 – 0,99)	0,90 (0,87 – 0,92)	-----	-----	30 (11.9-54.3) (10% FPR)
O'Gorman 2017	191	854	48	7682	0,80 (0,67 – 0,89)	0,90 (0,89 – 0,91)	5 (2-14) (0.2% FPR)	39 (27-53) (10.2% FPR)	-----

OUTCOME: FMF a priori PE A TERMINO vs otros modelos

	TP	FP	FN	TN	FMF PRIORI RISK (10% FPR)		ACOG	NICE	BCNatal
					Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)
O´Gorman 2017	88	854	151	7682	0,37 (0,30 – 0,45)	0,90 (0,89 – 0,91)	2 (0.3-5) (0.2% FPR)	34 (27-41) (10.2% FPR)	-----
Di Martino 2019	122	1135	156	10219	0,44 (0,37 – 0,51)	0,90 (0,89 – 0,91)	-----	-----	38 (31.3 - 44.8) (10% FPR)

OUTCOME: FMF Cuádruple test PE A TERMINO vs otros modelos

	TP	FP	FN	TN	FMF CUADRUPLE TEST (10% FPR)		ACOG	NICE	PREDICTOR
					Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)	Sensibilidad (IC 95%) (FPR)
Skrastad 2014	16	52	4	468	0,80 (0,28 – 0,99)	0,90 (0,87 – 0,92)	-----	-----	30 (11.9- 54.3) (10% FPR)
O´Gorman 2017	191	854	48	7682	0,80 (0,67 – 0,89)	0,90 (0,89 – 0,91)	2 (0.3-5) (0.2% FPR)	34 (27-41) (10.2% FPR)	-----