



<https://doi.org/10.24245/gom.v89i10.5807>

Validación de la calculadora de la Fundación de Medicina Fetal para tamiz de preeclampsia adaptada a población mexicana

Validation of the Fetal Medicine Foundation calculator for pre-eclampsia screening test adapted to a Mexican population.

Héctor Oviedo-Cruz,¹ Erika Ruth Carrasco-Blancas,¹ Yamile Luisa Valenzuela-Muhech,² Alfredo Javier Cervantes-Ricaud,² Marco Antonio Cortes-Martínez³

Resumen

OBJETIVO: Validar el rendimiento de la calculadora de la Fundación de Medicina Fetal 4.0 adaptada a población mexicana.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte efectuado en embarazos con feto único, según el modelo de riesgos en competencia para preeclampsia en un centro de medicina fetal de la Ciudad de México. El riesgo *a priori* se calculó de acuerdo con la historia clínica. La presión arterial media, el índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina y la proteína plasmática A asociada al embarazo se midieron a las 11 a 14 semanas de gestación con metodología estandarizada. El valor de cada marcador se transformó en múltiplos de la mediana adaptados a la población local. Se aplicaron la distribución normal multivariante y el teorema de Bayes para obtener las probabilidades posprueba individuales, que se utilizaron como clasificadores para el área bajo la curva de característica receptor-operador.

RESULTADOS: La incidencia de preeclampsia fue del 5.0% (54/1078). El área bajo la curva de característica receptor-operador fue de 0.784 (0.712; 0.856) para preeclampsia a menos de 37 semanas y de 0.807 (0.762; 0.852) para preeclampsia global.

CONCLUSIONES: La calculadora FMF 4.0 adaptada a población mexicana resultó válida. Si bien tuvo menor rendimiento al esperado para preeclampsia a menos de 37 semanas, el rendimiento para preeclampsia global fue satisfactorio. Se justifica desarrollar la calculadora local.

PALABRAS CLAVE: Fundación de Medicina Fetal; Proteína plasmática A asociada al embarazo; arteria uterina; preeclampsia; distribución normal; estudios de cohorte; incidencia; presión arterial; perinatología; México.

Abstract

OBJECTIVE: To validate the performance of the Fetal Medicine Foundation 4.0 calculator adapted to the Mexican population.

MATERIALS AND METHODS: Cohort study performed in singleton pregnancies, according to the competing risk model for preeclampsia in a fetal medicine center in Mexico City. The *a priori* risk was calculated according to the clinical history. Mean arterial pressure, mean uterine artery pulsatility index and pregnancy-associated plasma protein A were measured at 11 to 14 weeks of gestation with standardized methodology. The value of each marker was transformed into multiples of the median adapted to the local population. Multivariate normal distribution and Bayes' theorem were applied to obtain individual posttest probabilities, which were used as classifiers for the area under the receiver-operator characteristic curve.

¹ Departamento de Medicina Fetal.

² Departamento de Ginecología y Obstetricia.

³ Departamento de Bioquímica y Calidad.

Centro Médico para Atención Fetal Especializada y Laboratorio CEMAFE, Hospital Sociedad de Beneficencia Española (Hospital Español), Ciudad de México.

Recibido: junio 2021

Aceptado: agosto 2021

Correspondencia

Héctor Oviedo Cruz
hector.oviedo@antesdelparto.com

Este artículo debe citarse como:

Oviedo-Cruz H, Carrasco-Blancas ER, Valenzuela-Muhech YL, Cervantes-Ricaud AJ, Cortes-Martínez MA. Validación de la calculadora de la Fundación de Medicina Fetal para tamiz de preeclampsia adaptada a población mexicana. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (10): 779-789.

RESULTS: The incidence of preeclampsia was 5.0% (54/1078). The area under the receiver-operator characteristic curve was 0.784 (0.712; 0.856) for preeclampsia at less than 37 weeks and 0.807 (0.762; 0.852) for global preeclampsia.

CONCLUSIONS: The FMF 4.0 calculator adapted to Mexican population proved valid. Although it had lower performance than expected for preeclampsia at less than 37 weeks, the performance for global preeclampsia was satisfactory. The development of the local calculator is justified.

KEYWORDS: Fetal Medicine Foundation; Pregnancy-Associated Plasma Protein A; Uterine artery; Pre-Eclampsia; Normal distribution; Cohort studies; Incidence; Arterial pressure; Perinatology; Mexico.

ANTECEDENTES

La preeclampsia afecta del 2 al 8% de los embarazos en el mundo y es causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.¹ En México es causa de muerte materna a pesar del control prenatal regular.² Las dosis bajas de aspirina iniciadas a las 16 semanas de gestación, o antes, son una profilaxis eficaz en embarazos de alto riesgo.³ Debido a que el alcance por historia clínica es bajo⁴ se desarrollaron pruebas de múltiples marcadores^{5,6,7} con mejor rendimiento que las guías clínicas.⁸ La efectividad de la prescripción de aspirina profiláctica, con base en un tamiz temprano de preeclampsia, se reconoció recientemente⁹ y fue adoptada por la Federación Internacional de Ginecoobstetricia (FIGO).¹⁰

El rendimiento de estas pruebas ha resultado subóptimo en poblaciones diferentes de las que originaron el modelo,¹¹ excepto cuando los marcadores se adaptan a la población diana.¹²

Uno de estos algoritmos, ampliamente distribuido por su gratuidad, es el de la Fundación de Medicina Fetal de Londres, Reino Unido.^{5,6,13} Su versión más reciente: FMF 4.0 (2018)¹⁴ se liberó en marzo 2019 y cuenta con al menos 299 usua-

rios registrados en México (<https://fetalmedicine.org/lists/map/certified/Ut>); sin embargo, no se incluyó población mexicana en su creación ni se ha publicado la validación adecuada. El reporte de Acosta-Alfaro L y su grupo¹⁵ no se basó en este modelo, no indica si se adaptó a la población diana y su conclusión contiene un error tipo II, por una muestra insuficiente.

El objetivo de este estudio fue: validar el rendimiento de la calculadora de la Fundación de Medicina Fetal 4.0 adaptada a población mexicana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional y prospectivo efectuado en una cohorte previamente descrita en sus orígenes¹⁶ para estudios perinatales en un Centro y Laboratorio de Medicina Fetal de la Ciudad de México. El reclutamiento de la cohorte se amplió de enero de 2012 a diciembre 2019.

Criterios de inclusión: embarazos con feto único, con vitalidad y longitud corona-cauda entre 45 y 84 mm (11⁺¹ a 14⁺¹ semanas de gestación), con datos completos para el estudio y que se haya registrado el nacimiento de recién nacido sano,



vivo o muerto, con 24 semanas de gestación o más. *Criterios de exclusión:* embarazos con defectos cromosómicos, no cromosómicos y los que finalizaron el embarazo antes de las 24 semanas.

La historia clínica se obtuvo por cuestionario autoadministrado, verificado por interrogatorio y codificado operativamente conforme a los lineamientos de la Fundación de Medicina Fetal.¹⁷ El peso y estatura de las madres se obtuvieron con una báscula y estadímetro clínicos convencionales, analógicos y calibrados.

Las semanas de gestación se establecieron por longitud corona-cauda por ecografía, conforme al método de Robinson corregido por Loughna P y su grupo.¹⁸

La presión arterial se midió de acuerdo con el método estandarizado por la Fundación de Medicina Fetal,¹⁹ adoptado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO),¹⁰ congruente con las recomendaciones internacionales actuales.²⁰ Requirió el uso forzoso del brazalete mediano único (22 a 23 cm) proporcionado con cada dispositivo para todas las embarazadas; los de otros calibres no están disponibles en el mercado local y se asumió la corrección del sesgo braquial²¹ al incluir el peso de la madre en el modelo adaptado.²²

Los dispositivos electrónicos automáticos fueron de la marca Omron® (Japón), modelo HEM-7121 que cumple con el requisito 510(k) de la FDA y se calibraron periódicamente durante el estudio. El personal encargado de las mediciones se capacitó y supervisó constantemente. La presión arterial media se obtuvo del promedio de las últimas dos lecturas estables en ambos brazos, de acuerdo con el método estandarizado original.¹⁹

Para la medición del índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas se utilizaron ecógrafos

marca Voluson (GE Healthcare Technologies®) modelos E10, E6, S8, 730 Expert, Logiq P5 y Logiq 3 Expert. Todos con transductores transabdominales y transvaginales multifrecuencia, con mantenimiento preventivo constante. Los exámenes los practicaron dos operadores certificados y auditados periódicamente (fetalmedicine.org) siguiendo la metodología estandarizada.²³

La medición de la proteína plasmática A asociada al embarazo se efectuó en analizadores automatizados, calibrados y controlados, basados en inmunoensayos ultrasensibles y aprobados por la Fundación de Medicina Fetal, a saber: BRAHMS Kryptor compact PLUS (ThermoFisher®) por emisión amplificada de criptato resuelta en tiempo; Cobas e411 (Roche®) por electroquimioluminiscencia; y DELFIAXpress (PerkinElmer®) emisión amplificada de europio resuelta en tiempo.

Las muestras fueron de suero extraído de la sangre venosa periférica (braquial), procurando la estabilidad del analito²⁴ y la validez temporal.²⁵

El desenlace de cada embarazo se obtuvo del acta de nacimiento, defunción, de alumbramiento, del expediente clínico o por anamnesis de la paciente al regresar al centro por nuevo embarazo. El diagnóstico clínico de preeclampsia se corroboró a partir de los registros médicos disponibles, con base en los criterios de la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).²⁶ El personal encargado de recolectar los desenlaces de los embarazos estuvo cegado a los datos registrados a las 11 a 14 semanas de gestación. El desenlace preeclampsia se categorizó presente o ausente al momento del parto, en consideración al concepto de riesgos en competencia,²⁷ por lo que la categoría preeclampsia ausente puede o no incluir otros desenlaces perinatales adversos pero que no fueron el objetivo de este estudio.

Calculadora FMF

Debido a que el módulo Astraia® (Alemania) solo admite personalización para proteína plasmática A asociada al embarazo, fue necesario codificar el algoritmo FMF 4.0¹⁴ en una hoja de Excel® para el propósito. La plantilla y el código de programación son propiedad del Centro y Laboratorio de Medicina Fetal e incluye los siguientes cálculos sobre la base de datos:

1. El riesgo *a priori* se estableció por historia clínica.¹⁷
2. Los valores de cada marcador se estandarizaron en múltiplos de la mediana (MoM) de acuerdo con las medianas específicas de la población. Estos valores de referencia se publicaron para la presión arterial media²² y para proteína plasmática A asociada al embarazo.^{25, 28} Los valores de referencia para el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas son propiedad del Centro y Laboratorio de Medicina Fetal, en espera de próxima publicación.
3. Los valores de los múltiplos de la mediana esperados en embarazos afectados con el desenlace de interés se calcularon con la configuración centrada a menos de 37 semanas de parto con preeclampsia (v. líneas de regresión).¹³
4. Se calculó la función de densidad de probabilidad normal multivariante de los tres marcadores en cada sujeto de estudio, con base en los \log_{10} (múltiplos de la mediana) esperados por desenlace y las matrices de covarianza para cada desenlace (v. configuración del algoritmo).¹³
5. El cociente de probabilidad para cada sujeto de estudio se calculó a partir de las propias densidades de probabilidad de afectado y no afectado, para aplicarse al

riesgo *a priori* y así obtener la probabilidad bayesiana posprueba.

Una explicación más detallada del modelo en el que se basa este algoritmo puede encontrarse en el documento recientemente publicado por sus desarrolladores.²⁹

Análisis estadístico

Se evaluó el rendimiento de la calculadora como modelo predictivo,³⁰ siguiendo la configuración recomendada por los desarrolladores:¹⁴ se centraron los cálculos para preeclampsia antes de las 37 semanas y se utilizó la probabilidad bayesiana obtenida posprueba como clasificador para discriminar el desenlace preeclampsia al parto menor a 37 semanas como preeclampsia global. El estadístico principal de este estudio fue el área bajo la curva de característica receptor-operador³⁰ con una hipótesis nula centrada en un rendimiento de 0.500, equivalente a un rendimiento nulo para la calculadora.

A manera de exploración se describe la distribución de los múltiplos de la mediana sin el desenlace preeclampsia y se inspeccionan las líneas de regresión de múltiplos de la mediana en afectados por semanas de gestación al parto por preeclampsia, comparándolas con el modelo hipotético^{13,14} mediante la *t* de Student para coeficientes³¹.

Se exploró la representatividad de las probabilidades posprueba del modelo por inspección de su curva de calibración.³²

Se probaron los supuestos de normalidad, linealidad y homocedasticidad para decidir aplicar estadísticos paramétricos, no paramétricos o transformar las variables para análisis.

El nivel de significación fue $\alpha = 0.05$ para las pruebas estadísticas del valor *p*.



El tamaño de la muestra se basó en una frecuencia del 5.4% para preeclampsia en la Ciudad de México³³ y una sensibilidad del 49.43% para la misma prueba adaptada a otra población.¹² Así, para un error marginal máximo (EMM) del 15% se calculó³⁴ un mínimo de 43 sujetos con preeclampsia, una muestra total de 790 sujetos consecutivos de la cohorte. Se prefirió el cálculo de muestra con base en la tasa de detección y no sobre el AUC-ROC, porque ésta requiere una cantidad menor^{12,34} (267 observaciones consecutivas con 14 sujetos con preeclampsia).

La base de datos se creó con los programas Astraia® (Alemania) y Excel® y es propiedad del Centro y Laboratorio de Medicina Fetal. El análisis estadístico se llevó a cabo en el programa Excel® con licencia vigente, los códigos de programación son propiedad del Centro y Laboratorio de Medicina Fetal.

El ensayo fue aprobado por los comités Científico y de Bioética de la sede, apegándose a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos y todos los sujetos dieron su consentimiento para participar en la cohorte.

RESULTADOS

La incidencia de preeclampsia en esta cohorte fue de 54 casos en 1078 embarazadas (5.0%. IC95%: 3.8-6.2). Se contaron 147 (13.6%) nacimientos antes de las 37 semanas; fueron 29 de 54 (53.7%) por preeclampsia y 118 de 1024 (11.5%) sin preeclampsia ($p < 0.001$, exacta de Fisher). La incidencia de preeclampsia entre los nacimientos prematuros fue de 29 de 147 (19.7%. IC95%: 13.9-25.6). Las características maternas al ingreso a la cohorte, por grupo de desenlace, se especifican en el **Cuadro 1**.

La exploración de la distribución de los marcadores en el grupo de parto sin preeclampsia

se expone en la **Figura 1**. Los valores centrales fueron: presión arterial media = 0.988 MoM, IPm = 1.040 MoM, y proteína plasmática A asociada al embarazo = 0.982 MoM.

La distribución de los múltiplos de la mediana por semanas de gestación al parto por preeclampsia se encuentra en la **Figura 2** con las líneas de regresión hipotéticas y las propias de la cohorte. La línea local de la presión arterial media no resultó significativamente diferente de la hipotética (pendiente $p = 0.484$ e intersección $p = 0.788$). La línea local del índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas solo tuvo diferencia estadísticamente significativa con la hipotética en su pendiente ($p = 0.046$), pero no en su intersección ($p = 0.545$). La línea local de proteína plasmática A asociada al embarazo resultó significativamente diferente en pendiente e intersección ($p < 0.001$).

El AUC-ROC fue de 0.784 (0.712; 0.856) para preeclampsia antes de las 37 semanas y de 0.807 (0.762; 0.852) para preeclampsia global; ambas se grafican en la **Figura 3**. A una tasa fija del 10% de falsos positivos, la detección global de preeclampsia fue de 48.1% (36.0; 60.3) con un punto de corte de 1 en 63. Para preeclampsia antes de las 37 semanas, a una tasa fija del 10% de falsos positivos, la detección fue de 38.9% (24.4%; 53.4%) con un punto de corte de 1 en 40.

La línea de calibración se explora en la **Figura 4**.

DISCUSIÓN

El rendimiento de la calculadora FMF 4.0 ajustada a la población local resultó estadísticamente significativo porque los intervalos de confianza de las áreas bajo la curva no incluyen el valor 0.500 rechazándose la hipótesis nula. A diferencia de Acosta-Alfaro y su grupo,¹⁵ se concluye que el algoritmo es útil y que el poder del efecto pudo comprobarse debido a un tamaño de muestra debidamente calculado.

Cuadro 1. Características de las madres al ingreso a la cohorte por grupo de desenlace (n = 1078)

Variables	Sin preeclampsia n = 1024	Preeclampsia n = 54	valor p
Edad de la madre (años) ^a	33.0 (30.3; 35.8)	34.3 (31.7; 37.9)	0.028*
Peso de la madre (kg) ^a	61.5 (55.5; 68.5)	63.6 (58.1; 71.8)	0.062
Talla de la madre (cm) ^a	160.3 (156.0; 164.5)	161 (159.0; 164.5)	0.183
Índice de masa corporal ^a	23.9 (21.8; 26.7)	24.1 (23.0; 37.9)	0.110
Semanas de embarazo ^a	12.7 (12.3; 13.3)	12.7 (12.0; 13.1)	0.119
Etnia ^b			0.746
Caucásico/hispano	875 (85.4)	47 (87)	
Afrocaribeño	3 (0.3)	-	
Surasiático	4 (0.4)	-	
Este asiático	27 (2.6)	-	
Otro, mixto	115 (11.2)	7 (13.0)	
Concepción ^b			< 0.001*
Espontánea	931 (90.9)	42 (77.8)	
Fertilización in vitro	55 (5.4)	11 (20.4)	
Inductores de la ovulación	38 (3.7)	1 (1.9)	
Hábito de fumar ^b			0.904
Fumadora	19 (1.9)	1 (1.9)	
Dejó de fumar	115 (11.2)	5 (9.3)	
No fuma	890 (86.9)	48 (88.9)	
Paridad ^b			< 0.001*
Nulípara	712 (69.5)	44 (81.5)	
Paridad sin preeclampsia	298 (29.1)	2 (3.7)	
Paridad con preeclampsia previa	14 (1.4)	8 (14.8)	
Historia médica ^{b, c}			0.003*
Hipertensión crónica	7 (0.7)	3 (5.6)	
Lupus eritematoso sistémico	1 (0.1)	-	
Síndrome antifosfolípido	7 (0.7)	-	
Antecedente familiar de preeclampsia ^b	14 (1.4)	5 (9.3)	< 0.001*

Las comparaciones entre los grupos de desenlace se realizaron mediante la prueba chi cuadrado o exacta de Fisher para variables categóricas y la U de Mann-Whitney para variables continuas. ^a: mediana (IQ). ^b: n (%). ^c: no hubo embarazadas con diabetes mellitus en ninguno de los grupos de desenlace. *: estadísticamente significativo.

Este rendimiento significativo fue adecuado para preeclampsia global porque el IC95% del AUC-ROC observado incluyó el valor 0.773 esperado;¹⁴ sin embargo, el rendimiento para preeclampsia antes de las 37 semanas, aunque

significativo, resultó menor al esperado porque el IC95% del AUC-ROC observado no alcanzó al valor 0.896 esperado.¹⁴ Justo la tasa de detección para preeclampsia global fue la esperada¹² a 10% de falsos positivos, salvo que a un punto

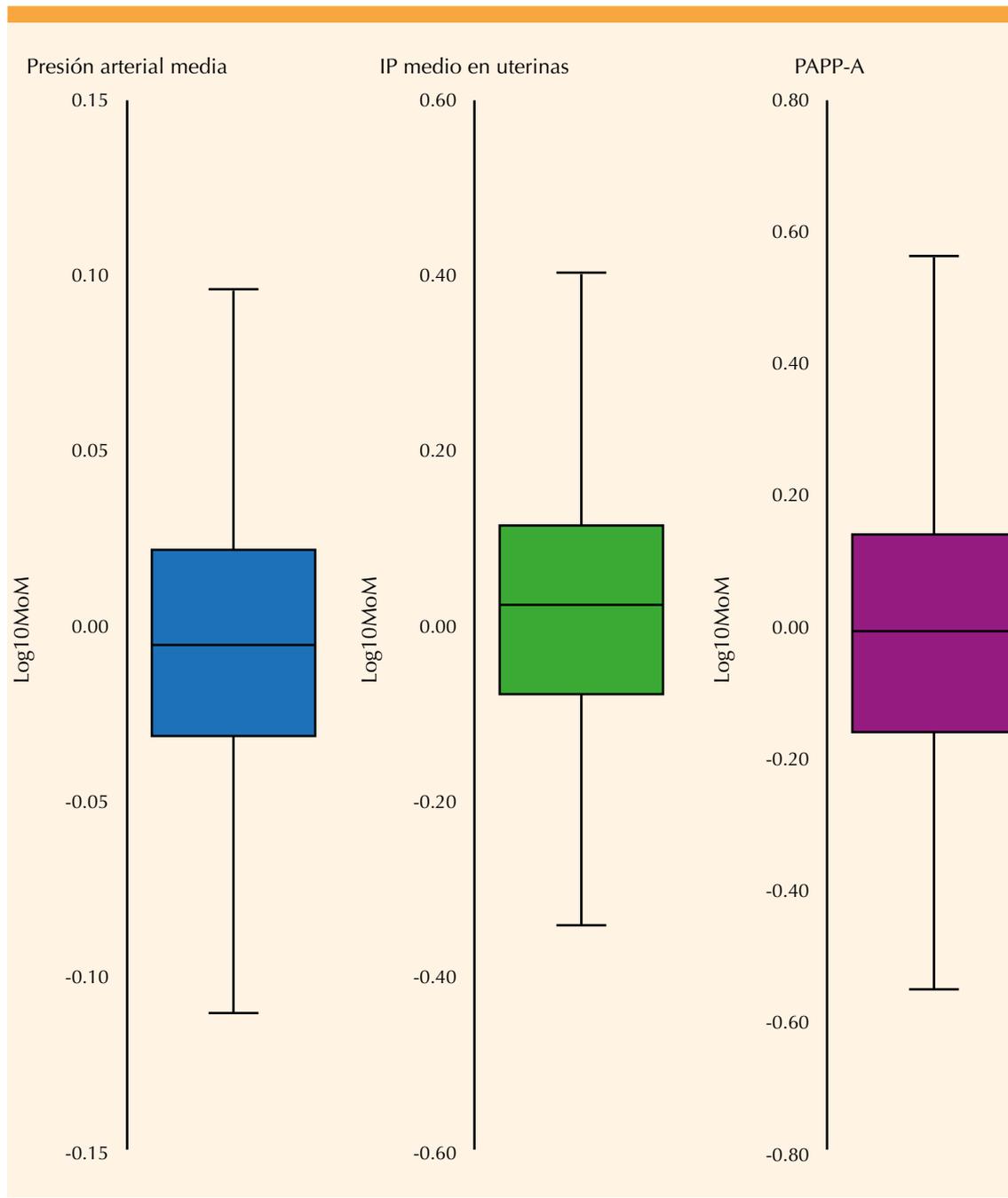


Figura 1. Distribución de los marcadores transformados en logaritmo base 10 de los múltiplos de la mediana (MoM) en el grupo sin preeclampsia (n = 1024) en gráficos de caja y bigote. IP = índice de pulsatilidad. PAPP-A asociada al embarazo = proteína plasmática A del embarazo.

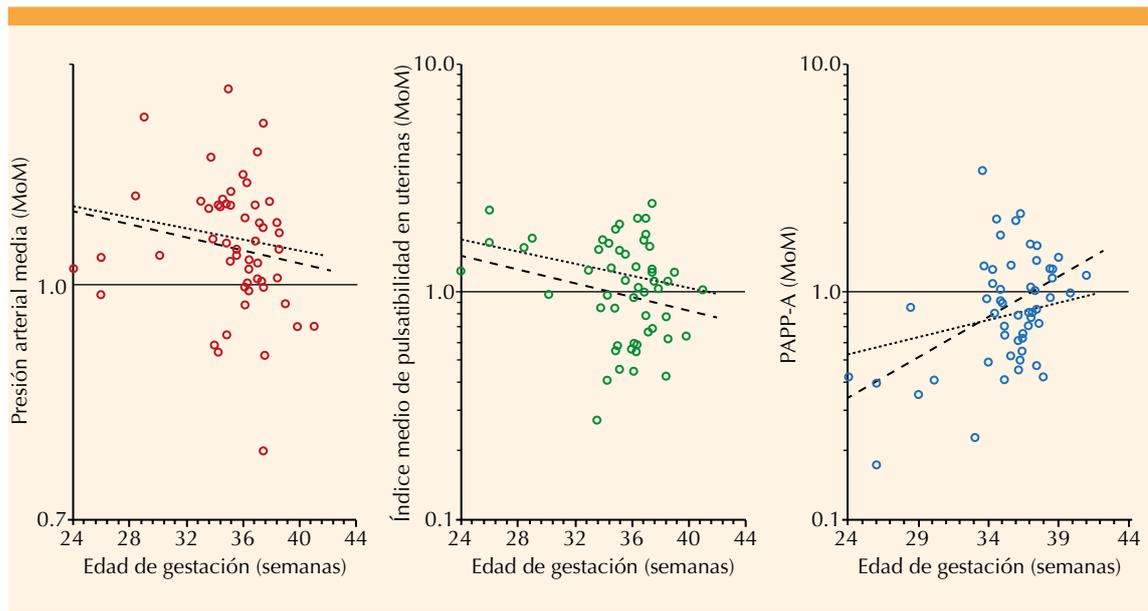


Figura 2. Distribución de los múltiplos de la mediana (MoM) por semanas de gestación al parto por preeclampsia (o, n = 54). Línea de regresión local (- -) versus la hipotética¹³ (...). La línea horizontal (—) se refiere a 1.0 MoM. PAPP-A: proteína plasmática A del embarazo.

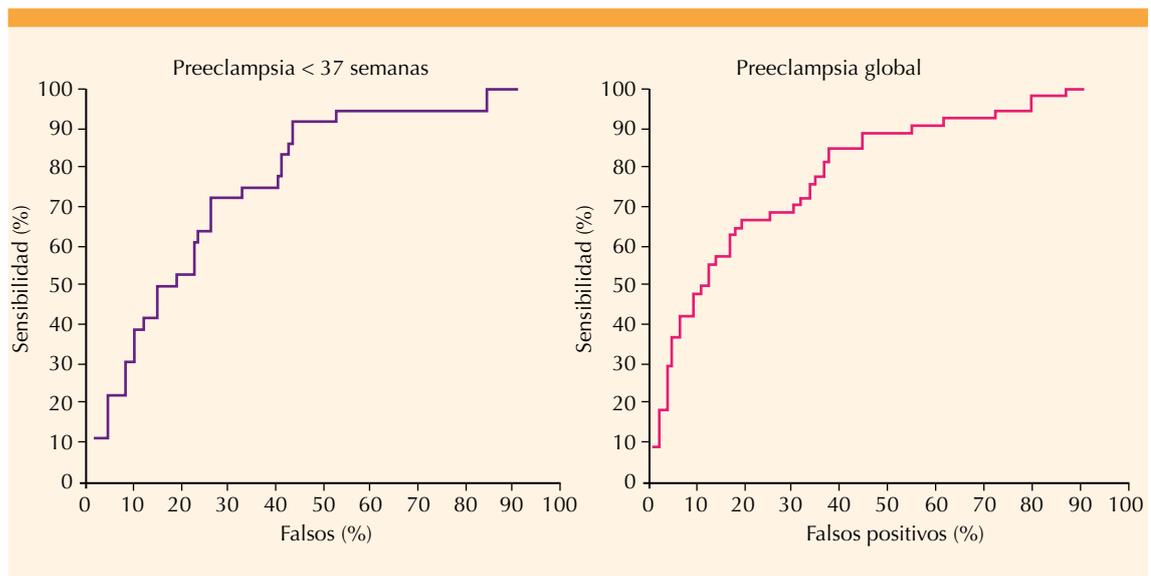


Figura 3. Curvas de característica receptor-operador ROC para preeclampsia antes de las 37 semanas (izquierda, n = 29/147) y preeclampsia global (derecha, n = 54/1078).

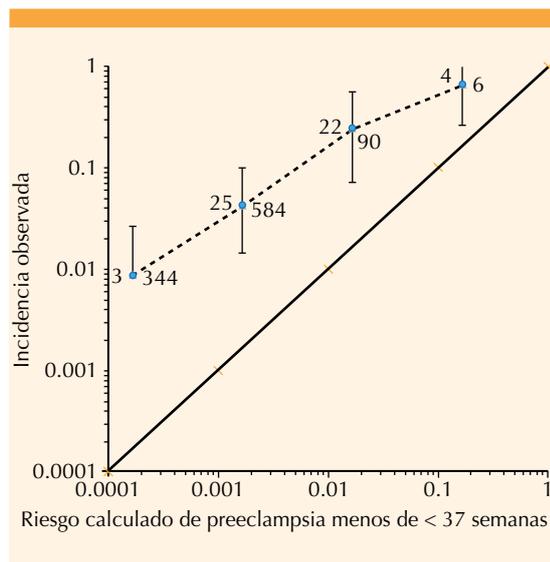


Figura 4. Línea de calibración (- -) para la calculadora FMF 4.0 adaptada a una población mexicana. La diagonal indica el escenario idóneo.

de corte diferente (1 en 63 *versus* 1 en 93). Para preeclampsia antes de las 37 semanas fue menor a la esperada;¹² para conseguirla a un punto de corte de 1 en 90 sería a expensas de una tasa mayor de falsos positivos de 23.4% (10.9%; 36.0%). Ya se conocía el rendimiento subóptimo para las pruebas de tamiz de preeclampsia en poblaciones diferentes de la que originó el modelo;¹¹ sin embargo, para esta calculadora específica y en otro país, se reportó un rendimiento adecuado con solo adaptar los marcadores a la población diana.¹² En nuestra población, aun adaptando los marcadores, el rendimiento de la calculadora fue discrepante para preeclampsia pretérmino y global. Este hallazgo amerita investigación adicional; por ejemplo, evaluar el efecto de la prescripción de dosis bajas de aspirina antes y después de la prueba. Lo anterior surge por dos motivos: 1) se sabe que las dosis bajas de aspirina antes de la prueba tienden a mejorar el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas y proteína plasmática A asociada al embarazo;³⁵

2) las dosis bajas de aspirina previenen la preeclampsia antes del término, pero no al término.⁹

Una limitante de este estudio fue que no se investigó el efecto de la toma de aspirina antes o después de la prueba, por lo que será motivo de estudios futuros. Otra hipótesis de los autores acerca de este rendimiento discordante surge de la exploración de las líneas de regresión de los marcadores por semanas de gestación al parto con preeclampsia, ya que hubo diferencia significativa para el IP medio de las arterias uterinas y para proteína plasmática A asociada al embarazo. Se requiere mayor cantidad de sujetos con el desenlace de interés para precisar estos efectos y poder adaptar, también, este componente de la calculadora a la población local. En opinión de los autores, la adaptación de calculadoras similares a poblaciones diferentes de la que originó el modelo deberá considerar no solo hacerlo con los valores de referencia poblacionales de los marcadores, sino también con los valores de referencia en el grupo de las afectadas. Se justifican investigaciones futuras.

La calibración explorada resulta subóptima; los autores proponen dos explicaciones hipotéticas: 1) nuestra cohorte podría tener sesgo poblacional para embarazos de alto riesgo; 2) el modelo del riesgo *a priori* por historia podría subestimar la prevalencia real de la enfermedad en nuestra población porque no estuvo representada en el estudio original. Lo anterior justifica desarrollar el modelo local para probabilidad *a priori* de preeclampsia por riesgos en competencia.^{27, 29}

CONCLUSIONES

La calculadora FMF 4.0 adaptada a población mexicana tuvo rendimiento estadísticamente significativo, por lo que se concluye válida. Este rendimiento fue menor al esperado para preeclampsia antes de las 37 semanas, pero adecuado para preeclampsia global. Deberá

investigarse, por ejemplo, el efecto de la toma de aspirina profiláctica antes o después de la prueba. Será óptimo desarrollar la calculadora local, generando el propio modelo de riesgos en competencia.

REFERENCIAS

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130-7. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>
- Evaluación Estratégica sobre Mortalidad Materna en México 2010: características sociodemográficas que obstaculizan a las mujeres embarazadas su acceso efectivo a instituciones de salud. Ciudad de México: CONEVAL, 2012. http://www.coneval.org.mx/Informes/Evaluacion/Mortalidad%20materna%202010/INFORME_MORTALIDAD_MATERNA.pdf
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402-14. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e9322a>
- Al-Rubaie ZTA, Askie LM, Hudson HM, Ray JG, Jenkins G, et al. Assessment of NICE and USPSTF guidelines for identifying women at high risk of pre-eclampsia for tailoring aspirin prophylaxis in pregnancy: An individual participant data meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 229: 159-66. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.587>
- Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R and Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53: 812-8. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.108.127977>
- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D and Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15. <https://doi.org/10.1159/000341264>
- Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 258-66. <https://doi.org/10.1159/000358302>
- O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, 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* 2017; 49: 756-60. <https://doi.org/10.1002/uog.17455>
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, 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* 2019; 145: 1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
- Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 279-85. <https://doi.org/10.1002/uog.13435>
- Chaemsaihong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obst Gynecol* 2019; 221: 650.e1-650.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.041>
- O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obst Gynecol* 2016; 214: 103.e1-103.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>
- Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 186-95. <https://doi.org/10.1002/uog.19112>
- Acosta-Alfaro L, Ramos-Martínez M, Osuna-Ramírez I, Galaviz-Hernández C, Sosa-Macías M, et al. Predictive model for pregnancy-induced hypertension in Mexican women. *Ginecol Obstet Mex* 2021; 89: 299-308. <https://doi.org/10.24245/gom.v89i4.5106>
- Oviedo-Cruz H, Hernández-Paredes J and Ruiz-Ramírez AV. Tamiz prenatal de aneuploidías en el primer trimestre: auditoría a un centro de medicina fetal con laboratorio especializado en México. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83: 259-76.
- Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC and Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62.e1-62.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.018>
- Loughna P, Chitty L, Evans T and Chudleigh T. Fetal size and satting: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound* 2009; 17: 160-66. <https://doi.org/10.1179/174313409X448543>
- Poon LCY, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A and Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31: 42-48. <https://doi.org/10.1159/000335366>
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- Ng CM, Badon SE, Dhivyalosini M, Hamid JJM, Rohana AJ, et al. Associations of pre-pregnancy body mass index, middle-upper arm circumference, and gestational weight



- gain. *Sex Reprod Healthc* 2019; 20: 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2019.03.002>
22. Oviedo-Cruz H, Cortes-Martínez MA. Presión arterial en embarazos normales de la Ciudad de México. *Arch Cardiol Mex* 2021; 91: 289-98. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000206>
 23. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128-32. <https://doi.org/10.1002/uog.5315>
 24. Cruz J, Cruz G, Minekawa R, Maiz N and Nicolaides KH. Effect of temperature on free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A concentration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 141-6. <https://doi.org/10.1002/uog.7688>
 25. Wright D, Spencer K, Kagan KK, Topping N, Petersen OB, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 404-11. <https://doi.org/10.1002/uog.7755>
 26. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291-310. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>
 27. Kalbfleisch JD and Prentice RL. Competing Risks and Multistate Models. En: Kalbfleisch JD and Prentice RL, editors. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley & Sons, Inc. 2a. ed New Jersey: Hoboken, 2002; 247-277. <https://doi.org/10.1002/9781118032985.ch8>
 28. Oviedo-Cruz H, Reyes-Mendoza M and Mestizo-Reyes V. Corrección de medianas de la fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana y proteína plasmática A del embarazo del primer trimestre para una muestra de población mexicana. *Ginecol Obstet Mex* 2017; 85: 787-798. <https://doi.org/10.24245/gom.v85i12.994>
 29. Wright D, Wright A and Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 12-23.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1247>
 30. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 2010; 21: 128-38. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2>
 31. Andrade JM and Estevez-Perez MG. Statistical comparison of the slopes of two regression lines: A tutorial. *Anal Chim Acta* 2014; 838: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.04.057>
 32. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 199 e1-199 e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1087>
 33. Ceron M, Harlow, Sanchez C and Nunez. Risk factors for pre-eclampsia/eclampsia among working women in Mexico City. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 40-46. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2001.00315.x>
 34. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform* 2014; 48: 193-204. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.02.013>
 35. Zvanca ME, Bot M, Radu D, Radu N and Petca A. Impact of early supplementation with low-dose aspirin on functional first trimester parameters in low-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 604-609. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387532>