



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD**

**INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**UTILIDAD DE LOS FACTORES ANGIOGÉNICOS sFit-1,
sEng, P/GF y VEGF EN LA PREDICCIÓN DE
PREECLAMPSIA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
P R E S E N T A:**

KARLA LETICIA RAMÍREZ VALENZUELA



**DIRECTOR DE TESIS:
DOCTOR ALFREDO LEAÑOS MIRANDA
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

México, D. F

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UTILIDAD DE LOS FACTORES ANGIOGÉNICOS sFlt-1, sEng, P/GF y VEGF EN
LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Vo Bo. DOCTOR FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Vo. Bo. DOCTOR EN C.M. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA

TUTOR DE TESIS

KARLA LETICIA RAMÍREZ VALENZUELA

ALUMNA

AGRADECIMIENTOS

Doctor Leños, gracias

“Sin embargo, es el único que no me parece ridículo. Quizá porque se ocupa de una cosa ajena a sí mismo”.

“... Nada en el universo sigue siendo igual.”

Inova, gracias

“Ésta es la caja. El cordero que quieres está dentro”.

Mamá y Papá, gracias

“No supe comprender nada entonces. Debí haberla juzgado por sus actos y no por sus palabras. Me perfumaba y me iluminaba”.

“Si germina una ramita de rábano o de rosal podemos dejarla crecer libremente pero si se trata de una planta mala, debe arrancarse la planta inmediatamente, en cuanto se ha podido reconocerla”.

A los que conocí en la Maestría,

“En efecto, en el planeta del principito, como en todos los planetas, había hierbas buenas y hierbas malas”.

(El Principito, Antoine de Saint-Exupéry)

Al Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social por el financiamiento otorgado para la realización de este proyecto de investigación (FIS/IMSS/PROT/G10/880)

ÍNDICE

Antecedentes	1
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación	13
Hipótesis	13
Objetivo	13
Pacientes, material y métodos	14
Resultados	26
Discusión	44
Conclusión	49
Bibliografía	50

RESUMEN

Objetivo. El objetivo de este estudio fue investigar si los factores angiogénicos están asociados con el riesgo de desarrollar preeclampsia en embarazos con lupus eritematoso sistémico (LES).

Métodos. Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de mujeres con LES y producto único. El estudio incluyó a todas las 42 pacientes con LES quienes eventualmente desarrollaron preeclampsia y 75 pacientes con LES con un embarazo normal. Las muestras séricas fueron colectadas a intervalos de 4 semanas (desde la semana 12 a la 36). Las muestras séricas fueron analizadas para el factor soluble similar a la fms tirosina cinasa (sFlt-1), factor de crecimiento placentario (P/GF), y endoglina soluble (sEng).

Resultados. Las mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia tuvieron concentraciones bajas de P/GF y altas concentraciones de sFlt-1, sEng y de la relación sFlt-1/P/GF que en las mujeres con embarazos normales. Estos cambios fueron significativos desde la semana 12 en pacientes destinadas a desarrollar tanto preeclampsia temprana (<34 semanas, $p \leq 0.003$) o preeclampsia tardía (≥ 34 semanas, $p \leq 0.02$). El riesgo de desarrollar preeclampsia fue mayor entre las pacientes cuyas concentraciones de P/GF estuvieron en el cuartil más bajo o con concentraciones de sFlt-1 y sEng, y de la relación sFlt-1/P/GF en el cuartil más alto de la distribución de las pacientes lúpicas con un embarazo normal. Las razones de momios fueron mayores y aparecieron más temprano en las pacientes destinadas a desarrollar preeclampsia temprana que en las pacientes quienes presentaron preeclampsia posteriormente.

Conclusiones. Los cambios en las concentraciones circulante de sFlt-1, P/GF, sEng y de la relación sFlt-1/P/GF preceden al inicio de la preeclampsia en pacientes con LES. El perfil de riesgo de los factores angiogénicos para desarrollar preeclampsia evoluciona distintamente dependiendo de si esta condición se manifiesta tempranamente o tardíamente.

Palabras clave. Biomarcador, factor soluble similar a fms tirosina cinasa-1, factor de crecimiento placentario, endoglina soluble, preeclampsia, predicción, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to investigate whether angiogenic factors are associated with risk to develop preeclampsia in systemic lupus erythematosus (SLE) pregnancies.

Methods. We performed a nested case–control study within a cohort of SLE women with singleton pregnancies. The study included all 42 SLE patients who eventually developed preeclampsia and 75 normal SLE pregnancies. Serum samples were collected at 4-week intervals (from weeks 12th to 36th). Serum samples were analyzed for soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), and soluble endoglin (sEng).

Results. Women destined to develop preeclampsia had lower PlGF levels and higher sFlt-1 and sEng levels, and sFlt-1/PlGF ratio than normal pregnancies. These changes became significant at 12 weeks in patients destined to develop either early-onset (<34 weeks, $p \leq 0.003$) or late-onset preeclampsia (≥ 34 weeks, $p \leq 0.02$). The risk to developing preeclampsia was higher among patients with PlGF concentration values in the lowest quartile or with sFlt-1 and sEng levels, and sFlt-1/PlGF ratio in the highest quartile of the normal SLE pregnancies distribution. The odds ratios were higher and appeared earlier in patients destined to develop early-onset preeclampsia than in patients who presented preeclampsia later.

Conclusion. Changes in circulating concentrations of sFlt-1, PlGF, sEng, and the sFlt-1/PlGF ratio precede the onset of preeclampsia in SLE pregnancies. The risk profile of circulating angiogenic factors for developing preeclampsia distinctly evolves depending on whether this condition is manifested earlier or later.

Keywords. Biomarkers, placental growth factor, prediction, preeclampsia, pregnancy, soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase-1, systemic lupus erythematosus.

ANTECEDENTES

Los desórdenes hipertensivos son la complicación médica más frecuente del embarazo y constituyen una causa importante de morbi-mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Los desórdenes hipertensivos del embarazo son usualmente clasificados en aquellos con hipertensión preexistente al embarazo y los que se presentan por primera vez después de la semana 20 de la gestación (hipertensión gestacional o preeclampsia) ⁽¹⁾. La preeclampsia puede sobreagregarse en mujeres con hipertensión preexistente o enfermedad renal crónica ⁽²⁾. Además, tanto la hipertensión gestacional como la preeclampsia son clasificadas en leve o severa en base a las cifras de presión arterial, a la magnitud de la proteinuria o por la presencia de disfunción multisistémica ^(1,3).

La preeclampsia complica entre el 5% al 8% de todos los embarazos y es responsable de aproximadamente 200,000 muertes maternas a nivel mundial, la OMS ha informado que muere una mujer por esta causa cada 7 minutos ⁽⁴⁾. En México, ocasiona el 25 % de las muertes maternas ⁽⁵⁾. En Estados Unidos de Norteamérica, la preeclampsia ocasiona el 15% de las muertes maternas, siendo la segunda causa después de las enfermedades tromboembólicas ^(1,6). En el Instituto Mexicano del Seguro Social, ocurrieron 1,033 muertes maternas por preeclampsia-eclampsia de acuerdo a los Comités de Estudios de Mortalidad Materna durante el periodo de 1987-1996. Las tres principales causas clínicas directas de las defunciones fueron: hemorragia cerebral (46.2%), síndrome de HELLP (12.7%) y coagulación intravascular diseminada (10.7%) ⁽⁵⁾; y desde el punto de vista perinatal, la preeclampsia es responsable del 20-25% de todas las muertes con una tasa de mortalidad perinatal calculada de 134 x 1000.

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo que se caracteriza por la heterogeneidad de los hallazgos clínicos, por lo que la patogénesis puede diferir en mujeres con varios factores de riesgo preexistentes. Es decir, la patogénesis de la preeclampsia puede ser diferente en aquellas mujeres con enfermedad vascular o

renal preexistente, o enfermedades autoinmunes (tales como la hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus pregestacional, glomerulonefritis, enfermedades del tejido conectivo, o trombofilias) ⁽⁷⁾. En adición, los hallazgos clínicos de la preeclampsia también pueden manifestarse como un síndrome materno sólo, un síndrome fetal (restricción del crecimiento intrauterino y/o oligohidramnios), o ambos; y estas manifestaciones pueden desarrollarse antes de un embarazo a término (20 a <37 semanas de gestación [SDG]), al término del embarazo o en el periodo post-parto ⁽³⁾. Por consiguiente, el resultado materno y perinatal en estos desórdenes hipertensivos del embarazo dependerá de la edad gestacional al inicio de la enfermedad, la severidad de la enfermedad y la ausencia o presencia de condiciones médicas preexistentes.

En mujeres embarazadas previamente sanas, la preeclampsia se diagnostica mediante la presencia de hipertensión de reciente inicio con proteinuria significativa (≥ 300 mg de proteínas en 24 hrs.) después de la semana 20 de gestación ⁽¹⁾. Sin embargo, los criterios diagnósticos para preeclampsia en mujeres sin enfermedad preexistente no son del todo útiles en mujeres con hipertensión y/o proteinuria preexistente, como puede ser el caso para las pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico (LES). En mujeres con hipertensión aislada preexistente el diagnóstico de preeclampsia sobreagregada se define por inicio reciente de proteinuria, o elevación de la concentración sérica de ácido úrico. En mujeres con proteinuria aislada preexistente, el diagnóstico se define por inicio reciente de hipertensión, una elevación súbita de la presión arterial, un súbito incremento en la cantidad de proteinuria, o alteraciones en las pruebas de laboratorio ^(1,8).

A pesar de una extensa investigación en la patogénesis de la preeclampsia, su etiología permanece desconocida. Durante la última década, numerosas anomalías fisiopatológicas han sido sugeridas para explicar el mecanismo que lleva al desarrollo de preeclampsia, incluyendo alteraciones en la diferenciación e invasión del trofoblasto, disfunción placentaria y endotelial, mala-adaptación inmunológica a los antígenos paternos, mala-adaptación cardiovascular,

anormalidades genéticas, exagerada respuesta inflamatoria sistémica o posibles deficiencias dietéticas ⁽³⁾.

Aunque los mecanismos patogénicos de este síndrome aún no son bien entendidos, se cree que la preeclampsia es el resultado de isquemia útero-placentaria y de disfunción de las células endoteliales maternas ⁽⁹⁻¹²⁾. Es bien conocido que todos los signos y síntomas de la preeclampsia se resuelven rápidamente después de la remoción de la placenta, por lo que estudios recientes se han enfocado a este órgano como la fuente de la enfermedad. A este respecto, varios estudios han sugerido que hay un imbalance de factores angiogénicos circulantes antes y después del inicio de la preeclampsia y que el origen de este imbalance de factores angiogénicos es la placenta. Varios estudios han mostrado que principalmente dos proteínas anti-angiogénicas que son secretadas por la placenta dentro de la circulación materna son las moléculas candidatas responsables para la hipertensión y la disfunción endotelial sistémica. Una de ellas es la forma soluble del receptor similar a fms tirosina cinasa-1 (sFlt-1), un inhibidor endógeno del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento placentario (PIGF) que regulan la angiogénesis placentaria; y el otro es la endoglina soluble, un correceptor circulante que puede inhibir el señalamiento del factor de crecimiento transformante (TGF) β -1 en la vasculatura.

Como fue comentado previamente, la preeclampsia se considera un trastorno de origen placentario, ya que existe una falla parcial o completa de la segunda oleada de invasión trofoblástica que ocurre de la semana 16 a 20 de gestación, y que es responsable en los embarazos normales de la destrucción de la capa muscular e inervación adrenérgica de las arteriolas espirales uterinas, condicionando un incremento del diámetro de estos vasos espirales de 4 a 6 veces, convirtiendo así el lecho uteroplacentario en un sistema de baja resistencia y baja presión, que permite un mayor riego sanguíneo a la unidad feto-placentaria conforme el embarazo progresa y se incrementan las demandas metabólicas.

En la preeclampsia estos cambios no ocurren o están limitados a los vasos que están en la porción decidual, teniendo diámetros de sólo 40% en relación a embarazos normales. Asimismo, algunas arterias espirales en la decidua y miometrio están ocluidas por material fibrinoide, condicionando hipoperfusión, isquemia placentaria e incremento de la resistencia o impedancia en la circulación uteroplacentaria ⁽⁶⁾.

Factores angiogénicos circulantes y preeclampsia

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un potente factor angiogénico y mitogénico para las células endoteliales. Su efecto se ejerce principalmente por vía de dos receptores, VEGFR-1 y VEGFR-2, también conocidos como fms-like tirosina cinasa-1 (Flt-1) y el dominio de la región cinasa (Flk/KDR), respectivamente ⁽¹³⁾. La forma soluble y endógenamente secretada de Flt-1 (sFlt-1) es producida por empalme (*splicing*) alternativo y contiene el dominio de unión extracelular pero no la porción transmembranal y citoplasmática ^(13,14). sFlt-1 es capaz de bloquear los efectos angiogénicos y mitogénicos de VEGF por inhibir su interacción con su receptor a nivel de la membrana celular. De forma similar, el sFlt-1 también inhibe el PlGF, un miembro de la familia del VEGF y de los factores de crecimiento ⁽¹⁵⁾, el cual es producido principalmente por la placenta e incrementa la respuesta angiogénica del VEGF. El incremento de sFlt-1 durante la preeclampsia está asociado con la disminución en sangre de VEGF libre y PlGF libre. Estudios *in vitro* han indicado que el estado antiangiogénico de la preeclampsia inducido por el exceso de la producción placentaria de sFlt-1 puede ser rescatado administrando VEGF y PlGF ⁽¹⁶⁾. La transferencia exógena del gene de sFlt-1 en ratas embarazadas por medio de un vector adenoviral provoca hipertensión arterial, proteinuria y endoteliosis glomerular, la lesión renal clásica patológica de la preeclampsia ⁽¹⁶⁾. Estos hallazgos también han sido vistos en animales no preñados, sugiriendo que los efectos de sFlt-1 sobre la vasculatura materna fueron directos y no dependientes de la presencia de la placenta. En cambio, cuando las ratas embarazadas fueron tratadas con una forma soluble del receptor 2 de VEGF (sFlk-1), el cual no antagoniza al PlGF, no desarrollaron manifestaciones de preeclampsia, indicando que el antagonismo tanto

de VEGF y PlGF fue necesario para desarrollar preeclampsia ⁽¹⁶⁾. Estos estudios llevan a concluir que el exceso de sFlt-1 producido por placentas de mujeres con preeclampsia provoca una disminución de VEGF y PlGF, creando un estado antiangiogénico y el fenotipo de la preeclampsia (hipertensión arterial y proteinuria, presentes en el síndrome materno de la preeclampsia).

El VEGF es bien conocido por sus propiedades proangiogénicas y vasodilatadoras, esta última ocurre por el incremento de la producción de óxido nítrico y prostaciclina, las cuales son moléculas de señalamiento disminuidas en la preeclampsia ⁽¹⁷⁾. En ratones transgénicos, incluso, la reducción del 50% en la producción de VEGF provoca endoteliosis glomerular y proteinuria ⁽¹⁸⁾. Aún más, un gran porcentaje de pacientes que reciben anticuerpos anti-VEGF para el tratamiento de cáncer desarrollan hipertensión y proteinuria ^(19,20). Por consiguiente, el neutralizar el VEGF y PlGF por un exceso de sFlt-1 puede tener un papel aditivo en la patogénesis de la preeclampsia.

Los resultados de varios estudios concuerdan en que la expresión placentaria y las concentraciones séricas de sFlt-1 están aumentadas en mujeres con preeclampsia activa en comparación a las mujeres con embarazo normal ^(16, 21–28). Las concentraciones séricas reportadas en mujeres con embarazo normal a término son de 1.50 ± 0.22 ng/ml, en la preeclampsia leve de 3.28 ± 0.83 ng/ml y en preeclampsia severa de 7.64 ± 1.5 ng/ml ⁽¹⁶⁾.

En un estudio transversal de sueros colectados a intervalos de 4–5 semanas desde las 8–12 SDG y hasta las 25–35 semanas se mostró que los niveles de sFlt-1 no sufrieron cambios hasta las 33 a 36 semanas, después de lo cual se elevan hasta el parto ⁽²⁴⁾. En mujeres que eventualmente desarrollan preeclampsia, los niveles de sFlt-1 inician a elevarse a la semana 20 de gestación ⁽¹⁵⁾. Otros estudios han encontrado que antes de la semana 20 de gestación no hay diferencias significativas en las concentraciones séricas de sFlt-1 entre aquellas que desarrollan preeclampsia y las que cursan con un embarazo normal a término ^(24,29,30). Las concentraciones de

sFlt-1 son más elevadas en mujeres que desarrollan preeclampsia temprana (<37 semanas) ^(15,19), en los casos más severos de la enfermedad ^(15,24,26), y en quienes presentan restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) ^(24,31). Además, se ha reportado que la elevación significativa de los niveles de sFlt-1 ocurre dentro de las primeras 5 semanas previas al inicio de la hipertensión arterial y proteinuria ⁽²⁴⁾.

Algunos de los estudios antes mencionados han evaluado al sFlt-1 como un potencial predictor de preeclampsia ^(24,25,29,31). Cuando se toma la muestra entre las 24–32 SDG, y se estudia como el evento a desarrollar a la preeclampsia entre las 29–34 SDG, la sensibilidad va del 16.7–83.0%, con una especificidad de 95–100%; cuando se toma la muestra a las 28–32 semanas, la sensibilidad para preeclampsia después de las 34 SDG es de 18.5% y con especificidad de 95%; y cuando se toma la muestra entre las 32–36 semanas, la sensibilidad para preeclampsia después de las 37 SDG es de 70% y especificidad de 97% ⁽³¹⁾.

El factor de crecimiento placentario (PlGF) es un miembro principal de la familia del VEGF, es el ligando para el VEGFR-1 e incrementa la respuesta angiogénica del VEGF ⁽³²⁾. En varios estudios el PlGF se ha encontrado disminuido en el suero de mujeres con preeclampsia ^(16,20,24,26,33–39), esto puede ser explicado por su unión a las elevadas concentraciones de sFlt-1, sin embargo, no se puede descartar que exista una producción disminuida por la placenta de mujeres con preeclampsia. En relación a esto último, se ha mostrado en estudios *in vitro* que la hipoxia regula la expresión de PlGF en el tejido placentario. El cultivo aislado de sinciotrofoblasto de término humano, bajo condiciones de hipoxia, reduce tanto la expresión de ARNm de PlGF en un 75% ⁽³¹⁾, como su concentración en los sobrenadantes ⁽⁴⁰⁾. Por lo cual, este mecanismo, también puede explicar las concentraciones séricas bajas de PlGF en mujeres con preeclampsia o RCIU.

El comportamiento en las concentraciones séricas del PlGF durante el embarazo es de una elevación paulatina durante los primeros dos trimestres, con un pico máximo entre las 29–32 semanas, seguido de un descenso ^(24,35); se piensa que esta

disminución se debe al incremento en las concentraciones de sFlt-1 entre las 33–36 SDG. Varios estudios han documentado que entre las 10–11 SDG, las concentraciones del PIGF son menores en las mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia que en las mujeres que permanecen normotensas al final del embarazo ^(24,33,35,41–47). En un estudio que incluyó a un gran número de pacientes, los niveles séricos del PIGF entre las 21–32 SDG fueron menores en las mujeres con preeclampsia de inicio temprano (<37 semanas) vs. de inicio tardío; en la preeclampsia severa vs. preeclampsia leve; y en la preeclampsia con RCIU vs. preeclampsia sin RCIU ⁽²⁴⁾. Sin embargo, otros reportes no han confirmado la reducción de las concentraciones del PIGF ^(38,48).

En la preeclampsia, las concentraciones del PIGF empiezan a disminuir entre las 9–11 semanas antes de la aparición de la hipertensión arterial y proteinuria, con una considerable disminución 5 semanas previas al inicio de la enfermedad. Un estudio en donde se colectaron muestras a intervalos de 4 semanas entre las 20–36 SDG mostró que los niveles del PIGF fueron mayores en las mujeres con un estudio normal de flujometría Doppler de las arterias uterinas, que en las mujeres con un estudio anormal y que subsecuentemente desarrollaron preeclampsia ^(35,44).

Varios estudios han investigado al PIGF en el primer o segundo trimestre como un posible predictor de preeclampsia ^(24,35,36,39,41,42,44,46,47), los riesgos reportados para desarrollo de preeclampsia antes de las 37 SDG oscilan entre 4.2 a 90, con una sensibilidad de 66.7 a 90.9% y una especificidad de 70 a 90.5%.

El PIGF urinario ha sido explorado como otra posible prueba de escrutinio para el diagnóstico de preeclampsia. Se ha reportado que las concentraciones del PIGF urinario son menores en las mujeres con preeclampsia que en las mujeres con un embarazo normal ^(48,49). En un estudio transversal, se encontró que las concentraciones del PIGF urinario siguen un comportamiento paralelo al reportado previamente para el PIGF sérico ⁽⁴⁸⁾. Cuando el PIGF urinario se combina con la relación sérica de sFlt-1/PIGF, una relación ≥ 10 es indicativo de desarrollo de

preeclampsia dentro de las siguientes 5 semanas ⁽⁴⁸⁾, estos datos sugieren que un abordaje inicial para el escrutinio de preeclampsia costo-efectivo pudiera ser la determinación de PIGF urinario, seguido de la relación sérica sFlt-1/PIGF en mujeres con PIGF urinario bajo. Dos estudios encontraron que en mujeres con preeclampsia clínica la relación urinaria sFlt-1/PIGF tuvo una sensibilidad de 88.2% y una especificidad de 100% ^(49,50).

Aunque el VEGF juega un papel muy importante en la angiogénesis y probablemente en la preeclampsia, los estudios actuales usando al VEGF como marcador de preeclampsia han mostrado poca utilidad debido a que los niveles circulantes de VEGF libre son extremadamente bajos en el embarazo (≤ 30 pg/ml) ^(35,41,46).

En una revisión sistemática de la literatura publicada de 1966 a 2006 en la cual se evaluó la utilidad de la elevación sérica de sFlt-1 y la disminución sérica del PIGF, y que incluyó aquellos estudios en los que se determinó la concentración sérica de sFlt-1 y/o PIGF antes de la semana 30 de gestación o de la evidencia de preeclampsia ⁽⁵¹⁾, encontraron que este análisis sólo pudo hacerse en 10 de 184 estudios que analizaron a sFlt-1 y en 14 de 319 para PIGF. Del análisis de estos estudios, los autores encontraron que existía una amplia heterogeneidad en la metodología empleada y de los resultados de sFlt-1 antes de la semana 25 de gestación, pero que a partir del tercer trimestre el incremento de la concentración sérica de sFlt-1 y la disminución de PIGF están asociados a la preeclampsia, específicamente a su forma severa. Sin embargo, los autores concluyeron que la evidencia era insuficiente para recomendar el uso de estos marcadores como pruebas de escrutinio, debido a la heterogeneidad de la metodología, a la edad gestacional al momento de la medición de los factores angiogénicos, y al tamaño de muestra, entre otros.

La endoglina (Eng, CD105) es una glicoproteína homodimérica transmembranal, considerada como el correceptor funcional para el factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1 y TGF- β 3 ⁽⁵²⁾. El TGF- β induce la migración y proliferación de

células endoteliales a través de la vía ALK1 pero también puede tener un efecto biológico opuesto si la vía activada es ALK5 ⁽⁵³⁾, por lo que la Eng ha sido propuesta como el regulador de estas dos vías opuestas ⁽⁵³⁾. La Eng se expresa principalmente en células endoteliales ⁽⁵⁴⁾, pero también es producida por macrófagos y monocitos activados ^(55,56), precursores eritroides ⁽⁵⁷⁾, y por el sinciciotrofoblasto ⁽⁵⁸⁾. El mecanismo por el cual la forma soluble de la endogлина (sEng) se genera no es claro, sin embargo, el fenómeno de corte proteolítico (*shedding*) o de separación puede explicar su presencia en la circulación tanto en sujetos normales, como en aquellos con condiciones patológicas asociadas con una angiogénesis anormal ⁽⁵⁹⁾. Se ha propuesto que la forma soluble de la endogлина reduce la biodisponibilidad de TGF-β1 y, en consecuencia, inhibe su vía de señalamiento ⁽⁶⁰⁾.

La sEng es un factor anti-angiogénico implicado en la fisiopatología de la preeclampsia por las siguientes observaciones: 1) La sEng inhibe la función mitogénica endotelial *in vitro*, 2) la administración de endogлина induce hipertensión arterial *in vivo*, 3) La expresión adenoviral combinada con los genes sEng y sFlt-1 en ratas preñadas induce hipertensión, proteinuria y RCIU, 4) el ARNm de endogлина está sobre expresado entre 3 a 5 veces en las placentas de mujeres con preeclampsia en comparación con las de mujeres sin preeclampsia ⁽⁶¹⁾.

Dos estudios que evaluaron las concentraciones séricas de factores anti- y angiogénicos a diferentes edades gestacionales, antes del inicio de la preeclampsia reportaron que, las concentraciones séricas de sEng se incrementan significativamente entre 2 a 3 meses previos al inicio de ésta, que su incremento es más marcado en aquellas mujeres que desarrollan preeclampsia antes de las 37 SDG, y que el incremento de las concentraciones de sEng usualmente se acompaña de un aumento en la relación sFlt-1/PlGF o de las concentraciones de sFlt-1. En adición, en uno de estos estudios también fue notado que las concentraciones de sEng fueron más elevadas, a través del embarazo, en aquellas mujeres con fetos con RCIU, en comparación con las mujeres con un embarazo normal ^(62,63).

Un estudio reciente en mujeres sanas demostró que los factores pro- y anti-angiogénicos circulantes se asociaron con el riesgo de presentar preeclampsia ⁽⁶⁴⁾. Este estudio empleó un diseño de casos y controles anidado en una cohorte de 230 mujeres con embarazos únicos, incluyendo a 37 mujeres que eventualmente desarrollaron preeclampsia y 29 mujeres normotensas hasta el final del embarazo. Las muestras séricas fueron colectadas a intervalos de 4 semanas (desde la semana 20 hasta la semana 36 de gestación). Las mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia tuvieron concentraciones séricas significativamente menores de PIGF y concentraciones más elevadas de sFlt-1 y de la relación sFlt-1/PIGF durante cada edad gestacional estudiada en comparación con las embarazadas normotensas. Estos cambios fueron significativos a partir de las 20 SDG en las mujeres que eventualmente desarrollaron preeclampsia temprana (<34 SDG, $p \leq 0.003$), y a las 24-28 semanas en aquellas que desarrollaron preeclampsia tardía ($p \leq 0.024$). El riesgo de desarrollar preeclampsia fue mayor entre las mujeres con valores de PIGF en el cuartil más bajo y con concentraciones de sFlt-1 y de la relación sFlt-1/PIGF en el cuartil más alto de la distribución del grupo control. La RM fue más alta y apareció más tempranamente en las mujeres que desarrollaron preeclampsia temprana que en las mujeres que desarrollaron preeclampsia tardía. La relación sFlt-1/PIGF se asoció más estrechamente con el riesgo de preeclampsia que con cada uno de manera individual ⁽⁶⁴⁾.

Lupus eritematoso sistémico y preeclampsia

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta predominantemente a la mujer en comparación al hombre (relación 10:1) y que es más frecuente durante la edad reproductiva. Las mujeres con LES usualmente preservan su fertilidad en ausencia de enfermedad renal crónica avanzada (creatinina mayor a 3 mg/dL) o de terapia previa con agentes alquilantes citotóxicos ⁽⁶⁵⁾. Aunque el manejo médico y obstétrico del embarazo en pacientes con LES ha mejorado notoriamente y la tasa de pérdidas fetales ha disminuido en las últimas 4 décadas ⁽⁶⁶⁾, el embarazo en pacientes con LES tiene un riesgo elevado de complicaciones perinatales como pérdidas fetales, prematuridad, RCIU, óbitos, abortos

espontáneos o de complicaciones obstétricas como enfermedad hipertensiva del embarazo, incluyendo preeclampsia ⁽⁶⁷⁻⁷⁴⁾.

La preeclampsia ocurre entre el 7.6 al 35% de los embarazos de pacientes con LES ^(71-73,75). En contraste, la preeclampsia se presenta en el 5-8% de los embarazos de mujeres sin enfermedades subyacentes ^(16,76).

Un reto frecuente al que se enfrenta el clínico que atiende a pacientes embarazadas con LES es el diagnóstico diferencial entre preeclampsia y nefritis lúpica o su exacerbación. De hecho, las mujeres con nefropatía lúpica tienen un riesgo mayor de desarrollar preeclampsia ⁽⁷⁷⁾. La presencia de proteinuria significativa, hipertensión arterial, e hiperuricemia después del segundo trimestre del embarazo, apoyan el diagnóstico de preeclampsia; en cambio, la presencia de hematuria y/o cilindros celulares en la orina, la elevación de los títulos de anticuerpos anti-dsDNA y la disminución del complemento, son sugestivos de nefritis lúpica ⁽⁷⁷⁾. Sin embargo, en muchas ocasiones el diagnóstico diferencial puede ser extremadamente difícil y en algunas otras, la interrupción del embarazo o la respuesta empírica al tratamiento puede dar la respuesta final, pero con efectos deletéreos para el feto o poner la vida de la madre en riesgo. Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de preeclampsia en mujeres con LES incluyen una historia previa de preeclampsia, nefropatía lúpica preexistente o actual, hipertensión arterial, trombocitopenia y síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) ^(73, 78,79). Aunque las pacientes con LES difieren en el estado general de salud al de las pacientes sin enfermedad preexistente, el mecanismo fisiopatológico que da origen a la preeclampsia en mujeres con LES es similar al de las mujeres sin LES o con otras enfermedades preexistentes, en donde la isquemia útero-placentaria induce la liberación a la circulación placentaria y sistémica de factores anti-angiogénicos, tales como sFlt-1 y sEng, los que a su vez ocasionan la disfunción endotelial sistémica y en consecuencia, la expresión clínica de la preeclampsia. A este respecto, un estudio reciente mostró que la elevación de la concentración sérica de sFlt-1 fue mayor en pacientes lúpicos con preeclampsia en comparación con pacientes lúpicos sin

preeclampsia, pero sin diferencia en las concentraciones séricas de PIGF ⁽⁸⁰⁾. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones como el número reducido de pacientes con preeclampsia (n=18), la falta de relación temporal entre la toma de la muestra y el desarrollo de preeclampsia y la falta de un análisis ajustado por las SDG, entre otras consideraciones.

En resumen, a pesar de que en la literatura existe una vasta información sobre la utilidad de los factores angiogénicos, tanto para el diagnóstico de preeclampsia como de su subsecuente desarrollo en mujeres sin enfermedades preexistentes, no existe información sobre la utilidad de estos factores en mujeres con embarazos de alto riesgo para desarrollar preeclampsia, lo cual incluye a las embarazadas con LES. Las mujeres embarazadas con LES frecuentemente implican un reto en el diagnóstico diferencial de preeclampsia, por lo que existe una urgente necesidad de encontrar marcadores bioquímicos o biofísicos para identificar a las mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar preeclampsia, confirmar el diagnóstico, o predecir el desarrollo de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el punto de vista clínico, el uso de los marcadores angiogénicos, ya sea de manera individual o en su combinación, puede ser relevante para predecir el eventual desarrollo de preeclampsia o confirmar el diagnóstico. Del mismo modo, estos marcadores pueden ser relevantes para la predicción de cursos maternos adversos, especialmente en mujeres con factores de riesgo que las predisponen a presentar complicaciones, como son las mujeres con LES. Por consiguiente, la realización de estudios de investigación prospectivos y longitudinales en grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, como son las mujeres con LES, es más que necesaria para determinar la utilidad de estos marcadores bioquímicos de angiogénesis para la predicción de preeclampsia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la fuerza de asociación entre las concentraciones séricas sFlt-1, sEng, VEGF y PIGF en forma aislada o conjunta y el riesgo de desarrollar preeclampsia en mujeres con LES?

HIPÓTESIS

Las concentraciones séricas elevadas de sFlt-1 y sEng y disminuidas de VEGF y PIGF están asociadas al riesgo de desarrollar preeclampsia en mujeres con LES con una RM de ≥ 5 ⁽⁶⁴⁾.

OBJETIVO

Determinar la fuerza de asociación entre las concentraciones séricas de sFlt-1, sEng, VEGF y PIGF y el riesgo de desarrollar preeclampsia en mujeres con LES.

Objetivos específicos

1. Determinar y comparar las concentraciones séricas de sFlt-1, sEng, VEGF y PIGF a intervalos de 4 semanas (iniciando desde la semana 12 de embarazo y hasta la semana 36) entre mujeres con LES que eventualmente desarrollaron preeclampsia y aquellas que cursaron con un embarazo normal y sin preeclampsia.
2. Estimar la fuerza de asociación entre las concentraciones séricas de sFlt-1, sEng, VEGF y PIGF a diferentes ventanas de edad gestacional (12, 16, 20, 24, 28, 32 y 36 semanas) y el riesgo de desarrollar preeclampsia en mujeres con LES.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1. Lugar donde se realizó el estudio

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Perinatología y en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social.

2. Diseño de la Investigación

Tipo de Estudio:

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador: observacional.
- b) Por la captación de la información: prolectivo.
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: longitudinal.
- d) Por la presencia de un grupo control: comparativo.
- e) Por la dirección del análisis: con dirección (efecto-causa).
- f) Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: ciego.

Diseño:

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

3. Diseño de la Muestra

3.1 Población de estudio: mujeres embarazadas con LES que fueron atendidas en la unidad participante a partir de las 12 SDG.

3.2 Muestra: mujeres embarazadas con LES consecutivas (muestreo no aleatorio), esto es, se tomaron a todas las gestantes consecutivas de la población de estudio.

3.3 Grupo de estudio: a partir de la muestra y a su seguimiento se identificaron a dos grupos, uno con desarrollo de preeclampsia (casos) y otro sin desarrollo de preeclampsia (controles).

3.4 Criterios de selección:

- a) *Criterios de inclusión para la muestra*

1. Mujeres embarazadas con LES y 12 SDG.

2. Aceptar colaborar en el estudio.

b) Criterios de no inclusión para la muestra

1. Mujeres embarazadas con LES con diagnóstico de diabetes pregestacional o gestacional.

2. Mujeres embarazadas con LES con gestación gemelar y embarazo múltiple de orden fetal superior a dos.

3. Mujeres embarazadas con LES y otra enfermedad autoinmune excepto Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos o cáncer de cualquier origen.

c) Criterios de eliminación para la muestra

1. No haberse obtenido en forma completa la información clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio y gabinete.

2. Pérdida al seguimiento.

3. Finalización del embarazo antes de las 37 SDG y sin haber desarrollado preeclampsia (aborto, enfermedad trofoblástica gestacional, parto pretérmino, parto inmaduro, óbito, ruptura prematura de membranas, estado fetal no tranquilizador, deterioro de la función renal por actividad lúpica, etc.)

4. Tamaño de la Muestra

En la unidad de estudio se atienden aproximadamente 80 pacientes embarazadas con LES al año.

Con base en el estudio previo de Leños-Miranda A. ⁽⁶⁴⁾, en el cual se identificaron los factores angiogénicos para el riesgo de preeclampsia, se recurrió a la fórmula para determinar el tamaño muestral mínimo necesario para la comparación de dos proporciones con los siguientes parámetros:

La RM que se desea estimar ($w=5$)

La frecuencia de exposición entre los casos ($p_1=56\%$)

La frecuencia de exposición entre los controles ($p_2=20\%$)

Una confianza de 95% ($\alpha=0.05$)

Una potencia de 80% ($\beta=0.2$)

Con estos datos y para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula (Fleiss JL):

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

donde $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$ y los valores $z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y el poder elegidos para el estudio. En particular, para una confianza de 95% y una potencia de 80% se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1.96$ y $z_{1-\beta} = 0.84$

Fundamentado en lo anterior, el tamaño de muestra fue calculado con el paquete computacional Epi Info versión 7. Con base en los factores angiogénicos identificados para preeclampsia, con una RM de 5⁽⁶⁴⁾, una potencia del 80% y confianza de 95%, se obtuvo un tamaño de muestra de 34 casos y de 34 controles.

5. Definición de las variables

Todas las pacientes incluidas en la cohorte reunieron al menos 4 de los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la clasificación del LES^(81,82).

VARIABLE DEPENDIENTE

1. Preeclampsia

Definición conceptual: la preeclampsia es un síndrome específico del embarazo, caracterizado por hipertensión y proteinuria, que también puede asociarse con múltiples signos y síntomas, como edema, alteraciones visuales, cefalea, dolor en epigastrio, entre otros⁽⁸³⁾.

Definición operativa: el diagnóstico de preeclampsia se basó en los criterios del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) ⁽⁸³⁾. Se considera que una paciente tiene preeclampsia leve cuando sin el antecedente de hipertensión arterial sistémica desarrolla hipertensión arterial y proteinuria significativa después de la semana 20 de gestación. La hipertensión arterial se define como una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en dos ocasiones con 6 horas de diferencia y la proteinuria por una relación proteína:creatinina ≥ 0.3 ⁽⁸⁴⁾ o >300 mg en la recolección de orina de 24 horas.

La preeclampsia severa se define como una TA sistólica ≥ 160 mmHg y/o una TA diastólica de ≥ 110 mmHg, con proteinuria mayor a 5 g/24 horas, sin historia de hipertensión arterial, nefropatía diabética, u otra enfermedad renal. Otros criterios aunados a lo anterior es la presencia de cefalea persistente, síntomas visuales, dolor epigástrico, oliguria, edema agudo de pulmón, oligohidramnios, infante pequeño para la edad gestacional ([PEG], recién nacido cuyo peso se encuentra por debajo de la percentila 10 para su edad gestacional), o el síndrome de HELLP (Hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia). Tanto la hipertensión arterial y la proteinuria deben de resolverse posterior al parto (<12 semanas). La eclampsia se define por la presencia de crisis convulsivas sin otras causas obvias para las convulsiones.

Para el diagnóstico de preeclampsia sobreagregada se utilizaron los criterios del “Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy” ⁽¹⁾ que son:

1. En mujeres con hipertensión y sin proteinuria antes de las 20 SDG, cuando se le detecta la presencia de proteinuria significativa (≥ 300 mg en orina de 24 horas).
2. En mujeres con hipertensión y proteinuria antes de las 20 SDG, cuando se presenta cualquiera de las siguientes condiciones: (a) Incremento súbito de la proteinuria (al menos dos veces al del valor basal), (b) Incremento súbito en la presión arterial en mujeres cuya hipertensión previamente estaba bien controlada, (c) Trombocitopenia ($<100,000/\text{mm}^3$), (d) Incremento en las transaminasas (AST o ALT, al menos dos veces por arriba del valor máximo normal), (e) eclampsia, síndrome de

HELLP, epigastralgia, cefalea persistente y/o alteraciones visuales o edema agudo de pulmón.

Escala de medición: nominal.

- Categoría de las variables:

1. Con preeclampsia (casos).
2. Sin preeclampsia (controles).

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Factores angiogénicos séricos circulantes

Definición conceptual

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial. Proteínas con cinco isoformas (de 121, 145, 165, 189 y 206 aminoácidos) generadas por empalme alternativo de RNAm que ejercen su efecto a través de la unión con receptores tirosina-cinasa. Durante el embarazo se expresan en el trofoblasto y en las células endoteliales de los capilares de las vellosidades placentarias.

PlGF: Factor de crecimiento placentario. Polipéptido con tres isoformas cuyo efecto biológico se realiza a través de su unión con los receptores VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2. Posee actividad mitogénica en las células endoteliales.

sFlt-1: Proteína soluble que resulta del empalme alternativo del gen Flt-1. Se produce en el trofoblasto.

sEng: Es una glicoproteína homodimérica transmembranal, considerada como el correceptor funcional para el factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1 y TGF- β 3.

Definición operativa: La medición de los factores angiogénicos circulantes (sFlt-1, sEng, VEGF y PlGF) se realizó en suero con la técnica de ELISA.

Escala de medición: continua.

- Categoría de las variables: pg/ml (sFlt-1, VEGF y PlGF) y ng/ml (sEng)

Las mediciones en suero de sFlt-1, PlGF y sEng a cada edad gestacional estudiada fueron realizadas por duplicado por un ensayo inmuno-enzimático (ELISA) sensible y específico empleando estuches comerciales siguiendo las instrucciones del proveedor (R&D Systems, Minneapolis, Minn, USA). Los límites más bajos de detección para sFlt-1, PlGF y sEng fueron 3.5, 7.0 y 7.0 pg/ml, respectivamente. Los coeficientes de variación intra-ensayo fueron menores a 5.8% y los coeficientes de variación inter-ensayo fueron menores a 7.8%.

Debido a que las mediciones del VEGF fueron de muy bajas a indetectables se decidió no seguir midiendo este factor y eliminarlo del presente estudio.

La edad gestacional a la que se realizó cada una de las mediciones de cada uno de los factores angiogénicos estuvo determinada como la duración de la gestación en semanas completas fechadas por ultrasonido de primer trimestre o de segundo trimestre correspondientes con el último periodo menstrual normal; éste referido por la paciente como el primer día de sangrado menstrual, con ciclos regulares de 28 ± 7 días, sin antecedentes de haber utilizado anticonceptivos hormonales al menos 3 meses previos a la fecha de última menstruación. En caso de que existiera diferencia de más de 7 días con el ultrasonido, la edad gestacional fue corregida por ultrasonido de primer trimestre.

Otras variables consideradas en el estudio, ya sea porque son características clínicas y demográficas de la población, o porque pueden influir en el desenlace fueron:

Variable	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operativa</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Categoría</i>
Edad materna	Edad cronológica en años cumplidos por la madre en el momento del parto	Edad cronológica en años cumplidos por la madre en el momento del parto o cesárea	Cuantitativa discreta	años
Índice de masa corporal	Según la Organización Mundial	Es el cálculo de dividir el peso de la paciente	Cuantitativa continua	kg/m ²

	de la Salud, es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros	en kilos por el cuadrado de su talla en metros		
Gestas	Número de veces que ha estado embarazada una mujer, incluyendo el embarazo actual	Número de veces que ha estado embarazada una mujer, incluyendo el embarazo actual	Cuantitativa discreta	Número de embarazos
Abortos	Terminación del embarazo por cualquier circunstancia antes de las 20 semanas contadas desde la última menstruación normal o un peso fetal menor de 500 g.	Embarazo actual con desenlace en aborto	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Primiparidad	El embarazo actual es el primer embarazo de una mujer	El embarazo actual es el primer embarazo de la paciente	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Antecedente de preeclampsia	Antecedente de haber presentado preeclampsia en alguno de los embarazos previos	Antecedente de haber presentado preeclampsia en alguno de los embarazos previos	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Tabaquismo	Para la OMS un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier número de cigarros	Antecedente de fumar cigarros de manera habitual durante el embarazo actual	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Duración del LES	Duración de la enfermedad desde su diagnóstico	Duración de la enfermedad desde su diagnóstico	Cuantitativa discreta	años
Dosis de prednisona al seguimiento	Dosis promedio de prednisona que se administró a la paciente durante el embarazo	Dosis promedio de prednisona que se administró a la paciente durante el embarazo	Cuantitativa discreta	mg/día
Tratamiento con cloroquina	Uso de cloroquina durante el embarazo, independientemente de la dosis	Uso de cloroquina durante el embarazo, independientemente de la dosis	Cualitativa dicotómica	Sí / no

Tratamiento con azatioprina	Uso de azatioprina durante el embarazo, independientemente de la dosis	Uso de azatioprina durante el embarazo, independientemente de la dosis	Cualitativa dicotómica	Sí / no
SAAF	Trombofilia adquirida autoinmune, que se caracteriza por la asociación de trombosis vascular y/o morbilidad obstétrica (aborto o pérdida fetal recurrente, preeclampsia-eclampsia antes de las 34 semanas de gestación y presencia de anticuerpos antifosfolípido	Paciente con diagnóstico de SAAF consignado en el expediente	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Manifestaciones clínicas del LES:				
Renal	Presencia de cilindros granulares o eritrocitarios, tubulares o mixtos. Proteinuria persistente >0.5 g en 24 hrs.	Presencia de cilindros granulares o eritrocitarios, tubulares o mixtos. Proteinuria persistente >0.5 g en 24 hrs.	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Articular	Presencia de más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación	Presencia de más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Mucocutánea	Presencia de eritema malar, úlceras orales o nasofaríngeas, o alopecia	Presencia de eritema malar, úlceras orales o nasofaríngeas, o alopecia	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Hematológica	Presencia de anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia menor de 4000/mm ³ en dos o más ocasiones, trombocitopenia menor de 100000/mm ³	Presencia de anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia menor de 4000/mm ³ en dos o más ocasiones, trombocitopenia menor de 100000/mm ³	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Neurológica	Presencia de psicosis, mielitis transversa o convulsiones de reciente aparición en ausencia de medicamentos o	Presencia de psicosis, mielitis transversa o convulsiones de reciente aparición en ausencia de medicamentos o	Cualitativa dicotómica	Sí / no

	desórdenes metabólicos	desórdenes metabólicos		
Serositis	Presencia de pleuritis o pericarditis	Presencia de pleuritis o pericarditis	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Hipertensión crónica	Elevación de la presión arterial hasta un nivel ($\geq 140/90$ mmHg) que aumenta el riesgo de lesión en distintos lechos vasculares, especialmente retina, cerebro, corazón y riñones	Diagnóstico de hipertensión arterial crónica consignado en el expediente	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Creatinina sérica	Análisis de sangre que mide la cantidad de creatinina en el suero	Valor de creatinina sérica reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	mg/dl
Depuración de creatinina	Examen de laboratorio que compara el nivel de creatinina en la orina con el nivel de creatinina en sangre. Prueba de función renal basada en la tasa de excreción renal de la creatinina producida metabólicamente	Valor de depuración de creatinina reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	ml/min/1.73 m ²
Proteinuria 24/hrs	Excreción urinaria de proteínas en 24 horas	Excreción urinaria de proteínas en 24 horas	Cuantitativa continua	g/24 hrs.
Actividad renal quiescente	Presencia de proteinuria anormal sin evidencia clínica de actividad lúpica renal	Presencia de proteinuria anormal sin evidencia clínica de actividad lúpica renal	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Exacerbación lúpica durante el embarazo	Puntuación por índice de SLEDAI mayor a 4 puntos	Puntuación por índice de SLEDAI mayor a 4 puntos	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Edad gestacional al parto	Duración del embarazo hasta el nacimiento	Duración del embarazo hasta el nacimiento confirmada por ultrasonido o valoración clínica por Capurro	Cuantitativa discreta	semanas
Infante pequeño para la edad	Recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más	Diagnóstico de recién nacido pequeño para edad gestacional	Cualitativa dicotómica	Sí / no

gestacional	desviaciones estándar (percentil 3) por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional	consignado en el expediente por el pediatra		
Óbito o muerte perinatal	Muerte del feto previa a la expulsión o extracción completa de éste que se presenta a partir de las 22 SDG o un peso mayor a 500 g. Las muertes perinatales incluyen las defunciones de fetos de 28 semanas o más de gestación y defunciones de nacidos vivos dentro de los primeros 7 días de vida	Muerte del feto previa a la expulsión o extracción completa de éste que se presenta a partir de las 22 SDG o un peso mayor a 500 g. Las muertes perinatales incluyen las defunciones de fetos de 28 semanas o más de gestación y defunciones de nacidos vivos dentro de los primeros 7 días de vida	Cualitativa dicotómica	Sí / no
Muerte materna	Defunción de la mujer durante el embarazo, parto, o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada con el embarazo o su atención, pero no por causas accidentales ni incidentales	Defunción de la mujer durante el embarazo, parto, o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada con el embarazo o su atención, pero no por causas accidentales ni incidentales	Cualitativa dicotómica	Sí / no

6. Descripción y consideraciones generales del estudio

Para el propósito del presente estudio, se incluyeron las muestras de todas las mujeres quienes desarrollaron preeclampsia, así como de aquellas que permanecieron sin desarrollar signos o síntomas de preeclampsia a través de su embarazo y que finalizó con un recién nacido sano de término (≥ 38 semanas). Con fines del análisis, las pacientes con preeclampsia además fueron divididas en la base del tiempo de la presentación de la preeclampsia en aquellas que la desarrollaron de inicio tardío (≥ 34 SDG) y de inicio temprano (menor de 34 SDG).

Las visitas a la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva fueron programadas a intervalos de 4 semanas, iniciando a la semana 12 de gestación y terminando a la semana 36. Las muestras de sangre fueron tomadas de una vena antecubital durante cada visita y el suero obtenido después de centrifugar la muestra fue alicuotado y almacenado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta realizar las determinaciones de los factores angiogénicos. En cada visita, la actividad lúpica fue evaluada de acuerdo al índice de SLEDAI (SLE Disease Activity Index)⁽⁸⁵⁾. Para este estudio, un puntaje mayor a 4 fue considerado como actividad de la enfermedad. Todas las mujeres con el diagnóstico de SAAF estaban recibiendo aspirina a dosis bajas y heparina de bajo peso molecular.

Una vez obtenida la información clínica y los resultados de laboratorio, se inició la etapa de análisis.

7. Análisis estadístico

Las diferencias entre variables continuas fueron determinadas con la prueba *t* de Student para muestras independientes (o la prueba *U* de Mann-Whitney para variables con distribución no normal). Las diferencias entre variables categóricas fueron determinadas con la prueba de χ^2 con corrección de continuidad de Yates o la prueba exacta de Fisher para pequeñas muestras (o la prueba de χ^2 de Mantel-Haenszel con tendencia lineal para variables con más de dos categorías). Las diferencias entre al menos tres variables continuas fueron determinadas por análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguida de pruebas a posteriori (prueba de Scheffé) o por la prueba de Kruskal-Wallis de una vía seguida de la prueba *U* de Mann-Whitney para variables con distribución no normal).

Para cada intervalo de edad gestacional estudiado, la asociación entre los factores circulantes pro- y anti-angiogénicos y la relación sFlt-1/PlGF, y el subsecuente riesgo de preeclampsia fue calculado. Con base en la distribución exhibida por las muestras de las mujeres embarazadas lúpicas que no desarrollaron preeclampsia al término del embarazo (≥ 38 SDG y con un infante sano), las concentraciones séricas de sFlt-

1, PIGF, sEng y la relación sFlt-1/PIGF a cada edad gestacional estudiada fueron divididos en cuartiles, y la razón de momios (RM) fue calculada y empleada para evaluar la asociación entre cuartiles y el riesgo de preeclampsia de inicio tardío o de inicio temprano. Los tres cuartiles mas bajos fueron usados como categoría de referencia para sFlt-1, sEng y la relación sFlt-1/PIGF, y en el caso del PIGF, los tres cuartiles más altos fueron tomados como referencia. En adición, se realizaron análisis de regresión logística para ajustar las RM por aquellas variables que fueron significativamente diferentes entre los grupos estudiados en el análisis univariado. Un valor de *P* bimarginal menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo en todos los casos.

8. Aspectos éticos

Procedimientos de invitación y reclutamiento de pacientes

En la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 IMSS, específicamente en la consulta externa del Servicio Perinatología se atienden a un número de pacientes suficiente para desarrollar el estudio, quienes son referidas de otras Unidades de Atención Médica (tanto de primer, segundo y tercer nivel) que pertenecen al área de influencia de la UMAE. El motivo de envío, a juicio del médico que refiere a la mujer embarazada con LES, es el riesgo elevado de complicaciones maternas y fetales que presentan estas pacientes, incluyendo preeclampsia. A partir del Universo de las mujeres embarazadas con LES que fueron referidas a la consulta externa del Servicio de Perinatología, se hizo una invitación a participar en el estudio y en caso de consentir, se enviaron con los investigadores participantes; a quienes cumplieron con los criterios de inclusión se les hizo la invitación formal y se llevó a cabo su reclutamiento para participar en el estudio. Previo al reclutamiento de la mujer embarazada con LES, sin excepción, se les solicitó firmar la carta de consentimiento informado.

El número de mujeres embarazadas que se reclutaron en el estudio fueron los necesarios hasta alcanzar el tamaño de muestra de por lo menos 34 casos (con

desarrollo de preeclampsia) y 34 o más controles (sin desarrollo de preeclampsia). Ver la sección del cálculo de tamaño de muestra.

Este estudio desde el punto de vista ético se considera sin riesgo en población vulnerable (mujeres embarazadas), sólo contempló la toma de muestras de sangre sin ninguna otra intervención previo consentimiento informado por lo que no presenta conflictos éticos.

Además, los procedimientos propuestos están de acuerdo con el Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki de 1975. El protocolo fue sometido al Comité Local de Investigación en Salud (No. de registro R-2010-3606-15).

RESULTADOS

Descripción general de la población estudiada

De un total de 131 pacientes reclutadas con LES, se excluyeron del estudio a 14 pacientes (5 por aborto entre las 13–17 SDG [tres pacientes con actividad renal y 2 pacientes con SAAF], 5 con ruptura prematura de membranas entre las 25–34 SDG [incluyendo una paciente con actividad cutánea y articular], 2 con actividad renal y baja reserva fetal (estado fetal incierto) a las 33 y 34 SDG, una con actividad renal y deterioro severo de la función renal a las 31 SDG, y una por pérdida al seguimiento a las 28 SDG). Las 117 pacientes restantes fueron incluidas en el análisis final. Al seguimiento 42 (35.9%, IC 95% 27.2–44.6%) pacientes desarrollaron preeclampsia (22 de inicio tardío y 20 de inicio temprano [incluyendo a 2 pacientes con presentación atípica a las 19 SDG]). De entre las 42 pacientes que desarrollaron preeclampsia, dos tuvieron preeclampsia leve, 11 preeclampsia sobreagregada y las restantes 29 pacientes preeclampsia severa (incluyendo 7 con síndrome de HELLP, 1 con eclampsia y dos con síndrome de HELLP y eclampsia).

Las características clínicas y demográficas de las pacientes se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencia significativa en la edad materna, índice de masa corporal (IMC), gestas, primiparidad, antecedente de preeclampsia, tabaquismo, del tiempo al diagnóstico de LES, en el tratamiento con cloroquina o azatioprina, hipertensión arterial crónica o exacerbación lúpica durante el embarazo. En comparación a las mujeres con LES con un embarazo normal, las pacientes que desarrollaron preeclampsia recibieron una dosis mayor de prednisona (PDN), las manifestaciones hematológicas previas al embarazo, el SAAF y la actividad renal quiescente fueron más frecuentes, la depuración de creatinina fue menor y la proteinuria en 24 horas fue mayor ($p \leq 0.03$). Las pacientes que desarrollaron preeclampsia tuvieron una edad gestacional menor a la interrupción del embarazo ($p < 0.001$), menor peso de sus infantes al nacer ($p < 0.001$) y mayor proporción de infantes pequeños para la edad gestacional ($p < 0.001$). Se presentaron 12 muertes perinatales y una muerte materna, todas estas muertes ocurrieron en las pacientes que desarrollaron preeclampsia.

La comparación entre las mismas características clínicas y demográficas de las pacientes de acuerdo al inicio de la presentación de la preeclampsia (temprana o tardía) se muestra en la Tabla 2. No hubo diferencias significativas en IMC, gestas, primiparidad, antecedente de preeclampsia, tabaquismo o del tiempo al diagnóstico de LES, en el tratamiento con cloroquina o azatioprina, hipertensión arterial crónica o exacerbación lúpica durante el embarazo.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la mujeres con LES con embarazos normales y de las mujeres con LES quienes eventualmente desarrollaron preeclampsia

Variable	Sin Preeclampsia (n=75)	Con Preeclampsia (n=42)	Valor de P
Edad materna, años	29.8 ± 4.9	27.6 ± 5.8	0.15
Índice de masa corporal, kg/m ²	26.4 ± 4.4	27.1 ± 4.5	0.49
Gestas	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)	0.29
Abortos	0 (0 – 4)	0 (0 – 4)	-
Primiparidad, n (%)	32 (42.7)	15 (35.7)	0.59
Antecedente de preeclampsia, n (%)	9 (12.0)	8 (19.0)	0.30
Tabaquismo, n (%)	18 (24.0)	5 (11.9)	0.15
Duración del LES, años	5.8 ± 2.9	4.8 ± 3.4	0.30
Dosis de PDN al seguimiento, mg/día	5 (0 – 60)	10 (0 – 50)	0.03
Tratamiento con cloroquina, n (%)	31 (41.3)	14 (33.3)	0.39
Tratamiento con azatioprina, n (%)	10 (13.3)	7 (16.7)	0.62
SAAF, n (%)	8 (10.7)	15 (35.7)	0.001
Manifestaciones clínicas de LES antes del embarazo:			
Renal, n (%)	27 (36.0)	18 (42.9)	0.47
Articular, n (%)	64 (85.3)	39 (92.9)	0.37
Mucocutánea, n (%)	54 (72.0)	27 (64.3)	0.39
Hematológica, n (%)	6 (8.0)	11 (26.2)	0.007
Neurológica, n (%)	2 (2.7)	2 (4.8)	0.62
Serositis, n (%)	3 (4.0)	3 (7.1)	0.67
Hipertensión crónica, n (%)	4 (5.3)	3 (7.1)	0.70
*Creatinina sérica, mg/dl	0.6 (0.32 – 0.85)	0.6 (0.42 – 1.94)	<0.001
*Depuración de creatinina, ml/min/1.73 m ²	135.4 ± 24.2	124.2 ± 35.3	0.02
*Proteinuria/24 hrs, mg	102.4 (25.8 – 3,129.2)	129.1 (48.9 – 6,478.9)	<0.001
Actividad renal quiescente, n (%)	8 (10.7)	12 (28.6)	0.014
Exacerbación lúpica durante el embarazo, n (%)	6 (8.0)	7 (16.7)	0.152
Edad gestacional al parto, semanas	38.5 ± 0.6	31.8 ± 5.6	<0.001
Peso del recién nacido, g	3,019 ± 243	1,475 ± 763	<0.001
Infante pequeño para la edad gestacional, n (%)	0	31 (73.8)	<0.001
Óbito o muerte perinatal, n (%)	0	12 (28.6)	<0.001
Muerte materna, n (%)	0	1 (2.4)	0.77

Valores más-menos son la media ± desviación estándar; Los valores entre paréntesis son medianas (amplitud); PDN, prednisona; SAAF, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido; * al ingreso al estudio.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de la mujeres con LES con embarazos normales y de las mujeres con LES quienes eventualmente desarrollaron preeclampsia temprana o tardía

Variable	Sin Preeclampsia (n=75)	Preeclampsia Tardía (n=22)	Valor de P	Preeclampsia Temprana (n=20)	Valor de P
Edad maternal, años	29.8 ± 4.9	26.1 ± 5.5	0.02 ^a	29.3 ± 5.8	
Índice de masa corporal, kg/m ²	26.4 ± 4.4	26.0 ± 3.6		28.4 ± 5.1	
Gestas	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)		2 (1 – 6)	
Abortos	0 (0 – 4)	0 (0 – 2)		0 (0 – 4)	
Primiparidad, n (%)	32 (42.7)	5 (22.7)		5 (25.0)	
Antecedente de preeclampsia, n (%)	9 (12.0)	3 (13.6)		5 (25.0)	
Tabaquismo, n (%)	18 (24.0)	3 (13.6)		2 (10.0)	
Duración del LES, años	5.8 ± 2.9	5.2 ± 3.8		4.3 ± 2.8	
Dosis de PDN al seguimiento, mg/día	5 (0 – 60)	10 (0 – 50)	0.01 ^a	5 (0 – 50)	
Tratamiento con cloroquina, n (%)	31 (41.3)	5 (22.7)		9 (45.0)	
Tratamiento con azatioprina, n (%)	10 (13.3)	5 (22.7)		2 (10.0)	
SAAF, n (%)	8 (10.7)	5 (22.7)		10 (50.0)	<0.001 ^a
Manifestaciones clínicas de LES antes del embarazo:					
Renal, n (%)	27 (36.0)	13 (59.1)		5 (25.0)	
Artritis, n (%)	64 (85.3)	19 (86.4)		20 (100.0)	
Mucocutánea, n (%)	54 (72.0)	15 (68.2)		12 (60.0)	
Hematológica, n (%)	6 (8.0)	6 (27.3)	0.04 ^a	5 (25.0)	
Neurológica, n (%)	2 (2.7)	1 (4.5)		1 (5.0)	
Serositis, n (%)	3 (4.0)	0 (0.0)		3 (15.0)	
Hipertensión crónica, n (%)	4 (5.3)	0 (0.0)		3 (15.0)	
*Creatinina sérica, mg/d	0.6 (0.32 – 0.85)	0.6 (0.48 – 1.17)		0.6 (0.42 – 1.94)	
*Dep. creatinina, ml/min/1.73 m ²	135.4 ± 24.2	115.8 ± 33.4	0.02 ^a	133.5 ± 35.8	
*Proteinuria/24/hrs, mg	102.4	159.2	0.01 ^a	110.8	
	(25.8 – 3,129.2)	(54.2 – 6,424.7)		(48.9 – 3,362.1)	
Actividad renal quiescente, n (%)	8 (10.7)	8 (36.4)	0.008 ^a	4 (20.0)	
Exacerbación lúpica durante el embarazo, n (%)	6 (8.0)	5 (22.7)		2 (10.0)	
Edad gestacional al parto, semanas	38.5 ± 0.6	36.0 ± 1.7	<0.001 ^a	27.2 ± 4.5	<0.001 ^{a,b}
Peso del recién nacido, g	3,019 ± 243	2,103 ± 350	<0.001 ^a	786 ± 405	<0.001 ^{a,b}
Infante PEG, n (%)	0	16 (72.7)	<0.001 ^a	15 (75.0)	<0.001 ^a
Óbito o muerte perinatal, n (%)	0	0		12 (60.0)	<0.001 ^{a,b}
Muerte materna, n (%)	0	0		1 (5.0)	

Valores más-menos son la media ± desviación estándar; los valores entre paréntesis son medianas (amplitud); PDN, prednisona; SAAF, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido; *al ingreso al estudio; PEG, pequeño para la edad gestacional. Los valores de P están dados solamente para diferencias significativas después de aplicar las pruebas estadísticas apropiadas ^avs. sin preeclampsia; ^bvs. preeclampsia tardía.

En comparación con las mujeres con un embarazo normal, las pacientes que desarrollaron preeclampsia de inicio tardío tuvieron una edad menor, recibían una dosis mayor de PDN, las manifestaciones hematológicas y la actividad renal quiescente fueron más frecuentes, la depuración de creatinina fue menor y la proteinuria en 24 horas fue mayor ($p \leq 0.04$); en cambio, las pacientes que desarrollaron preeclampsia de inicio temprano el SAAF fue significativamente más frecuente ($p < 0.001$). Las pacientes que desarrollaron preeclampsia, independientemente del tiempo a la cual ocurrió, tuvieron una edad gestacional menor a la interrupción del embarazo ($p < 0.001$), menor peso de sus infantes al nacer ($p < 0.001$) y mayor proporción de infantes pequeños para la edad gestacional. Estos cursos fueron más pronunciados en las pacientes con preeclampsia de inicio temprano que en las pacientes con preeclampsia de inicio tardío ($p < 0.001$). Todas las muertes perinatales y la única muerte materna ocurrieron en las pacientes que desarrollaron preeclampsia de inicio temprano (Tabla 2).

Cambios gestacionales en las concentraciones circulantes de sFlt-1, PIGF, sEng y de la relación sFlt-1/PIGF

Las Tablas 3 y 4, y las Figuras 1 y 2 muestran las concentraciones séricas de sFlt-1, PIGF, sEng y de la relación sFlt-1/PIGF a través de la gestación en mujeres con LES y un embarazo normal y en aquellas destinadas a desarrollar preeclampsia. Se realizó un análisis transversal a cada intervalo de 4 semanas con el fin de evaluar los cambios en los factores anti- y pro-angiogénicos a través de la gestación. En las mujeres con LES y con un embarazo normal, las concentraciones séricas de sFlt-1 y sEng progresivamente incrementaron a través de la gestación; mientras que las concentraciones séricas del PIGF se elevaron de la semana 12 a la semana 28, para luego disminuir hasta el final del muestreo (36 SDG). La relación sFlt-1/PIGF disminuyó de la semana 12 a la semana 28 y luego progresivamente incrementó hasta el final del muestreo.

A cada edad gestacional estudiada, las pacientes destinadas a desarrollar preeclampsia mostraron concentraciones séricas significativamente más elevadas

tanto de sFlt-1 como de sEng desde la semana 12 de gestación en adelante que en las mujeres con un embarazo normal ($p < 0.001$) (Tabla 3, Figura 1). Las concentraciones de sFlt-1 y sEng fueron más altas desde la semana 12 a la semana 32 de gestación en las pacientes destinadas a desarrollar preeclampsia de inicio temprano que en aquellas que la presentaron en forma tardía, aunque estas diferencias fueron solamente estadísticamente significativas desde la semana 12 a la semana 28 de gestación (Tabla 4, Figura 2).

Como grupo, las pacientes destinadas a desarrollar preeclampsia tuvieron concentraciones séricas significativamente más bajas de PIGF a través de la gestación que en las mujeres con un embarazo normal ($p < 0.001$) (Tabla 3 y Figura 1). Además, en las mujeres que desarrollaron preeclampsia de inicio temprano, el decremento en las concentraciones séricas de PIGF fue más pronunciado durante las semanas 12–28 que en las mujeres que presentaron preeclampsia de inicio tardío ($p \leq 0.001$) (Tabla 4 y Figura 2).

Tabla 3. Concentraciones séricas del factor soluble fms-like tirosina cinasa-1, factor de crecimiento placentario, endoglina soluble y de la relación del factor soluble fms-like tirosina cinasa-1/factor de crecimiento placentario a través de la gestación en mujeres con LES y embarazos normales y en mujeres con LES destinadas a desarrollar preeclampsia.

Variable	Sin Preeclampsia (n=75)	Con Preeclampsia (n=42)	Valor de P
sFlt-1 (pg/ml)			
12 SDG	782.0 (148.0 – 1,775.4)	1,477.5 (680.0 – 18,048.0)	<0.001
16 SDG	1,100.8 (151.6 – 2,608.3)	2,564.9 (700.0 – 21,548.0)	<0.001
20 SDG	1,520.0 (200.0 – 3,883.4)	3,169.6 (750.0 – 48,254)	<0.001
24 SDG	1,972.5 (257.3 – 3,920.5)	5,706.5 (1,384.4 – 57,632.3)	<0.001
28 SDG	2,762.6 (515.2 – 4,841.5)	9,776.4 (1,632.6 – 57,091.4)	<0.001
32 SDG	3,403.6 ± 1,182.9	18,346.7 ± 9,850.5	<0.001
36 SDG	4,466.7 ± 1,258.0	21,850.3 ± 11,064.5	<0.001
PlGF (pg/ml)			
12 SDG	52.0 (21.6 – 220.8)	28.8 (12.0 – 115.3)	<0.001
16 SDG	103.4 (45.7 – 1,887.7)	59.7 (24.2 – 190.4)	<0.001
20 SDG	210.0 (93.0 – 1,913.2)	124.6 (21.5 – 524.5)	<0.001
24 SDG	410.0 (150.5 – 2,220.0)	98.4 (13.8 – 1,066.1)	<0.001
28 SDG	634.3 (179.6 – 2,500.0)	98.2 (10.8 – 802.6)	<0.001
32 SDG	425.0 (112.3 – 2,325.4)	116.1 (14.6 – 607.3)	<0.001
36 SDG	247.9 (89.4 – 1,026.2)	115.6 (28.2 – 459.9)	<0.001
Relación sFlt-1/PlGF			
12 SDG	15.4 (1.9 – 36.2)	51.3 (6.7 – 1,045.7)	<0.001
16 SDG	10.3 (0.5 – 37.4)	30.3 (9 – 756.1)	<0.001
20 SDG	7.2 (0.6 – 33.6)	21.0 (5.0 – 1,807.3)	<0.001
24 SDG	5.1 (0.4 – 22.6)	43.3 (4.4 – 1,437.2)	<0.001
28 SDG	3.9 (0.4 – 26.3)	82.9 (4.0 – 3,009.7)	<0.001
32 SDG	8.7 (0.6 – 32.3)	165.8 (9.8 – 2,907.8)	<0.001
36 SDG	17.7 (2.2 – 55.3)	162.2 (21.1 – 1,008.9)	<0.001
sEng (ng/ml)			
12 SDG	6.2 (1.4 – 12.1)	8.9 (4.2 – 44.0)	<0.001
16 SDG	6.6 (2.1 – 11.6)	9.1 (4.8 – 62.0)	<0.001
20 SDG	6.8 (3.3 – 10.4)	10.4 (4.9 – 87.0)	<0.001
24 SDG	7.5 (3.5 – 14.8)	14.5 (5.4 – 118.8)	<0.001
28 SDG	9.0 (3.9 – 17.9)	26.7 (6.4 – 87.0)	<0.001
32 SDG	11.0 ± 3.4	32.4 ± 13.9	<0.001
36 SDG	13.2 ± 3.5	41.9 ± 24.3	<0.001

Los datos son medianas (amplitud) o medias ± DE. SDG, semanas de gestación; sFlt-1, factor soluble fms-like tirosina cinasa-1; PlGF, factor de crecimiento placentario; sEng, endoglina soluble.

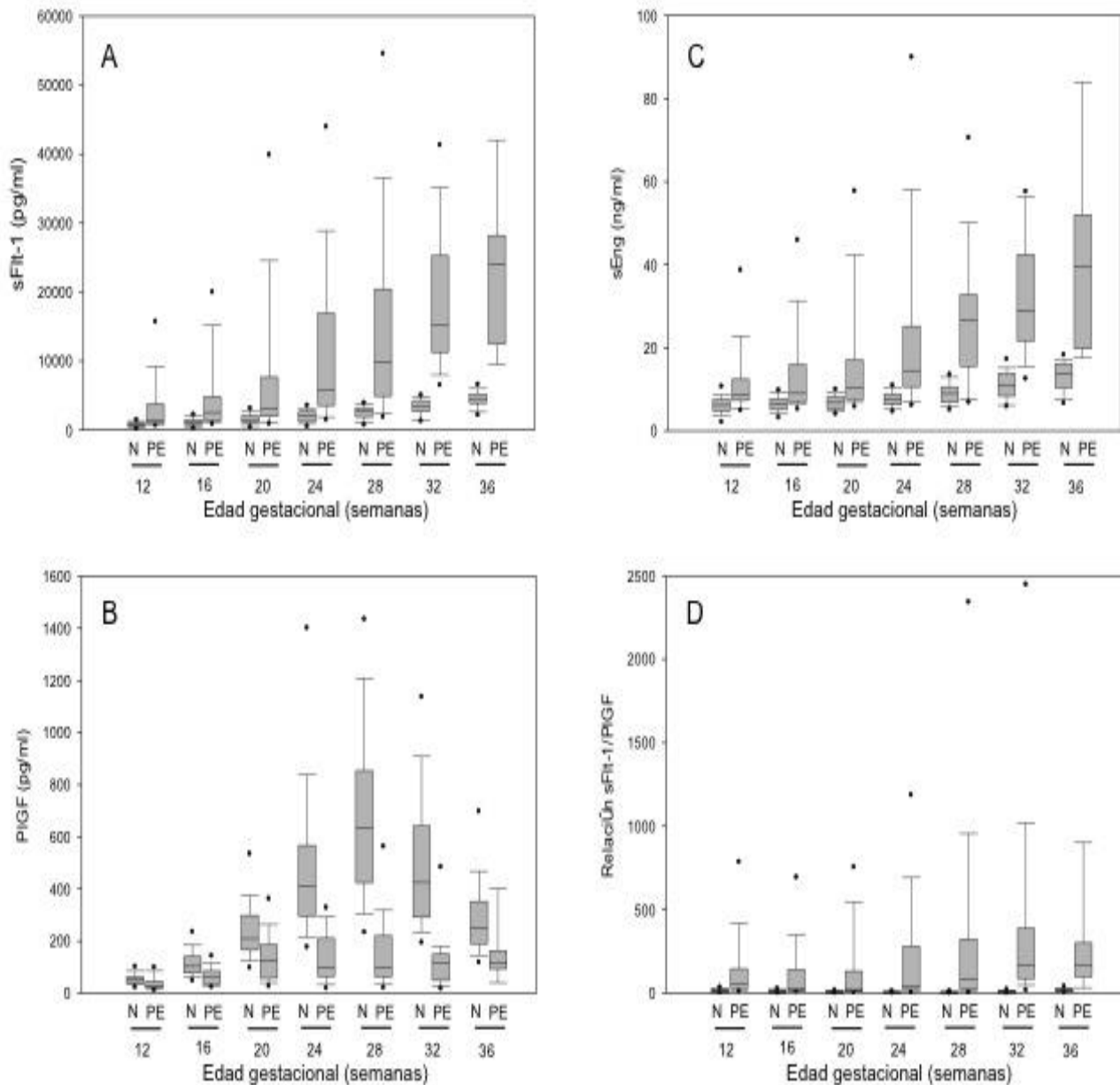


Figura 1. Gráfica de caja y bigotes para comparar los cambios dinámicos A) del factor soluble fms-like tirosinacinas-1 (sFlt-1), B) factor de crecimiento placentario (PIGF), C) endogлина soluble (sEng), y D) la relación sFlt-1/PIGF en suero materno de mujeres con LES quienes tuvieron un embarazo normal (N) o quienes posteriormente desarrollaron preeclampsia (PE) independientemente del tiempo de su presentación. Las cajas representan el rango intercuartil en donde la línea horizontal representa la mediana; la línea horizontal superior e inferior son la percentila 75 y 25 de los datos de cada grupo y los bigotes en la parte superior e inferior son las percentilas 90 y 10. Los círculos cerrados representan los valores extremos. Las diferencias significativas a los diferentes puntos de la gestación entre las mujeres con un embarazo normal y las pacientes que eventualmente desarrollaron preeclampsia en todos los casos fue $p \leq 0.001$.

Tabla 4. Concentraciones séricas del factor soluble fms-like tirosina cinasa-1, factor de crecimiento placentario, endoglina soluble y de la relación del factor soluble fms-like tirosina cinasa-1/factor de crecimiento placentario a través de la gestación en mujeres con LES y embarazos normales y en mujeres con LES destinadas a desarrollar preeclampsia de inicio tardío o temprano.

Variable	Embarazos Normales (n=75)	Preeclampsia Tardía (n=22)	Valor de P	Preeclampsia Temprana (n=20)	Valor de P
sFlt-1 (pg/ml)					
12 SDG	782.0 (148.0 – 1,775.4)	1,099.0 (680.0 – 4,258.7)	0.001 ^a	3,191.4 (694.0 – 18,048.0)	<0.001 ^{a,b}
16 SDG	1,100.8 (151.6 – 2,608.3)	1,462.2 (852.0 – 5,098.5)	<0.001 ^a	4,494.6 (700.0 – 21,548.0)	<0.001 ^{a,b}
20 SDG	1,520.0 (200.0 – 3,883.4)	2,652.2 (912.0 – 6,246.4)	<0.001 ^a	7,783.5 (750.0 – 48,254.0)	<0.001 ^{a,b}
24 SDG	1,972.5 (257.3 – 3,920.5)	4,387.5 (1,384.4 – 15,993.6)	<0.001 ^a	18,222.2 (2,318.9 – 57,632.3)	<0.001 ^{a,b}
28 SDG	2,762.6 (515.2 – 4,841.5)	6,807.1 (1,632.6 – 25,896.2)	<0.001 ^a	25,442.5 (2,079.9 – 57,091.4)	≤0.002 ^{a,b}
32 SDG	3,514.0 (911.8 – 6,475.4)	14,672.0 (5,939.4 – 42,453.8)	<0.001 ^a	28,525.6 (12,348.0 – 38,541.2)	0.003 ^a
36 SDG	4,329.1 (1,776.5 – 8,475.1)	24,059.8 (9,388.0 – 45,447.2)	<0.001 ^a	n=3	
PlGF (pg/ml)					
12 SDG	52.0 (21.6 – 220.8)	33.4 (16.0 – 115.3)	0.02 ^a	23.6 (12.0 – 93.1)	≤0.001 ^{a,b}
16 SDG	103.4 (45.7 – 1,887.7)	69.7 (26.8 – 190.4)	<0.001 ^a	36.4 (24.2 – 145.8)	≤0.001 ^{a,b}
20 SDG	210.0 (93.0 – 1,913.2)	148.6 (48.8 – 524.5)	<0.001 ^a	59.8 (21.5 – 238.4)	≤0.001 ^{a,b}
24 SDG	410.0 (150.5 – 2,220.0)	197.5 (66.9 – 1,066.1)	<0.001 ^a	63.5 (13.8 – 322.8)	<0.001 ^{a,b}
28 SDG	634.3 (179.6 – 2,500.0)	168.7 (45.2 – 802.6)	<0.001 ^a	56.5 (10.8 – 74.8)	<0.001 ^{a,b}
32 SDG	425.0 (112.3 – 2,325.4)	128.3 (14.6 – 607.3)	<0.001 ^a	45.3 (28.1 – 116.1)	0.004 ^a
36 SDG	247.9 (89.4 – 1,026.2)	115.6 (28.2 – 459.9)	<0.001 ^a	n=3	
		n=11			

Tabla 4. (Continuación)

Variable	Embarazos Normales (n=75)	Preeclampsia Tardía (n=22)	Valor de P	Preeclampsia Temprana (n=20)	Valor de P
Relación sFlt-1/PIGF					
12 SDG	15.4 (1.9 – 36.2)	32.1 (6.7 – 104.9)	<0.001 ^a	162.0 (30.3 – 1,045.7)	<0.001 ^{a,b}
16 SDG	10.3 (0.5 – 37.4)	20.0 (9.0 – 97.1)	<0.001 ^a	143.4 (18.2 – 756.1)	<0.001 ^{a,b}
20 SDG	7.2 (0.6 – 33.6)	14.1 (5.0 -102.4)	<0.001 ^a	145.9 (14.5 -1,807.3)	<0.001 ^{a,b}
24 SDG	5.1 (0.4 – 22.6)	23.3 (4.4 – 122.1)	<0.001 ^a	n=18 346.2 (21.9 – 1,437.2)	<0.001 ^{a,b}
28 SDG	3.9 (0.4 – 26.3)	49.8 (4.0 – 572.9)	<0.001 ^a	n=17 664.5 (57.6 – 3,013.7)	<0.001 ^{a,b}
32 SDG	8.7 (0.6 – 32.3)	123.3 (9.8 – 2,907.8)	<0.001 ^a	n=9 272.6 (245.7 – 1,371.6)	0.003 ^a
36 SDG	17.7 (2.2 – 55.3)	162.2 (21.1 – 1,008.9)	<0.001 ^a	n=3	
sEng (ng/ml)					
12 SDG	6.0 (1.4 – 12.1)	8.1 (4.2 – 12.5)	0.003 ^a	12.4 (5.4 – 44.0)	≤0.001 ^{a,b}
16 SDG	6.6 (2.1 – 11.6)	8.1 (4.8 – 12.6)	0.005 ^a	17.8 (6.4 – 62.0)	<0.001 ^{a,b}
20 SDG	6.8 (3.3 – 10.4)	8.8 (4.9 – 17.2)	0.001 ^a	17.7 (6.8 – 87.0)	<0.001 ^{a,b}
24 SDG	7.5 (3.5 – 14.8)	12.9 (5.4 – 21.8)	<0.001 ^a	n=18 25.4 (9.1 – 118.8)	<0.001 ^{a,b}
28 SDG	9.0 (3.9 – 17.9)	19.1 (6.4 – 51.0)	<0.001 ^a	n=17 41.2 (13.3 – 87.0)	<0.001 ^{a,b}
32 SDG	10.8 (4.9 – 20.4)	27.2 (11.4 – 58.1)	<0.001 ^a	N=9 41.7 (27.0 – 42.8)	0.003 ^a
36 SDG	13.8 (5.2 – 19.1)	39.4 (17.1 – 83.8)	<0.001 ^a	n=3	

Los datos son medianas (amplitud). SDG, semanas de gestación; sFlt-1, factor soluble fms-like tirosina cinasa-1; PIGF, factor de crecimiento placentario; sEng, endoglina soluble. Los valores de P están dados solo para diferencias significativas después de aplicar las pruebas estadísticas apropiadas ^avs. embarazos normales; ^bvs. preeclampsia de inicio tardío.

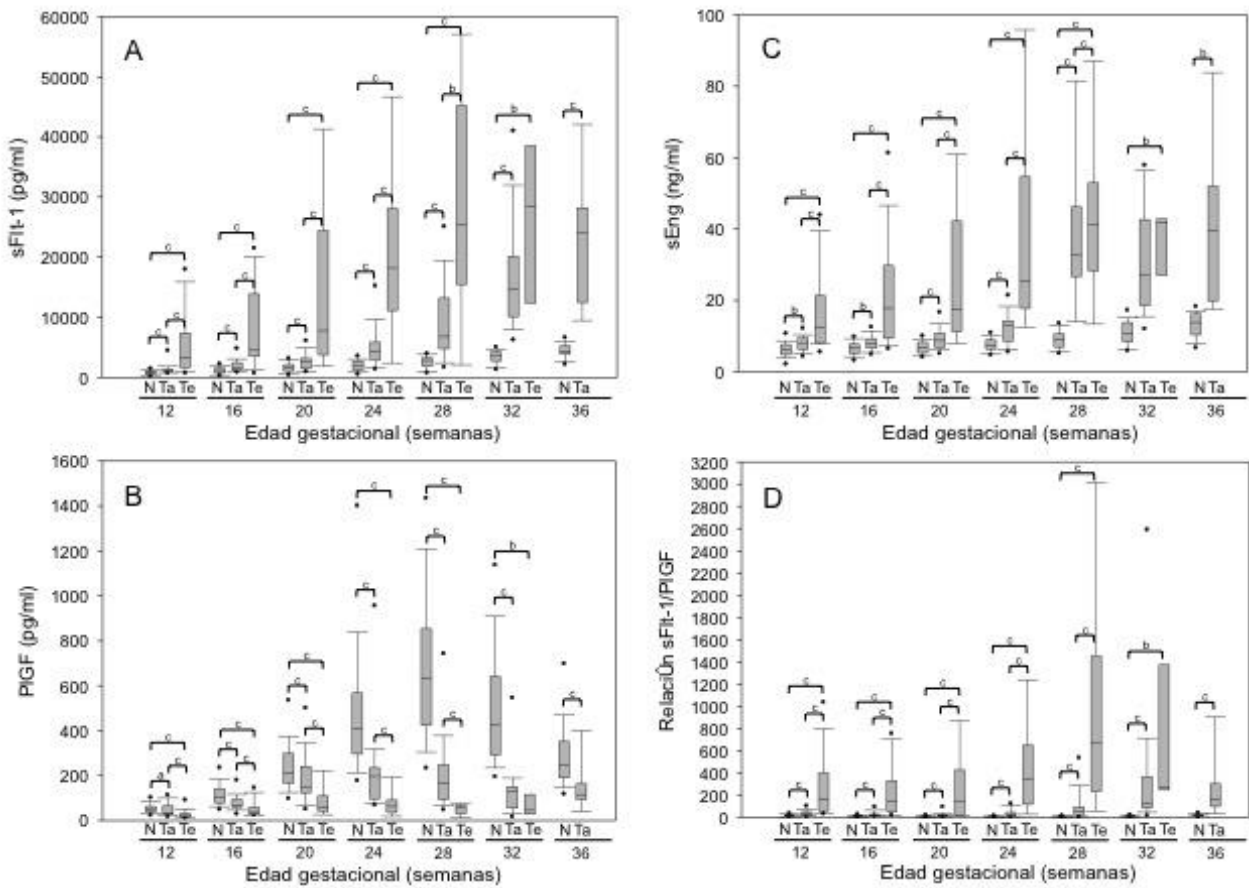


Figura 2. Gráfica de caja y bigotes para comparar los cambios dinámicos A) del factor soluble fms-like tirosinacinas-1 (sFlt-1), B) factor de crecimiento placentario (PIGF), C) endoglina soluble (sEng), y D) la relación sFlt-1/PIGF en suero materno de mujeres con LES quienes tuvieron un embarazo normal (N) o quienes posteriormente desarrollaron preeclampsia: (Ta) preeclampsia de inicio tardío o (Te) preeclampsia de inicio temprano. Las cajas representan el rango intercuartil en donde la línea horizontal representa la mediana; la línea horizontal superior e inferior son la percentila 75 y 25 de los datos de cada grupo y los bigotes en la parte superior e inferior son las percentilas 90 y 10. Los círculos cerrados representan los valores extremos. Las diferencias significativas a los diferentes puntos de la gestación entre las mujeres con un embarazo normal y las pacientes que eventualmente desarrollaron preeclampsia a los diferentes tiempos están marcados en letras minúsculas (^a $p \leq 0.05$, ^b $p \leq 0.01$, ^c $p \leq 0.001$).

A cada edad gestacional estudiada, las pacientes destinadas a desarrollar preeclampsia mostraron que la relación sFlt-1/PIGF fue significativamente más elevada desde la semana 12 en adelante que en las mujeres con un embarazo normal ($p < 0.001$) (Tabla 3 y Figura 1). El incremento sérico en la relación sFlt-1/PIGF mostrado por las pacientes que desarrollaron preeclampsia temprana sobrepasó durante las semanas 12–28 de gestación ($p < 0.001$) a la observada en las pacientes que presentaron preeclampsia tardía (Tabla 4 y Figura 2).

Factores angiogénicos y el riesgo de preeclampsia en mujeres con LES

Las concentraciones séricas de sFlt-1, PIGF, la relación sFlt-1/PIGF y sEng se agruparon en cuartiles para cada edad gestacional con base a la distribución de estos factores en las pacientes con LES con un embarazo normal (Tabla 5). Se evaluó la asociación de las concentraciones séricas de estos factores agrupados por cuartiles y el riesgo de desarrollar preeclampsia. Como una medida de riesgo, se calculó la RM y los IC 95% a cada edad gestacional estudiada. La RM fue ajustada mediante el empleo de análisis de regresión logística por aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariado, incluyendo edad materna, dosis de PDN, manifestaciones hematológicas, depuración de creatinina y excreción de proteínas en orina de 24 horas al ingreso, exacerbación lúpica durante el embarazo, actividad renal quiescente, abortos y por SAAF. Aunque la actividad lúpica no presentó diferencias entre los grupos de estudios, ésta fue incluida para controlar los posibles efectos de ella sobre los factores angiogénicos. La RM para las concentraciones de sFlt-1, relación sFlt-1/PIGF y sEng en el cuartil más alto fueron comparadas con las obtenidas en los tres cuartiles más bajos, los cuales fueron considerados como la categoría de referencia; en tanto que para las concentraciones del PIGF, los valores en el más bajo cuartil fueron comparados con los observados en los tres cuartiles más altos (categoría de referencia). Las Tablas 6 y 7 muestran que la RM para desarrollar preeclampsia presenta una tendencia a incrementar progresivamente entre las mujeres en los cuartiles más altos (para las concentraciones séricas de sFlt-1, la relación sFlt-1/PIGF o sEng) o en los cuartiles

más bajos (concentraciones de PIGF) de la distribución en los controles (pacientes con un embarazo normal). A cada edad gestacional estudiada, hubo una clara asociación entre las concentraciones de sFlt-1, de la relación sFlt-1/PIGF y sEng en los cuartiles más altos y un riesgo incrementado de desarrollar preeclampsia. Las pacientes en el cuartil más alto tanto para sFlt-1 como de sEng a la semana 24 y 12 de la gestación, mostraron los riesgos más elevados para preeclampsia tardía y temprana, respectivamente. De forma similar, las pacientes en los cuartiles más altos para la relación sFlt-1/PIGF tuvieron un incremento en el riesgo de preeclampsia tardía a partir de las 16–20 semanas y para preeclampsia temprana a las 12 semanas; en donde para todas las pacientes destinadas a desarrollar preeclampsia temprana fue imposible determinar la RM debido a que los valores de la relación sFlt-1/PIGF se mantuvieron durante toda la gestación en el cuartil más alto.

Para las concentraciones del PIGF, hubo un incremento en el riesgo de preeclampsia cuando los valores cayeron en el cuartil mas bajo a las 22 semanas para preeclampsia tardía y a las 12 semanas de gestación para preeclampsia temprana.

Tabla 5. Distribución en percentiles de las concentraciones séricas de los factores pro- y anti-angiogénicos en las 75 mujeres con LES que cursaron sin desarrollo de preeclampsia a cada intervalo de edad gestacional estudiada.

	P 5	P 25	P 50	P 75	P 95
sFlt-1 (pg/ml)					
12 semanas de gestación	220.00	568.00	782.00	980.00	1,456.52
16 semanas de gestación	264.40	754.80	1,100.80	1,523.10	2,220.92
20 semanas de gestación	396.00	1,062.80	1,532.20	2,130.50	3,253.18
24 semanas de gestación	501.00	1,241.80	1,975.50	2,716.60	3,542.70
28 semanas de gestación	749.98	1,896.30	2,762.60	3,234.00	3,911.34
32 semanas de gestación	1,294.94	2,731.30	3,514.00	4,253.80	5,042.70
36 semanas de gestación	2,167.60	3,876.90	4,329.1	5,235.20	6,596.74
PlGF (pg/ml)					
12 semanas de gestación	22.72	39.40	52.00	62.40	101.56
16 semanas de gestación	47.58	78.50	103.40	141.20	235.26
20 semanas de gestación	98.12	166.30	210.00	298.80	534.68
24 semanas de gestación	177.30	296.90	410.00	567.00	1,401.30
28 semanas de gestación	234.00	423.90	634.30	853.90	1,434.88
32 semanas de gestación	194.40	291.40	425.00	641.30	1,136.64
36 semanas de gestación	117.72	189.90	247.90	352.20	697.32
sEng (ng/ml)					
12 semanas de gestación	2.10	4.80	6.20	7.60	10.66
16 semanas de gestación	3.18	5.10	6.60	7.70	9.80
20 semanas de gestación	4.96	5.30	6.80	8.20	10.00
24 semanas de gestación	4.68	6.30	7.50	8.90	10.92
28 semanas de gestación	5.10	6.90	9.00	10.60	13.54
32 semanas de gestación	5.88	8.40	10.80	13.80	17.24
36 semanas de gestación	6.68	10.40	13.80	16.20	18.26
Relación sFlt-1/PlGF					
12 semanas de gestación	3.18	10.40	15.40	21.90	34.38
16 semanas de gestación	1.76	6.20	10.30	14.00	28.76
20 semanas de gestación	1.18	4.40	7.30	10.40	20.32
24 semanas de gestación	1.00	2.70	5.10	7.50	11.96
28 semanas de gestación	0.88	2.40	3.90	6.30	12.62
32 semanas de gestación	1.28	4.40	8.70	12.20	21.46
36 semanas de gestación	4.36	12.90	17.70	25.00	39.98

Tabla 6. Asociación (razón de momios) entre los cuartiles de las concentraciones séricas del factor soluble fms-like tirosina cinasa-1, factor de crecimiento placentario, endoglina soluble y de la relación del factor soluble fms-like tirosina cinasa-1/factor de crecimiento placentario y el desarrollo de preeclampsia.

	Embarazos Normales		Con Preeclampsia	
	Controles	Casos	RM (IC 95%)	
sFlt-1 (pg/ml)				
12 SDG				
Q4: ≥ 980.0	18	36	23.7 (6.9 – 81.6)	
Q1-3: < 980.0	57	6	1.0	
20 SDG				
Q4: $\geq 1,523.1$	19	28	7.0 (2.7 – 18.3)	
Q1-3: $< 1,523.1$	56	14	1.0	
20 SDG				
Q4: $\geq 2,130.5$	18	29	8.5 (3.2 – 22.4)	
Q1-3: $< 2,130.5$	57	11	1.0	
24 SDG				
Q4: $\geq 2,716.6$	19	32	14.5 (4.8 – 43.2)	
Q1-3: $< 2,716.6$	56	7	1.0	
28 SDG				
Q4: $\geq 3,234.0$	19	27	33.2 (7.7 – 143.4)	
Q1-3: $< 3,234.0$	56	4	1.0	
32 SDG				
Q4: $\geq 4,253.8$	19	25	ND	
Q1-3: $< 4,253.8$	56	0	ND	
36 SDG				
Q4: $\geq 5,235.2$	19	11	ND	
Q1-3: $< 5,235.2$	56	0	ND	
PlGF (pg/ml)				
12 SDG				
Q2-4: > 39.4	56	7	1.0	
Q1: ≤ 39.4	19	35	8.5 (3.2 – 22.8)	
16 SDG				
Q2-4: > 78.5	56	2	1.0	
Q1: ≤ 78.5	19	40	6.4 (2.5 – 16.4)	
20 SDG				
Q2-4: > 166.3	56	2	1.0	
Q1: ≤ 166.3	19	38	8.6 (3.2 – 23.4)	
24 SDG				
Q2-4: > 296.9	56	1	1.0	
Q1: ≤ 296.9	19	38	54.0 (10.2 – 284.7)	
28 SDG				
Q2-4: > 423.9	56	1	1.0	
Q1: ≤ 423.9	19	30	135.8 (12.1 – 1,526)	
32 SDG				
Q2-4: > 291.4	56	1	1.0	
Q1: ≤ 291.4	19	24	366.1 (12.7 – 10,569)	
36 SDG				
Q2-4: > 291.4	56	1	1.0	
Q1: ≤ 291.4	19	10	46.7 (3.2 – 673.2)	

Tabla 6. (Continuación)

	Embarazos Normales		Con Preeclampsia	
	Controles		Casos	RM (IC 95%)
Relación sFlt-1/PlGF				
12 SDG				
Q4: ≥ 21.9	19	34	12.0 (4.3 – 33.6)	
Q1-3: < 21.9	56	8	1.0	
16 SDG				
Q4: ≥ 14.0	19	39	47.3 (10.4 – 216.2)	
Q1-3: < 14.0	56	3	1.0	
20 SDG				
Q4: ≥ 10.4	19	34	18.5 (5.5 – 58.9)	
Q1-3: < 10.4	56	6	1.0	
24 SDG				
Q4: ≥ 7.5	19	36	33.9 (8.4 – 137.4)	
Q1-3: < 7.5	56	3	1.0	
28 SDG				
Q4: ≥ 6.3	19	28	64.8 (9.7 – 431.7)	
Q1-3: < 6.3	56	2	1.0	
32 SDG				
Q4: ≥ 12.2	19	24	298.2 (11.9 – 7,479)	
Q1-3: < 12.2	56	1	1.0	
36 SDG				
Q4: ≥ 25.0	19	10	41.3 (3.0 – 558.1)	
Q1-3: < 25.0	56	1	1.0	
sEng (ng/ml)				
12 SDG				
Q4: ≥ 7.6	21	31	10.5 (3.7 – 29.8)	
Q1-3: < 7.6	54	11	1.0	
16 SDG				
Q4: ≥ 7.7	19	29	7.5 (2.9 – 19.6)	
Q1-3: < 7.7	56	13	1.0	
20 SDG				
Q4: ≥ 8.2	21	29	6.5 (2.5 – 17.0)	
Q1-3: < 8.2	54	11	1.0	
24 SDG				
Q4: ≥ 8.96	20	34	22.5 (6.3 – 80.1)	
Q1-3: < 8.9	55	5	1.0	
28 SDG				
Q4: ≥ 10.6	20	26	16.9 (4.9 – 57.7)	
Q1-3: < 10.6	55	5	1.0	
32 SDG				
Q4: ≥ 13.8	19	24	68.8 (8.6 – 552.9)	
Q1-3: < 13.8	56	1	1.0	
36 SDG				
Q4: ≥ 16.2	19	11	ND	
Q1-3: < 16.2	56	0	ND	

Los cuartiles (Q) fueron determinados en la base de la distribución entre las mujeres con LES con embarazos normales (controles). Para las razones de momios mostradas en los cuartiles más altos (sFlt-1, sFlt-1/PlGF ratio and sEng), la categoría de referencia fueron los tres cuartiles más bajos, y para las razones de momios mostradas en el cuartil más bajo del PlGF, la categoría de referencia fueron los tres cuartiles más altos. Las razones de momios indefinidas fueron debidas a que todas las mediciones de las mujeres con LES destinadas a desarrollar preeclampsia fueron localizadas en el más alto o más bajo cuartil. RM, razón de momios; IC, intervalo de confianza; SDG, semanas de gestación; ND, no determinado; sFlt-1, factor soluble fms-like tirosina cinasa-1, PlGF, factor de crecimiento placentario; sEng, endogлина soluble. Las razones de momios fueron ajustadas por edad materna, dosis media de prednisona al seguimiento, manifestaciones hematológicas previas al embarazo, abortos, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, exacerbación lúpica durante el embarazo, actividad renal quiescente, depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas al reclutamiento.

Tabla 7. Asociación (razón de momios) entre los cuartiles de las concentraciones séricas del factor soluble fms-like tirosina cinasa-1, factor de crecimiento placentario, endoglina soluble y de la relación del factor soluble fms-like tirosina cinasa-1/factor de crecimiento placentario y el desarrollo de preeclampsia de inicio tardío o temprano.

	Embarazo Normal		Preeclampsia de Inicio Tardío		Preeclampsia de Inicio Temprano	
	Controles	Casos	RM (IC 95%)	Casos	RM (IC 95%)	
sFlt-1 (pg/ml)						
12 SDG						
Q4: ≥980.0	18	17QAA	9.9 (2.4 – 40.9)	19	199.9 (10.2 – 3,919)	
Q1-3: <980.0	57	5	1.0	1	1.0	
20 SDG						
Q4: ≥1,523.1	19	10	2.7 (0.7 – 9.6)	18	39.0 (5.6 – 271.6)	
Q1-3: <1,523.1	56	11	1.0	2	1.0	
20 SDG						
Q4: ≥2,130.5	18	13	4.3 (1.2 – 15.0)	16	26.0 (4.4 – 154.9)	
Q1-3: <2,130.5	57	9	1.0	2	1.0	
24 SDG						
Q4: ≥2,716.6	19	17	15.0 (3.2 – 69.5)	15	24.0 (4.0 – 144.3)	
Q1-3: <2,716.6	56	5	1.0	2	1.0	
28 SDG						
Q4: ≥3,234.0	19	19	30.4 (4.7 – 194.9)	8	37.3 (3.3 – 426.4)	
Q1-3: <3,234.0	56	3	1.0	1	1.0	
32 SDG						
Q4: ≥4,253.8	19	22	ND	3	ND	
Q1-3: <4,253.8	56	0	ND	0	ND	
36 SDG						
Q4: ≥5,235.2	19	11	ND			
Q1-3: <5,235.2	56	0	ND			
PlGF (pg/ml)						
12 SDG						
Q2-4: >39.4	56	8	1.0	3	1.0	
Q1: ≤39.4	19	14	10.6 (2.5 – 45.6)	17	27.0 (4.1 – 178.6)	
16 SDG						
Q2-4: >78.5	56	9	1.0	3	1.0	
Q1: ≤78.5	19	13	5.0 (1.4 – 18.3)	17	28.5 (4.3 – 188.5)	
20 SDG						
Q2-4: >166.3	56	8	1.0	3	1.0	
Q1: ≤166.3	19	14	7.7 (1.9 – 31.9)	15	54.2 (4.8 – 610.9)	
24 SDG						
Q2-4: >296.9	56	2	1.0	1	1.0	
Q1: ≤296.9	19	20	59.6 (5.0 – 707.1)	16	47.2 (5.9 – 379.8)	
28 SDG						
Q2-4: >423.9	56	1	1.0	0	ND	
Q1: ≤423.9	19	21	516.2 (10.9 – 24,392)	9	ND	
32 SDG						
Q2-4: >291.4	56	1	1.0	0	ND	
Q1: ≤291.4	19	21	516.2 (10.9 – 24,392)	3	ND	
36 SDG						
Q2-4: >291.4	56	1	1.0			
Q1: ≤291.4	19	10	64.1 (2.2 – 1,838)			

Tabla 7. (Continuación)

	Embarazo Normal Controles	Preeclampsia de Inicio Tardío		Preeclampsia de Inicio Temprano	
		Casos	RM (IC 95%)	Casos	RM (IC 95%)
Relación sFlt-1/PIGF					
12 SDG					
Q4: ≥ 21.9	19	14	8.8 (2.1 – 36.9)	20	ND
Q1-3: < 21.9	56	8	1.0	0	ND
16 SDG					
Q4: ≥ 14.0	19	19	27.1 (4.4 – 168.5)	20	ND
Q1-3: < 14.0	56	3	1.0	0	ND
20 SDG					
Q4: ≥ 10.4	19	16	7.3 (1.9 – 28.4)	18	ND
Q1-3: < 10.4	56	6	1.0	0	ND
24 SDG					
Q4: ≥ 7.5	19	19	17.2 (3.4 – 86.1)	17	ND
Q1-3: < 7.5	56	3	1.0	0	ND
28 SDG					
Q4: ≥ 6.3	19	20	46.9 (5.2 – 426.6)	8	ND
Q1-3: < 6.3	56	2	1.0	0	ND
32 SDG					
Q4: ≥ 12.2	19	21	1,334 (9.7 – 1,834)	3	ND
Q1-3: < 12.2	56	1	1.0	0	ND
36 SDG					
Q4: ≥ 25.0	19	10	67.0 (2.2 – 2,045)		
Q1-3: < 25.0	56	1	1.0		
sEng (ng/ml)					
12 SDG					
Q4: ≥ 7.6	21	12	4.5 (1.1 – 18.4)	19	70.1 (6.2 – 797.7)
Q1-3: < 7.6	54	10	1.0	1	1.0
16 SDG					
Q4: ≥ 7.7	19	11	4.5 (1.1 – 20.2)	18	38.1 (5.5 – 263.1)
Q1-3: < 7.7	56	11	1.0	2	1.0
20 SDG					
Q4: ≥ 8.2	21	13	4.5 (1.2 – 16.8)	16	16.2 (2.9 – 88.8)
Q1-3: < 8.2	54	9	1.0	2	1.0
24 SDG					
Q4: ≥ 8.96	20	17	8.9 (2.2 – 36.6)	17	ND
Q1-3: < 8.9	55	5	1.0	0	ND
28 SDG					
Q4: ≥ 10.6	20	17	11.9 (2.7 – 53.0)	9	ND
Q1-3: < 10.6	55	5	1.0	0	ND
32 SDG					
Q4: ≥ 13.8	19	21	137.2 (9.8 – 1,913)	3	ND
Q1-3: < 13.8	56	1	1.0	0	ND
36 SDG					
Q4: ≥ 16.2	19	11	ND		
Q1-3: < 16.2	56	0	ND		

Los cuartiles (Q) fueron determinados en la base de la distribución entre las mujeres con LES con embarazos normales (controles). Para las razones de momios mostradas en los cuartiles más altos (sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio and sEng), la categoría de referencia fueron los tres cuartiles más bajos, y para las razones de momios mostradas en el cuartil más bajo del PIGF, la categoría de referencia fueron los tres cuartiles más altos. Las razones de momios indefinidas fueron debidas a que todas las mediciones de las mujeres con LES destinadas a desarrollar preeclampsia fueron localizadas en el más alto o más bajo cuartil. RM, razón de momios; IC, intervalo de confianza; SDG, semanas de gestación; ND, no determinado; sFlt-1, factor soluble fms-like tirosina cinasa-1, PIGF, factor de crecimiento placentario; sEng, endoglina soluble. Las razones de momios fueron ajustadas por edad materna, dosis media de prednisona al seguimiento, manifestaciones hematológicas previas al embarazo, abortos, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, exacerbación lúpica durante el embarazo, actividad renal quiescente, depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas al reclutamiento.

Factores clínicos y el riesgo de preeclampsia en mujeres con LES

El análisis multivariado de regresión logística incluyendo las variables clínicas con significancia estadística en el análisis univariado mostrados en las Tablas 1 y 2, encontramos que el SAAF, las manifestaciones hematológicas previas al embarazo (dadas por trombocitopenia en todas las pacientes) y la actividad renal quiescente fueron asociadas a la preeclampsia independientemente del tiempo de su presentación (RM ≥ 3.4) (Tabla 8). Cuando se realizó este mismo análisis considerando el inicio de la preeclampsia, sólo la actividad renal quiescente permaneció estadísticamente significativa para la preeclampsia de inicio tardío, mientras que el SAAF fue la única variable que fue asociada a la preeclampsia de inicio temprano (Tabla 8).

Tabla 8. Factores de riesgo asociados a preeclampsia en el análisis multivariado de regresión logística.

Factor de riesgo	RM	IC 95%
Todos los casos con preeclampsia:		
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	3.4	1.1 – 10.8
Manifestaciones hematológicas	4.4	1.2 – 16.4
Actividad renal quiescente	3.4	1.2 – 9.0
Preeclampsia de inicio tardío (≥ 34 semanas de gestación):		
Actividad renal quiescente	4.1	1.1 -12.0
Preeclampsia temprana (< 34 semanas de gestación):		
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	8.6	2.6 – 28.4

RM, razón de momios; IC, intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

A nuestro mejor conocimiento, el presente estudio representa el primer reporte que ha evaluado prospectivamente las relaciones entre las concentraciones circulantes de sFlt-1, PIGF y sEng y el riesgo subsecuente de desarrollar preeclampsia en pacientes con LES. En el presente estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes embarazadas con LES, encontramos que las concentraciones séricas de sFlt-1, PIGF, de la relación sFlt-1/PIGF y sEng en pacientes lúpicas que

eventualmente desarrollan preeclampsia ya sea de inicio tardío o temprano se comportan distintamente durante el embarazo que en las mujeres lúpicas con un embarazo sin complicaciones y con un infante normal de término, cuyas concentraciones séricas tanto de sFlt-1 y sEng se elevan paulatinamente de la semana 12–36, en tanto que las concentraciones de PIGF aumentan progresivamente desde la semana 12 a la semana 28, para posteriormente disminuir, estos datos en el comportamiento de los factores angiogénicos estudiados durante el embarazo son similares a los reportados previamente en mujeres sin LES y con embarazos de bajo y alto riesgo que no desarrollan preeclampsia ^(13,62-64,86). Pero más relevante, fue la observación de que los cambios dinámicos en las concentraciones de estos factores angiogénicos particulares preceden a la aparición de la preeclampsia de inicio temprano o tardío. De hecho, algunas diferencias fueron detectadas en los cambios temporales de las concentraciones de sFlt-1, PIGF, de la relación sFlt-1/PIGF y sEng entre las pacientes que desarrollan preeclampsia de inicio temprano o de inicio tardío. Las pacientes quienes desarrollan preeclampsia de inicio temprano muestran concentraciones séricas significativamente más elevadas de sFlt-1, de la relación sFlt-1/PIGF y sEng y concentraciones más bajas del PIGF desde las 12 semanas de gestación, mientras que en aquellas en quienes la preeclampsia se desarrolla después (≥ 34 SDG), estos factores se elevan o declinan a partir de la semana 20 a la 24 de gestación. En adición, el incremento o el decremento en estos factores angiogénicos fueron más pronunciados en quienes la preeclampsia se desarrolló más tempranamente (< 34 SDG). Nuestros resultados confirman y dan mayor soporte a las observaciones reportadas previamente realizadas en mujeres con embarazos de bajo y alto riesgo ^(24,62-64), indicando que el imbalance de los factores angiogénicos circulantes (esto es, altas concentraciones de sFlt-1 y sEng, y bajas concentraciones del PIGF) están asociadas a la preeclampsia y que estos cambios en las concentraciones circulantes de sFlt-1, PIGF y sEng preceden a el inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Además, nuestros resultados sugieren que estos factores angiogénicos también juegan un papel relevante en la fisiopatología de la preeclampsia en las pacientes con LES y por lo tanto son clínicamente útiles como marcadores predictivos de

preeclampsia en este grupo de pacientes con embarazos de alto riesgo. Con respecto a esto, Qazi y cols., evaluaron el valor predictivo de las concentraciones séricas maternas de sFlt-1 y PIGF tomadas entre las 22 y 32 semanas de gestación en 52 pacientes embarazadas con LES ⁽⁸⁰⁾. Este estudio reportó que solamente la concentración media de sFlt-1 fue significativamente mayor entre las 18 pacientes quienes desarrollaron preeclampsia (9 con preeclampsia y 9 con preeclampsia sobreagregada). Los autores concluyeron que sFlt-1 puede ser predictivo para preeclampsia en pacientes con LES, pero no el PIGF o la relación sFlt-1/PIGF. Sin embargo, este estudio hay que tomarlo con precaución debido a las limitaciones por su reducido tamaño de muestra, no haber tomado en cuenta el tiempo del inicio de la preeclampsia y/o la severidad de la enfermedad, el haber incluido muestras a diferentes edades gestacionales y el no haber realizado un análisis ajustado por variables potencialmente confusoras como las SDG, anticuerpos antifosfolípido, actividad renal, entre otras variables, a diferencia de los datos presentados en este estudio. En relación al tiempo de inicio de la preeclampsia, así como de su severidad, varios estudios en pacientes sin LES han mostrado que las concentraciones circulantes de sFlt-1, PIGF, sEng y de la relación sFlt-1/PIGF son marcadamente diferentes en mujeres quienes tienen preeclampsia severa ⁽²⁴⁾ o en aquellas mujeres quienes desarrollaran preeclampsia de inicio temprano ^(24,62-64,86), estos datos resaltan la necesidad de medir estos factores angiogénicos particulares en etapas tempranas del embarazo, particularmente en aquellas mujeres con uno o más factores clínicos de riesgo para preeclampsia, como en el caso de las pacientes con LES. Además, debido a que la preeclampsia puede aparecer en cualquier tiempo durante la última mitad del embarazo, una única muestra en algún punto del embarazo no será suficiente para descartar el eventual desarrollo de preeclampsia.

En las pacientes cuyos valores de sFlt-1, de la relación sFlt-1/PIGF y sEng cayeron dentro del cuartil más alto o dentro del cuartil más bajo para PIGF mostraron un riesgo incrementado para preeclampsia. Cuando el mismo análisis fue realizado a cada intervalo estudiado de acuerdo a la edad gestacional, se encontró que el riesgo de desarrollar preeclampsia progresivamente se incrementó a través del embarazo.

Además, el riesgo de desarrollar preeclampsia de inicio temprano fue mayor y apareció más temprano que en las pacientes que la desarrollaron posteriormente. Estos datos son similares a los encontrados en reportes previos en mujeres sin LES y con embarazos de bajo y alto riesgo ^(24,62-64,86).

Finalmente, también mostramos que la relación sFlt-1/PIGF tiene mayor sensibilidad en la predicción de preeclampsia, tanto de inicio temprano como de inicio tardío, comparado con cada uno de los factores estudiados por separado. Estos datos son consistentes con los obtenidos en estudios previos que muestran que esta relación es un mejor predictor de preeclampsia que la medición sola o por separado de sFlt-1 o del PIGF ^(62,49,64).

Por otra parte y consistente con el conocimiento de que las mujeres embarazadas con LES tienen un alto riesgo de desarrollar preeclampsia, la frecuencia de preeclampsia en nuestra cohorte de pacientes con LES fue de 35.9% (IC 95% 27.2–44.6%), lo que está en acuerdo a lo publicado en otras series de pacientes, yendo de 7.6% a 35.0% ^(71-75,79,80,87). En nuestra población encontramos que una dosis mayor de PDN, las manifestaciones hematológicas previas al embarazo, la actividad renal quiescente, una menor tasa de filtración glomerular y una mayor excreción de proteínas en orina de 24 horas fueron significativamente diferentes en las pacientes que desarrollaron preeclampsia de inicio tardío, mientras que solamente el síndrome de anticuerpos antifosfolípido fue más frecuente en aquellas que presentaron preeclampsia de inicio temprano que en las pacientes que cursaron con un embarazo normal. Factores similares y otros como hipertensión arterial también han sido asociados al desarrollo de preeclampsia o cursos adversos en pacientes con LES ^(71,73,74,79,87). El análisis de regresión logística reveló que las concentraciones de todos los factores angiogénicos estudiados mostraron un riesgo incrementado de desarrollar preeclampsia a cada edad gestacional estudiada, incluso después de haber tomado en cuenta en el análisis potenciales confusores como la edad materna, dosis medida de PDN al seguimiento, manifestaciones hematológicas previas al embarazo, exacerbación lúpica durante el embarazo, el SAAF, la actividad renal

quiescente, o la depuración de creatinina y la proteinuria de 24 horas al reclutamiento. Solamente la presencia de SAAF fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de preeclampsia de inicio temprano en nuestra población. Estos datos, aunados al comportamiento en los cambios de las concentraciones circulantes de los factores angiogénicos, sugieren que la preeclampsia que ocurre tempranamente en las pacientes con LES está relacionada fundamentalmente a una pobre desarrollo placentario, el cual puede ser exacerbado por la predisposición a la formación acelerada de trombos placentarios en aquellas pacientes con una trombofilia preexistente, como es el caso de las pacientes con SAAF ⁽⁸⁸⁾, mientras que en la preeclampsia que ocurre tardíamente, está más en relación a factores maternos, incluyendo la enfermedad renal crónica por LES, hipertensión arterial crónica, uso de esteroides, entre otros factores ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾, aunque estas observaciones deben ser claramente confirmadas en futuros estudios con un mayor número de pacientes.

Las fortalezas de nuestro estudio son las siguientes: el estudio fue diseñado para determinar sí, cuándo y cómo las concentraciones circulantes de sFlt-1, PlGF, de la relación sFlt-1/PlGF y sEng cambian en las pacientes embarazadas con LES destinadas a desarrollar preeclampsia; cómo las concentraciones de los factores angiogénicos cambian dependiendo de la edad gestacional, medidos a intervalos de tiempo regulares (cada 4 semanas) en las mismas participantes; y también para descartar el efecto de potenciales confusores, como fue el ajustar los datos por los factores maternos al ingreso del estudio. Reconocemos que entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el no haber incluido pacientes con otras condiciones obstétricas que comparten similitudes con la preeclampsia como la hipertensión gestacional o embarazos complicados por fetos pequeños para la edad gestacional o restricción del crecimiento intrauterino, debido a que estas entidades no se presentaron en forma aislada en ninguna paciente incluida en el estudio y a que en todas las pacientes que tuvieron un infante pequeño para la edad gestacional estuvo presente el desarrollo de preeclampsia. Otra limitación fue que, debido a que sólo dos

pacientes tuvieron preeclampsia leve, no se pudo realizar un subanálisis de acuerdo a la severidad de la preeclampsia.

La predicción y el diagnóstico temprano de la preeclampsia tienen gran importancia debido a que esta patología es la principal causa de morbi-mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Las pérdidas substanciales de vidas y las secuelas graves de la preeclampsia pueden ser eliminadas si se pudiera prevenir y tratar tempranamente a esta. De esta forma, el uso de los factores angiogénicos como biomarcadores para predecir y diagnosticar la preeclampsia representan un principal avance en la medicina materno-fetal. El reto actual y por venir, es evaluar cómo el uso de estas pruebas pueden cambiar las decisiones en el manejo obstétrico de estas pacientes, mejorado la sobrevivencia, la calidad de vida, y la reducción de los costos en la atención a la salud. El descubrimiento de los mecanismos que provocan las alteraciones en los factores angiogénicos o que pueden modificar sus concentraciones circulantes en la preeclampsia pueden sentar las bases para el desarrollo de opciones preventivas y/o terapéuticas.

CONCLUSIÓN

En conclusión, los resultados del presente estudio, muestran por primera vez que las pacientes embarazadas con LES destinadas a desarrollar preeclampsia muestran cambios en las concentraciones circulantes de sFlt-1, PIGF, y sEng a través del embarazo, y estos cambios difieren entre las pacientes que desarrollan preeclampsia de inicio temprano de aquellas que la desarrollan posteriormente. Además, que en las pacientes con LES, al igual que en las mujeres con embarazos de bajo riesgo, el imbalance en los factores angiogénicos circulantes está asociado con el potencial de desarrollar preeclampsia y que estos cambios en estos factores angiogénicos preceden al inicio de la enfermedad clínica. En particular, las mediciones de la relación sFlt-1/PIGF tienen un alto poder discriminatorio para anunciar el riesgo de desarrollar preeclampsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;188:S1–S22.
2. Barton JR, O'Brian JM, Bergaver NK, Jacques DL, Sibai DM. Mild gestational hypertension remote from term: prognosis and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:979–983.
3. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181–192.
4. Myers JE, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:119–125.
5. Velasco V. Mortalidad materna por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS* 1997;35:451–456.
6. Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003;27:239-245.
7. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785–799.
8. Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BN. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2000;40:133–138.
9. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1416 –1423.
10. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152–2164
11. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5–15.
12. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, Damsky CH. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139–2151.

13. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10705–10709.
14. He Y, Smith SK, Day KA, Clark DE, Licence DR, Charnock-Jones DS. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Mol Endocrinol* 1999;13:537–545.
15. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669–676.
16. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649–658.
17. He H, Venema VJ, Gu X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through Flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem* 1999;274:25130–25135.
18. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111:707–716.
19. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–65.
20. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434.
21. 25. Zhou Y, McMaster MT, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpenen T, Alitalo K, Damsky C, Fisher SJ. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and

hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405–1423.

22. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Frankenne F, Foidart JM. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555–5563.

23. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348–2351.

24. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672–683.

25. Hertig A, Berkane N, Lefevre G, Toumi K, Marti HP, Capeau J, Uzan S, Rondeau E. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem* 2004;50:1702–1703.

26. Schlembach D, Beinder E. Angiogenic factors in preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2003;10:316A.

27. Bowers RW, Cooper KM, Gallaher MJ. Longitudinal analysis of serum sFlt-1 concentrations in normal pregnancy and preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11:187A.

28. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, Gomez R, Edwin S. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia: Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1541–1547.

29. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1240–1246.

30. Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM, Crombleholme WR, Ness RB, Roberts JM, Hubel CA. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small for gestational age neonates: relationship to circulating placental growth factor (PIGF). *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4895–4903.
31. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, Bujold E, Goncalves L, Gomez R, Edwin S, Mazor M. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:3–18.
32. Autiero M, Waltenberger J, Communi D, Kranz A, Moons L, Lambrechts D, et al. Role of PIGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003;9:936–943.
33. Torry DS, Mukherjea D, Arroyo J, Torry RJ. Expression and function of placenta growth factor: implications for abnormal placentation. *J Soc Gynecol Invest* 2003;10:178–188.
34. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1539–1544.
35. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:177–182.
36. Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, Capello JJ, Duits AJ. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1019–1022.
37. Livingston JC, Chin R, Haddad B, McKinney ET, Ahokas R, Sibai BM. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1554–1557.
38. Livingston JC, Haddad B, Gorski LA, Neblett P, Ahokas RA, Ramsey R, Sibai BM. Placenta growth factor is not an early marker for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1218–1220.

39. Tjoa ML, van Vugt JM, Mulders MA, Schutgens RB, Oudejans CB, van Wijk IJ. Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;98:600–607.
40. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, Momoeda M, Kozuma S, Taketani Y. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: An implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004;145:4838–4845.
41. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:770–775.
42. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1267–1272.
43. Bersinger NA, Odegard RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:37–45.
44. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet AI, Poston L. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127–136.
45. Krauss T, Pauer HU, Augustin HG. Prospective analysis of placenta growth factor (PIGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:101–111.
46. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, Mooney RA, Cox C, Miller RK. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:1266–1274.
47. Su YN, Lee CN, Cheng WF, Shau WY, Chow SN, Hsieh FJ. Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:898–904.

48. Ong CY, Liao AW, Cacho AM, Spencer K, Nicolaides KH. Firsttrimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor of preeclampsia and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2001;98:608–611.
49. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, Blink AL, Sachs B, Epstein FH, Sibai B, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77–85.
50. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, Richman S, Guller S, Lockwood CJ, Buhimschi IA. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:734 –741.
51. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theory of preeclampsia and the role of angiogenic factors: A systemic review. *Obstet Gynecol* 2007;109:168–180.
52. Barbara NP, Wrana JL, Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Biol Chem* 1999;274:584–594.
53. Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, Rosendahl A, Sideras P, ten Dijke P. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF-beta type I receptors. *EMBO J* 2002;21:1743–1753.
54. Gougos A, Letarte M. Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line. *J Immunol* 1988;141:1925–1933.
55. Lastres P, Bellon T, Cabanas C, Sanchez-Madrid F, Acevedo A, Gougos A, Latarte M, Bernabeu C. Regulated expresión on human macrophages of endoglin, an Arg–Gly–Asp containing surface antigen. *Eur J Immunol* 1992;22:393–397.
56. O’Connell PJ, McKenzie A, Fisicaro N, Rockman SP, Pearse MJ, d’Apice AJ. Endoglin: A 180-kD endothelial cell and macrophage restricted differentiation molecule. *Clin Exp Immunol* 1992;90:154–159.
57. Buhring HJ, Muller CA, Letarte M, Gougos A, Saalmuller A, van Agthoven AJ, Busch FN. Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia* 1991;5:841–847.

58. Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'Connell PJ, d'Apice AJ, Buhring HJ, Bernabeu C, Van Mourik JA, Letarte M. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol* 1992;4:83–92.
59. Fonsatti E, Del Vecchio L, Altomonte M, Sigalotti L, Nicotra MR, Coral S, Natali PG, Maio M. Endoglin: An accessory component of the TGF-beta-binding receptor-complex with diagnostic, prognostic, and bioimmunotherapeutic potencial in human malignancies. *J Cell Physiol* 2001;188:1–7.
60. Buhring HJ, Muller CA, Letarte M, Gougos A, Saalmuller A, van Agthoven AJ, Busch FN. Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia* 1991;5:841–847.
61. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642–649.
62. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factor in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992–1005.
63. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:9–23.
64. Leañós-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leañós R, Romero-Arauz J, Ayala-Méndez J, Ulloa-Aguirre A. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hyperten* 2012; 30:2173–2181.

65. Silva CAA, Leal MM, Leone C, Simone VP, Takuiti AD, Saito MI, et al. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:419–425.
66. Clark CA, Spitzer KA, Laskin C. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709–1712.
67. Petri M. Prospective study of systemic lupus erythematosus pregnancies. *Lupus* 2004;13:688–689.
68. Yasmeeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001;10:91–96
69. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:2127–2132.
70. Gimovsky ML, Montoro M, Paul RH. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 1985;63:686–692.
71. Wagner SJ, Craici I, Reed D, Norby S, Bailey K, Wiste HJ, Wood CM, Moder KG, Liang KP, Liang KV, Rose C, Rozkos T, Sitina M, Grande JP, Garovic VD. Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2009;18:342–347.
72. Leañón-Miranda A, Cárdenas-Mondragón G, Ulloa-Aguirre A, Isordia-Salas I, Parra A, Ramírez-Peredo J. Anti-prolactin autoantibodies in pregnant women with systemic lupus erythematosus: maternal and fetal outcome. *Lupus* 2007;16:342–349.
73. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, Druzin ML. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1897–904.
74. Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, Bringman JJ, Bush AJ, Wan JY. Hypertensive disease in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1676–1679.
75. Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:1–13.
76. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260–1265.

77. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 2007;335:933–936.
78. Clowse M. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33: 237–252.
79. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001;60:599–604.
80. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:631–634.
81. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–1277.
82. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
83. American College of Gynecology. Clinical Management Guidelines for Obstetricians–Gynecologists. Number 33, January 2002: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:159–167.
84. Leañós-Miranda A, Márquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cárdenas-Mondragón MG, Rivera-Leañós R, Isordia-Salas I, Ulloa-Aguirre A. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chem* 2007;53:1623–1628.
85. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, Caron D, Chang CH. The Committee on Prognosis Studies in SLE: derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630–640.
86. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, Van Dorsten P, Hauth JC, Klebanoff MA, Lindheimer MD, Sibai B, Landon M, Miodovnik M, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), Endoglin and placental growth

factor (PIGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLOS one* 2010;5:e13263.

87. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2060–2068.

88. Chen Q, Viall C, Kang Y, Liu B, Stne P, Chamley L. Anti-phospholipid antibodies increase non-apoptotic trophoblast shedding: a contribution to the pathogenesis of pre-eclampsia in affected women. *Placenta* 2009;30:767–773.

89. Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Preeclampsia: risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:329–342.

90. Ostensen M, Clowse M. Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:591–596.

91. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nasswetter GG. Maternal and Fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 2008;27:41–46.