



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SERGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA NO.4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”

**DIFERENCIA ENTRE LA CONCENTRACION DE FACTORES ANGIOGENICOS Y  
RESULTADO MATERNO Y PERINATAL EN GESTACIONES CON ENFERMEDADES  
HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO**

R-2016-3606-8

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
PRESENTADA POR

**DR. ADRIAN ENCALADA MIJANGOS**

**ASESOR:**

**DR. JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ**

**ASESOR METODOLOGICO**

**DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA**

**CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2016**





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.

---

DR. OSCAR MORENO ALVAREZ  
ENCARGADO DE LA DIRECCION GENERAL  
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto  
Mexicano del Seguro Social.

---

DR. JUAN CARLOS MARTINEZ CHEQUER  
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto  
Mexicano del Seguro Social.

---

DR. JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto  
Mexicano del Seguro Social.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Porque sin él nada sería posible.

### **A mi madre María Luisa Mijangos Hau**

Por tu amor y comprensión infinitos, por creer en mí y alentarme a ser mejor cada día. Por enseñarme a caminar haciéndome saber que aunque un día soltara tu mano, siempre estarías ahí para mí. Por tu existencia y la mía.

### **A mi padre Marcelino Encalada Rodríguez**

Por tu ejemplo y fortaleza al enfrentar la vida. Porque ser tu hijo ha sido toda una lección de vida, en la que entre miles de cosas me enseñaste a no seguir la seguridad de tus pasos, sino darle firmeza a los míos.

### **A mí amor Janet del Carmen Romagnoli Osuna**

Por tu existencia en mi vida, por conocerme y aceptarme como soy, por tus oídos pacientes y tus caricias reconfortantes. Por caminar junto a mí con amor cada día y ser mi estabilidad y mi locura al mismo tiempo.

### **A mi hermana María Luisa Encalada Mijangos**

Por tu calidad humana y cariño incondicional. Por ser la muñeca viviente que evito mi soledad de niño y sigue llenando mi vida de luz. Por motivarme a ser mejor persona y sobre todo por ser mi ejemplo y cómplice en esta aventura llamada vida.

### **A mis abuelos Rita, Marcelino, Amparo e Ignacio**

Por su eterno amor y comprensión que llenaron de felicidad mi vida, por sus consejos, besos y abrazos cariñosos que siempre estuvieron para confortarme. Porque a pesar de la distancia, ahora mayor, siempre estarán a mi lado.

### **Al Dr. Juan Fernando Romero Arauz**

Por su apoyo y orientación en la realización de este proyecto, por compartir su conocimiento y experiencia como asesor y especialista, por su paciencia tanto en mi formación de residente como en la culminación de esta tesis. Por invertir tiempo y esfuerzo extra para lograr el objetivo.

### **Al Dr. Alfredo Leños Miranda**

Por compartir su experiencia y trayectoria en mis años de residente. Por su asesoría y apoyo en la culminación de este proyecto.

Al personal del laboratorio clínico de la UMAE en particular a la Dra., María Cristina Pérez Valdés y a la Q.F.B Rosario Guadalupe Chang Verdugo por llevar a cabo el análisis de las muestras y dedicar tiempo extra en la obtención de datos para este estudio.

**A toda mi familia por ser mi motor en la vida...**

## ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	1
<b>Marco Teórico</b> .....	3
<b>Justificación</b> .....	7
<b>Planteamiento del problema</b>	
Pregunta de investigación.....	8
<b>Objetivos</b>	
Objetivo General.....	9
Objetivos específicos.....	9
<b>Hipótesis</b> .....	10
<b>Material y Métodos</b> .....	11
<b>Tipo y diseño de estudio de investigación</b> .....	12
<b>Selección de muestra</b> .....	12
<b>Análisis Estadístico</b> .....	12
<b>Criterios de selección</b>	
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Criterios de eliminación.....	13
<b>Variables</b> .....	14
<b>Recursos</b> .....	22
<b>Aspectos éticos</b> .....	23
<b>Resultados</b> .....	24
<b>Discusión</b> .....	27
<b>Conclusiones</b> .....	28
<b>Anexos</b>	
Hoja de recolección de datos.....	29
Dictamen de autorización de tesis.....	30
<b>Bibliografía</b> .....	31

# DIFERENCIA ENTRE LA CONCENTRACION DE FACTORES ANGIOGENICOS Y RESULTADO MATERNO Y PERINATAL EN GESTACIONES CON ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las enfermedades hipertensivas son las complicaciones más frecuentes durante el embarazo. Las enfermedades hipertensivas y en especial la preeclampsia son unas de las principales causas de morbilidad y de las más importantes de mortalidad materna y perinatal. Se calcula que mueren anualmente en el mundo 50,000 mujeres por preeclampsia. En México la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas por lo que constituye la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo. Numerosos estudios han demostrado una fuerte asociación entre la alteración en los niveles de factores angiogénicos circulantes y la preeclampsia. La pérdida del balance entre las proteínas antiangiogénicas y proangiogénicas antecede a la presentación clínica de la preeclampsia por varias semanas. Dicha alteración es mayor en las formas temprana y severa de la enfermedad y muestra asociación a resultado perinatal adverso.

**Objetivo:** Determinar si existe diferencia entre las concentraciones séricas de factores angiogénicos y el resultado materno y perinatal en pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo comparativo transversal del 01 de septiembre de 2013 al 31 de agosto de 2015 en el servicio de "Enfermedades Hipertensivas del Embarazo" del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 del IMSS "Luis Castelazo Ayala". Se incluyeron mujeres con embarazo único  $\geq 20$  semanas de gestación con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo. Se incluyeron pacientes con hipertensión gestacional o preeclampsia en sus modalidades leve y severa, exceptuando a aquellas pacientes con alguna comorbilidad asociada que condicione un riesgo obstétrico adicional. Para su estudio las pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo se dividieron en 5 grupos por la severidad de enfermedades hipertensivas (grupo 1: hipertensión gestacional, grupo 2: preeclampsia leve, grupo 3 hipertensión gestacional severa, grupo 4 preeclampsia severa, grupo 5 preeclampsia severa complicada) así como en dos grupos: Grupo 1 con y sin resultado adverso materno y Grupo 2 con y sin resultado adverso fetal y se relacionaron con la concentración de factores angiogénicos (concentración de sFlt-1, PIGF y relación sFlt1/PIGF). El manejo y momento de la interrupción del embarazo se realizó con base en las guías de práctica clínica establecidas. Para el análisis estadístico la diferencia entre las variables continuas se determinó mediante el análisis de varianza de 1-vía (ANOVA). En todos los casos se consideró un valor de  $p < 0.001$  bimarjinal como estadísticamente significativo. **Resultados:** Se analizaron 196 pacientes encontrando diferencias significativas entre los 5 grupos en los valores de factores proangiogénicos y antiangiogénicos, así como en la edad gestacional de interrupción y complicaciones asociadas: Capurro: 1vs 3,4 y 5  $p \leq 0.001$ ; 2 vs 3,4 y 5  $p \leq 0.03$ ; PIGF: 1vs2  $p = 0.02$ ; 1vs3  $p = 0.04$ ; 1vs4  $p < 0.001$ ; 1 vs 5  $p = 0.005$ ; sFlt-1: 1vs3  $p = 0.007$ ; 1vs4  $p < 0.001$ ; 1vs5  $p < 0.001$ ; 2vs4  $p = 0.03$ ; 2vs5  $p = 0.013$ ; sFlt/PIGF: 1vs3  $p = 0.012$ ; 1vs4  $p < 0.001$ ; 1vs5  $p < 0.001$ ; 2vs5  $p = 0.018$ . **Conclusión:** Se observó mayor alteración en la concentración de factores angiogénicos conforme mayor fue la severidad de la enfermedad hipertensiva en el embarazo (disminución del PIGF e incremento del sFlt-1) con una  $p < 0.001$ . Así mismo la relación sFlt-1/PIGF fue mayor en aquellas con resultado materno y perinatal adverso en comparación a aquellas que no lo tuvieron con una  $p < 0.001$  por lo tanto esta relación tiene un uso potencial como marcador bioquímico de severidad y estadificación de riesgo.

## DIFFERENCE BETWEEN THE CONCENTRATION OF ANGIOGENIC FACTORS AND MATERNAL Y PERINATAL OUTCOME IN GESTATIONS WITH HYPERTENSIVE DISEASES OF PREGNANCY

### **SUMMARY**

**Background:** Hypertensive diseases are the most common complications during pregnancy. Hypertensive diseases and especially preeclampsia are among the leading causes of morbidity and the most important of maternal and perinatal mortality. It is estimated that 50,000 women die annually from preeclampsia in the world. In Mexico preeclampsia accounts for up to 34% of all maternal deaths which is the leading cause of death associated with pregnancy complications. Numerous studies have shown a strong association between altered levels of circulating angiogenic factors and preeclampsia. The loss of the balance between pro-angiogenic and antiangiogenic proteins precedes the clinical presentation of preeclampsia for several weeks. This alteration is greater in early and severe forms of the disease and shows association to adverse perinatal outcome.

**Objective:** To determine whether a difference exists between serum concentrations of angiogenic factors and maternal and perinatal outcome in patients with hypertensive diseases in pregnancy. **Material and Methods:** A cross-sectional retrospective comparative study of September 1, 2013 to August 31, 2015 was performed in the service of "Hypertensive Diseases of Pregnancy" in Hospital of Gynecology and Obstetrics No. 4 IMSS "Luis Castelazo Ayala". Singleton pregnancies > 20 weeks gestation diagnosed with hypertensive disease of pregnancy and patients with gestational hypertension or preeclampsia in their mild and severe forms were included; except for those patients with comorbid conditions that condition an additional obstetrical risk. For their study patients with hypertensive disease of pregnancy were divided by the severity of hypertensive disease in five groups (group 1: gestational hypertension, Group 2: mild preeclampsia, Group 3 severe gestational hypertension, Group 4 severe preeclampsia group, 5 severe preeclampsia complicated ) and in two groups: Group 1 with and without adverse maternal outcome and Group 2 with and without adverse fetal outcome and these groups were related to the concentration of angiogenic factors (concentration of sFlt-1, PIGF and sFlt1/PLGF ratio). The handling and timing of the termination of pregnancy was performed based on established guidelines for clinical practice. For statistical analysis, the difference between continuous variables was determined by analysis of variance of 1-way (ANOVA). In all cases a value of  $p < 0.001$  bimarginal was considered statistically significant.

**Results:** 196 patients were analyzed finding significant differences between the 5 groups in the values of pro-angiogenic and antiangiogenic factors and gestational age of disruption and associated complications: Capurro: 1VS 3.4 to 5  $p < 0.001$ ; 2 vs 3.4 to 5  $p < 0.03$ ; PIGF: 1vs2  $p = 0.02$ ; 1vs3  $p = 0.04$ ; 1vs4  $p < 0.001$ ; 1 vs 5  $p = 0.005$ ; sFlt-1: 1vs3  $p = 0.007$ ; 1vs4  $p < 0.001$ ; 1vs5  $p < 0.001$ ; 2vs4  $p = 0.03$ ; 2vs5  $p = 0.013$ ; sFlt / PIGF: 1vs3  $p = 0.012$ ; 1vs4  $p < 0.001$ ; 1vs5  $p < 0.001$ ; 2vs5  $p = 0.018$ . **Conclusion:** major alteration was observed in the concentration of angiogenic factors as the greater the severity of hypertensive disease in pregnancy (PIGF decreased and sFlt-1 increased) with  $p < 0.001$ . Likewise, the sFlt-1/PIGF ratio was higher in those with adverse maternal and perinatal outcomes compared to those who did not had with a  $p < 0.001$  therefore this relationship has potential use as a biochemical marker of severity and risk stratification.

## MARCO TEORICO

Las enfermedades hipertensivas son las complicaciones más frecuentes durante el embarazo. La preeclampsia es un trastorno multisistémico de severidad variable caracterizado por la aparición de hipertensión asociada a proteinuria y/o disfunción de órgano blanco después de la semana 20 de gestación. Se presenta en 5 a 8% de los embarazos y se encuentra dentro de las tres primeras causas de muerte materna en países en vías de desarrollo como los de América Latina y el Caribe. En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas, siendo la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo. (1-6)

Aunque las manifestaciones clínicas de la preeclampsia aparecen hacia el segundo trimestre, se piensa que la patogénesis inicia con la invasión deficiente del trofoblasto, que da origen a una alteración en la remodelación de las arterias en espiral con la consecuente liberación de sustancias angiogénicas y antiangiogénicas por la placenta hipóxica. (7-14)

La placentación normal requiere una extensa angiogénesis y vasculogénesis para el establecimiento de una red vascular suficiente que provea de oxígeno y nutrientes al feto. Para ello, la placenta mantiene un balance en su elaboración de factores proangiogénicos [VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), PlGF (factor de crecimiento placentario)] y antiangiogénicos [sFlt-1 (fms soluble similar a tirosina cinasa-1)] (12-16).

Anormalidades en el desarrollo de la vasculatura placentaria durante embarazo temprano pueden resultar en hipoperfusión, hipoxia e isquemia placentaria. La placenta hipóxica, incrementa la síntesis y liberación de factores antiangiogénicos hacia la circulación materna, ocasionando una pérdida en el balance entre proteínas angiogénicas y antiangiogénicas. La pérdida de este balance resulta en la disfunción endotelial vascular sistémica responsable de la hipertensión y las otras manifestaciones clínicas de la preeclampsia. (12-17)

La preeclampsia se caracteriza entonces por presentar una respuesta vascular anormal a la placentación que resulta en disfunción celular endotelial, incremento en la respuesta inflamatoria vascular sistémica, aumento en la agregación plaquetaria y activación del sistema de coagulación. [7-12]

Numerosos estudios han demostrado que existe un incremento en la circulación materna del receptor-1 del factor de crecimiento endotelial vascular soluble (sVEGFR-1 o sFlt-1) y endoglina soluble (sEng) así como una disminución en las concentraciones del factor de crecimiento placentario (PlGF) en mujeres con diagnóstico de preeclampsia. Más aún, se ha asociado esta alteración con un riesgo elevado de desarrollar preeclampsia varias semanas antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la misma.(14-25)

Hasta ahora, el diagnóstico de preeclampsia continúa basándose en los hallazgos no específicos de hipertensión y proteinuria detectados por primera vez durante el embarazo. Sin embargo, aun actualmente tanto su presencia como severidad han resultado poco predictores de resultado materno y perinatal adverso. (26,27) La existencia de un



marcador específico que acertadamente prediga la aparición de complicaciones tanto maternas como fetales en mujeres con preeclampsia o sospecha de la misma, facilitaría el manejo individualizado determinando la necesidad de monitorización prenatal intensiva, uso de esteroides, sulfato de magnesio y tiempo de interrupción del embarazo. (27,28)

La familia del VEGF se conforma por proteínas específicas del endotelio vascular que participan en la angiogénesis, vasculogénesis, crecimiento de las células endoteliales, disminución de la apoptosis e incremento de la permeabilidad vascular; esto último, de manera directa e indirecta por mediación del óxido nítrico. Su principal estimulador es la hipoxia vía HIF-1a (factor inducible de hipoxia-1a). (18,20)

La activación del VEGF está mediada por la interacción con dos receptores tirosina quinasa de gran afinidad: VEGFR-1 (Flt-1) y el VEGFR-2 ([KDR]/Flk-1), los cuales son selectivamente expresados en la superficie celular del endotelio vascular. El VEGFR-1 tiene dos isoformas, una transmembrana y otra soluble (sFlt-1 o sVEGFR-1). (18,20)

El sFlt-1 es producido en la placenta y secretado a la circulación sistémica materna en donde se une con gran afinidad al VEGF y PlGF circulantes, evitando así su unión a los receptores de superficie de las células endoteliales y generando así la disfunción endotelial. [19-21,29-33] En el embarazo normal, la concentración de sFlt-1 permanece constante hasta la semana 33-36, a partir de la cual aumenta gradualmente cada semana. (29,30)

La endoglina es un correceptor para el factor de crecimiento transformador beta ( $\beta$ -TGF) y es altamente expresado en las membranas celulares del endotelio vascular y el sincitiotrofoblasto. Su forma soluble (sEng) deriva de la placenta y actúa como proteína antiangiogénica por lo que se considera otro mediador de la preeclampsia. (16,22,29-31)

El PlGF, miembro de la familia del VEGF, es un potente factor angiogénico, producido tanto por la placenta humana como por las células del trofoblasto extravascular. (18,20) Durante el embarazo normal, las concentraciones de PlGF aumentan en los primeros dos trimestres, con un pico máximo entre las semanas 29-32 y posterior disminución hacia el final del mismo. (16,29,32)

El cociente sFlt-1/PlGF se ha propuesto como un índice de actividad antiangiogénica que refleja la alteración en ambos biomarcadores y es un mejor predictor de preeclampsia tanto temprana como tardía que cualquiera de las dos mediciones de manera aislada (14,16,19,21,29-33)

En pacientes sanas, el índice sFlt-1/PlGF es mayor entre las semanas 10-12, a partir de las cuales muestra una disminución progresiva hasta las 29-32 y un incremento lento y discreto hasta el término. (14,16)

Múltiples investigaciones han estudiado el comportamiento de estos factores tanto en embarazos normales como en los complicados por preeclampsia, demostrando su utilidad en el diagnóstico, predicción y severidad de la misma arrojando las siguientes conclusiones. (14-25, 27-33)

- Existe un incremento en la concentración sérica de proteínas antiangiogénicas (sEng, sFlt-1) aunado a la disminución de las angiogénicas (PlGF) en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia.
- En mujeres que posteriormente desarrollarán preeclampsia, puede observarse tanto el incremento de sFlt-1 y sEng como la disminución de PlGF desde 9-11 semanas antes de la fase clínica de la enfermedad, pero ésta alteración es más rápida y significativa durante las cinco semanas previas a la misma.
- El índice sFlt-1/PlGF es un mejor predictor de preeclampsia y su severidad que cualquiera de sus componentes medidos de manera aislada.
- Existe una correlación positiva entre la alteración de los factores angiogénicos/antiangiogénicos y la severidad de la enfermedad.
- El incremento en sFlt-1, sEng, sFlt-1/PlGF y la disminución del PlGF ocurren en mayor proporción y más tempranamente en pacientes con preeclampsia temprana que en la forma tardía de la misma (17-20 vs 25-32 semanas respectivamente).
- Se ha observado una relación entre la alteración de los factores angiogénicos/antiangiogénicos y el incremento en el riesgo de complicaciones tanto maternas como perinatales en mujeres con preeclampsia.

### **Factores angiogénicos y riesgo de resultado materno y perinatal adverso**

El manejo expectante de la preeclampsia severa está indicado siempre que no haya una complicación que suponga un riesgo inminente para la salud de la madre y/o el feto. Aunque prolonga el embarazo con el fin de mejorar el pronóstico del recién nacido, no excluye la aparición de una complicación grave de forma súbita e impredecible. (34,35).

En nuestro país se han realizado muy pocos estudios que determinen si hay diferencias entre las concentraciones de factores angiogénicos y un resultado materno o perinatal adverso. Hasta ahora, son pocos los estudios que se han enfocado a evaluar la asociación entre los factores angiogénicos y el riesgo de complicaciones maternas y perinatales, sin embargo, los resultados publicados parecen corroborar esta asociación (27,28,33,36-40) evidenciando las siguientes asociaciones:

- Mujeres con preeclampsia temprana y fetos pequeños para la edad gestacional presentan mayores alteraciones en los factores angiogénicos que aquellas con preeclampsia temprana y fetos con peso adecuado. (27,28,33,36)
- Se observó un incremento en el riesgo de hematoma y/o ruptura hepática en mujeres con preeclampsia y elevación importante de sEng (OR, 7.3; 95% CI, 1.5–34.4). (28)
- Se ha reportado mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, manejo avanzado de la vía aérea y uso de inotrópicos cuando el índice sFlt-1/PlGF está anormalmente elevado (OR≥4.9). (28)
- La alteración en el índice sFlt-1/PlGF es mayor en mujeres con interrupción de embarazo temprano indicado por complicaciones maternas o fetales asociadas a preeclampsia. [37,38-40]

- Los factores angiogénicos están mayormente alterados en los recién nacidos de madres con preeclampsia que desarrollaron síndrome de dificultad respiratorio. (38,40)
- El sFlt-1/PIGF es inversamente proporcional al tiempo entre la presentación clínica de la enfermedad y el tiempo de interrupción de embarazo. (38-40)

## JUSTIFICACION

Las enfermedades hipertensivas son las complicaciones más frecuentes durante el embarazo a nivel mundial siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. La preeclampsia no sólo es la principal causa de muerte materna en México y América Latina (1,2,5), es también la principal causa de nacimiento pretérmino por indicación médica asociándose a una tasa de mortalidad perinatal cercana al 10%. (56)

En su espectro más severo la preeclampsia puede desencadenar edema pulmonar, hemorragia cerebral, falla hepática, falla renal, eclampsia, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y muerte materna. Mientras que dentro de las complicaciones fetales se pueden incluir el parto pretérmino, óbito, restricción de crecimiento intrauterino y admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales por lo que se han hecho numerosos esfuerzos para predecir tanto la aparición de dicho síndrome, como su severidad y consecuencias maternas, fetales y neonatales. (4)

La predicción de la preeclampsia pudiera verse limitada porque ni el desarrollo de la misma ni su progresión se puede prevenir en la mayoría de los pacientes y su única solución sigue siendo la interrupción del embarazo. Sin embargo, la identificación oportuna de las mujeres en riesgo, el diagnóstico temprano y manejo apropiado (inductores de madurez pulmonar fetal, control de la hipertensión severa, neuroprotección y nacimiento oportuno) pueden mejorar el pronóstico materno y el resultado perinatal (16,25,27,28)

No existe hasta el momento, en la práctica clínica cotidiana ningún resultado de laboratorio que pueda predecir, o que se asocie de manera confiable a un riesgo de resultado materno y perinatal adverso en las mujeres con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. En nuestro país y en nuestro hospital existen muy pocos estudios que determinen si hay diferencias entre las concentraciones de factores angiogénicos en esta población.

El objetivo general del presente estudio es relacionar los niveles de factores angiogénicos con la gravedad de las complicaciones maternas y fetales presentadas en gestaciones con hipertensión gestacional y preeclampsia determinando las diferencias entre las concentraciones de factores angiogénicos en suero materno en estas enfermedades dividiéndolas para su estudio en aquellas con y sin resultado materno y/o fetal adverso y de esta manera establecer con prontitud y eficacia las medidas terapéuticas adecuadas en estos grupos de pacientes

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades hipertensivas son las complicaciones más frecuentes durante el embarazo. Se considera que la hipertensión ocurre en 6-10% de todos los embarazos. Las enfermedades hipertensivas y en especial la preeclampsia son unas de las principales causas de morbilidad y de las más importantes de mortalidad materna y perinatal, se calcula que mueren anualmente en el mundo 50,000 mujeres por preeclampsia. En países en desarrollo como América Latina y el Caribe constituye la principal causa de muerte materna (>25%). En México de acuerdo con la secretaria de salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas por lo que constituye la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo. (1-6)

Aunque las manifestaciones clínicas de la preeclampsia aparecen hacia el segundo trimestre, se piensa que la patogénesis inicia con la invasión deficiente del trofoblasto, que da origen a una alteración en la remodelación de las arterias en espiral con la consecuente liberación de sustancias angiogénicas y antiangiogénicas por la placenta hipóxica. (7-14)

Numerosos estudios han demostrado una fuerte asociación entre la alteración en los niveles de factores angiogénicos circulantes y la preeclampsia. La pérdida del balance entre las proteínas antiangiogénicas (sFlt-1 y sEng) y proangiogénicas (PlGF, VEGF) antecede a la presentación clínica de la preeclampsia por varias semanas. (15-27) Dicha alteración es mayor en las formas temprana y severa de la enfermedad, (28-31) y muestra asociación a resultado perinatal adverso. (8-34)

La utilidad más grande de estas pruebas es descartar la progresión de la hipertensión gestacional a preeclampsia o de resultados perinatales adversos. La disponibilidad de los biomarcadores para evaluar rápidamente la progresión en una presentación inicial a preeclampsia o de resultados adversos puede influenciar grandemente en el manejo de pacientes con hipertensión gestacional ya que permite diferenciar aquella patología que no progresará a formas complicadas (4)

### **Pregunta de Investigación:**

¿Existe diferencia entre la concentración de factores angiogénicos y el resultado materno y perinatal adverso en pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Determinar si existe diferencia entre la concentración de factores angiogénicos y el resultado materno y perinatal adverso en pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo

### **Objetivos específicos**

- Determinar la asociación de restricción del crecimiento intrauterino en embarazos con enfermedad hipertensiva y factores angiogénicos alterados
- Evaluar la asociación de óbito en embarazos con enfermedad hipertensiva y factores angiogénicos alterados
- Conocer la asociación de nacimiento pretérmino en embarazos con enfermedad hipertensiva y factores angiogénicos alterados
- Analizar la asociación de síndrome de HELLP en embarazos con enfermedad hipertensiva y factores angiogénicos alterados
- Determinar la asociación de eclampsia en embarazos con enfermedad hipertensiva y factores angiogénicos alterados
- Conocer la asociación de desprendimiento prematuro de placenta en embarazos con hipertensión gestacional o preeclampsia y factores angiogénicos alterados
- Evaluar la asociación de muerte materna en embarazos con hipertensión gestacional o preeclampsia y factores angiogénicos alterados

## **HIPOTESIS**

H0: No existe diferencia entre las concentraciones de factores angiogénicos y el resultado materno y perinatal adverso en las pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo

H1: existe diferencia entre las concentraciones de factores angiogénicos y el resultado materno y perinatal adverso en las pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo comparativo transversal durante 2 años en el servicio de “Enfermedades Hipertensivas del Embarazo” del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 del IMSS “Luis Castelazo Ayala”.

Se incluyeron mujeres con embarazo único  $\geq 20$  de gestación con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo. Se incluirán pacientes con hipertensión gestacional o preeclampsia en sus modalidades leve y severa, exceptuando a aquellas pacientes con alguna comorbilidad asociada que condicione un riesgo obstétrico adicional (Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica crónica, enfermedad renal crónica, anticuerpos antifosfolípidos, trombofilias, etc.).

Se obtuvo una muestra de sangre materna cuando de acuerdo a los criterios establecidos en las guías de práctica clínica y decisión del médico tratante se decidió interrumpir el embarazo. La muestra se centrifugo para obtener el componente sérico, el cual se almaceno a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis, el cual se realizó mediante electroquimioluminiscencia utilizando los ensayos automatizados Elecsys® sFlt-1 y Elecsys® PIGF, de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Roche Diagnostics) y se calculó el índice sFlt-1/ en cada estudio obtenido

Se obtuvo del expediente clínico las características clínicas, demográficas y los antecedentes de importancia de cada paciente, así como el resultado del último análisis de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TGO, TGP, DHL, creatinina sérica, ácido úrico, tiempos de coagulación, fibrinógeno) y las pruebas de vigilancia materna y fetal realizadas durante el embarazo (Doppler de arterias uterinas, registro cardiotocográfico, ultrasonido obstétrico, perfil biofísico, etc).

Para su estudio las pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo de se dividieron 5 grupos por la severidad de enfermedades hipertensivas (grupo 1: hipertensión gestacional, grupo 2: preeclampsia leve, grupo 3 hipertensión gestacional severa, grupo 4 preeclampsia severa, grupo 5 preeclampsia severa complicada) asi como en dos grupos: Grupo 1 con y sin resultado adverso materno y Grupo 2 con y sin resultado fetal adverso y se relacionaron con la concentración de factores angiogénicos (concentración de sFlt-1, PIGF y relación sFlt1/PIGF)



## **TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO DE INVESTIGACION**

### **Diseño de estudio**

- Según intervención: observacional
- De acuerdo a la interpretación: comparativo
- De acuerdo a la evolución: transversal
- Según la forma de recolección: retrospectivo

### **Selección de muestra:**

### **Espacio**

Servicio de Enfermedades Hipertensivas en el embarazo de la Unidad Médica de Alta Especialidad no. 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Ginecología y Obstetricia: "Luis Castelazo Ayala" en la ciudad de México Distrito Federal

### **Tiempo**

Del 01 de septiembre de 2013 y el 31 de agosto de 2015

### **Universo**

Todas las pacientes hospitalizadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 4 del IMSS en el periodo de tiempo establecido que cursen con embarazo complicado por hipertensión gestacional o preeclampsia y en quienes se obtenga una determinación de factores angiogénicos en suero materno.

### **Análisis estadístico**

Las diferencias entre las variables continuas fueron determinadas por análisis de varianza de 1-vía (ANOVA). En todos los casos se consideró un valor de  $p < 0.001$  bimarinal como estadísticamente significativo.

Dado que no existió un punto de corte bien establecido en los niveles de factores angiogénicos, no fue factible determinar un tamaño de muestra, por lo que se estudiaron a todas las pacientes captadas durante el estudio

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### ■ Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico de hipertensión gestacional y preeclampsia en sus variedades leve y severa, con embarazo único  $\geq 20$  semanas que cuenten con determinación sérica de factores angiogénicos en su proceso de atención médica.
- Embarazos con feto vivo sin malformaciones congénitas incompatibles con la vida

### ■ Criterios de exclusión

- Pacientes con alguna comorbilidad crónica asociada: Diabetes Mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica, insuficiencia renal crónica, anticuerpos antifosfolípidos, trombofilia, etc.
- Pacientes con embarazos gemelares o de alto orden fetal

### ■ Criterios de eliminación

- Pacientes con información o expedientes incompletos

Variable	Nivel de medición	Nivel metodológico	Definición conceptual	Definición Operacional
Edad gestacional	Cuantitativa Continua	Independiente	Duración del embarazo calculado desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. Se expresa en semanas y días completos (1)	Semanas transcurridas desde el primer día del último periodo menstrual.
Estados hipertensivos en el embarazo	Cuantitativa Continua	Independiente	Gama de enfermedades o procesos que tiene en común la existencia del signo de la hipertensión durante el embarazo (1)	Presencia de una presión arterial sistólica igual o superior a 140mmHg o presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg durante el embarazo
Proteinuria	Cuantitativa Discontinua	Independiente	Excreción mayor o igual a 300 mg de proteínas en una colección de orina de 24 h, o 30 mg/dl ( $\geq 1+$ en tira reactiva) en una muestra de orina al azar sin evidencia de infección urinaria (1).	Presencia de ( $\geq 1+$ ) en tira reactiva en dos muestras de orina al azar sin evidencia de infección urinaria, con diferencia de 4-6h entre cada una en un periodo $\leq$ a 7 días. Cuantificación $\geq 300$ mg de proteínas en una muestra de orina recolectada por 24h
Hipertensión Gestacional	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg en una mujer previamente normotensa después de la semana 20 de gestación. En dos tomas separadas de un intervalo de 4 o 6 horas entre una y otra en ausencia de proteinuria (1)	Hipertensión ( $\geq 140/90$ mm Hg) no asociada a proteinuria en un embarazo mayor a 20 semanas de gestación.
Preeclampsia	Cualitativa	Dependiente	Presencia de hipertensión gestacional asociada a proteinuria significativa ( $>300$ mg en 24 horas)	Hipertensión ( $\geq 140/90$ mm Hg) asociada a proteinuria en un

	Dicotómica		(1)	embarazo mayor a 20 semanas de gestación.
Eclampsia	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Presencia de convulsiones o estado de coma en pacientes con preeclampsia después de la semana 20 de gestación, parto o en las primeras 6 semanas después de éste, en ausencia de otras causas de convulsiones (4)	Convulsiones o estado de coma en pacientes con preeclampsia sin otra causa atribuible para ello.
<b>Hipertensión Gestacional leve</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Presencia de hipertensión gestacional $\geq 140/90$ pero $< 160/110$ mm Hg después de la semana 20 del embarazo o en las primeras 24 horas posparto, sin proteinuria ni otros signos de preeclampsia (2)	Elevación de la presión arterial: $\geq 140/90$ pero $< 160/110$ mm Hg en al menos dos ocasiones, con diferencia de 6h en ausencia de proteinuria
<b>Hipertensión Gestacional severa</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Presencia de hipertensión gestacional $\geq 160/110$ después de la semana 20 del embarazo o en las primeras 24 horas posparto, sin proteinuria ni otros signos de preeclampsia (2)	Elevación de la presión arterial: $\geq 160/110$ mm Hg en al menos dos ocasiones, con diferencia de 6h en ausencia de proteinuria
<b>Preeclampsia Leve</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Elevación de la presión arterial: $\geq 140/90$ pero $< 160/110$ mm Hg en al menos dos ocasiones, con diferencia de 6h acompañada de proteinuria $\geq 300$ mg/dL pero $< 2$ gr en orina de 24h. sin evidencia de compromiso multisistémico o vasoespasmo persistente (2)	Elevación de la presión arterial: $\geq 140/90$ pero $< 160/110$ mm Hg en al menos dos ocasiones, con diferencia de 6h acompañada de proteinuria ( $\geq 300$ mg/dL pero $< 2$ gr en orina de 24h)
<b>Preeclampsia Severa</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Presencia de uno o más de los siguientes criterios: Presión arterial $\geq 160$ y/o $110$ mmHg en al menos dos tomas con diferencia de 15 minutos.	Presencia de uno o más de los siguientes criterios: Presión arterial $\geq 160$ y/o $110$ mmHg Proteinuria $\geq 2$ g en orina de 24 horas. Oliguria: diuresis $< 500$ ml en

			Proteinuria $\geq 2$ g en orina de 24h. Oliguria: diuresis $< 500$ ml en 24h. Creatinina sérica $\geq 1.2$ mg/dL, dolor epigástrico y hepatalgia, oliguria menor a 500ml en 24 horas, disminución de la cuenta plaquetaria menor o igual a 100,00/mm <sup>3</sup> , elevación de enzimas hepáticas, trastornos visuales o cefalea (2)	24h. Creatinina sérica $\geq 1.2$ mg/dL. Alteraciones visuales o del SNC persistente. Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen. TGO $\geq 70$ UI/L. Trombocitopenia ( $< 100\ 000$ mm <sup>3</sup> ). Restricción del crecimiento intrauterino debido a insuficiencia uteroplacentaria.
Síndrome de HELLP	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Trastorno severo del estado grávido puerperal conocido en las formas de preeclampsia y eclampsia caracterizado por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y disminución del recuento plaquetario (1)	Trastorno severo del estado grávido puerperal conocido en las formas de preeclampsia y eclampsia caracterizado por hemólisis (BT $>1.2$ mg/dl, DHL $>600$ mg/dl), elevación de enzimas hepáticas (TGO $>70$ UI) y disminución del recuento plaquetario (PTL $<100,000$ cel/mm <sup>3</sup> )
Edema pulmonar	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	acumulación anormal y de rápido desarrollo de líquido en los componentes extravasculares del pulmón, lo que incluye tanto el intersticio pulmonar como los espacios alveolares (58)	Acumulación de líquido en los componentes extravasculares del pulmón evidenciado en la radiografía de tórax
Insuficiencia renal aguda	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Síndrome caracterizado por la disminución rápida del filtrado glomerular (horas a semanas), la retención de productos de desecho nitrogenado y la alteración del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base (59)	Síndrome prerrenal y renal intrínseco caracterizado por incremento de azoados oliguria/ anuria y edema
Ruptura	Cualitativa	Dependiente	Cuadro clínico caracterizado por la	Cuadro clínico caracterizado por la

hepática	Dicotómica		ruptura espontánea de la cápsula de Glisson debido a la distensión producida por un hematoma subcapsular hepático compresivo, producto de microhemorragias, como consecuencia del síndrome hipertensivo severo inducido por el embarazo (60)	ruptura espontánea de la cápsula de Glisson debido a la distensión producida por un hematoma subcapsular hepático compresivo evidenciado indirectamente por hallazgos ultrasonográficos o por visualización quirúrgica directa
Coagulación intravascular diseminada	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Proceso patológico que se produce como resultado de la activación y estimulación excesiva del sistema de la coagulación y que ocasiona microangiopatía trombótica por depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis secundaria (61)	Cuadro clínico caracterizado por hemorragia y la trombosis, solas o en combinación, generalmente acompañadas de disfunción orgánica progresiva manifestado por trombocitopenia, alargamiento de los tiempos de coagulación y fibrinógeno <50mg/dl
Desprendimiento prematuro de placenta	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Hipertonía uterina o polisistólia a y sangrado trasvaginal que se acompaña de dolor abdominal y repercusión fetal en grado variable, con o sin trabajo de parto (62)	Hipertonía uterina o polisistólia y sangrado trasvaginal que se acompaña de dolor abdominal y repercusión fetal en grado variable, con o sin trabajo de parto (62)
Hemorragia cerebral	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Extravasación de sangre al parénquima cerebral por ruptura de una arteria cerebral como consecuencia de la elevación de la presión arterial, de alteraciones en la coagulación sanguíneas entre otras (63)	Extravasación de sangre al parénquima cerebral por ruptura de una arteria cerebral como consecuencia de la elevación de la presión arterial, de alteraciones en la coagulación sanguíneas entre otras evidenciado por TAC o IRM
muerte materna	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Es la que ocurre mientras está embarazada o dentro de los 42 días de la terminación del mismo, independientemente de la duración y del lugar del embarazo, producida por cualquier causa relacionada o	Muerte durante el embarazo o hasta los 42 días del puerperio

			agravada por el manejo, pero no por causas accidentales o incidentales (64)	
Parto pretérmino	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Expulsión o nacimiento del producto de la gestación que ocurren entre la semana 21 y 27 (1)	Nacimiento antes de la semana 37 ya sea vía abdominal o vaginal
Restricción de crecimiento intrauterino	Cuantitativa Continua	Independiente	Incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento de acuerdo con las condiciones propias de la gestación y del entorno (65)	producto con un peso fetal estimado menor a la percentil 10 para la edad gestacional con alguna alteración en la flujometría Doppler
Óbito	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Muerte fetal ocurrida luego de las 20 semanas de gestación y antes del nacimiento (66)	Muerte fetal ocurrida luego de las 20 semanas de gestación y antes del nacimiento
<b>sFlt-1</b>	Cuantitativa Continua	Independiente	fms soluble similar a tirosina cinasa-1 potente proteína antiangiogénica codificada por la unión alternativa del gen Flt-1, principal inhibidor endógeno de la angiogénesis, encontrado en la placenta (67)	Niveles séricos (pg/ml) de acuerdo a la edad gestacional.
<b>PIGF</b>	Cuantitativa Continua	Independiente	Factor de Crecimiento placentario es una proteína angiogénica expresada principalmente en el trofoblasto placentario (67)	Niveles séricos (pg/ml) de acuerdo a la edad gestacional.
<b>Índice sFlt-1/PIGF</b>	Cuantitativa Continua	Independiente	Cociente que resulta de la relación del factor soluble similar a tirosina cinasa-1 y el factor de crecimiento placentario (67)	Niveles séricos de acuerdo a la edad gestacional.
<b>Malformación</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Defectos de los mecanismos biológicos del desarrollo tales como proliferación, diferenciación, migración celular, apoptosis,	Defectos estructurales, errores del metabolismo o trastornos fisiológicos detectadas al momento del nacimiento

			inducción, transformaciones epitelio-mesenquimáticas e interacciones tisulares (68)	
<b>Prematurez</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Condición de inmadurez orgánica y funcional en productos nacidos antes de las 37 semanas de gestación (69)	Productos nacidos antes de las 37 semanas sea por parto o cesárea
<b>APGAR</b>	Cuantitativa Continua	Dependiente	Examen clínico, empleado en gineco-obstetricia al momento de nacimiento, donde el médico pediatra obtiene una primera valoración simple (macroscópica), y clínica sobre el estado general del neonato después del parto. (70)	Calificación de adaptación fetal al medio inmediato otorgada al minuto y a los 5 minutos del nacimiento
<b>Meconio</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Tinte verdoso o amarillento del líquido amniótico compuesto por restos del líquido amniótico deglutido, secreciones intestinales y material de descamación, lanugo y pequeñas cantidades de sangre. (71)	Presencia de líquido amniótico de tinte verdoso o amarillento al momento del nacimiento
<b>Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Enfermedad caracterizada por inmadurez del desarrollo anatómico y fisiológico pulmonar del recién nacido prematuro cuyo principal componente es la deficiencia cuantitativa y cualitativa del surfactante (72)	Enfermedad caracterizada por inmadurez del desarrollo anatómico y fisiológico pulmonar del recién nacido prematuro caracterizado por la deficiencia del surfactante
<b>Síndrome de aspiración meconial (SAM)</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Síndrome pulmonar del recién nacido ocasionado por el desplazamiento de las partículas de meconio hacia las pequeñas vías aéreas, produciendo un mecanismo valvular de obstrucción, una	Dificultad respiratoria neonatal ocasionada por introducción del meconio a la vía aérea inferior



			reacción inflamatoria en los pulmones y una inactivación del surfactante (73)	
<b>Taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN)</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Tipo mas frecuente de dificultad respiratoria neonatal ocasionado por retraso en la reabsorción del líquido pulmonar tras el nacimiento (73)	dificultad respiratoria neonatal ocasionado por retraso en la reabsorción del líquido pulmonar tras el nacimiento
<b>Hemorragia interventricular (HIV)</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Hemorragia intracerebral en el recién nacido prematuro originada en la matriz germinal subependimaria (74)	Hemorragia intracerebral en el recién nacido prematuro originada en la matriz germinal subependimaria
<b>Enterocolitis necrozante</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Principal complicación gastrointestinal en el recién nacido de bajo peso o prematuro que consiste en inflamación necrosis y perforación (75)	complicación gastrointestinal en el recién nacido que consiste en inflamación necrosis y/o perforación intestinal
<b>Sepsis</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de infección sospechada o confirmada (76)	Presencia de sepsis en el recién nacido
<b>Asfixia perinatal</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Déficit de oxígeno y perfusión en uno o varios órganos acompañado de acidosis láctica (77)	Déficit de oxígeno y perfusión en uno o varios órganos acompañado de acidosis láctica en el recién nacido
<b>Días de intubación</b>	Cuantitativa Continua	Dependiente	Introducción de una cánula o sonda a través de la tráquea para proteger la vía aérea y proveer los medios para una ventilación mecánica (78)	Días con apoyo ventilatorio invasivo
<b>Días de UCIN</b>	Cuantitativa Continua	Dependiente	Días de internamiento en la unidad de cuidados intensivos neonatales (79)	Días de internamiento en la unidad de cuidados intensivos neonatales
<b>Días de UTIN</b>	Cuantitativa Continua	Dependiente	Días de internamiento en la unidad de terapia intermedia neonatal(79)	Días de internamiento en la unidad de terapia intermedia neonatal

<b>Oliguria</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Uresis menor a 500ml en 24 hrs (80)	Uresis menor a 500 en 24 hrs o menor a 0.5 ml/kg/hr
<b>Hematoma hepático</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Distensión de la capsula de Glisson producida por un hematoma subcapsular hepático compresivo, producto de microhemorragias, como consecuencia del síndrome hipertensivo severo inducido por el embarazo (60)	Presencia de hematoma en la superficie hepática a la exploración dirigida durante la cesárea
<b>Apoyo cardiovascular (ACV)</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Apoyo vasopresor y cardiaco inotrópico/cronotropico a base de aminos (81)	uso de aminos
<b>Apoyo ventilatorio mecánico (AVM)</b>	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Introducción de una cánula o sonda a través de la tráquea para proteger la vía aérea y proveer los medios para una ventilación mecánica (78)	Uso de intubación orotraqueal

## RECURSOS

### Recursos humanos

#### **DR JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ**

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital  
de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala  
Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF  
**jfromarauz@hotmail.com**

**Asesor de tesis**

#### **DR ALFREDO LEAÑOS MIRANDA**

*Unidad de investigación en Medicina Reproductiva*  
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital  
de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala  
Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF  
**alfredolm@yahoo.com**

**Asesor metodológico**

#### **DRA. MARÍA CRISTINA PÉREZ VALDEZ:**

*Jefe del Laboratorio Clínico*

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital  
de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala  
Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF

**Jefatura de laboratorio clínico**

#### **DR ADRIAN ENCALADA MIJANGOS Desarrollo del proyecto de investigación**

*Residente de 4to año en Ginecología y Obstetricia*

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital  
de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala  
Instituto Mexicano del Seguro Social, México,  
**adrianem2288@hotmail.com**

### Recursos materiales

Analizador para inmunoensayos: Elecsys 2010®(Roche Diagnostics)

Ensayos automatizados Elecsys 2010® sFlt-1 (Roche Diagnostics)

Ensayos automatizados Elecsys 2010® PIGF (Roche Diagnostics)

Computadora

Hojas blancas

Bolígrafos

### Recursos financieros

Al tratarse de un análisis de laboratorio previamente aprobado en el presupuesto de la institución para la atención clínica rutinaria de las pacientes con preeclampsia, los insumos necesarios para la realización del proyecto de investigación no requirieron ningún financiamiento adicional

## **ASPECTOS ETICOS**

Se trató de una investigación sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, ya que sólo se consultaron registros de laboratorio, archivo clínico y electrónico. No requirió carta de consentimiento informado.

Este estudio, se ajustó a las normas éticas institucionales (IMSS), a la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, además de apegarse a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética de la UMAE HGO No.4 Luis Castelazo Ayala, siendo aprobado para su realización, con el número de registro: R-2016-3606-8

## RESULTADOS

De las 210 pacientes que se captaron en un periodo de dos años, se analizaron únicamente 196 que cumplieron con los criterios de inclusión determinados en este estudio.

La población estudiada se dividió en 5 grupos según la severidad del cuadro hipertensivo siendo estos grupo 1: hipertensión gestacional, grupo 2: preeclampsia leve, grupo 3 hipertensión gestacional severa, grupo 4 preeclampsia severa, grupo 5 preeclampsia severa complicada (tabla 1)

El grupo 1 estuvo constituido por 46 pacientes obteniéndose productos con una edad promedio de 36.7 semanas al momento de la interrupción del embarazo con valores séricos promedios de PIGF de 86.0 pg/dl (62.7-166.5), de sFlt-1 de 5,855 pg/dl (3,143-7,607) y un cociente sFlt-1/PIGF de 60.4 pg/dl (23.0-134.4)

El grupo 2 estuvo constituido por 20 pacientes obteniéndose productos con una edad promedio de 36.1 semanas al momento de la interrupción del embarazo con valores séricos promedios de PIGF de 55.6 pg/dl (40.5-107.8), de sFlt-1 de 6,688 pg/dl (4,596-10,095) y un cociente sFlt-1/PIGF de 119.9 pg/dl (50.3-216.2)

El grupo 3 estuvo constituido por 19 pacientes obteniéndose productos con una edad promedio de 32.7 semanas al momento de la interrupción del embarazo con valores séricos promedios de PIGF de 60.3 pg/dl (37.6-88.0), de sFlt-1 de 9,147 pg/dl (6,347-11,913) y un cociente sFlt-1/PIGF de 211.7 pg/dl (65.1-273.4)

El grupo 4 estuvo constituido por 89 pacientes obteniéndose productos con una edad promedio de 33.1 semanas al momento de la interrupción del embarazo con valores séricos promedios de PIGF de 55.6 pg/dl (35.5-98.3), de sFlt-1 de 10,273 pg/dl (6,340-14,396) y un cociente sFlt-1/PIGF de 189.0 pg/dl (71.1-327.0)

**TABLA 1. DIFERENCIA ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE FACTORES ANGIOGENICOS EN ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO**

n=196	Hipertensión gestacional leve n=46	Preeclampsia leve n=20	Hipertensión gestacional severa n=19	Preeclampsia severa n=89	Preeclampsia severa complicada n=22	P
Edad materna	30.0 ± 5.6	32.4 ± 6.5	28.5 ± 6.7	29.4 ± 6.7	31.9 ± 6.3	0.17
Edad gestacional	36.7 ± 2.1	36.1 ± 3.0	32.7 ± 2.6	33.1 ± 3.4	31.1 ± 4.5	<0.001

PIGF	86.0 (62.7- 166.5)	55.6 (40.5- 107.8)	60.3 (37.6- 88.0)	55.6 (35.5- 98.3)	46.7 (35.1- 98.4)	0.004
sFlt-1	5,855 (3,143- 7,607)	6,688 (4,596- 10,095)	9,147 (6,347- 11,913)	10,273 (6,340- 14,396)	11,157 (8,738- 17,814)	<0.001
sFlt-1/PIGF	60.4 (23.0- 134.4)	119.9 (50.3- 216.2)	211.7 (65.1- 273.4)	189.0 (71.1- 327.0)	223.6 (127.9- 435.2)	<0.001

Capurro: 1vs 3,4 y 5  $p \leq 0.001$ ; 2 vs 3,4 y 5  $p \leq 0.03$

PIGF: 1vs2  $p=0.02$ ; 1vs3  $p=0.04$ ; 1vs4  $p<0.001$ ; 1 vs 5  $p=0.005$

sFlt-1: 1vs3  $p=0.007$ ; 1vs4  $p<0.001$ ; 1vs5  $p<0.001$ ; 2vs4  $p=0.03$ ; 2vs5  $p=0.013$

sFlt/PIGF: 1vs3  $p=0.012$ ; 1vs4  $p<0.001$ ; 1vs5  $p<0.001$ ; 2vs5  $p=0.018$

Así mismo se dividió la población estudiada en 2 grupos: resultados maternos y fetales desglosando estos según la presencia o no de resultado adverso con los niveles de factores angiogénicos y edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo

El grupo de resultado materno (tabla 2) estuvo constituido por 149 pacientes sin resultado adverso y 47 con resultado adverso. Dentro del primer grupo (sin resultado materno adverso) se identificó una edad gestacional promedio al momento de la interrupción del embarazo de 34.7 semanas presentando valores promedios de PIGF de 69.9 pg/dl (45.6 -119.0), de sFlt-1 de 7,579 pg/dl (4,227-11,375) y de sFlt-1/ PIGF de 112.8 pg/dl (42.6-248.5). En el segundo grupo (con resultado materno adverso) se identificó una edad gestacional promedio al momento de la interrupción del embarazo de 31.7 semanas presentando valores promedios de PIGF de 41.0 pg/dl (28.6-74.4), de sFlt-1 de 11,314 pg/dl (8,961-17,209) y de sFlt-1/ PIGF 222.5 pg/dl (147.6-442.2)

**TABLA 2. DIFERENCIA ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE FACTORES ANGIOGENICOS EN ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO Y RESULTADO MATERNO**

n=196	Sin resultado materno adverso n=149	Con resultado materno adverso n=47	P
Edad materna	30.0 $\pm$ 6.2	30.4 $\pm$ 7.2	0.68
Edad gestacional	34.7 $\pm$ 3.1	31.7 $\pm$ 4.3	<0.001

PIGF	69.9 (45.6 -119.0)	41.0 (28.6-74.4)	<0.001
sFlt-1	7,579 (4,227-11,375)	11,314 (8,961-17,209)	<0.001
sFlt/PIGF	112.8 (42.6-248.5)	222.5 (147.6-442.2)	<0.001

El grupo de resultado fetal (tabla 3) estuvo constituido por 31 pacientes sin resultado adverso y 165 con resultado adverso. Dentro del primer grupo (sin resultado fetal adverso) se identificó una edad gestacional promedio al momento de la interrupción del embarazo de 38 semanas presentando valores promedios de PIGF de 86 pg/dl (62.3-154.6), de sFlt-1 de 5,659 pg/dl (3,672-7,840) y de sFlt-1/PIGF de 53.1 pg/dl (26.9-100.9). En el segundo grupo (con resultado fetal adverso) se identificó una edad gestacional promedio al momento de la interrupción del embarazo de 33.5 semanas presentando valores promedios de PIGF de 41.0 pg/dl (28.6-74.4), de sFlt-1 de 9,658 pg/dl (6,137-13,505) y de sFlt-1/PIGF 158.3 pg/dl (66.7-305.0)

**TABLA 3. DIFERENCIA ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE FACTORES ANGIOGENICOS EN ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO Y RESULTADO FETAL**

n=196	Sin resultado fetal adverso n=31	Con resultado fetal adverso n=165	P
Edad materna	30.1 ± 6.5	29.7 ± 6.2	0.68
Edad gestacional	38 (37-39)	33.5 (32-36)	<0.001
PIGF	86.0 (62.3-154.6)	41.0 (28.6-74.4)	<0.001
sFlt-1	5,659 (3,672-7,840)	9,658 (6,137-13,505)	<0.001
sFlt/PIGF	53.1 (26.9-100.9)	158.3 (66.7-305.0)	<0.001

## DISCUSION

El presente estudio se enfocó a determinar la concentración de factores angiogénicos circulantes en suero de mujeres con enfermedad hipertensiva en un hospital de tercer nivel, demostrando que la alteración en dicha concentración se asocia con la severidad de la enfermedad y se relaciona directamente con los resultados maternos y fetales

Existen múltiples estudios en los que se ha medido y observado la concentración de distintos factores angiogénicos y antiangiogénicos en suero tanto de mujeres sanas como con preeclampsia en distintas etapas de gestación. Esta investigación comparte los hallazgos encontrados por otros autores como Rana, Verlohren y Karumanchi no sólo respecto a que existe una alteración en la concentración de dichos factores en mujeres con preeclampsia, sino que esta alteración es proporcional a la severidad de la enfermedad hipertensiva. (82)

Otro de los hallazgos relevantes es que en nuestra muestra estudiada se documentaron 7 casos de óbito y en las pacientes en quienes se presentó esta condición los valores de PIGF, sFlt-1 y el índice sFlt-1/PIGF estuvieron francamente alterados siendo estos pacientes unos de los casos con menor y mayor niveles respectivos de factores angiogénicos. Es de notar que la paciente que presentó el nivel más alto del índice sFlt-1/ PIGF (1612 pg/ml) fue también quien presentó la mayor prematuridad (interrupción del embarazo a las 29 semanas de gestación). En cuanto a las complicaciones maternas los subsecuentes niveles más altos del índice sFlt-1/ PIGF (1249.3, 1092.5, 1056.4, 1036.8 pg/dl) se relacionaron todos con síndrome de Hellp e ingreso a UCIA

Así mismo se pudo determinar que las pacientes con resultado fetal y materno adverso presentaron niveles de índice de sFlt-1/ PIGF entre 66.7 y 442.5 pg/dl (promedio de 158.3 y 222.5 pg/dl respectivamente) correspondiendo esto con la bibliografía internacional, así como ser directamente proporcional la gravedad de las complicaciones con la elevación de dicho índice, así como también se pudo observar que el valor único de sFlt-1 si bien nos habla de una franca alteración en la integridad y funcionamiento endotelial no fue tan determinante como el valor del índice de sFlt-1/PIGF para predecir el resultado materno y/o fetal adverso, dado el efecto contraregulatorio del factor antiangiogénico (PIGF)



## CONCLUSIONES

El objetivo del presente estudio fue determinar las diferencias en las concentraciones séricas de sFlt-1, PIGF y sFlt-1/PIGF entre pacientes con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo según su severidad y con la presencia o no de resultado materno y fetal adverso

Se observó mayor alteración en la concentración de factores angiogénicos conforme mayor fue la severidad de la enfermedad hipertensiva en el embarazo (disminución del PIGF e incremento del sFlt-1) con una  $p < 0.001$

Así mismo la relación sFlt-1/PIGF fue mayor en aquellas con resultado materno y perinatal adverso en comparación a aquellas que no lo tuvieron  $p < 0.001$

La preeclampsia continúa siendo una de las principales causas no sólo de morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial sino también de complicaciones fetales a causa de nacimientos pretérmino.

Se observó mayor frecuencia de complicaciones tanto maternas como fetales y neonatales en aquellas mujeres con niveles de sFlt-1 y/o sFlt-1/PIGF anormalmente altos y/o PIGF en los niveles más bajos.

El papel de los factores angiogénicos se ha estudiado desde hace ya algunos años con resultados promisorios respecto a su valor predictivo, diagnóstico y pronóstico. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, proporcionan aún más evidencia que coincide con los hallazgos descritos por otros autores acerca de la relación proporcional que guarda la alteración en la concentración sérica de los factores angiogénicos con la severidad de la enfermedad (mayor alteración, mayor severidad), pudiéndose proponer estos como una herramienta útil en el triage para identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones a corto y mediano plazo

El poder contar con una herramienta que pueda predecir de manera confiable un resultado materno y perinatal adverso sería de gran utilidad para orientar la toma de decisiones en busca del máximo beneficio fetal con el mínimo riesgo materno y así disminuir la morbimortalidad en el binomio otorgando un tratamiento adecuado, eficaz y oportuno a los pacientes que cursan con esta patología

## ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:			Afilación:			Teléfono:		Cama:	
Edad:	G:	P:	C:			A:		FUM:	
Antecedente de preeclampsia:						Peso RN:		SDG:	
Factores de riesgo:									
Ocupación:			Escolaridad:		Estado civil:			Toxicomanías:	
Obesidad:		ICM:		Talla:		Peso:		Aumento de peso en emb.:	
Control prenatal:				No. Consultas:			No. Internamientos previos:		
Diagnóstico:						Fecha/SDG:			
Otras patologías:						Otros:			

### Hospitalización Actual

Fecha de ingreso:			DX de ingreso:			SDG:			
Vasoespasmio (especificar):						Fecha I:			
Motivo envío HGZ:									
T/A:			Labstix:			EGO:			
Dep. C:		Proteínas 24 horas:			CS:		Ácido úrico:		
Plaquetas:		TGO:		TGP:		DHL:		BT:	
Hb:		Fibrinógeno:			TP:		TPT:		Tipo de transt hipert:

### Pruebas de Bienestar Fetal

RCTG:		Categoría:			Fecha:		PBF:		Fecha:	
MC:		MR:		TF:		Pool mayor:		Fecha USG:		DBP:
CA:		LF:		Peso:		Percentila:		Placenta:		ILA:
IP Arteria umbilical:			Percentila:			Flujo Diastólico Presente:		Ausente		Reverso
IP ACM		Percentila		ICP:		Percentila			Fecha:	
IP Ductus venoso:			Percentila:			Otro:			Fecha:	
Doppler uterinas Fecha:				Izq. IP:		Muesca:		Der. IP		Muesca
IP Medio		Percentila:			Score:			RCIU:		

### Factores Angiogénicos

Fecha:		sFLT1:		PC:	PIGF:		PC:	sFLT1/PIGF:		PC:
--------	--	--------	--	-----	-------	--	-----	-------------	--	-----

### Interrupción de embarazo

Fecha:		Diagnóstico:			SDG:		Días EIH:		
Cesárea:		Motivo:			Anestesia:			MPF:	
Complicaciones transquirúrgicas:						HTA:			
Parto:		Desgarros:			PGE2:		Número de dosis:		
No. EMP:		Fmco/Dosis:			Completo:		Latencia:		Sin EMP:

### Resultado Perinatal:      •Sin      •Con:

Sexo:		Peso:		Talla:		Capurro:		APGAR:	
RCIU:		Óbito:		Causa:			Malformaciones:		
Prematurez:		Meconio:		SDR:		SAM:		TTRN:	
HIV:		Enterocolitis necrozante:			Sepsis:		Asfixia Perinatal:		
Otras:				Días intubación:		Días UCIN:		Días UTIN:	
Muerte Neonatal:		Fecha:		Causa:			Días VEU:		

### Complicaciones Maternas:      •Sin      •Con:

Eclampsia:		SX HELLP:			IRA:		CID:		
ACV:		Hematoma hepático:			DPPNI:		%		
Oliguria:		Edema pulmonar:			Otros:				
Ingreso UCIA:		Días:		AVM:		Días:		Complicaciones en puerperio:	

### Egreso:

Alta madre:			Días EIH:		Alta RN:		Peso:		
-------------	--	--	-----------	--	----------	--	-------	--	--

## ANEXO 2. DICTAMEN DE AUTORIZACION DE TESIS

MÉXICO  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606 con número de registro 13-CE-09-010-173 ante COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA Y PUERPERIO CASTELAZO AYALA, DE ILEN

FECHA 14/05/2016

**DR. JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**DIFERENCIA ENTRE LA CONCENTRACION DE FACTORES ANGIOGENICOS Y RESULTADO MATERNO Y PERINATAL EN GESTACIONES CON ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro:
R-2016-3606-G

ATENTAMENTE

**DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

COORDINACIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de práctica clínica GPC detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo 2011 disponible en [http://www.saludbc.gob.mx/wp-content/uploads/2011/02/IMSS\\_058\\_08\\_EyR.pdf](http://www.saludbc.gob.mx/wp-content/uploads/2011/02/IMSS_058_08_EyR.pdf)
2. Guía de práctica clínica GPC atención integral de preeclampsia en el segundo y tercer niveles de atención 2008 disponible en [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/020\\_GPC\\_Preeclampsia/SS\\_020\\_08\\_EyR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/020_GPC_Preeclampsia/SS_020_08_EyR.pdf)
3. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:11-22.
5. Sánchez EN, Nava S, Morán C, Romero JF, Cerbón MA. Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Rev Invest Clin* 2010;62:252-260.
6. Romero JF, Ortiz CB, Leaños A, Martínez OA. Evolución de hipertensión gestacional a preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:229-235.
7. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51:970-975.
8. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:193-199.
9. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69:10-18.
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; 99:21-52.
11. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in preeclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151:18-29.
12. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71:977-989.
13. Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24:565-580.
14. Silasi M, Cohen C. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors and the Pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 37 2010; 239:253-258.
15. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285:16-19.
16. Levine RJ, Maynard SE. Circulating Angiogenic Factors and de Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672-683.
17. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J. 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; 190:15-41.
18. Andraweera PH, Dekker GA and Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human Reproduction Update* 2012; 18(4):436-457.
  19. Maynard SE, Min JY, et al. 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.
  20. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:55-57.
  21. Thadhani R, Mutter W, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb;89(2):770-775.
  22. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12:642-647.
  23. De Falco S, Gigante B, and Persico G. Structure and Function of Placental Growth Factor. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:241–246
  24. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, Mc-Master 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.
  25. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:732–739.
  26. Menzies J, Magee LA, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:447–462.
  27. Moore AG, Young H, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:2651-2657
  28. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:514-517.
  29. Vigil-De Gracia P, Tejada OR, Minaca AC, et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a randomized, multicenter clinical trial: the MEXPRES Latin Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:425-428.
  30. Rana S, Powe CE, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia Clinical Perspective. *Circulation.* 2012; 125:911-919.
  31. De Oliveira L, Peraçoli JC. sFlt-1/PlGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2013; 3: 191-195
  32. Masoura S, Kalogiannidis I. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 175: 119-123

33. Chaiworapongsa T, Romero R. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(2) 132-144
34. Mijal RS, Holzman CB, Rana S, Karumanchi SA, Wang J, Sikorskii A. Mid-pregnancy levels of angiogenic markers as indicators of pathways to preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):1135-41.
35. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens.* 2008; 21:521–526
36. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:1785–1788. discussion 1788–1792.
37. Acog practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:159–167
38. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:481–487
39. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:495–503.
40. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Probert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:589–594.
41. 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.
42. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90:10705–10709
43. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH. 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.
44. Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, Venkatesha S, Maldonado AE, Himes NC, Matharu KS, Karumanchi SA, D'Amore PA. Vegf and tgf-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med.* 2008; 205:491–501.
45. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, Hankins GD, Saade GR. The effect of over-expression of sflt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196:391–397.
46. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125:911–919

47. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Soto E, Lam J, Dong Z, Than NG, Yeo L, Hernandez-Andrade E, Conde-Agudelo A, Hassan SS. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:287–289.
48. Whitten AE, Romero R, Korzeniewski SJ, Tarca AL, Schwartz AG, Yeo L, Dong Z, Hassan SS, Chaiworapongsa T. Evidence of an imbalance of angiogenic/antiangiogenic factors in massive perivillous fibrin deposition (maternal floor infarction): a placental lesion associated with recurrent miscarriage and fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:310–311.
49. 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.
50. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:58–66.
51. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, Todros T, Piccoli GB. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int.* 2013;83:177–181.
52. Young B, Levine RJ, Salahuddin S, Qian C, Lim KH, Karumanchi SA, Rana S. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:366–370.
53. Verdonk K, Visser W, Russcher H, Danser AH, Steegers EA, van den Meiracker AH. Differential diagnosis of preeclampsia: remember the soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio. *Hypertension.* 2012;60:884–890.
54. 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 factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992–1005.
55. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ: Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; 122: 478–487.
56. De Oliveira L, Peraçoli JC. sFlt-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2013; 3: 191-195
57. Romero A, Jimenez S, Tena A. Enfermedades Hipertensivas del embarazo Preeclampsia. Epidemiología clasificación y factores de riesgo. *Ginecol Obstet Mex.* 2014: 1:1-15

58. Betancur AG, Rieck J, Koldanov R. Acute pulmonary edema in the emergency department: clinical and echocardiographic survey in an aged population. *Am J Med Sci* 2002; 323:238-243.
59. Brady HR, Brenner BM. Insuficiencia Renal Aguda. Harrison. Principios de Medicina Interna. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2000. pp. 1709-1720.
60. Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH, Bazerra PF, Pereira FV, et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by Hellp syndrome. *Am J Obstet Ginecol.* 2006;195(1):129-133.
61. Paramo JA. Coagulación intravascular diseminada. *Med Clin (Barc).* 2006;127(20):785-789
62. GPC diagnóstico y tratamiento de la hemorragia obstétrica en la segunda mitad del embarazo y puerperio inmediato 2009 disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/162\\_GPC\\_HEMORRAGIA\\_OBSTETRICA/Imss\\_162ER.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/162_GPC_HEMORRAGIA_OBSTETRICA/Imss_162ER.pdf)
63. Qureshi A, Tuhim S, Broderick J, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001; 344:1450-1460.
64. GPC control prenatal con enfoque de riesgo 2009 disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/028\\_GPC\\_\\_PrenatalRiesgo/IMSS\\_028\\_08\\_EyR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/028_GPC__PrenatalRiesgo/IMSS_028_08_EyR.pdf)
65. GPC diagnóstico y tratamiento de la restricción del crecimiento intrauterino 2009 disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/500\\_GPC\\_Restriccioncrecimiento\\_IU/IMSS-500-11-GER\\_CrecimientoIntrauterino.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/500_GPC_Restriccioncrecimiento_IU/IMSS-500-11-GER_CrecimientoIntrauterino.pdf)
66. GPC resumen de evidencias y recomendaciones. Inducción del trabajo de parto en el segundo nivel de atención 2009 disponible en: <http://cidemac.org/PDFs/bibliovirtual/MATERNIDAD%20SEGURA/24%20Induccion%20del%20Trabajo%20de%20parto%20en%20el%20segundo%20nivel%20de%20atencion%20-%20Evidencias%20y%20Recomendaciones.pdf>
67. Pacora P. el origen de la preeclampsia y la eclampsia: la placentación. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2006;52(4):202-212
68. Au, K. S.; Ashley-Koch, A. & Northrup, H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2010;16:6-15
69. Guía de práctica clínica GPC diagnóstico y manejo del parto pretérmino disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/063\\_GPC\\_Partopretermino/Parto\\_Pretermino\\_ER\\_CENETEC.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/063_GPC_Partopretermino/Parto_Pretermino_ER_CENETEC.pdf)
70. Guía de práctica clínica GPC vigilancia y manejo del trabajo de parto en embarazo de bajo riesgo disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/052\\_GPC\\_VigilanciaManejodelParto/IMSS\\_052\\_08\\_EyR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/052_GPC_VigilanciaManejodelParto/IMSS_052_08_EyR.pdf)
71. Locatelli A, Regalia AL, Patregnati, et al. Prognostic value of change in amniotic fluid color during labor. *Obstet Gynecol Surv.* 2005; 60:425-6
72. Guía de práctica clínica GPC diagnóstico y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/137\\_](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/137_)



GPC\_SINDROME\_DIF\_RESP/IMSS\_137\_08\_EyR\_SINDROME\_DIF\_RES  
P.pdf

73. Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute neonatal respiratory disorders. A prospective study. *Acta Paediatr Scand* 2001;70:773-83
74. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010; 67: 1-8.
75. Guía de práctica clínica GPC prevención diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrozante en el segundo y tercer nivel de atención disponible en:  
[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/481\\_GPC\\_Enterocolitis/SS-481-11-GPC\\_Enterocolitis\\_20dic11.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/481_GPC_Enterocolitis/SS-481-11-GPC_Enterocolitis_20dic11.pdf)
76. Guía de práctica clínica GPC prevención diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico en el recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención disponible en:  
[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/283\\_GPC\\_SepsisNeonatal/SS-283-12\\_RER\\_SEPSIS\\_Y\\_CHOQUE\\_SxPTICO\\_RN.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/283_GPC_SepsisNeonatal/SS-283-12_RER_SEPSIS_Y_CHOQUE_SxPTICO_RN.pdf)
77. Guía de práctica clínica GPC diagnóstico tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxica isquémica en el recién nacido disponible en:  
[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/371-10\\_Encefalopatxahipoxico-isquxmica/IMSS-371-10\\_GER\\_Encefalopatxa\\_Hipxxico\\_Isquxmica.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/371-10_Encefalopatxahipoxico-isquxmica/IMSS-371-10_GER_Encefalopatxa_Hipxxico_Isquxmica.pdf)
78. Castro TA, García FA. Protocolo de intubación endotraqueal. *Protocolos de Asistencia Prehospitalaria al Paciente Politraumatizado*. Santiago de Compostela: Fundación Pública 061- Urgencias Sanitarias de Galicia, Xunta de Galicia, 1999;1:8-15
79. Guerrero C y cols. Protocolo de manipulación mínima del RN menor de 1,500 g. *Rev Pediatría* 2006; 1(2): 201-206
80. Parra G, Rodríguez-Iturbe B. Estudio de las alteraciones en el examen de orina: hematuria y proteinuria. En: Sellares VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. *Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal*. Harcourt Brace de España, Madrid, 1998;1: 1-52.
81. Gutierrez MF. Ventilación mecánica. *Acta Med Per*. 2011;28(2): 87-104
82. Rana S, Verlohren s, Karumanchi A. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women with Suspected Preeclampsia. *PubMed*. 2012. 125(7): 911–919