



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa De Maestría y Doctorado En Ciencias Médicas,
Odontológicas y De La Salud
Instituto Nacional De Perinatología “Isidro Espinosa De Los Reyes”

Comparación Del Cociente sFlt-1/PlGF Entre Mujeres Embarazadas
Con Preeclampsia Agregada a Hipertensión Arterial Crónica y mujeres
embarazadas con Hipertensión Arterial Crónica Descontrolada

**Tesis Para Optar por El Grado De:
Maestra en Ciencias Médicas**

PRESENTA:

Claudia Ivett Rosales Zamudio

Tutor:

Dra Guadalupe del Carmen Estrada Gutiérrez
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Comité Tutor:

Dr José Antonio Hernández Pacheco
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa De Los Reyes”

M en C. Aurora Espejel Nuñez
Instituto Nacional De Perinatología “Isidro Espinosa De Los Reyes”

Ciudad de México, Mayo 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi tutora, la Dra Guadalupe Estrada Gutiérrez por confiar en este proyecto y brindarme su apoyo, al Dr José Antonio Hernández Pacheco por su asesoría, a la maestra Aurora Espejel por su apoyo y a cada uno de mis profesores, que me enseñaron e hicieron entender la importancia del trabajo en equipo para llevar a término un proyecto de investigación.

También agradezco a Dios, a mi familia y esposo por su apoyo en cada una de las etapas de este proyecto, por motivarme y confiar en mí.

INTRODUCCIÓN: Las mujeres con hipertensión arterial crónica tienen un riesgo 8 veces mayor de presentar preeclampsia. El diagnóstico de preeclampsia agregada es un reto, debido a que la presentación clínica es variable, la enfermedad progresa a lo largo de semanas antes de que el diagnóstico se pueda confirmar y se basa en signos inespecíficos, siendo difícil diferenciar preeclampsia de la exacerbación de la enfermedad de base, por lo que se han buscado auxiliares diagnósticos. En mujeres con preeclampsia pura el cociente sFlt-1/PlGF es el que ha mostrado el mayor rendimiento diagnóstico.

OBJETIVO: Comparar el valor del cociente sFlt-1/PlGF entre las mujeres con Hipertensión arterial crónica descontrolada y mujeres con preeclampsia agregada que acuden al servicio de urgencias por sospecha de preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio piloto con diseño transversal, incluyó 3 grupos, mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica descontrolada (12), mujeres con hipertensión arterial crónica y preeclampsia agregada (30), y mujeres embarazadas sanas (25) pareadas por edad gestacional, se cuantificó el cociente sFlt-1/PlGF en muestras de suero materno tomadas al momento de la sospecha de preeclampsia mediante un analizador BRAHMS KRYPTOR Compact Plus de ThermoFisher Scientific.

RESULTADOS: Hubo diferencia en el cociente sFlt-1/PlGF entre los 3 grupos de estudio ($p < .00$), el valor más alto se encontró en el grupo de preeclampsia agregada con una mediana 175.9 (55-2450), seguido del grupo de hipertensión arterial crónica descontrolada con 9.5 (1-36.4), finalmente en el grupo control con 3.66 (1.02-9.46).

CONCLUSIONES: el cociente sFlt-1/PlGF es diferente entre mujeres con preeclampsia agregada y aquellas que cursan con descontrol de la tensión arterial, por lo que pudiera servir como auxiliar en el diagnóstico diferencial en la evaluación inicial de mujeres con sospecha de preeclampsia agregada.

Palabras clave: hipertensión arterial crónica, preeclampsia sobreagregada, diagnóstico, cociente sFlt-1/PlGF.

INTRODUCTION: Women with chronic hypertension have an eight times greater risk of preeclampsia. The diagnosis of superimposed preeclampsia is a challenge, because the clinical presentation is variable, the disease progresses for weeks before the diagnosis can be confirmed and is based on nonspecific signs, being difficult to differentiate preeclampsia from the exacerbation of the base disease, which makes difficult making decisions about treatment, so diagnostic aids have been sought. In women with pure preeclampsia, the sFlt-1 / PlGF ratio is the one that has shown the highest diagnostic yield.

OBJECTIVE: To compare the value of the sFlt-1 / PlGF ratio between women with uncontrolled chronic hypertension and women with superimposed preeclampsia who come to the emergency department for suspected preeclampsia.

MATERIAL AND METHODS: Pilot study with cross-sectional design, included 3 groups, pregnant women with uncontrolled chronic hypertension (12), women with superimposed preeclampsia (30), and healthy pregnant women (25) matched for gestational age, the ratio sFlt-1/PlGF was quantified in maternal serum samples taken at the time of suspicion of preeclampsia using a BRAHMS KRYPTOR Compact Plus de ThermoFisher Scientific analyzer.

RESULTS: There was a difference in the sFlt-1 / PlGF ratio among the 3 study groups ($p < .00$), the highest value was found in the group of superimposed preeclampsia with a median of 175.9 (55-2450), followed by the group of uncontrolled chronic hypertension with 9.5 (1-36.4), finally in the control group with 3.66 (1.02-9.46).

CONCLUSIONS: the sFlt-1/PlGF ratio is different between women with superimposed preeclampsia and those with uncontrolled chronic hypertension, so it could serve as an auxiliary in the differential diagnosis in women with suspected superimposed preeclampsia.

Key words: chronic arterial hypertension, superimposed preeclampsia, diagnosis, sFlt-1 / PlGF ratio.

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación, el Comité de ética y el Comité de Bioseguridad del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, con número de registro: **2260-10101-01-16**.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1 PREECLAMPSIA AGREGADA	
1) Definición e importancia	3
2) Fisiopatología	4
3) Aplicaciones clínicas de los factores pro y antiangiogénicos	6
4) Factores pro y antiangiogénicos en mujeres con hipertensión arterial crónica	8
CAPÍTULO 2	
1) Planteamiento del problema	11
2) Justificación	12
3) Hipótesis	13
4) Objetivo general y específico	13
5) Material y métodos	14
CAPÍTULO 3 PROCEDIMIENTO GENERAL	
1) Recolección de la información	19
2) Aspectos éticos	21
3) Análisis estadísticos	22
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	23
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN	30
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	
1) Kryptor	40
2) Carta de consentimiento informado	42
3) Hoja de recolección de la información	45

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Características generales y manifestaciones clínicas en los grupos de estudio	24
Tabla 2. Complicaciones maternas y fetales en los grupos de estudio	25
Tabla 3. Biomarcadores pro y antiangiogénicos en los grupos de estudio	25
Tabla 4. Biomarcadores pro y antiangiogénicos en mujeres con preeclampsia agregada temprana y tardía y mujeres con hipertensión arterial crónica.	29

LISTA DE FIGURAS

viii

	Página
Figura 1. Organigrama procedimiento general	21
Figura 2. Diagrama de caja valores cociente sFlt-1/PIGF en los diferentes grupos de estudio	26
Figura 3. Diagrama de caja valores sFlt-1 en los diferentes grupos de estudio	27
Figura 4. Diagrama de caja valores de PIGF en los diferentes grupos de estudio	28

INTRODUCCIÓN

Son 4 los estados hipertensivos que pueden complicar el embarazo; hipertensión arterial crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y preeclampsia sobreagregada .

La hipertensión arterial crónica (HAC) en el embarazo se define por la presencia de hipertensión arterial previa al embarazo o por primera vez antes de la 20 semana de gestación (SDG). La preeclampsia se caracteriza por hipertensión arterial de nuevo inicio y disfunción de órgano blanco, incluyendo proteinuria, posterior a la 20 semana de gestación (SDG). Preeclampsia agregada (PSA) se refiere al desarrollo de preeclampsia en mujeres con hipertensión arterial crónica (1,2).

La preeclampsia sigue siendo una de las principales complicaciones del embarazo, segundo causa de muerte materna y primera de partos pretérmino (3). Si bien el conocimiento de la fisiopatología de la preeclampsia ha incrementado en los últimos años, probándose la participación del desequilibrio entre los factores proangiogénicos (PIGF) y antiangiogénicos, (sFlt-1) en el desarrollo de las manifestaciones clínicas de preeclampsia, los criterios diagnósticos se han mantenido sin cambios, basados en signos inespecíficos de la enfermedad (4).

De los diferentes biomarcadores angiogénicos, el cociente sFlt-1/PIGF es el que ha mostrado el mayor rendimiento en el diagnóstico temprano de preeclampsia y pronóstico de complicaciones, su aplicación en la práctica clínica cotidiana es avalada por algunos sistemas de salud como Alemania, sin embargo las principales asociaciones de ginecología aún lo incluyen dentro de las guías de práctica clínica (4).

Las mujeres con comorbilidades, como hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, que comparten manifestaciones clínicas con preeclampsia, en las que el diagnóstico diferencial entre exacerbación de la enfermedad de base y preeclampsia es difícil, se consideran grupos en los que la determinación de estos

biomarcadores pudiera tener mayor utilidad e impacto en su manejo, buscándose disminuir la interrupción temprana del embarazo.

El objetivo del estudio fue determinar la diferencia en los valores séricos maternos de sFlt-1, PlGF y su cociente, en mujeres con hipertensión arterial crónica y sospecha clínica de preeclampsia agregada, en el cuál observamos que el valor del cociente nos permite diferenciar a las mujeres con hipertensión arterial crónica que cursan con exacerbación de su enfermedad de las que tienen preeclampsia agregada.

CAPÍTULO 1

PREECLAMPSIA AGREGADA

1) Definición e importancia

La Preeclampsia agregada (PSA) es un estado hipertensivo del embarazo que se caracteriza por descontrol nuevo o persistente de la presión arterial, acompañado o no de proteinuria, que afecta a mujeres con hipertensión arterial preexistente (ACOG 2013). En la mayoría de los casos se confirma el diagnóstico de manera tardía cuando aparecen complicaciones agudas como crisis hipertensivas (TAS >160 mmHg o TAD > 110 mmHg), trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, lesión renal aguda ó deterioro de enfermedad renal crónica previamente diagnosticada, edema agudo pulmonar y alteraciones visuales o neurológicas persistentes (1,2).

En México la preeclampsia representa la segunda causa de muerte materna (18% de las muertes maternas en 2014), la primera causa de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos y tiene una incidencia de 5-10 % de todos los embarazos (3).

El 5% de las mujeres embarazadas tiene hipertensión arterial crónica, 13-40% se complica con preeclampsia agregada, la variabilidad depende de los criterios diagnósticos utilizados, de la etiología, tiempo de diagnóstico, de la severidad de la hipertensión y de la presencia de proteinuria. En una cohorte de mujeres con HAC, 13 % tenía proteinuria significativa (>300mg/24h) en el primer trimestre, 79% de ellas desarrollo PSA en comparación con el 49% en mujeres sin proteinuria (5).

Las mujeres embarazadas con HAC tienen un riesgo incrementado de complicaciones maternas y fetales en comparación con mujeres sanas, con un riesgo relativo de 1.3 (1.1-1.5, IC 95%) para cesárea, 2.7 (1.9-3.6, IC 95-5) para parto pretérmino < 37 SDG, 3.2 (2.2.-4.4, IC 95%) para ingreso a unidad de terapia intensiva neonatal y de 4.2 (2.7-6.5, IC 95%) para muerte perinatal. (6)

2) Fisiopatología

La preeclampsia es una patología heterogénea, su fisiopatología aún no está clara, diversos factores contribuyen a explicar las anormalidades observadas en esta patología, en la que participan factores genéticos, inmunológicos, inflamación y una placentación anormal, que darán lugar a hipoxia e isquemia placentaria. (4,7).

La preeclampsia se desarrolla a lo largo de 2 fases: en una primera fase la placenta fracasa en la invasión y remodelamiento adecuado de las arterias espirales maternas, lo que da lugar a una perfusión placentaria inadecuada, hipoxia, isquemia y estrés oxidativo en la placenta. Esta condición induce un desequilibrio en la expresión de factores proangiogénicos (factor de crecimiento derivado del endotelio vascular –VEGF-, factor de crecimiento placentario –PIGF-) y anti angiogénicos (forma soluble del receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular - sFlt-1-, endoglina soluble -s End-) que contribuirá a una angiogénesis inadecuada. La segunda fase de la preeclampsia se caracteriza por disfunción generalizada en el endotelio materno, mediada por los factores pro y antiangiogénicos, que darán lugar a la hipertensión, proteinuria, disfunción hepática (7,8).

Factores pro y antiangiogénicos en preeclampsia

Desde 2003 ha habido un incremento en el cuerpo de la evidencia acerca de la participación de los factores antiangiogénicos liberados por la placenta hipóxica en la patogénesis de la preeclampsia (9). Entre las anormalidades descritas se ha encontrado un incremento en la expresión de la forma soluble de sflt-1 y de endoglina soluble, así como una disminución en la señalización del factor de crecimiento placentario (PIGF) y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (10,11,12).

El Flt-1 o VEGF 1, es un miembro de la familia de factores de crecimiento derivados del endotelio, esta presente en células del endotelio vascular y en la placenta, esta involucrado en el desarrollo vascular placentario y en la proliferación y supervivencia de las células endoteliales. En respuesta a la hipoxia placentaria se forma un splicing alternativo del gen Flt-1 generando un mRNA sFlt-1, que dará lugar a sFlt-1.

El sFlt-1 consiste en una proteína soluble, formada por el dominio extracelular del receptor del VEGF, una vez que se secreta en la circulación materna, se une y antagoniza al VEGF y PlGF, los cuáles son potentes estímulos para la expansión vascular, necesaria para el desarrollo de la unidad uteroplacentaria. Estudios en animales han sugerido que el sflt-1 puede causar casi todas las complicaciones observadas en mujeres con preeclampsia incluyendo la hipertensión, proteinuria, edema cerebral, alteraciones hematológicas y restricción del crecimiento fetal.

sFlt-1 está presente en embarazos normoevolutivos, con niveles estables hasta la semana 29-33 de gestación a partir de la cual incrementan hasta el parto (13). En mujeres con preeclampsia las concentraciones de sflt-1 se elevan a lo largo del embarazo con una diferencia significativa detectable 5-6 semanas antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (12,13).

El PlGF es un miembro de la familia de los Factores de Crecimiento del Endotelio Vascular, media sus funciones a través de su unión al receptor del VEGF-1, está involucrado en la promoción del desarrollo y maduración del sistema vascular placentario. En el embarazo normal sus niveles se incrementan de manera progresiva durante el primer trimestre y segundo trimestre, alcanzando su mayor concentración, 141 pg/ml (percentil 5) entre la semana 29-33, para luego disminuir, 23 pg/ml al término del embarazo (14). A diferencia de los embarazos de mujeres que desarrollaran preeclampsia en los que los valores se encuentran disminuidos desde el final de primer trimestre.

El estado antiangiogénico no siempre tiene como desenlace el desarrollo de preeclampsia, es probable que se presente hasta que se supere un umbral individual de desequilibrio angiogénico. Por lo que es necesario un insulto endotelial suficientemente intenso y prolongado junto a una sensibilidad materna constitucional.

Las placentas más disfuncionales producen cantidades extremadamente altas de sFlt-1 en estadios más tempranos del embarazo.

La disfunción placentaria de inicio tardío es más comúnmente asociado con menos daño placentario en mujeres con factores de riesgo cardiovascular durante un largo período de tiempo como en HAC, ERC, trombofilias, diabetes y obesidad, en las cuales los cambios fisiológicos al final del embarazo pueden inducir disfunción placentaria. El incremento de la susceptibilidad a desarrollar preeclampsia a medida que progresa el embarazo aún sin alteraciones en la placentación es explicado por mecanismos alternativos que disminuyen la perfusión placentaria en este estadio, como son: lesiones obstructivas agregadas de las arterias espirales como aterosclerosis o trombosis, aumento en la contractilidad uterina.

3) Aplicaciones clínicas de los biomarcadores pro y antiangiogénicos

A lo largo de los últimos 12 años se han realizado estudios sobre la utilidad de la determinación de estos biomarcadores séricos en la práctica clínica en diferentes escenarios, tanto en la primera como segunda mitad del embarazo.

Durante el primer trimestre del embarazo la determinación de PIGF y la proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A) permiten calcular el riesgo de preeclampsia, con el objetivo de seleccionar a las mujeres con alto riesgo que se pueden beneficiar de medidas de prevención como el consumo de aspirina (13). Este modelo de predicción detecta 95-46% de las mujeres que desarrollaran preeclampsia temprana y tardía con una tasa de falsos positivos 10% (15,16).

En la segunda mitad del embarazo el cociente sFlt-1/PIGF puede ser útil para: estratificar el cuidado en pacientes asintomáticas; auxiliar en el diagnóstico temprano de mujeres sintomáticas y auxiliar en el pronóstico y manejo de mujeres con preeclampsia.

La determinación del cociente sFlt-1/PIGF al final del segundo trimestre (26 SDG) incrementa la exactitud diagnóstica del ultrasonido doppler de arterias uterinas, cuando los 2 están alterados proporcionan una sensibilidad de 80-100% y una especificidad de 89-100% para identificar a mujeres que desarrollaran preeclampsia temprana (17,18), y necesidad de resolución del embarazo antes de la 34 SDG con una sensibilidad de 85.7% y especificada 83.7% (19), lo cual puede ayudar a estratificar la vigilancia clínica y tomar medidas para evitar complicaciones neonatales, como la administración del esquema de madurez pulmonar.

En cuanto al diagnóstico temprano, se han realizado estudios en cohortes de mujeres con sospecha de preeclampsia, previamente sanas, demostrando que el cociente de sflt-1 y PIGF tiene el mayor rendimiento diagnóstico que cualquiera de los biomarcadores de manera aislada. En las guías de práctica clínica de algunos países como Alemania se ha aceptado el uso del cociente sflt-1/PIGF en este contexto, un valor menor a 38 descarta preeclampsia en la siguiente semana con un valor predictivo negativo > 99%, un valor mayor a 80 es diagnóstico de preeclampsia temprana y mayor de 110 para preeclampsia tardía. (20). Con este abordaje pudiera evitarse la vigilancia excesiva, el sobretatamiento, la hospitalización innecesaria y los partos pretérmino iatrógenos (21).

La determinación del cociente sFlt-1/PLGF en mujeres con diagnóstico de preeclampsia aporta información pronóstica, respecto a la necesidad de resolución del embarazo en los siguientes días. Rana y cols encontraron que el 86% de las mujeres con un cociente sFlt-1/PIGF > 85, medido antes de la 34 SDG, la resolución del embarazo se presentaba en las siguientes 2 semanas, lo que obliga a estrechar la vigilancia y manejo (22).

Diferentes reportes y series de casos han sugerido que los factores angiogénicos pueden ser usados para diferenciar preeclampsia de otras enfermedades con manifestaciones clínicas similares como en hipertensión arterial crónica, nefritis lúpica, enfermedad renal crónica y trombocitopenia gestacional, donde se ha mostrado que el cociente sflt-1/PIGF permite diferenciar a las mujeres con preeclampsia de las que tienen exacerbación o descompensación de su enfermedad de base.

Rolfo y cols en 2012 y 2015 encontraron que la determinación, en el tercer trimestre, del cociente sFlt-1/ PLGF permite diferenciar a las mujeres con preeclampsia de las mujeres con enfermedad renal crónica (ERC), en preeclampsia el cociente sFlt-1/PIGF fue mayor que en ERC (436 vs 4, $p < 0.0001$), calcularon una sensibilidad de 100% y una especificidad 85.7% con un punto de corte de 28, alcanzando el mejor rendimiento diagnóstico con un punto de corte de 78.75 con una sensibilidad 87.5%, especificidad 97.1% y un área bajo la curva de 0.98 (23,24).

La evidencia de la utilidad de los biomarcadores angiogénicos en el diagnóstico diferencial de nefritis lúpica y preeclampsia es menor, sin embargo es congruente con el comportamiento reportado en ERC e HAC, Qazi et al en 2008 (25) demostraron en 59 mujeres que las concentraciones de sflt-1 fueron más altas en pacientes con LES y preeclampsia (1768 pg/ml) en relación a las mujeres con LES sin preeclampsia (1177 pg/ml $p = 0.0185$).

4) Factores pro y antiangiogénicos en mujeres con Hipertensión Arterial Crónica

Los principales estudios que evaluaron el poder del cociente sFlt-1/PIGF para predecir el desarrollo de preeclampsia en mujeres con hipertensión arterial crónica muestran que las concentraciones de sflt-1, PIGF, cociente sFlt/PIFG en embarazos sin preeclampsia agregada es similar al expresado en mujeres sanas con embarazo normoevolutivo. Se observa que la expresión de estos biomarcadores es mayor en aquellas mujeres que

presentan preeclampsia agregada en relación a las que no la presentan, manteniéndose la diferencia en la expresión independientemente de si la presentación es temprana o tardía, siendo el cociente sflt-1/ PIGF el que tiene la mayor sensibilidad y especificidad.

Moore realizó un estudio observacional prospectivo en mujeres con alto riesgo para desarrollar preeclampsia, compuesto en su mayoría por mujeres con hipertensión arterial crónica, donde evaluaba los factores sflt-1 y PIFG como predictores de preeclampsia, encontrando mayores concentraciones séricas de sflt-1 y del cociente sFlt-1/ PIGF en mujeres con preeclampsia temprana en comparación con las mujeres sin preeclampsia, siendo realizadas las determinaciones entre las 22-26 sdg ($P=0.009$), también se observó que los valores de PIGF tendieron a ser menores en las pacientes con preeclampsia. El cociente sFlt-1/PIGF (área bajo la curva 97.1%) fue más exacta en predecir preeclampsia temprana que la determinación aislada de sFlt-1(área bajo la curva 90.1%) (26).

Sibai en 2008 realizó un estudio longitudinal, prospectivo en mujeres con Hipertensión arterial crónica y antecedente de preeclampsia, con resultados similares a los obtenidos por Moore, encontrando una asociación entre preeclampsia temprana y valores disminuidos de PLGF ($p=0.022$), valores elevados de sflt-1($p= 0.0002$) e inhibina A ($p=<0.0001$) tomados entre la semana 12 y 19 de gestación y de preeclampsia tardía con los valores tomados entre la 24 y 28SDG con una sensibilidad 52-55%, especificidad 75% (27).

Finalmente Perni (2012) realizó un estudio observacional longitudinal que incluyó a 109 mujeres con hipertensión crónica a las que se hizo una determinación secuencial de sflt-1, PIGF y sEng, con el objetivo de determinar su utilidad en la predicción de preeclampsia, encontrando niveles significativamente más altos de sFlt-1 y del cociente sFlt-1/PIGF antes de la semana 20 en aquellas mujeres que presentaron preeclampsia temprana en comparación con aquellas que no presentaron preeclampsia ($p=0.001$) o preeclampsia de inicio tardío ($p= 0.0001$), así mismo encontraron niveles significativamente mayores de sFlt-1 y sEng al momento del diagnóstico en mujeres que

presentaron preeclampsia en relación a las que no lo presentaron independientemente del momento de su presentación(28).

La evidencia hasta el momento demuestra que la fisiopatología y comportamiento de los biomarcadores (sFlt-1, PIGF, sEnd, cociente sFlt-1/PIGF) en mujeres con HAC que desarrollan preeclampsia es similar a las mujeres que desarrollan preeclampsia pura, sin embargo aún no se acepta en la práctica clínica el uso de estos biomarcadores en mujeres con sospecha de preeclampsia sobreagregada para el diagnóstico temprano ni para el diagnóstico diferencial, donde se considera pudieran ser más útiles.

CAPÍTULO 2

1) Planteamiento del problema

El principal factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia es la hipertensión arterial preexistente, en donde puede existir una incidencia desde un 20% a un 60% dependiendo de la etiología y gravedad de la hipertensión. El diagnóstico de preeclampsia agregada es un reto, debido a que la presentación clínica es variable y la enfermedad progresa a lo largo de semanas antes de que el diagnóstico se pueda confirmar. Cuando el diagnóstico de preeclampsia se basa exclusivamente en criterios clínicos se ha reportado un 15% de casos mal diagnosticados en mujeres nulíparas y de hasta el 50% en mujeres multíparas (29). En el grupo de mujeres con hipertensión arterial crónica, que además comparten manifestaciones clínicas con preeclampsia, el reto diagnóstico es mayor (6,30). Ante el riesgo de complicaciones maternas y fetales graves debidas al diagnóstico equivocado en una mujer con sospecha de preeclampsia agregada sea favorecido el sobrediagnóstico, lo cual incrementa la interrupción temprana del embarazo y de partos pretérmino < 37 SDG (RR 2.7, 1.9-3.6) con la morbilidad y mortalidad (RR 4.2, 2.7-6.5) que implica para el neonato, así como incremento en los costos de la atención médica (31). Por otro lado, el subdiagnóstico incrementa las complicaciones maternas y fetales.

Diversos estudios en mujeres con Hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica y lupus eritematoso sistémico con sospecha de preeclampsia han sugerido que el cociente sFlt-1/PIGF permite diferenciar a las mujeres que cursan con exacerbación de su enfermedad de las que tienen preeclampsia agregada (23,24,25,32,33,34). La mayoría de los resultados respecto al comportamiento de sFlt-1, PIGF y cociente sFlt-1/PIGF en mujeres con hipertensión arterial crónica indica un comportamiento similar al de las pacientes con preeclampsia pura.

En 2016 Zeils y cols en un estudio que incluyó a 500 mujeres con sospecha de preeclampsia reportó que un valor de sFlt-1/PLGF menor a 38 tenía un valor predictivo negativo para

preeclampsia en la siguiente semana de la sospecha de 99.3% (IC 97.9-99.9%), sensibilidad de 80% y especificidad de 78.3%; por el contrario, un valor mayor a 38 tenía una valor predictivo positivo para preeclampsia en las siguientes 4 semanas de 36.7% (IC 95% 28.4-45.7), sensibilidad del 66.2 % y especificidad del 83.1% (20). Considerando los resultados de éste y otros estudios, donde la mayor utilidad del cociente sFlt-1/PlGF radica en su valor predictivo negativo (99.3%), se plantea como un marcador útil en el diagnóstico diferencial, por lo que se realiza la siguiente pregunta de investigación:

¿Son diferentes los valores del cociente sFlt-1/PlGF entre mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica descontrolada y mujeres con preeclampsia agregada a hipertensión arterial crónica?

2) Justificación

Los cambios sociales y demográficos así como los avances tecnológicos y médicos han incrementado la población de mujeres embarazadas a una edad más grande, haciendo más probable la presencia de comorbilidades (35). En Estados Unidos la prevalencia de hipertensión arterial crónica aumento de manera paralela al aumento del primer parto en mujeres mayores de 35 años de 1 al 8 % . Otros factores que contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial crónica son la obesidad y diabetes mellitus que también ocurren a edades maternas mayores (36). Las mujeres con hipertensión arterial crónica tienen un riesgo 8 veces mayor de presentar preeclampsia agregada respecto a la población general (6), así como mayor proporción de partos pretérmino < 34 SDG (95% vs 50%) en relación a las mujeres con preeclampsia pura sin datos de severidad (37), representando un reto la toma de decisiones respecto a un manejo expectante versus radical.

A pesar de haberse demostrado la participación de los factores antiangiogénicos en la fisiopatología de la preeclampsia y de su potencial utilidad en el diagnóstico temprano y pronóstico de las pacientes con sospecha de preeclampsia, actualmente el diagnóstico

continúa basándose en manifestaciones clínicas, de laboratorio y ultrasonográficos que son inespecíficos. Chau et al (38) mostraron que la determinación del PIGF al momento de la sospecha de preeclampsia era mejor que la combinación de 5 parámetros usados en la práctica clínica (presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, ALT, ácido úrico y proteinuria en tira reactiva) para identificar a las mujeres que requerirían interrupción en las siguientes 2 semanas. Por su parte Rana et al encontraron que el 86% de las mujeres con un cociente sFlt-1/PIGF > 85 presentaban interrupción del embarazo en las siguientes 2 semanas en comparación con el 15.8% en aquellas con un cociente < 85.

También se ha sugerido su utilidad en el diagnóstico diferencial en mujeres con enfermedades específicas sin embargo la evidencia aún no ha sido suficiente para su aplicación clínica rutinaria, hasta el momento no contamos con otro auxiliar de laboratorio o gabinete que ayude en el diagnóstico diferencial por lo que es necesario continuar estudiando la utilidad del cociente sFlt-1/PIGF a fin de sumar evidencia científica que permita implementar o descartar su uso en la práctica diaria.

3) Hipótesis

En mujeres embarazadas con Hipertensión arterial crónica y sospecha de preeclampsia agregada los niveles séricos del cociente sFlt-1/PIGF serán mayores en las mujeres con preeclampsia agregada en comparación con las que sólo cursaron con descontrol de la presión arterial.

4) Objetivo general

Comparar el cociente sFlt-1/PIGF entre las mujeres con hipertensión arterial crónica descontrolada y las mujeres con HAC y preeclampsia agregada, determinado al momento de la sospecha de preeclampsia.

Objetivos específicos

Cuantificar los valores séricos de sFlt-1, PIGF y del cociente sFlt-1/PIGF en mujeres embarazadas con Hipertensión Arterial Crónica a la sospecha de preeclampsia agregada.

Comparar los valores séricos de sFlt-1 entre mujeres embarazadas con HAC descontrolada y mujeres con preeclampsia agregada.

Comparar los valores séricos de PIGF entre mujeres embarazadas con HAC descontrolada y mujeres con preeclampsia agregada

Comparar los valores del cociente sflt-1/PIGF entre mujeres embarazadas con HAC descontrolada y mujeres con preeclampsia agregada.

5) Material y métodos

Se trata de un estudio piloto, con diseño observacional, transversal, prolectivo

El universo de población son todas las mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica y sospecha de preeclampsia agregada atendidas en el servicio de urgencias del INPer que acepten participar.

Tamaño de muestra:

Se realizó un estudio con 3 grupos de estudio, uno de mujeres con preeclampsia agregada, un segundo de mujeres con hipertensión arterial crónica descontrolada y un tercero de mujeres sanas. Se pareo el grupo control por semanas de gestación al momento de inclusión al estudio con los grupos de preeclampsia agregada e hipertensión descontrolada con el fin de tener un punto de referencia de los valores de sFlt-1, PIGF y cociente sFlt-1/PIGF en mujeres sanas con embarazos normoevolutivos.

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra mediante calculadora en línea, utilizando la fórmula para comparar medias, entre 2 grupos independientes, con un error alfa 0.05, error B 0.2, poder 0.8, se usó una media para el grupo A de 496.7, desviación estándar 670.2, una media para el grupo B de 5.5, desviación estándar de obteniendo un tamaño de muestra de 29 participantes para cada grupo de estudio.

Se realizó un muestreo no probabilístico por caso consecutivo durante el periodo de junio de 2015 a septiembre de 2017.

6.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Mujer de 18 años de edad o mayor con diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica crónica previa al embarazo o antes de la 20 SDG, sin importar etiología, con sospecha de preeclampsia agregada, ya sea por presentar elevación de las cifras de tensión arterial (TAS $> \geq 140$ mmHg ó TAD $> \geq 90$ mmHg); incremento de la dosis o número de fármacos antihipertensivos para el control de la tensión arterial; proteinuria de nuevo inicio mayor a 300mg en 24h o incremento de la proteinuria basal, que ingresaron al servicio de urgencias .

Criterios de no inclusión:

Embarazo gemelar

Restricción del crecimiento intrauterino de causa diferente a preeclampsia

Coriarnionitis

Antecedente de trauma materno

Malformaciones congénitas en el feto

Uso de Heparina de bajo peso molecular a dosis terapéutica o profiláctica (39)

Criterios de exclusión y eliminación: pacientes de las que no se tenga la determinación de las concentraciones séricas de los biomarcadores o falta información para establecer el diagnóstico definitivo.

6.2 Variables de estudio

A) Independientes

Relación sFlt-1/ PIGF:

Definición conceptual: resultado de la división del valor sérico del receptor soluble del Factor de Crecimiento Derivado del Endotelio Vascular (sFlt-1) y el valor sérico del Factor del Crecimiento Placentario.

Definición operacional: resultado de la división del valor sérico de sFlt-1 y PIGF obtenido mediante Kryptor y reportado en pg/ml.

Tipo de variable: cuantitativa continua **Nivel de medición:** pg/ ml

sFlt-1

Definición conceptual: El sFlt-1 consiste en el dominio extracelular del receptor del VEGF, una vez que se secreta en la circulación, se une y antagoniza al VEGF y PIGF.

Definición operacional: resultado de la determinación en suero materno obtenido mediante Kryptor y reportado en pg/ml.

Tipo de variable: cuantitativa continua **Nivel de medición:** pg/ ml

Factor de Crecimiento Placentario (PIGF)

Definición conceptual: citocina miembro de la familia de los Factores de Crecimiento del Endotelio Vascular, está involucrado en la regulación de la angiogénesis. Se une al receptor del VEGF-1.

Definición operacional: resultado de la determinación en suero materno obtenido mediante Kryptor y reportado en pg/ml.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: pg/ ml

B) Dependientes

Preeclampsia agregada

Definición conceptual: De acuerdo a la guía de práctica clínica de Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia 2013 (1) se considera preeclampsia agregada en mujeres con Hipertensión arterial crónica que posterior a la 20 SDG presentan 1 o más de los siguientes manifestaciones: hipertensión resistente (necesidad de 3 medicamentos antihipertensivos para el control de la tensión arterial) o proteinuria de nuevo inicio o incremento respecto a la basal, 1 o más condiciones adversas (cefalea, dolor torácico, disnea, INR prolongado, trombocitopenia, náusea, vómito, dolor en epigastrio o hipocondrio derecho, elevación de ALT, AST, DHL, bilirrubina, restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios) 1 ó más complicaciones severas (Eclampsia, PRESS, ceguera cortical, EVC isquémica o hemorrágica, hipertensión severa descontrolada, edema pulmonar, necesidad de aminos inotrópicas, isquemia miocárdica, trombocitopenia severa ($< 50\ 000$), lesión renal aguda ($cr > 1.6\text{mg/dl}$), necesidad de diálisis, $INR > 2$, hematoma hepático, desprendimiento de placenta, óbito).

Definición operacional: El diagnóstico se realizó a 12 semanas del puerperio, por 2 médicos, una vez que se tenía la información adecuada para su clasificación. Se consideró preeclampsia agregada cuando:

Una mujer con Hipertensión arterial crónica que posterior a la 20 SDG presente 1 de las siguientes:

- a) Hipertensión resistente (3 fármacos antihipertensivos para el control de la tensión arterial)
- b) Proteinuria significativa (relación proteinuria/ creatinuria en muestra aislada 0.3, proteínas en orina de 24h igual o mayor de 300mg) de nuevo inicio o incremento de la basal

Más alguna de las siguientes condiciones:

- c) Presente 1 de los siguientes criterios: 1 ó más condiciones adversas (cefalea, fosfenos, dolor torácico, disnea, INR prolongado, trombocitopenia, náusea, vómito, dolor en epigastrio o hipocondrio derecho, elevación de creatinina respecto a la basal, ALT, AST, DHL, bilirrubina, restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios).
- d) 1 ó más complicaciones severas (Eclampsia, PRESS, ceguera cortical, EVC isquémica o hemorrágica, hipertensión severa descontrolada (hipertensión que no se controla a lo largo de 12h a pesar del uso de 3 medicamentos antihipertensivos), edema pulmonar, necesidad de aminas inotrópicas, isquemia miocárdica, trombocitopenia severa ($< 50\ 000$), lesión renal aguda (creatinina > 1.6 mg/dl), necesidad de diálisis, INR > 2 , hematoma hepático, desprendimiento de placenta, óbito).

La hipertensión, proteinuria y condición adversa o complicación severa que presento la paciente debía de resolverse o mejorar posterior a la resolución del embarazo.

Tipo de variable: dicotómica

Nivel de medición: presente o ausente

Todas las mujeres que ingresaron al estudio con sospecha de PSA y que durante el seguimiento hasta el puerperio no cumplieron con ningún criterio para preeclampsia se clasificaron como hipertensión arterial crónica descontrolada.

CAPÍTULO 3

PROCEDIMIENTO GENERAL

1) Recolección de la información

Las pacientes fueron captadas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de junio de 2015 a septiembre de 2017.

Una vez que las mujeres recibían la atención médica de urgencias y se encontraban estables se les explica el proyecto de investigación, en qué consistiría su participación, riesgos y beneficios, al aceptar participar firmaron consentimiento informado.

Se les aplicó un cuestionario con características demográficas, antropométricas y relacionadas con la enfermedad crónica (Anexo 1). Para la cuantificación sérica de sFlt-1 y PLGF en suero materno el personal de enfermería o médico, con técnica de asepsia y antisepsia, tomó una muestra de sangre venosa periférica, 5 ml en un tubo rojo sin anticoagulante, previamente rotulado con el nombre de la paciente, ID y fecha. Las muestras de sangre venosa fueron trasladadas al laboratorio de inmunología del quinto piso de la Torre de Investigación, donde fueron centrifugadas a 5000 rpm por 10 min, se separó el suero y fue almacenado a -70 C hasta la fecha del procesamiento.

Para el transporte y eliminación de los residuos biológicos infecciosos y punzo-cortantes se apegó estrictamente a la norma NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 referente a la “Protección ambiental-salud, ambiental-residuos peligrosos biológico-infecciosos, clasificación y especificaciones de manejo” y conforme al manual institucional de procedimientos para el manejo de residuos peligrosos biológicos-infecciosos (R.P.B.I).

Del expediente clínico se tomaron los resultados de la química sanguínea, biometría hemática, pruebas de función hepática, proteinuria en 24 horas o determinación de

cociente proteinuria/creatinuria tomadas al ingreso al servicio de urgencias para el diagnóstico de preeclampsia agregada. También se tomó el reporte de los ultrasonidos obstétricos y valoraciones del servicio de medicina materno-fetal.

Las mujeres con indicación de resolución inmediata del embarazo ingresaron a labor previa estabilización materna, la vía de nacimiento fue decidida por el obstetra tratante.

Las pacientes en las que no existió indicación para resolución inmediata del embarazo ingresaron al área de hospitalización para monitorización y vigilancia de su evolución: incluyendo medición de tensión arterial dos veces por turno, diuresis, exámenes de laboratorio y vigilancia del bienestar fetal cada 72 horas.

En los casos de PSA con criterios de severidad la decisión para establecer un manejo expectante y esquema de madurez pulmonar fetal, fue determinada en conjunto con el servicio de medicina materno-fetal y obstetricia del hospital.

En las mujeres que se descartó preeclampsia y se encontraban estables se les dio de alta hospitalaria y se continuo vigilancia por consulta externa con medición domiciliaria de la presión arterial y una vez a la semana se les realizaron exámenes de laboratorio. Todos los casos de preeclampsia sobreagregada se mantuvieron en hospitalización hasta la resolución del embarazo.

Cada mujer participante se siguió hasta momento el momento de la resolución del embarazo, se determinó el tiempo que transcurrió entre el ingreso a urgencias y la conclusión diagnóstica de preeclampsia agregada y la resolución del embarazo. Se registró las semanas de gestación, diagnóstico, peso, talla, APGAR y Capurro del neonato y complicaciones maternas.

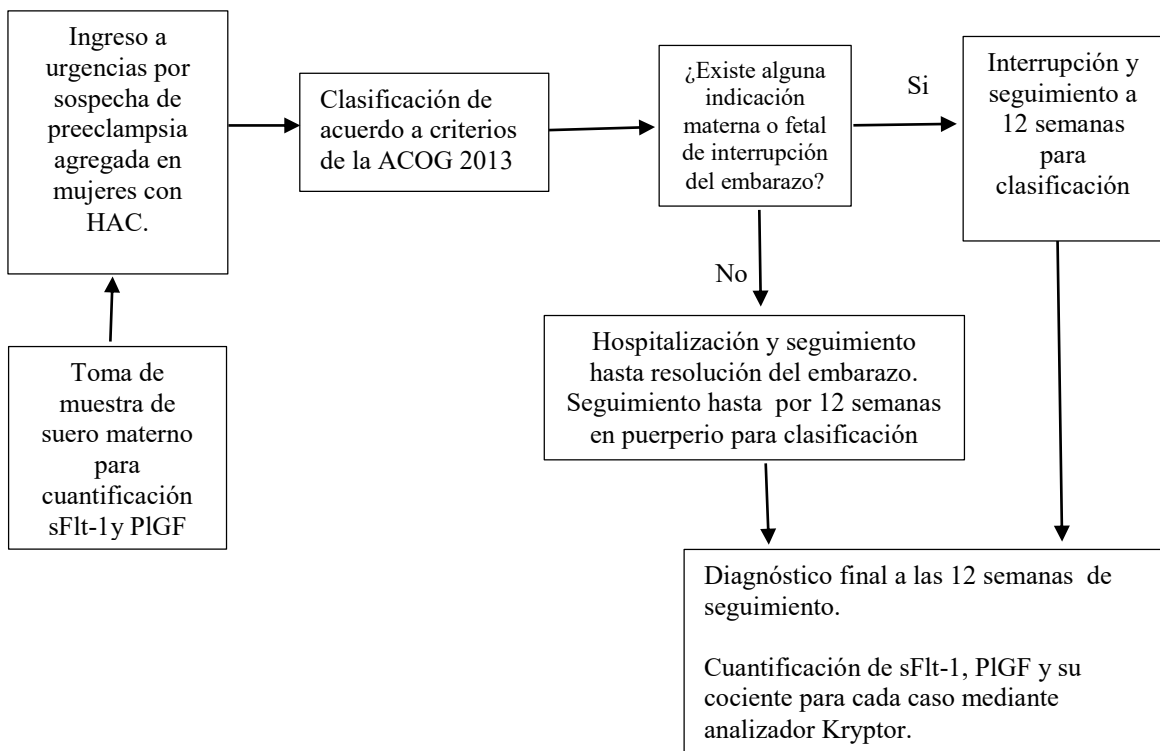
2 médicos revisaron el caso de cada paciente para establecer el diagnóstico de preeclampsia agregada o hipertensión arterial crónica descontrolada.

Una vez que se tuvieron todas las muestras, se descongelaron y procesaron para la determinación de sFlt-1 y PIGF.

Métodos de laboratorio

Para la cuantificación de los valores séricos de sFlt-1, PIGF se utilizaron el ensayo sFlt-1 BRAHMS Kryptor y el ensayo PIGF BRAHMS Kryptor, procesados en analizador BRAHAMS KRYPTOR Compact Plus de Thermo Fisher Scientific (40,41).

Figura 1.- Organigrama Procedimiento General



2) Consideraciones éticas

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conllevó un tipo de riesgo: **mínimo**

De acuerdo al artículo 16 del Reglamento de la General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requerían y ésta lo hubiere autorizado. A cada participante se le asignó un número de identificación y sólo el responsable técnico del estudio conoce la información personal de la participante a la cual fue asignada ese ID.

3) Análisis estadístico

Al realizar el escrutinio pre-análisis no hubo datos faltantes, se encontró un valor extremo en la variable cociente sFlt-1/ PLGF en el grupo de preeclampsia agregada, se recodifico la variable reemplazando el valor extremo por el valor máximo determinad por tallo y hoja.

Los resultados son presentados como medianas (recorrido intercuartílico) para el grupo de preeclampsia agregada e hipertensión arterial crónica. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante U Mann Whitney y las variables cualitativas mediante X cuadrada.

Los resultados se consideraron con significa estadística si el valor de p fue < 0.05 .

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

El estudio incluyó a 80 mujeres, de las cuáles, 5 se eliminaron por no contar con los datos de la resolución del embarazo al interrumpirse fuera del instituto, 8 fueron eliminadas del grupo control ya que durante el seguimiento desarrollaron preeclampsia; quedando 67 mujeres: 30 con preeclampsia agregada, 12 con hipertensión arterial crónica descontrolada y 25 sanas. En la tabla 1 se presentan las características generales, manifestaciones clínicas y de laboratorio de los grupos de estudio. Como podemos ver en la tabla, no hubo diferencia en cuanto a edad materna ni a IMC entre las mujeres con preeclampsia agregada e hipertensión arterial crónica descontrolada. Al ingreso al estudio las mujeres con preeclampsia agregada tuvieron mayor edad gestacional en comparación con las mujeres hipertensas crónicas descontroladas (31.2 vs 26.6 SDG, $p < 0.02$), sin embargo no hubo diferencia respecto a las manifestaciones clínicas ni de laboratorio, pero si, en el tiempo de resolución del embarazo, con una mediana de 3 días en las mujeres con preeclampsia agregada y de 44 días en las hipertensas crónicas ($p < 0.001$). La proporción de complicaciones maternas y fetales (pequeño para la edad gestacional, restricción del crecimiento intrauterino y óbitos) fue similar entre ambos grupos (Tabla 2).

Cabe mencionar que los criterios de laboratorio y clínicos, que se utilizan en la práctica clínica para establecer el diagnóstico de preeclampsia agregada, o incluso para la interrupción del embarazo, no mostraron diferencias al compararlos entre las mujeres con descontrol de la presión arterial versus preeclampsia agregada (Tabla 1).

El cociente sFlt-1/PlGF fue estadísticamente significativo mayor en las mujeres con preeclampsia agregada en comparación con las hipertensas crónicas descontroladas (175.9 versus 9.65, $p < 0.001$); a su vez, el cociente sFlt-1-PlGF fue mayor en estos 2 grupos respecto a las mujeres sanas (3.66, $p < 0.001$), cuyo valor sirve como referencia de normalidad para la edad gestacional (Tabla 3, Figura 1). Al evaluar el comportamiento de cada biomarcador observamos que las concentraciones séricas de sFlt-1 fueron mayores

(6814 versus 1281 pg/ml, $p < 0.001$) y las de PIGF menores (290 versus 169 pg/ml, $p < 0.001$) en el grupo de preeclampsia agregada en comparación con el de hipertensas crónicas descontroladas (Tabla 3, Figura 2, 3).

El cociente sFlt-1/PIGF fue mayor en las mujeres con preeclampsia agregada, tanto temprana (266.9 vs 9.65, $p < 0.001$) como tardía (187 vs 9.65, $p < 0.001$) en comparación con las hipertensas crónicas descontroladas (Tabla 4).

Tabla 1 Características generales, manifestaciones clínicas y de laboratorio de los grupos de estudio.

	Preeclampsia agregada (30) Mediana	HAC descontrolada (12) Mediana	Sanas (25) Mediana	A vs B p	B vs C p	A vs C P
Edad (Años)	31 (22-41)	31 (20-40)	28 (18-38)	0.51	0.47	0.08
IMC (Kg/m ²)	31.6 (22.6-38.7)	30.3 (23.1-46)	28.14 (18.4-34.8)	0.71	0.06	0.03
SDG a la inclusión del estudio	31.2 (21.2-37.2)	26.6 (21.6-37.4)	28.6 (20-36)	0.02	0.57	0.0
TAS(mmHg)	158 (120-180)	150 (144-160)	106 (90-125)	0.46	0.0	0.0
TAD (mmHg)	90 (80-110)	90 (80-101)	66 (50-79)	0.65	0.0	0.0
Urea (mg/dl)	25 (6-116)	20 (14-105)	14 (9-22)	0.3	0.0	0.0
Creatinina (mg/dl)	0.6 (0.4-4.8)	0.6 (0.27-3.3)	0.5 (0.4-0.6)	0.46	0.32	0.0
Ácido úrico (mg/dl)	5.5 (2.4-11.3)	5.3 (3-9.1)	-----	0.3	-----	-----
TGO (UI/dl)	23 (11-29)	17 (11-23)	-----	0.04	-----	-----
TGP (UI/dl)	27 (8-45)	27 (12-50)	-----	0.55	-----	-----
DHL (mg/dl)	433 (268-596)	357 (220-488)	-----	0.07	-----	-----
Bilirrubina total (mg/dl)	0.5 (0.2-1.3)	0.3 (0.1-0.67)	-----	0.46	-----	-----
Plaquetas	207 000 (35000-378000)	251 0000 (199000-336000)	231000 (222 000-373000)	0.08	0.4	0.4
Depuración de creatinina (ml/min)	96 (4-136)	111 (17-234)	-----	0.55	-----	-----
Proteínas en 24 horas (mg)	713 (96-16020)	661 (200-3620)	-----	0.73	-----	-----
Días hasta la interrupción	3 (1-12)	44 (0-108)	-----	0.0	-----	-----

IMC: Índice de Masa Corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, TGP:transaminasa glutámico-pirúvica , DHL: deshidrogenasa láctica, A: preeclampsia agregada, B: HAC descontrolada, C: sanas.

Tabla 2 Complicaciones maternas y fetales

	Preeclampsia agregada (30)	HAS descontrolada (12)	P
Complicaciones obstétricas	16.7% (5)	8.3% (1)	0.65
Pequeño para edad gestacional	16.7%(5)	25% (3)	0.53
Restricción del crecimiento Intrauterino	23.3 %(7)	8.3% (1)	0.402
Óbito	10% (3)	0	0.54

Tabla 3 Biomarcadores relacionados con la angiogénesis en los grupos de estudio

	Preeclampsia agregada Mediana	HAS descontrolada Mediana	Sanas Mediana	A vs B P	B vs C P	A vs C P
sFlt-1 (pg/ml)	6814 (1220-12080)	1281 (366-4358)	1180 (339-2253)	0.00	0.643	0.00
PIFG (pg/ml)	33.73 (3.6-119.1)	169 (40-349)	290 (101.7-788)	0.018	0.00	0.00
sFlt-1/PIGF	215.5 (55-2450)	9.65 (1-36.4)	3.66 (1.02-9.46)	0.00	0.00	0.00

A: preeclampsia agregada, B: HAS descontrolada, C: sanas

Figura 2

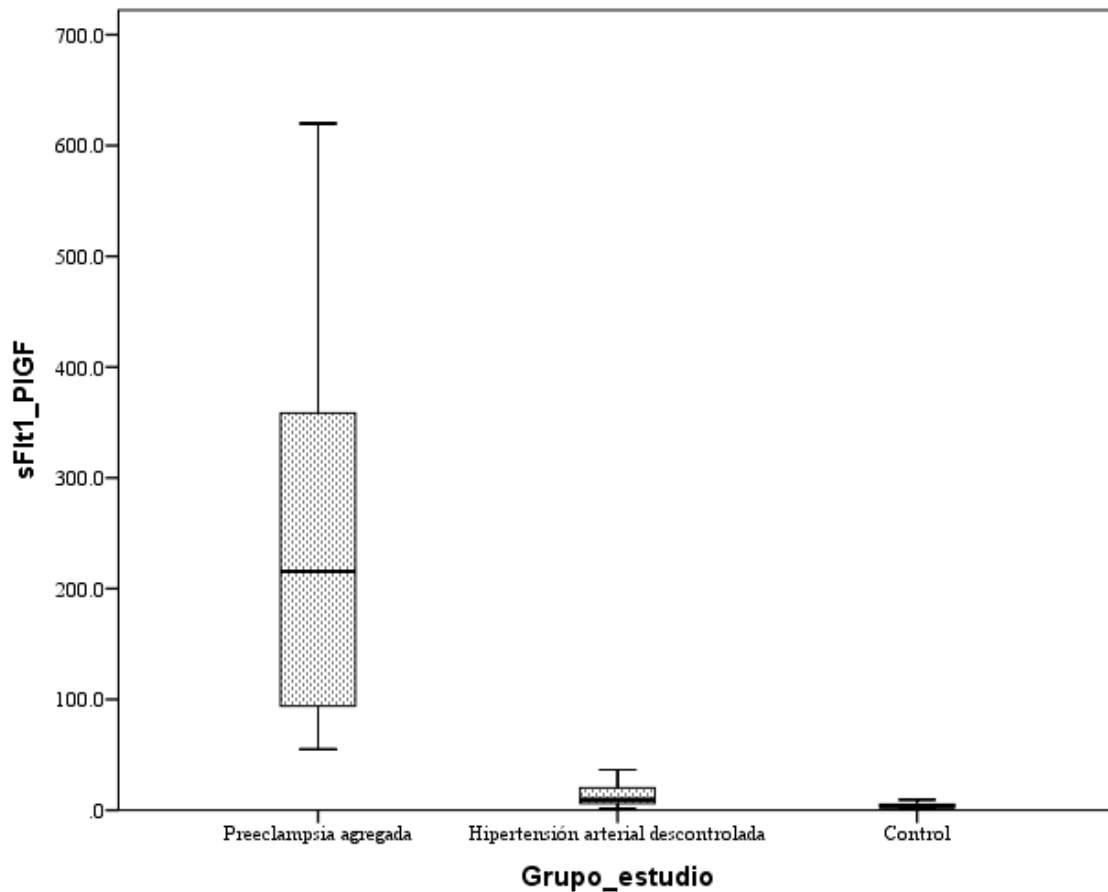


Figura 2. Diagrama de caja que muestra el resultado del cociente sFlt-1 / PlGF para cada grupo de estudio. El rectángulo representa la mediana y el primer y tercer cuartil (percentil 25 y 75). El bigote superior se extiende desde la caja hasta el valor más alto que está dentro de 1.5 veces el rango intercuartílico (IQR). El bigote inferior se extiende desde la caja al valor más bajo dentro de 1,5 veces el rango intercuartílico. La mediana del cociente sFlt-1/PlGF en el grupo de preeclampsia agregada es mayor en comparación con el grupo de hipertensión descontrolada, a su vez la mediana en el grupo de hipertensión descontrolada es mayor al grupo control.

sFlt-1: forma soluble del receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular, PlGF:factor de crecimiento placentario.

Figura 3

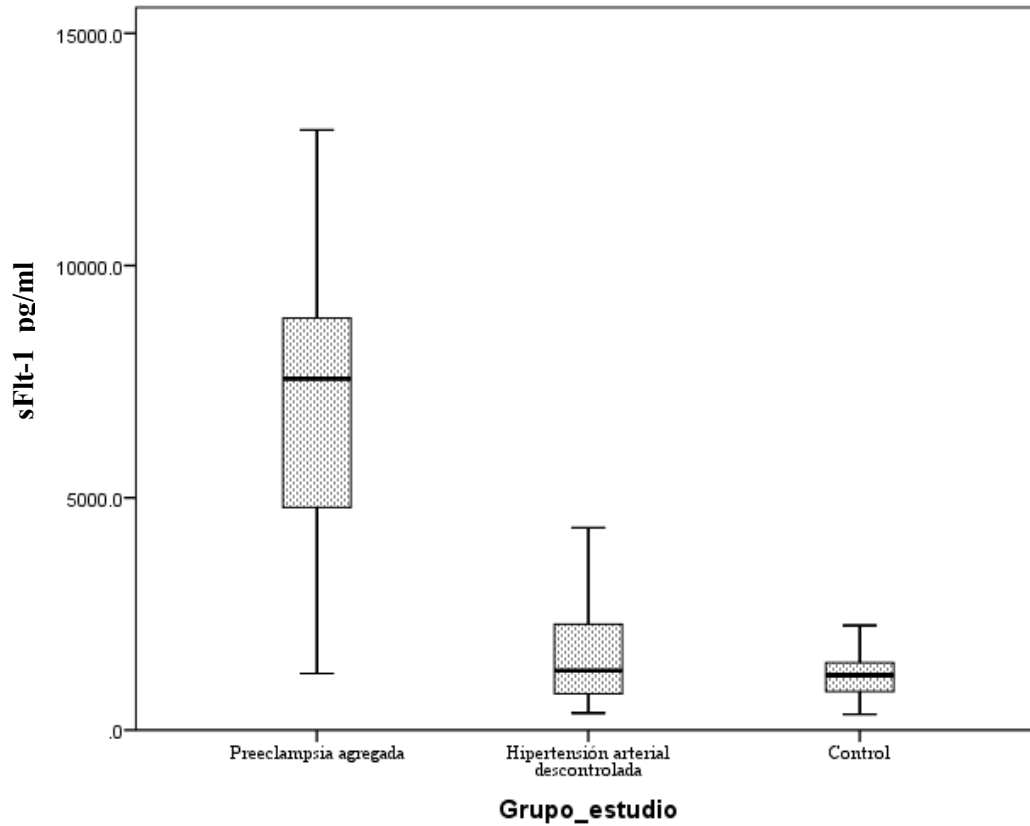


Figura 3. Diagrama de caja que muestra el valor de sFlt-1 en cada grupo de estudio. El rectángulo representa la mediana y el primer y tercer cuartil. El bigote superior se extiende desde la caja hasta el valor más alto que está dentro de 1.5 veces el rango intercuartílico (IQR). El bigote inferior se extiende desde la caja al valor más bajo dentro de 1,5 veces el rango intercuartílico. La mediana de sFlt-1 es mayor en el grupo de preeclampsia agregada en comparación con el grupo de hipertensión arterial crónica descontrolada y grupo control.

sFlt-1: forma soluble del receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular.

Figura 4

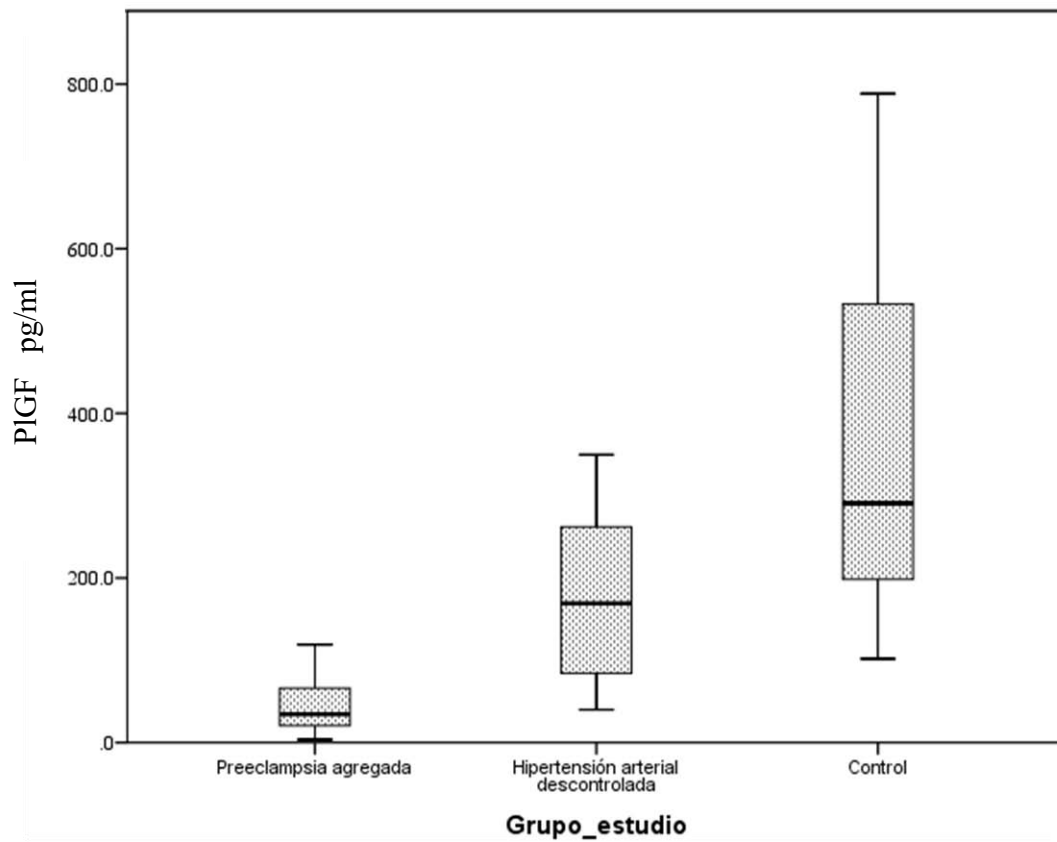


Figura 4. Diagrama de caja que muestra el valor de PIGF en cada grupo de estudio. El rectángulo representa la mediana y el primer y tercer cuartil. El bigote superior se extiende desde la caja hasta el valor más alto que está dentro de 1.5 veces el rango intercuartílico (IQR). El bigote inferior se extiende desde la caja al valor más bajo dentro de 1,5 veces el rango intercuartílico. La mediana más baja para PIGF se encuentra en el grupo de preeclampsia agregada.

PIGF: factor de crecimiento placentario.

Tabla 4 Biomarcadores relacionados con la angiogénesis en preeclampsia agregada temprana y tardía

	HAS descontrolada Mediana	Preeclampsia Temprana Mediana	Preeclampsia tardía Mediana	A vs B p	A vs C p	B vs C P
sFlt-1 (pg/ml)	1281 (366-4358)	6 282 (4689-8142)	8265 (5675-12289)	0.0	0.0	0.28
PIFG (pg/ml)	169 (40-349)	29.4 (20.3-41.36)	58.3 (76.3-39.5)	0.0	0.001	0.02
sFlt-1/PIGF	9.65 (1-36.4)	266.9 (121.9-739.51)	187 (276-124)	0.0	0.0	0.17

A: HAS descontrolada, B: Preeclampsia temprana, C: preeclampsia tardía

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

Este estudio se enfocó en la evaluación de mujeres con hipertensión arterial crónica y sospecha de preeclampsia agregada. Los datos muestran que el valor del cociente sFlt-1/PlGF cuantificados en el momento de la sospecha de preeclampsia son diferentes entre las mujeres con preeclampsia de las que sólo cursan con descontrol de la tensión arterial. El cociente sFlt-1/PlGF fue mayor en preeclampsia agregada (175.9 vs 9.65, $p < 0.001$), tanto si era temprana (266.9 vs 9.65, $p < 0.001$) o tardía (187 vs 9.5, $p < 0.001$) respecto a las mujeres hipertensas crónicas. La determinación aislada de sFlt-1 también fue mayor en preeclampsia agregada (6 8 14 vs 1 281, $p = .00$) a diferencia de PlGF, cuyo valor fue menor (33 vs 169, $p = 0.18$) en este grupo, en comparación con el de hipertensión crónica. Estos resultados sugieren que el cociente sFlt-1/PlGF pudiera ser un auxiliar para el diagnóstico diferencial en la evaluación inicial y ayudar en la estratificación del manejo de las mujeres con hipertensión arterial crónica y sospecha de preeclampsia.

Actualmente el diagnóstico de preeclampsia agregada se basa en los criterios de la ACOG, sin embargo no es raro que al usar sólo estos criterios se presenten errores en el diagnóstico, clasificando como preeclampsia agregada cuando en realidad se trataba de hipertensión arterial crónica. Diversos estudios en mujeres con preeclampsia pura han mostrado que el valor cociente sFlt-1/PlGF predice mejor la evolución clínica en cuanto a necesidad de interrupción del embarazo, así como de complicaciones maternas y fetales. Hasta el momento la aplicación clínica de este cociente se limita a mujeres con preeclampsia pura, mientras que las mujeres con hipertensión crónica y sospecha de preeclampsia agregada son las que representan un mayor reto para el diagnóstico y manejo. Nuestro estudio es el primero en realizar la cuantificación del cociente sFlt-1/PlGF al momento de la sospecha de preeclampsia, mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre las mujeres con preeclampsia agregada e hipertensas crónicas, si bien, el número de participantes no nos permitió calcular la efectividad diagnóstica de la prueba,

los resultados en otros estudios sugiere su utilidad para el diagnóstico y manejo de este grupo de mujeres.

La mayor diferencia en el cociente sFlt-1/PlGF entre mujeres con enfermedad placentaria y embarazos normales va de la semana 29-33 de gestación (43,44), por lo que el rendimiento diagnóstico de estos biomarcadores es mayor a medida que incrementa la edad gestacional. Khalil y cols (45) determinó para el cociente sFlt-1/PlGF un área bajo la curva (ABC) de 0.70 (95% CI 0.43–0.97) a la semana 20 de gestación y de 0.80 (95% CI 0.70–0.89) a la 28. La mediana de SDG de las participantes al momento del estudio se encuentra dentro de este rango, lo que contribuye a la marcada diferencia entre los grupos respecto a los valores del cociente sFlt-1/PlGF, siendo útil el momento, dentro de la evolución del embarazo, para la aplicación de estos biomarcadores.

Por su parte Sovo y cols (46) reportó un valor predictivo negativo para preeclampsia y parto pretérmino del 99.5% (95% CI 99.3–99.7) con un punto de corte del cociente sflt-1/PlGF de 38, el cuál incrementa a 99.4 % (95% CI 99.2–99.7) con un punto de corte de 85, sugiriendo que este cociente permiten distinguir a las mujeres cuyo desequilibrio en los biomarcadores angiogénicos ha superado el umbral para las manifestaciones clínicas. El resultado de nuestro estudio es congruente con lo reportado por Sovo, ya que el cociente sFlt-1/PlGF nos permitió diferenciar a las mujeres con preeclampsia de las mujeres con hipertensión arterial crónica, debido a que las determinaciones se tomaron cuando ya había manifestaciones clínicas por lo que el desequilibrio en las concentraciones de sFlt-1 y PlGF era esperado.

La diferencia estadística en el valor del cociente sFlt-1/PlGF respecto a mujeres hipertensas crónicas se mantuvo tanto si la preeclampsia era temprana (266.9 vs 9.65, p.00) como tardía (187 vs 9.65, p .00), si bien el papel de estos biomarcadores en la fisiopatología de la preeclampsia tardía es menor, en la cual participan otros factores (13) se ha identificado un subgrupo que expresa un perfil angiogénico desequilibrado y un mayor riesgo de RCIU y complicaciones maternas (22).

Considerando el algoritmo propuesto por Stepan y cols en 2015 (13) para la implementación del cociente sFlt-1/PlGF durante el embarazo, nuestro estudio corrobora que cuando una paciente con factores de alto riesgo para preeclampsia, como las mujeres hipertensas crónicas incluidas en nuestro estudio, presentan hipertensión o proteinuria posterior a la 20 SDG la determinación del cociente sFlt-1/PlGF es útil en la toma de decisiones, la frecuencia e intensidad de la vigilancia de las pacientes.

Nuestros resultados son congruentes a lo publicado por otros autores respecto al comportamiento de los biomarcadores angiogénicos y antiangiogénicos en preeclampsia agregada (Tabla 5). Woolcock y cols en 2008 (12) reportaron que los valores de sFlt-1, tomados al momento en que las mujeres presentaban descontrol hipertensivo, eran mayores en preeclampsia agregada (2.77 ng/ml) en comparación con hipertensión arterial crónica (1.05 ng/ml, $p= 0.11$), similar a nuestros resultados. Perni y cols (2012) describieron el comportamiento de estos biomarcadores en el embarazo en mujeres con hipertensión crónica, si bien la cuantificación de sFlt-1/PlGF no se realizó al momento de la sospecha, si no durante el puerperio, encontraron que el cociente sFlt-1/PlGF (496.7 vs 5.5, $p .003$) era mayor en mujeres con preeclampsia agregada respecto a las mujeres hipertensas crónicas y embarazos no complicados (28).

Costa y cols (2016) reportaron que sólo encontraron diferencia en el cociente sFlt-1/PlGF entre el grupo de preeclampsia agregada y el de hipertensión arterial crónica cuando la cuantificación se realizaba en la semana 32 de gestación, pero no en las otras determinaciones (semana 20, 26 y 36) tomados a lo largo del embarazo, sugiriendo que la participación de estos biomarcadores en preeclampsia agregada es menor respecto a los otros estados hipertensivos del embarazo. La diferencia entre nuestros resultados y los reportados por Costa se puede explicar debido a que el momento de la determinación del cociente sFlt-1/PlGF fue diferente, en el estudio de Costa la toma se realizó a las SDG predeterminadas y en nuestro estudio fue al momento de la sospecha de preeclampsia, manteniéndose la diferencia en el cociente sFlt-1/PlGF tanto en preeclampsia temprana

(266.9 vs 9.65, p.00) como tardía (187 vs 9.65, p .00), lo que resalta la importancia del momento ideal para la determinación del cociente sFlt-1/PlGF.

La fortaleza de nuestro estudio está en ser el primero que realiza las cuantificaciones del cociente sFlt-1/PlGF a la sospecha de preeclampsia agregada, existen diversos estudios con este diseño, pero en mujeres con preeclampsia pura. El estudio nos ha permitido observar que las mujeres con manifestaciones clínicas de sospecha de preeclampsia agregada y que al final del seguimiento se clasificaron con tal diagnóstico tuvieron un cociente sFlt-1/ PLF significativamente mayor respecto a aquellas con manifestaciones clínicas cuya evolución las clasificó como hipertensas crónicas, lo que sugiere el cociente sFlt-1/PlGF puede incrementar la certeza diagnóstica al sumarse a los criterios con los que actualmente se realiza el diagnóstico. El tamaño de muestra de nuestro estudio no nos permitió calcular el rendimiento diagnóstico del cociente sFlt-1/PlGF, sin embargo es probable que los puntos de corte determinados para preeclampsia pura puedan ser aplicados en las mujeres hipertensas crónicas, como lo demostró un estudio realizado en mujeres con factores de riesgo para preeclampsia, incluyendo a mujeres con HAC, en las que se mostró que un punto de corte de 38 tiene un valor predictivo negativo para preeclampsia de 100%.

Tanto en preeclampsia pura como en preeclampsia agregada se ha cuestionado si la cuantificación del cociente sFlt-1/PlGF ofrece algún beneficio en el manejo o pronóstico de estas mujeres, ya que la única opción de tratamiento sigue siendo la interrupción del embarazo, sin embargo, este cociente además predice la probabilidad de interrupción en las siguientes días así como la probabilidad parto pretérmino, lo que puede ayudar a estratificar la vigilancia materno-fetal y limitar las complicaciones con medidas como la administración de esteroides para maduración pulmonar. El cociente sFlt-1/PlGF si ofrece beneficios en el manejo de pacientes con preeclampsia, en este momento son limitados, sin embargo con el uso juicioso y cotidiano podrá evaluarse objetivamente su utilidad.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIÓN

El presente estudio muestra en mujeres hipertensas crónicas la medición del cociente sFlt-1/PIGF al momento de la sospecha de preeclampsia agregada permite diferenciar entre aquellas que tienen preeclampsia de las que cursan sólo con descontrol hipertensivo. Por lo que el cociente pudiera ser un auxiliar en la evaluación inicial de las pacientes con sospecha de preeclampsia agregada. Si bien el cociente no sustituye el criterio médico ni el manejo, su determinación puede contribuir a establecer el plan de manejo, a decidir el tiempo de vigilancia hospitalaria, la frecuencia y extensión de estudios de laboratorio y gabinete. Es posible que esta herramienta pueda ser más certera que los criterios de la ACOG, una combinación de ambos puede mejorar los resultados perinatales y maternos en un futuro. Sin embargo se requieren de más estudios para confirmar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Hypertension in pregnancy. ACOG 2013; 122 (5):1112-1131.
- 2.-Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline 2014; 307.
- 3.-Boletín Secretaría Salud 2014.
- 4.-Khalil G, Hameed A. Preeclampsia: pathophysiology and the maternal-fetal risk. Journal of Hypertension and Management 2017; 3:24.
- 5.-Morgan JL, Nelson DB, Roberts SW, Wells SW, Mc Intire DD, Cunningham FC. Associated of baseline proteinuria and adverse outcome in pregnant women with treated chronic hypertension. Obstet Gynecol 2016; 128(2): 270-6.
- 6.-Bramhan K, Parnell B, Chappel L. British Medical of Journal 2014. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysys; 348: 1-20.
- 7.-Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. Clinical Chemistry: 2012; 837-845.
- 8.-Levine R, Maynard S, Cong Qian, Lim K, England L, Yu K, Schisterman E, Thadhani R, Sachs B, Epstein F, Sibai B, Sukhatme V, Karumanchi A. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. NEJM: 2004; 672-682.
- 9.-Rana S¹, 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(7):911-919.
- 10.- Maynard SE , Moore Simas TA, Bur L, Crawford SL, Solitro MJ, Meyer BA. Soluble endoglin for the prediction of preeclampsia in a high risk cohort. Hypertension pregnancy 2010; 29 (3): 330-41.
- 11.-Manisha K. Role of biomarkers in early detection of preeclampsia. JCDR 2014.
- 12.- Woolcock J¹, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Toher J, Makris A, Ogle R. Soluble flt-1 as a diagnostic marker of pre-eclampsia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2008; 48 : 64-70.
- 13.-Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohen S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, Lapaire O, Llurba E, Ramoni A, Vatish M, Wertaschnigg D, Galindo A. Implementation

of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 241-246.

14.-Chau K, Hennessy A, Makis A. Placental growth factor and preeclampsia. *Journal of Human Hypertension* 2017; 31:782-786.

15.-The Fetal Medicine Foundation. <https://courses.fetalmedicine.com>

16.-Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(6): 532–539.

17.-Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 2007;49:818-824.

18.-Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacos E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 303-309.

19.-Stubert J, Ullmann S, Bolz M, Külz T, Dieterich M, Richter D, Reimer T. Prediction of preeclampsia and in utero delivery at > 34 weeks gestation by sFlt-1 and PlGF in patients with abnormal midtrimester uterine Doppler velocimetry: A prospective cohort analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:292.

20.-Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Cathrine A, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke S, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2016; 374: 13-22.

21.-Schnettler W, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston S, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of preeclampsia. *BJOG* 2013; 120: 1224-1232.

22.-Rana S, Powe C, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel F, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi S. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125: 911-919.

23.-Rolfo A, Attini R, Nuzzo A, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, Todros T, Picolli G. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *International Society of Nephrology* 2012; 83:177-181.

- 24.-Rolfo A, Attini R, Tavassoli E, Vigotti F, Nigra M, Ciciliano M, Nuzzo A, Giuffrida D, Biocati M, Nichelatti M, Gaglioti P, Todros T, Piccoli G. Is it possible to differentiate chronic kidney disease and preeclampsia by means of new and old biomarkers? A prospective study. *Disease markers* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/127083>
- 25.-Qazi U, Lam C, Karumanchi A, Petri M. Soluble Fms-like Tyrosine Kinase Associated with Preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 631-643.
- 26.- Moore T, Crawford S, Solitro M, Frost S, Meyer B, Maynar S. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 244.e1-244.e8.
- 27.-Sibai BM¹, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, Bartz J, de Barros Santos C, Cecatti JG, Costa R, Ramos JG. Serum inhibin and angiogenic factors levels in pregnancies with previous preeclampsia and/ or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia?. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 268.e1-268.e9.
- 28.-Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August P. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2012; 740-746.
- 29.-Rana S, Karumanchi A, Lindheimer Y. Angiogenic factors in diagnosis, management and research in preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63 (2):198-202.
- 30.-Guedes-Martins. Superimposed preeclampsia. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:409-417.
- 31.-Lecarpentier E, Tsarsaris V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B (2013). Risk Factors of Superimposed Preeclampsia in Women with Essential Chronic Hypertension Treated before Pregnancy. *Plos One*; 8 (5): e62140.
- 32.-Salmon et al. Angiogenic Factor Imbalance in pregnant SLE patients may explain increased risk for complications. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60: Suppl 10: 1747.
- 33.-De Jesus GR, De Jesus NR, Levy RA, Klumb EM. The use of angiogenic and antiangiogenic factors in the differential diagnosis of preeclampsia, antiphospholipid syndrome nephropathy and lupus nephritis. *Lupus* 2014; 23:1299-1301.
- 34.-Masuyama H, Nobumoto E, Okimoto N, Inoue S, Segawa T, Hiramatsu Y. Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 74 (4): 274-81.
- 35.-Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed Childbearing: more are having their first child after in life. *NCHS data Brief*. 2009; 21: 1-8.

- 36.-Bartsch E, Medcalf K, Park A, Ray J (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic reviews and meta-analysis of large cohort studies. *British Medical Journal*; 353.
- 37.-Valent A, De Franco E, Allison A, Salem A, Klarquist L, Gonzales K, Habli M, Adair D, Mistead C, Wang Y, Lewis D, Sibai B (2015). Expectant management of mild preeclampsia versus superimposed preeclampsia up to 37 weeks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 212(4): 515.e1-515.e8.
- 38.-Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013; 128(19): 2121–2131.
- 39.-Verdonk K, Visser W, Ruuscher H, Dnaser A, Steegers E, Van Den Meiracker A. Differential diagnosis of Preeclampsia, Remember the soluble Fms.LIKE Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor Ratio. *Hypertension* 2012; 60:884-890.
- 40.-NICE. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpres PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/ BRAHMS Kryptor PE ratio, DG 23.. Nice Institute for Health and Care Excellence 2016.
- 41.-Van Helden J, Weiskirchen R. Analytical evaluation of the novel soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor assays for the diagnosis of preeclampsia. *ClinBiochem* 2015; 48 (16-17): 1113-9.
- 42.-Costa RA, Hoshida MS, Alves EA, Zugaib M, Francisco RP. Preeclampsia and superimposed preeclampsia: The same disease? The role of angiogenic biomarkers. *Hypertension Pregnancy* 2016; 35 (2):139-149.h
- 43.-Verlhoren 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(1): 58.e1-8.
- 44.-Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria K, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fmslike tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63(2): 346-52.
- 45.-Khalil A, Maiz N, García-Mandujano R, Penco JM, Nicolaides KH (2016). Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like

tyrosine kinase-1 in women at increased risk of preeclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*; 47(3): 324-331.

46.-Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones S, Gordon C. (2017). Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension*; 67:578-579.

47.-Cailion H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: experience in a specialized perinatal care center. *Ann Lab Med* 2018; 38 (2): 95-101.

ANEXO 1 KRYPTOR

Kryptor es un analizador de inmunoensayo completamente automatizado, su funcionamiento se basa en la tecnología TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission). Esta tecnología de tiempo de la emisión de criptato amplificado resuelto, consiste en la transferencia de energía no radiante de una molécula donadora (criptato) a una molécula aceptora como resultado de una reacción inmune completa, tipo sandwich. La fluorescencia específica es proporcional a la concentración del antígeno obtenido a través de una doble selección: espectral (separación dependiendo de la longitud de onda) y temporal (medida de tiempo resuelto). Permite la medición en una fase homogénea, dando resultados precisos en un corto tiempo.

El ensayo sFlt-1 BRAHMS Kryptor y el ensayo PLGF BRAHMS Kryptor están indicados para la determinación cuantitativa de sFlt-1 y PLGF en muestras de suero, se intenta que corran al mismo tiempo, reportando las concentraciones de ambos biomarcadores.

El ensayo sFlt-1 BRAHMS Kryptor tiene un límite de detección de 22 picogramos/ml (rango de medición 22-90 000 picogramos/mililitro) y un límite de cuantificación de 34 picogramos/ml. El ensayo PLGF BRAHMS Kryptor tiene un límite de detección 3.6 picogramos/ml (rango de medición de 3.6 a 7000 picogramos/ml) y un límite de cuantificación de 6.9 picogramos/ml. (40)

Se reporta un coeficiente de variación intra-ensayo entre 1.1 a 5.3% y un coeficiente de variación inter-ensayo entre 3.9% y 11.1%. El ensayo de Kryptor correlaciona bien con el ensayo sFlt-1 Elecsys($r=0.996$), PLGF Elecsys ($r=0.99$) y el cociente sFlt-1/PLGF Elecsys ($r=0.947$). Los puntos de corte óptimos para el diagnóstico de preeclampsia mediante ensayo Kryptor para el cociente sFlt-1/PLGF 99.2, diferente del punto de corte correspondiente para ensayos Elecsys (85). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo

positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva fueron comparables entre los ensayos Kryptor y Elecsys (41).

Para el procesamiento de las muestras de suero materno en este estudio se utilizó un analizador BRAHMS KRYPTOR Compact Plus de ThermoFisher Scientific, se corroboraron los valores obtenidos por duplicado.

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE LA RELACIÓN SFLT-1/PIGF ENTRE MUJERES EMBARAZADAS CON PREECLAMPSIA AGREGADA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA DESCONTROLADA”

Se le invita a participar en un protocolo de investigación que se está llevando a cabo en este hospital, el estudio incluye mujeres embarazadas con presión arterial alta, debido a que usted tiene estas características se le dará información del estudio para que usted decida si quiere participar con nosotros.

DURACION DEL ESTUDIO: 18 meses

Responsable: Dr. José Antonio Hernández Pacheco, Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto Instituto Nacional de Perinatología, Teléfono de contacto: 55209900 ext. 286. email: antonhernanp@yahoo.com.mx

Se está desarrollando este proyecto de investigación debido a que las mujeres con presión alta que se embarazan . tienen mayor riesgo de presentar preeclampsia (presión alta y eliminación de proteínas al final del embarazo. Las mujeres que tienen presión alta antes de embarazarse y presentan preeclampsia en el embarazo en ocasiones es difícil saber cuáles la presentan y cuáles no, por lo que es necesario investigar otros estudios que nos ayuden a tener mayor certeza.

En el protocolo al que se le está invitando se realizará la determinación de 2 sustancias en la sangre en diferentes momentos del embarazo y en caso de presentar preeclampsia con la finalidad de evaluar si estas sustancias nos permiten separar a las mujeres que tienen preeclampsia de las que no la presentan.

Una vez que usted salga de su consulta de control prenatal a la que acude de manera habitual en este hospital, la invitaremos a participar en el estudio, le proporcionaremos la información que se necesaria para que usted entienda en que consiste su participación.

En caso de que usted acepte participar uno de los investigadores le aplicará un cuestionario acerca de su enfermedad y su embarazo, que no dura más de 15 minutos, después se le tomará una muestra de sangre de su vena del antebrazo, aproximadamente 5ml o lo que equivale a 1 cucharada sopera. La toma de muestras de sangre se realizará 4 veces, la primera en la semana 20-22 de embarazo, la segunda en la 27 a 29 semana de embarazo,

la tercera en la 34-36 semana de embarazo y la cuarta en el momento que presenta síntomas que hagan sospechar preeclampsia.

Es importante que usted sepa que estos estudios no forman parte de su control prenatal, los resultados se tendrán al final del estudio y por lo tanto no podrán ser utilizados para toma de decisiones en su tratamiento ni seguimiento.

Los resultados que se obtengan se agregarán a su expediente clínico del instituto y si usted así lo desea se le entregará una copia del resultado

Toda la información será confidencial, y usada únicamente con fines de investigación. Esta investigación está aprobada por el Comité de Ética del INPer, quien verificó que la seguridad y los derechos humanos sean respetados.

La toma de muestra de sangre y el análisis de la misma no tiene ningún costo para usted, una vez que se analice su muestra será desechada. La participación en el proyecto es completamente voluntaria y no implica ninguna remuneración, si decide no participar en el estudio esto no tendrá ninguna implicación en su atención en el instituto.

Si usted acepta formar parte del estudio recibirá la atención habitual y podrá retirarse del estudio en el momento en el que usted lo decida conveniente sin verse afectada su atención o el de su bebé.

Los riesgos a los que podría exponerse por la participación en el estudio pueden ser un moretón en sitio donde se toma la muestra, para evitar que suceda las muestras serán tomadas por personal calificado con todas las medidas de seguridad.

Su participación en este estudio no le proporcionará ningún beneficio para su embarazo, sin embargo al realizarse la determinación de estas proteínas se podrá contribuir al conocimiento de la utilidad de estas sustancias en la predicción de presión alta durante el embarazo y en un futuro poder tomar medidas que ayuden a prevenir las complicaciones en mujeres embarazadas con presión alta.

Solo después de que le respondan a todas sus preguntas de manera clara y entienda en que consiste el estudio, que riesgos tiene y que resultados se obtendrán usted tomará su decisión de participar.

Si usted acepta participar en el estudio firme al final de este documento lo que indica que usted entiende la información proporcionada.

YO _____

declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en este protocolo de investigación.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación. Se me ha manifestado que puedo

retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione, se vea afectada por este hecho.

En el caso de tener dudas o necesitar información a lo largo del estudio se podrá comunicar con el investigador principal, Dr. José Antonio Hernández Pacheco o a la Dra Claudia Ivet Rosales Zamudio, tel 55 20 99 00 ext . 286 en un horario de 8:00 am a 15:00 pm de lunes a viernes.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

Para dudas y aclaraciones, deberá dirigirse con el/la Presidente (a) del Comité de ética en investigación: Dr. Alejandro Martínez Juárez, tel 55 20 99 00 ext 316

México D.F. a _____ de _____ de _____.

NOMBRE FIRMA

PARTICIPANTE: _____

DIRECCIÓN: _____

REPRESENTANTE: _____

DIRECCIÓN: _____

TESTIGO 1: _____ RELACIÓN CON LA

PARTICIPANTE: _____

DIRECCIÓN: _____

TESTIGO 2: _____ RELACIÓN CON LA

PARTICIPANTE: _____

DIRECCIÓN: _____

ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

COMPARACIÓN DEL COCIENTE SFLT-1/PIGF ENTRE MUJERES EMBARAZADAS CON PREECLAMPSIA AGREGADA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA DESCONTROLADA

Fecha: _____

Nombre: _____

Expediente: _____

Edad: _____ Peso pregestacional: _____ Talla: _____ Peso actual: _____

Antecedente familiar de preeclampsia: _____ HAS: _____

¿Quiénes?: _____

Antecedente personal de preeclampsia: _____ Preeclampsia severa: _____

No de embarazos con preeclampsia: _____

Tabaquismo: _____

Gestaciones: _____ FUM: _____ SDG al ingreso al estudio: _____

USG doppler fetal: _____ SDG: _____

Hallazgos: _____

Enfermedad de base

Tiempo de diagnóstico: _____

Tratamiento habitual: _____

Tratamiento actual: _____

TAS: _____ TAD. _____ Proteínas antes 20 SDG: _____

Cr: _____

Proteinuria al momento de la toma de la muestra: _____

Complicaciones crónicas: _____

Ácido úrico: _____ glucosa. _____ urea: _____ cr: _____

BT: _____ Bi: _____

TGO: _____ TGP. _____ DHL. _____

plaquetas: _____

PREECLMPSIA

SDG al diagnóstico: _____ Fecha diagnóstico: _____

Severidad: _____

Criterios de severidad: _____

Ácido úrico: _____ glucosa. _____ urea: _____ cr: _____

BT: _____ Bi: _____

TGO: _____ TGP. _____ DHL. _____

plaquetas: _____ proteinuria. _____

Fecha de interrupción: _____ sdg: _____

Complicaciones: _____

Feto Edad: _____ Peso: _____ APGAR: _____

Talla: _____

RCIU: _____ talla: _____ óbito: _____ Muerte

perinatal: _____

