



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

MEDICINA MATERNO FETAL

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“DR. EDUARDO LICEÁGA”

Predicción de riesgo para preeclampsia, parto pretérmino y aneuploidias en el primer trimestre de gestación en el Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

Dr. Jesús Manuel Ortega Flores

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Johnatan Torres Torres

México, Cd. de México. Julio 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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS

¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

ABREVIATURAS

VII

RESUMEN

VIII

INTRODUCCIÓN **1**

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES **1**

JUSTIFICACIÓN **22**

OBJETIVOS **22**

OBJETIVO GENERAL **22**

OBJETIVOS ESPECÍFICOS **22**

HIPÓTESIS **22**

MATERIAL Y MÉTODOS **23**

TIPO DE ESTUDIO **26**

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA **26**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN **26**

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN **27**

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS **29**

IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO **30**

ANEXOS **31**

RESULTADOS **35**

DISCUSIÓN **38**

CONCLUSIONES **39**

REFERENCIAS **40**

I. CONSENTIMIENTO INFORMADO **44**

II.... OTROS ANEXOS **45**

AGRADECIMIENTOS

A toda la riqueza de pacientes que me dio el Hospital General de México de quienes aprendí día a día.

A mis compañeros de residencia, desde los que fueron mis R6 a los que hoy son mis R1, por hacerme crecer día con día.

A todos mis médicos de base que fueron unos grandes maestros

A mi hermosa familia que me han apoyado en el seguimiento de todas mis metas.

A mi madre quien siempre a pesar de estar lejos me apoyaba con sus consejos

A mi padre quien me enseñó a trabajar y luchar desde pequeño por todos mis objetivos.

A mi hermana y hermano quienes se encuentran orgullosos de mis logros

A mi esposa querida y amada quien me ha acompañado todo este camino tanto en los difíciles y en los mejores momentos.

ABREVIATURAS

β hCG	Subunidad β de la gonadotropina coriónica humana
ATI	Receptor I de la angiotensina II
CIR	Restricción del crecimiento intrauterino
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
FIV	Fecundación in vitro
Flt-1	Receptor de la tirosin kinasa 1
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
IP	Índice de pulsatilidad
IR	Índice de resistencia
MoM	Múltiplo de la mediana
NO	Óxido nítrico
OVF	Onda de velocidad de flujo
PA	Presión arterial
PAPP-A	Proteína plasmática A asociada al embarazo
PE	Preeclampsia
PFE	Peso fetal estimado
PIGF	Factor de crecimiento placentario
sEng	Endoglina soluble
sFlt-1	Forma soluble de la tirosín kinasa 1

TGF- β	Factor de crecimiento transformante β
THE	Trastornos hipertensos del embarazo
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

RESUMEN

La morbilidad y mortalidad materna-perinatal es un gran problema de salud en México, tanto que se considera como un indicador del desarrollo a nivel mundial. Las principales causas directas de muerte materna son: los trastornos hipertensivos, hemorragia e infecciones, por lo que es muy importante realizar un seguimiento cuidadoso de la mujer embarazada.

En los últimos 20 años se ha evidenciado la necesidad de realizar cuidado prenatal en la que se combine la historia materna con los datos de diferentes marcadores biofísicos y bioquímicos a fin de ser capaces de definir el riesgo específico de cada paciente durante las semanas 11 a 13.6.

Es importante conocer en forma anticipada el riesgo de presentar alguna de estas patologías con un control prenatal adecuado con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad materno perinatal.

OBJETIVO: Obtener los datos para el cálculo de los valores de Múltiplos de Mediana (MoMs) para los marcadores bioquímicos (PAPP-A, fbhCG, PIGF), así como los valores de la translucencia nucal, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, la longitud del canal cervical, y presión arterial media materna, a fin de estimar los riesgos específicos de las pacientes para la presencia de aneuploidías, el desarrollo de preeclampsia y de parto pretérmino.

MATERIAL Y METODOS: Estudio prospectivo, longitudinal y analítico, en 346 mujeres embarazadas del servicio de Medicina Materno-Fetal, para la evaluación del primer trimestre. Todas las pacientes serán evaluadas por: historia clínica, ecografía obstétrica que incluye cálculo de edad gestacional mediante CRL, medición de la translucencia nucal, presencia o ausencia de hueso nasal, medición del índice de pulsatilidad de la arteria uterina mediante Doppler, medición de la longitud cervical, toma de tensión arterial en ambos brazos, extracción de muestra de sangre materna para posterior evaluación de niveles séricos de PAPP-A, fbhCG, PIGF se medirán con los reactivos Delfia Express de Perkin Elmer.

El análisis estadístico se realizará por métodos de estadística analítica y descriptiva.

Palabras clave: Aneuploidias, Preeclampsia, Parto Pretérmino, Restricción de Crecimiento Fetal, fbhCG, PAPP-A, PIGF, México, Translucencia Nucal, Hueso Nasal, Arterias uterinas, longitud Canal Cervical, Presión Arterial.

INTRODUCCIÓN

La muerte materna y perinatal es un indicador de desarrollo social de un país, mostrando una inequidad social y limitaciones en la cobertura y calidad de los servicios de salud, por lo que en el año 2000 dentro de los objetivos de desarrollo del milenio se encontraba el mejorar la salud materna, en el cual se incluía disminuir la mortalidad materna en $\frac{3}{4}$ partes entre 1990 y 2015, mediante la detección y tratamiento adecuado de complicaciones y la atención oportuna en hospitales resolutivos. En México los trastornos hipertensivos, hemorragia e infecciones, continúan siendo un problema de salud pública y las principales causas directas de muerte materna, por lo que es de vital importancia realizar seguimiento cuidadoso de la mujer embarazada,^(19,21) así todas las acciones que puedan adelantarse en relación con la Salud Materno Fetal tienen un impacto positivo en la disminución de las muertes maternas y fetales, así como en la calidad de vida de la madre y el bebé.

Desde 1980, la evidencia muestra la necesidad de realizar una visita de cuidado prenatal durante las semanas 11 a 13.6, en la que se combine la historia materna con los datos de diferentes marcadores biofísicos, bioquímicos y ultrasonográficos, a fin de ser capaces de definir el riesgo específico de cada paciente y cada embarazo para una amplia gama de complicaciones de la gestación (anormalidades fetales, aborto involuntario, muerte fetal, preeclampsia, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, pequeño para la edad gestacional, entre otras) y de esta forma aumentar la capacidad predictiva a fin de poder tomar acciones oportunas que mejorarían el embarazo y su resultado, poniendo especial atención prenatal mediante una serie de visitas de rutina paciente y enfermedad específicas, con un enfoque individualizado tanto en términos de la programación como en el contenido de dichas visitas.⁽¹²⁾

La preeclampsia como trastorno hipertensivo del embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son una complicación obstétrica frecuente y de notable morbimortalidad materna y perinatal, presentando una prevalencia mantenida, a pesar de los grandes esfuerzos para su control, con la búsqueda de medidas preventivas. Afectan aproximadamente el 15% de los embarazos, de los cuales menos de una tercera parte llegan a desarrollar preeclampsia (PE).

Su clasificación:

- a. Hipertensión crónica: hipertensión presente antes del embarazo o en el primer trimestre de gestación, ya sea esencial (primaria) o derivada de alguna enfermedad preexistente (secundaria). Persiste después del embarazo.
- b. Hipertensión gestacional: hipertensión transitoria que es diagnosticada después de la semana 20 de gestación y desaparece después de 12 semanas posparto. No se acompaña de proteinuria.
- c. Preeclampsia: hipertensión y proteinuria “de novo” a partir de la semana 20 de gestación y que se normalizan dentro de los tres primeros meses tras el parto.
- d. Preeclampsia sobreañadida: aumento brusco de hipertensión y proteinuria y/o trombocitopenia y/o elevación de enzimas hepáticas después de la semana 20 de gestación en una mujer con hipertensión y/o proteinuria preexistente.

Se debe diferenciar la PE de otros THE, ya que la PE es el THE que cursa con mayores complicaciones maternas y perinatales y puede provocar graves consecuencias si pasa inadvertida, sin tratamiento o si evoluciona hacia una eclampsia.

Entre los riesgos maternos y fetales en los THE encontramos los siguientes:

Riesgos maternos:

No obstétricos:

1. Insuficiencia cardíaca y edema pulmonar agudo
2. Insuficiencia renal
3. Daño hepático
4. Coagulación vascular diseminada
5. Accidente vascular encefálico
6. Necrosis subendocárdica

Obstétricos:

1. Desprendimiento prematuro de placenta
2. Eclampsia
3. Muerte

Riesgos fetales y neonatales:

1. Crecimiento intrauterino restringido (CIR)
2. Prematurez
3. Vasoconstricción fetal
4. Insuficiencia cardíaca intrauterina
5. Muerte fetal
6. Muerte en periodo neonatal

Definición e incidencia PE

Se define como la aparición “de novo” de hipertensión arterial y proteinuria después de la semana 20 de gestación. Se suele acompañar de edema pero no es imprescindible la presencia de éste para ser diagnosticada. Es una enfermedad característica y propia del embarazo de la que se pueden tratar los síntomas, pero sólo se cura con la finalización del mismo y si no se trata adecuadamente puede ser causa de graves complicaciones tanto para la mujer embarazada como para el feto.⁽²⁸⁾ La PE, junto con la hemorragia y la infección, forma la triada de complicaciones más temibles del embarazo, asociándose intensamente con el parto pretérmino, CIR y la mortalidad perinatal. Los estudios realizados en diferentes centros a nivel mundial han mostrado una gran disparidad en cuanto a la incidencia de PE. Se estima aproximadamente entre un 6- 8% de todos los embarazos, aumentando en presencia de factores de riesgo.⁽²⁹⁾ Particularmente afecta a los países en desarrollo, pero también a los más desarrollados. Incluso en países con una adecuada atención obstétrica, el 15% de las muertes maternas relacionadas con el embarazo se atribuyen a la aparición de PE, porcentaje que se eleva hasta el 25% en los países hispanoamericanos.⁽³⁰⁾ La frecuencia mundial de THE es aproximadamente de un 2,59%.⁽³⁰⁾

En México la *preeclampsia (PE)* es una condición que afecta aproximadamente al 2% de todos los embarazos y es una causa importante de morbilidad/mortalidad materna y perinatal⁽²⁾ y es la primera causa de muerte materna directa en México.⁽⁶⁾

Etiología y factores de riesgo

La etiología de la PE sigue siendo un enigma, rodeado de múltiples hipótesis que nos llevan a la conclusión de que no está causada por un solo factor, sino que tiene una etiología multifactorial.

La preeclampsia se presenta cuando hay una falla en la invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas que conduce a una perfusión placentaria alterada, isquemia placentaria y posterior desarrollo de disfunción endotelial antes de la semana 20 de gestación ⁽¹¹⁾. Existen pruebas clínicas que indican que la PE se puede predecir eficazmente entre la semana 11 a la semana 13.6 de gestación utilizando algoritmos de detección que combinan historia materna, índice de pulsatilidad de la arteria uterina (PI), presión arterial media materna (MAP) y las concentraciones séricas maternas del PAPP-A y el PLGF ^(1, 14, 15, 16). Por otra parte, el tratamiento temprano puede disminuir hasta en un 80% los casos de Preeclampsia en aquellas pacientes que posean un riesgo elevado. ^(4,18)

Hasta el momento, la identificación de los factores de riesgo es el único método de cribado de la PE. Entre ellos encontramos:

1. Edad:

Los datos demográficos de EEUU sugieren que el riesgo de PE aumenta en un 30% por cada año adicional a partir de los 34 años. ⁽³³⁾

2. Nuliparidad

Aproximadamente el 75% de los casos de PE corresponden a primigestas, cuyo riesgo relativo ajustado es de 3,1 (1,5 a 6,17). Cuando la enfermedad ocurre en multíparas, responde a factores predisponentes que pueden haber estado ausentes en embarazos previos (cambio de pareja, hipertensión crónica, diabetes, embarazo múltiple, etc.). ⁽³⁴⁾

3. Etnia

El riesgo de PE es mayor en mujeres de raza negra, pues según la mayoría de los estudios presentan una incidencia de PE superior al 5%, con un riesgo relativo entre 1,5 a 3 respecto a la raza blanca. En países hispanoamericanos y caribeños, la PE causa la cuarta parte de las muertes maternas. ⁽³⁵⁾

4. Tabaco

El hábito tabáquico durante el embarazo se asocia con una reducción del riesgo de padecer PE del 32%, aunque los embarazos de fumadoras que sufren PE tienen mayores tasas de bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal y desprendimiento de placenta, comparado con los embarazos de madres no fumadoras que padecen PE. ⁽³⁶⁾

5. PE previa

Tiene un riesgo relativo después del primer embarazo de 7,19 (5,85 a 8,83), que aumenta a 7,71 si la PE se presentó en el segundo embarazo (4,3 a 13,47). Las pacientes con PE previa tienen también una mayor prevalencia de desarrollar la forma severa (7,5% versus 2,4%), de partos prematuros, de desprendimiento de placenta y muertes fetales. ⁽³⁷⁾

6. Historia familiar de PE

Si existe el antecedente de PE en algún familiar de primer grado (madre o hermana) prácticamente se triplica el riesgo de PE. ⁽³⁷⁾

7. Gestación múltiple

La incidencia es aproximadamente cinco veces mayor que la observada en la población general de embarazadas. Un embarazo gemelar casi la triplica, mientras que un embarazo triple eleva tres veces el riesgo del gemelar. ⁽³⁸⁾

8. Enfermedades preexistentes

Hipertensión crónica: si con anterioridad a la vigésima semana de gestación se encuentra una presión diastólica entorno a 100 mmHg, el riesgo relativo es de 3,2 (1 a 7,8), mientras que una mayor de 100 mmHg lo eleva a 5,2 (1,5 a 17,2). ⁽³⁹⁾

Diabetes mellitus: se ha descrito mayor incidencia en mujeres diabéticas. Sin embargo, un adecuado control metabólico se asocia a una incidencia semejante a la de la población general. ⁽⁴⁰⁾

Enfermedad renal: Los datos existentes son muy limitados, aunque la presencia de enfermedad renal crónica se ha asociado de forma global con un riesgo de PE entre dos y tres veces superior a la población general. Se cree que el principal determinante del riesgo de PE no es la enfermedad de origen, sino la gravedad de la insuficiencia renal. Así en gestantes con una creatinina sérica $>2,5$ mg/dl al comienzo del embarazo se estima que hasta el 40% desarrollarán una PE. En trasplantadas renales, el diagnóstico de PE puede resultar un desafío y se desconoce su verdadera incidencia, aunque en un estudio en el que se incluyeron más de 500 embarazadas con trasplante renal, se diagnosticó una PE al 27% de ellas. ⁽⁴²⁾

Alteraciones de la coagulación que predisponen a trombosis: en PE ocurre una activación de la coagulación. El principal anticoagulante fisiológico, la antitrombina III, está disminuido en este proceso, lo cual se relaciona con su consumo y la severidad de la enfermedad. Hay menor actividad fibrinolítica, probablemente, como consecuencia del aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2 de origen placentario está disminuido y el activador tisular del plasminógeno endotelial se encuentra elevado. ⁽⁴³⁾

9. Obesidad

La obesidad antes del embarazo también se asocia a mayor riesgo de PE, que es proporcional a la magnitud del sobrepeso. Para un índice de masa corporal de 25 o más, el riesgo ajustado es de 1,9 (0,7 a 4,8). ⁽⁴⁹⁾ En un estudio poblacional danés que incluía nulíparas y multíparas, en el que aproximadamente el 7,5% de las gestantes tenían un índice de masa corporal (IMC) pregestacional ≥ 30 kg/m², se observó que a medida que aumenta el IMC, se incrementa el riesgo de padecer PE.

10. Dislipemias

Entre las alteraciones de los lípidos, la que se ha relacionado más intensamente con el riesgo de PE es la hipertrigliceridemia, que aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo de padecerla, en función de la severidad de la elevación en los triglicéridos ⁽⁴⁵⁾.

11. Reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida exponen a la futura madre a nuevos antígenos, lo que puede resultar en una alteración de la respuesta inmune materno-fetal, que se ha asociado a un aumento del riesgo de PE. ⁽⁴⁶⁾ Las

mujeres mayores de 40 años que se quedan embarazadas con donación de gametos presentan un riesgo particularmente elevado de padecer formas severas de PE.⁽⁴⁷⁾

12. Abortos de repetición

El antecedente de dos o más abortos espontáneos aumenta el riesgo de padecer PE, mientras que el antecedente de abortos voluntarios disminuye el riesgo de PE de forma casi similar a la reducción de riesgo que se produce en las múltiparas.⁽⁴⁸⁾

13. Infecciones

El embarazo origina por sí mismo un estado proinflamatorio. Cualquier factor que aumente esta respuesta sistémica inflamatoria podría relacionarse con la aparición de PE. Esto justifica que algunas infecciones padecidas durante el embarazo (infecciones del tracto urinario, enfermedad periodontal, etc.) se hayan relacionado con un mayor riesgo de PE.⁽²⁸⁾

14. Factores genéticos

Los estudios epidemiológicos confirman claramente un componente genético en el desarrollo de PE y la existencia de genes candidatos en su fisiopatología. Se han incluido genes relacionados con la trombofilia, estrés oxidativo, metabolismo de los lípidos entre otros. Al ser la PE un trastorno genético complejo, se espera que se identifique como factores de riesgo la combinación de varios de ellos⁽⁴⁹⁾

Fisiopatología de la PE

A pesar de la gran cantidad de estudios para identificar los factores que permiten el desarrollo de PE, no se ha logrado establecer aún de forma precisa su etiología ni su fisiopatología. Desde hace tiempo se acepta que la presencia de la placenta es un requisito indispensable para la aparición de PE. No así el feto, ya que la PE puede aparecer en gestaciones molares, ni tampoco el útero ya que se ha descrito la existencia de PE en gestaciones abdominales.⁽⁵⁰⁾ Los primeros cambios fisiopatológicos conocidos que conducen a la PE acontecen en la circulación útero-placentaria y dan lugar a una insuficiencia e isquemia placentaria.⁽⁵¹⁾ Situaciones obstétricas como la mola hidatiforme o la gestación múltiple en las que aparece un incremento relativo de la masa placentaria respecto al flujo placentario, aumentan el riesgo de PE. Aunque la PE es una enfermedad sistémica, su origen parece encontrarse en la placenta. Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar la alteración endotelial que origina el síndrome materno. Los factores de riesgo maternos para la aparición de PE se relacionan con situaciones médicas que condicionan una predisposición a la disfunción vascular, tales como la hipertensión crónica, diabetes mellitus, obesidad o trombofilias. Todo ello apunta hacia una relación entre una deficiente placentación y la inducción de un daño vascular materno, que podría estar mediado por factores liberados a la circulación materna desde una placenta insuficiente. Una serie de factores constitucionales maternos podrían influir en la variedad y la gravedad de la clínica. De acuerdo con lo anterior, podemos entender PE como un proceso con dos etapas fundamentales: la primera consiste en el establecimiento de una deficiente circulación placentaria y la segunda en la aparición de una respuesta sistémica materna.

La preclampsia es un síndrome heterogéneo con una fisiopatología muy compleja y una historia natural muy variable donde se conjunta por un lado una predisposición materna y por otro una alteración placentaria.

La alteración placentaria es debido a una disfunción en la comunicación materno-placentaria, este diálogo inicia tan temprano como el séptimo día posfecundación y esta caracterizado por 3 procesos indispensables para lograr una adecuada transferencia de oxígeno y sustrato a través de la barrera placentaria. Los procesos son:

1.- Adhesión: marca el primer contacto del trofoblasto con la decidua materna. Inicia la producción de factores de crecimiento como PIGF, TGF- β , VEGF; los cuales estimulan a las células NK y macrófagos dentro de la decidua materna para desencadenar una respuesta inflamatoria que permita la producción de metaloproteasas con la finalidad de degradar la matriz extracelular y, el sincitiotrofoblasto pueda penetrar para llegar a la decidua profunda (proceso que ocurre del séptimo día a la semana 3 con 6 días de gestación).

2.- Implantación: se lleva a cabo en la cuarta semana a la semana 7 con 6 días de gestación, continua la producción de factores de crecimiento del trofoblasto y sigue la respuesta inflamatoria con la producción de metaloproteasas, con la finalidad de que el sincitiotrofoblasto alcance la arterias espirales maternas.

3.- Invasión trofoblástica, la cual se divide en:

a) Primera oleada trofoblástica (8-13.6 sdg): el sincitiotrofoblasto invade arterias espirales, ocasionando un taponamiento cuyo objetivo es crear una zona de hipoxia, con la producción de factores inhibidores de hipoxia. Induciendo angiogénesis alrededor del sincitiotrofoblasto invasor; al mismo tiempo el taponamiento impide un flujo sanguíneo a alta presión, inhibiendo la producción de radicales libres evitando un estrés oxidativo, por consiguiente el aborto.

b) Segunda oleada trofoblástica (14-16.6 sdg): una vez que el feto tiene una frecuencia cardiaca rítmica y por consiguiente una presión arterial sostenible, es una indicación indirecta para que el sincitiotrofoblasto migre a las paredes laterales de las arterias espirales. Durante todo este proceso continuo la respuesta inflamatoria con la producción final de metaloproteasas, que en este momento degrada la matriz extracelular del músculo liso de las arterias espirales. Evento que permite la invasión y por consiguiente la remodelación de las arterias terminando como resultado un vaso sanguíneo con bajo flujo y alta resistencia.

La respuesta materna a este diálogo placentario es la expresión de receptores tipo tirosinasa en el endotelio, los cuales tienen la capacidad de captar cada uno de los factores de crecimiento producido, los cuales son PIGF, TGF- β , VEGF; unión que a través de una cascada de fosforilación tiene como metas la conversión de L-arginina a óxido nítrico. Lo que permite una vasodilatación en las arteriolas modificadas por la invasión del sincitiotrofoblasto.

La característica del receptor tirosinasa es que esta conformada por tres porciones:

- Una porción luminal, cuya función acoplarse a los factores de crecimiento
- Una porción transmembrana, que inicia el proceso de fosforilación
- Una porción intracelular, que continua la cascada hasta convertir L-arginina en óxido nítrico.

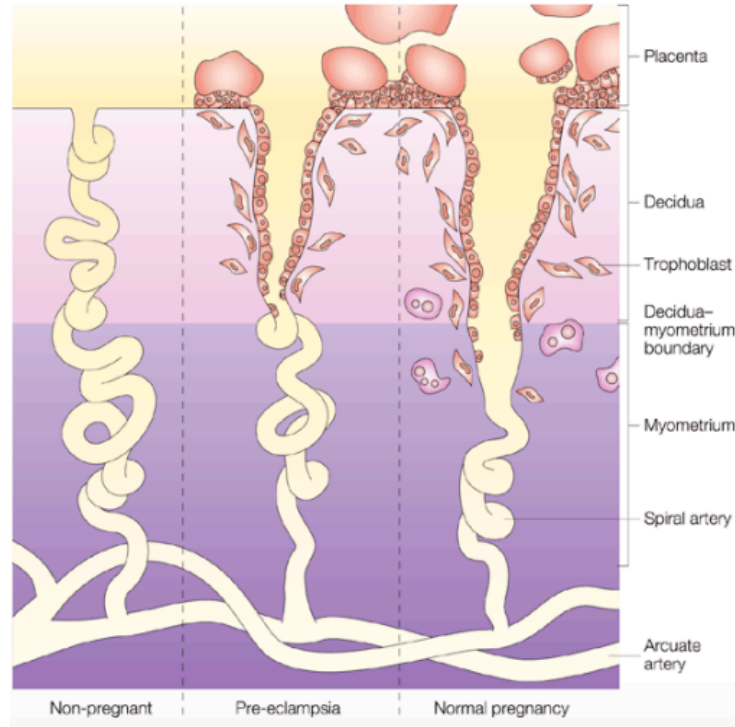
Cada una de estas porciones, se expresa en diferente Locus del genoma, por lo que una alteración en cada una de estas regiones, no permite el acoplamiento de la porción luminal, con la porción transmembrana por lo que no se acopla de forma correcta, convirtiéndose en una porción soluble del receptor Tirocinasa (SFLT-1); continua la producción de factores crecimiento del citotrofoblasto, continua la producción de receptores tirocinasa y con ello la producción de factores constante de SFLT-1, el cual a lo largo de la gestación alcanzara concentraciones suficientes, como para dañar la estructura del glomérulo materno y clínicamente se expresa con proteinuria. Al acoplarse esta SFLT-1 con el TGF- β , alcanzará concentración suficiente para ocasionar hipoxia en los hepatocitos y la paciente empieza con elevación de enzimas hepáticas y con una concentración suficiente de SFLT-1, se producirá una microangiopatía periférica y la paciente manifestará con hipertensión arterial.

Por lo tanto la cascada de eventos dentro de la historia natural de preclampsia, con su fisiopatología tan compleja inicia desde el primer trimestre de gestación, hoy en día existen algoritmos que permiten identificar estos factores bioquímicos que permiten una identificación temprana de preclampsia, con la finalidad de modificar el control prenatal, en función del riesgo de preclampsia de manera individual.

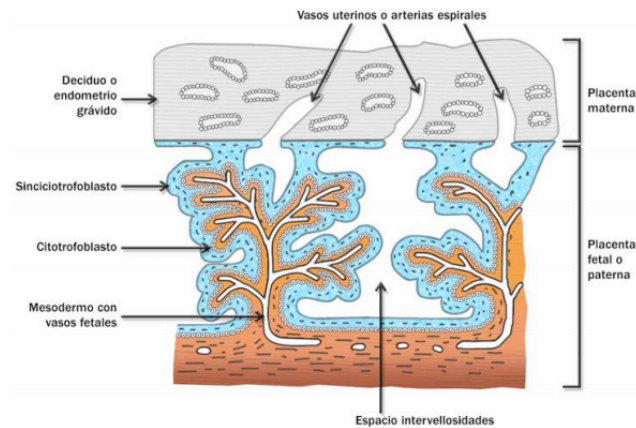
Establecimiento de una deficiente circulación placentaria

Embarazo normal:

La placenta funciona como una barrera hemocorioendotelial a través de la cual se produce el intercambio de sustancias y gases entre la madre y el feto. El otro componente principal para el correcto intercambio sanguíneo feto-materno es la adecuada provisión de sangre materna a la zona de intercambio, conocida como espacio intervelloso. De ella se encargan directamente las arterias espirales. Estas arterias surgen de la última ramificación del árbol arterial uterino, a nivel de la capa interna del miometrio, y desarrollan un trayecto que atraviesa la decidua hasta contactar con el espacio intervelloso. Durante el desarrollo placentario, en el embarazo normal acontece una invasión de las arterias espirales maternas por las células citotrofoblásticas, las cuales sufren cambios pasando de un fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial invasor, proceso conocido como “pseudovasculogénesis”. En este proceso van a participar un número considerable de factores de transcripción, factores de crecimiento y citoquinas. Como resultado, se produce una disminución de la resistencia vascular y un aumento del flujo placentario que es fundamental para el abastecimiento nutricional fetal.



La placenta se desarrolla a partir de células derivadas del feto que son los trofoblastos. Desde el comienzo, los trofoblastos se diferencian en dos tipos, los citotrofoblastos, que son los precursores de todas las células trofoblásticas y los sincitiotrofoblastos, que son responsables de la invasión a la decidua (que es el endometrio grávido) y en particular en las arterias espirales maternas

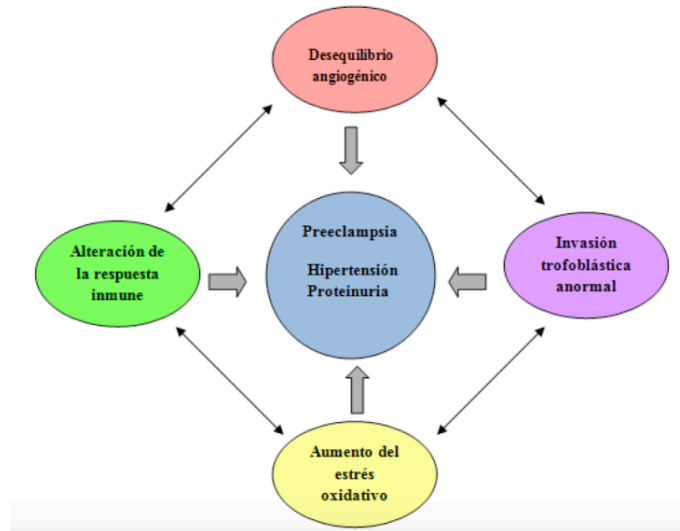


Existen dos oleadas de invasión trofoblástica, una al comienzo del embarazo y la otra en la etapa tardía del embarazo, alrededor de la décima cuarta semana de gestación. La invasión de los sincitiotrofoblastos en las arterias espirales produce un ensanchamiento entre 4 y 6 veces del calibre original de estos vasos, aumentando por lo tanto el flujo de sangre a la placenta y por consiguiente al feto en crecimiento. La primera oleada trofoblástica se extiende de la sexta a la duodécima semana. En el proceso de invasión, las células citotrofoblásticas necesitan reconocer diferentes componentes de la membrana decidual y de la matriz extracelular (integrinas, cadherina) y separarlos (mediante metaloproteasas).

Para modular esta invasión, el endometrio modifica la composición de su matriz extracelular segregando el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y los inhibidores de metaloproteasas tisulares (IMPT). Además, la decidua es colonizada por células del sistema inmune (células natural killer (NK), linfocitos y macrófagos), que son responsables de la producción local de citoquinas.⁽⁵²⁾ Existe una hipoxia relativa, lo que conlleva a un incremento del factor de transcripción inducido por la hipoxia (HIF-1 α), TGF- β 3, citoquinas inflamatorias y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La segunda oleada trofoblástica se desarrolla entre las 14-20 semanas. Las células citotrofoblásticas adquieren un fenotipo endotelial invasor mediado por cambios de pO₂ en el espacio intervelloso, encontrándose disminución del HIF-1 α y TGF- β 3, accediendo a zonas más profundas del miometrio. Además, el consiguiente aumento del flujo hacia las zonas distales de las arterias espirales condiciona una situación de mayor oxigenación.⁽⁵⁴⁾ Completadas las modificaciones fisiológicas de las arterias espirales, pasan a denominarse vasos útero-placentarios. La remodelación no afecta a todas las arterias espirales por igual, observándose en un número mucho mayor en la zona central placentaria respecto a la zona periférica. Entre las 16-20 semanas, los segmentos endometriales y de la superficie miometrial de las arterias espirales completan su revestimiento por células citotrofoblásticas, lo que transforma estos pequeños vasos de alta resistencia en otros de mayor calibre y menor resistencia. Esta transformación permite que se alcance el flujo sanguíneo placentario necesario para satisfacer las necesidades nutritivas del feto, que en este momento inicia su etapa de mayor desarrollo y crecimiento. Siendo la placenta un órgano en continuo desarrollo, sufre un remodelado permanente caracterizado por la apoptosis de los trofoblastos envejecidos sin que se afecten las células vecinas. El mecanismo de apoptosis es desencadenado por las mitocondrias de los trofoblastos, o por señales extrínsecas generadas por citoquinas. En cualquier circunstancia, las caspasas son las moléculas que forman parte de la cascada que conduce a la apoptosis. A medida que avanza la gestación, aumenta la relación peso fetal/peso placentario. Este incremento es exponencial en el tercer trimestre y solamente se frena poco tiempo antes de llegar a término. Por tanto, las demandas fetales en proporción al volumen placentario aumentan respecto al primer trimestre y la placenta debe transformarse para satisfacerlas. Para ello, debe aumentar la relación superficie/volumen de las vellosidades y disminuir el grosor de la barrera trofoblástica que separa las circulaciones materna y fetal.

Preeclampsia:

En PE, la invasión trofoblástica permanece superficial llevando a una deficiente circulación útero-placentaria y una posterior isquemia placentaria. Esto es evidente en la descripción macroscópica de la placenta de pacientes con PE.⁽⁶⁹⁾ La biopsia de estas placentas, también demuestran unos vasos estrechos y constrictos, como resultado de la insuficiente invasión trofoblástica. Las pacientes con un aumento de la masa placentaria y menor flujo placentario presentan también mayor riesgo. A pesar de que se han descrito muchas teorías sobre la insuficiente invasión trofoblástica, incluyendo la medioambiental, la genética⁽⁷⁰⁾ y/o factores inmunológicos⁽⁷¹⁾ la principal causa aún es desconocida.



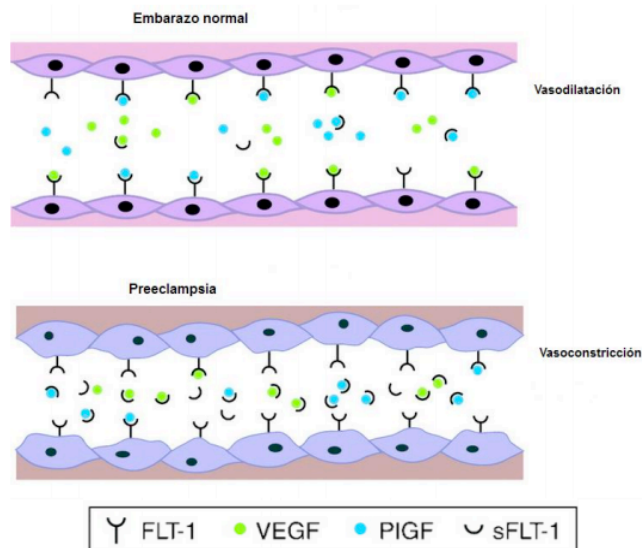
El factor de inicio en PE sería la reducción de la perfusión útero-placentaria, como resultado de la invasión anormal de las arterias espirales por el citotrofoblasto. Las células citotrofoblásticas invasoras se diferencian anormalmente a sincitio (células gigantes), que pierden su poder de penetración. Un hallazgo relacionado es la mayor frecuencia de PE y CIR en nulíparas; esto puede asociarse con el hecho de que las arterias colonizadas en un primer embarazo pueden ser invadidas más fácilmente en embarazos subsiguientes, pudiendo pensar en una tolerancia inmunológica de los anticuerpos paternos, mediada por las células NK. ⁽⁷²⁾ La segunda invasión trofoblástica no ocurre o es incompleta. Esto se expresa por la persistencia de vasoconstricción uterina e hipoxia, con aumento de la peroxidación lipídica y de la relación tromboxano A2/prostaciclina, lo cual acentúa la vasoconstricción y la agregación de plaquetas, condicionando el CIR. Frecuentemente, se encuentra trombosis y depósitos de fibrina diseminados en la placenta en esta enfermedad. Además, la hipoxia aumenta la producción de endotelina-1 y disminuye la de óxido nítrico. ⁽⁷³⁾ Por lo tanto la PE se caracteriza por aumento en la resistencia vascular sistémica, presencia de reactividad vascular y modificación en la distribución del flujo sanguíneo en la pelvis, todo lo cual precede al inicio de la hipertensión. Respecto a la alteración de la respuesta inmune en PE, las células del trofoblasto, expresan una combinación de antígenos de la clase HLA I: HLA-C, HLA-E y HLA-G. Las células NK, que expresan varios receptores (CD94, KIR, ILT) reconocen a las moléculas de clase I, infiltrando la decidua materna, estando en contacto con las células del trofoblasto. Se ha hipotetizado que la interacción entre las células NK y las células del trofoblasto controla la implantación placentaria. En PE se cree que la incompatibilidad entre los genes de la madre y el padre induce alteración en la implantación a través de un aumento en la actividad de las células NK. Aunque existe aún un déficit de evidencia en esta teoría, estudios genéticos en busca de polimorfismos en los receptores inmunoglobulin Killer (KIR), en las células maternas NK y en el haplotipo fetal HLA-C, sugieren que mujeres con genotipo KIR-AA y fetal HLA-C2 tienen mayor riesgo de PE. ⁽⁵⁰⁾

La PE es una enfermedad caracterizada por disfunción generalizada de la célula endotelial, relacionada a varios factores: ácidos grasos, lipoproteínas, peroxidación lipídica, el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y productos de degradación de fibronectina. Todos estos factores juntos, resultan de una respuesta inflamatoria intravascular generalizada presente

durante el embarazo, pero exacerbada en PE. Durante la inflamación, aumentan las proteínas de adhesión de leucocitos en el sistema vascular, estimuladas muy tempranamente por la trombina e histamina y posteriormente, por IL-1 o TNF α . La permeabilidad vascular aumenta junto con extravasación y quimiotaxis celular con fagocitosis.

Establecimiento de una respuesta sistémica materna

Los efectos de una alteración en el desarrollo trofoblástico se manifiestan en un tiempo posterior de la gestación, cuando los requerimientos nutricionales para el desarrollo fetal comienzan a superar la capacidad placentaria para suministrar la cantidad de flujo sanguíneo necesario. Llegado este momento, se produce una situación de progresiva hipoxia placentaria en la que se cree que la placenta reacciona liberando a la circulación una serie de sustancias responsables de la disfunción endotelial sistémica materna que caracteriza a la PE. Las células endoteliales tapizan todos los vasos sanguíneos, siendo uno de los tejidos más extensos del organismo. Realizan múltiples funciones, entre las que cabe destacar el mantenimiento de la integridad vascular, impedir la adhesión plaquetaria, regular el tono del músculo liso vascular subyacente y en determinados órganos, desempeñan funciones especializadas, como la filtración glomerular en el riñón. El cuadro clínico es desencadenado por la disfunción de las células endoteliales junto a otras alteraciones vasculares como la vasoconstricción, el aumento de la permeabilidad capilar y la agregación plaquetaria. En PE, existe un desequilibrio en la producción y liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis desde la placenta en situación de isquemia. Algunos grupos de investigación familiarizados con el estudio de la angiogénesis comenzaron a interrogarse acerca del aumento de la expresión en estos tejidos de la forma soluble de la tirosín kinasa 1 (sFlt-1), que reconocieron como un importante factor implicado en la angiogénesis y la vasculogénesis en enfermedades oncológicas y nefrológicas. Esta proteína actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores proangiogénicos como VEGF y el factor de crecimiento placentario (PlGF), que se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas. Esta situación impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y por tanto induce la disfunción endotelial.⁽⁵¹⁾



El efecto del sFlt-1 ya ha sido observado en los estadios preclínicos de pacientes con PE, en los que existe un aumento de las concentraciones de sFlt-1 y descenso de las concentraciones libres de VEGF y PlGF. El gen que codifica el sFlt-1 se ha localizado en el cromosoma 13, por lo que se planteó la hipótesis de que en fetos afectados del síndrome de Patau, (trisomía del cromosoma 13), se deberían sintetizar mayores concentraciones de sFlt-1 que en sus equivalentes disómicos. Esta hipótesis se ha visto respaldada por el hallazgo de que la incidencia de PE en madres portadoras de fetos con trisomía 13 está aumentada respecto a madres portadoras de otras trisomías o respecto a un grupo control de embarazadas ⁽⁷³⁾.

FACTORES PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

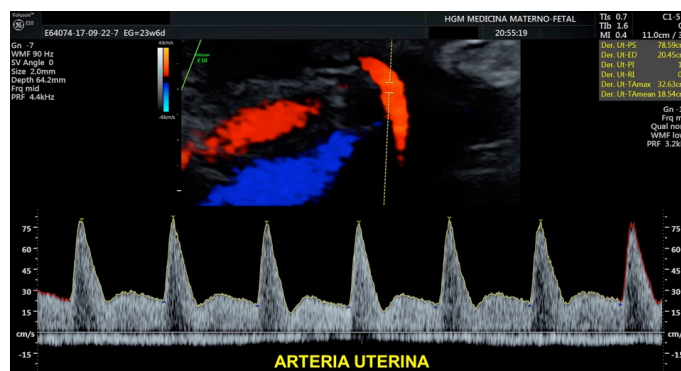
En la práctica clínica actual, no existe un método óptimo para seleccionar a aquellas gestantes con un mayor riesgo de desarrollar PE. Las gestantes con factores conocidos de muy alto riesgo son seguidas de forma más intensiva en consultas especializadas. ⁽⁷⁴⁾ Sin embargo, la mayoría de los casos de PE suceden en gestantes clasificadas a priori como de bajo riesgo, mientras que entre las seleccionadas como de alto riesgo, más de tres cuartas partes no llegan a padecer nunca una PE. El estudio Doppler ecográfico de las arterias uterinas maternas, con el fin de valorar de forma indirecta las resistencias al flujo útero-placentario, se ha propuesto como un método para mejorar la detección de las gestantes con mayor riesgo de desarrollar PE. Aunque es un método que alcanza una sensibilidad del 60-70% para detectar los casos de PE precoz, su empleo rutinario no se ha extendido ya que presenta un bajo valor predictivo positivo (VPP), (situado alrededor del 20%) y hacen falta ecografistas experimentados para su medición. ⁽⁷⁵⁾ El desarrollo de un método de cribado más allá de los criterios clínicos, podría servir para mejorar nuestra capacidad de discriminación, de manera que se pudiesen concentrar los esfuerzos en aquellas gestantes en las que el cribado resultara positivo y disminuir la ansiedad en el grupo de embarazadas con factores de riesgo en el que resultara negativo. La inexistencia de un tratamiento efectivo disponible es la principal limitación para considerar necesario el cribado de la PE en la actualidad. Sin embargo, la correcta selección puede ser la clave para identificar a aquellas mujeres que más se puedan beneficiar de medidas profilácticas y un mayor seguimiento. ⁽⁷⁶⁾

Estudio Doppler de las resistencias en las arterias uterinas

El estudio ecográfico Doppler de la onda de velocidad de flujo (OVF) que se genera en las arterias uterinas, permite orientar indirectamente acerca del estado de la circulación útero-placentaria, puesto que a través de ellas pasa todo el flujo útero-placentario, por lo que las resistencias en estos puntos reflejan los cambios ocurridos en el árbol vascular distal. Se podría decir que las arterias uterinas ofrecen un resumen global de las resistencias de la vascularización uterina. La invasión trofoblástica supone la sustitución de la pared vascular normal de las arterias espirales por una nueva pared fibrinoide formada por el citotrofoblasto. El proceso de remodelado confiere a las paredes de las arterias espirales una mayor laxitud, que permite un aumento en su calibre con mayor paso de flujo a velocidad enlentecida hacia los espacios intervelllosos. En un embarazo normal, el estudio Doppler pone de manifiesto que las resistencias al flujo en las arterias uterinas disminuyen

gradualmente al aumentar la edad gestacional, siendo especialmente visible su transformación durante la segunda oleada trofoblástica. Antes de la semana 10, las resistencias en las arterias uterinas persisten elevadas de forma similar al estado pregestacional. Estas resistencias van disminuyendo a medida que va finalizando el primer trimestre de gestación. Esta etapa coincide con la segunda oleada trofoblástica y en ella las arterias espirales todavía pueden conservar gran parte de sus propiedades elásticas, lo cual justifica la persistencia fisiológica en aproximadamente la mitad de los casos, de una incisura protodiastólica o “notch” en la OVF de las arterias uterinas en primer trimestre, que se dibuja como reflejo de la adaptación elástica del calibre de las arterias al brusco descenso del flujo. ⁽⁷³⁾

Por el contrario, en aquellas gestantes que desarrollan una PE las resistencias en las arterias uterinas permanecen elevadas como resultado del fallo en la transformación de las arterias espirales, que impide su adecuada reconversión en vasos de mayor calibre y menor resistencia. A consecuencia de ello, no se produce una adecuada reducción de las resistencias vasculares en la circulación útero-placentaria y el aporte sanguíneo a esta región se ve comprometido. Esto condujo a la idea de que el estudio Doppler de la OVF de las arterias uterinas podría ser útil como método de cribado de la PE y el CIR, ya que en estados relacionados con una inadecuada invasión trofoblástica se reflejaría una mayor tendencia a la persistencia del estado pregestacional, con aumento en las resistencias y persistencia del “notch”.⁽⁷⁸⁾ La revisión sistemática de Conde-Agudelo y cols. sobre pruebas de cribado para la PE, establece el momento óptimo de la gestación para predecir la PE mediante el Doppler en las 20 -24 semanas de gestación y, califica la utilidad del estudio Doppler como “moderada”. ⁽⁷⁹⁾



Marcadores propuestos como posibles predictores de preeclampsia

A pesar de las décadas de investigación no se ha logrado esclarecer qué marcador o marcadores permiten seleccionar a aquellas gestantes con riesgo “a priori” de desarrollar PE. De lograrlo, facilitaría la selección para una supervisión más cercana. Más aún, la predicción de PE en mujeres con patologías subyacentes (diabetes, hipertensión crónica, etc.) sería de gran valor clínico. Por tanto, son necesarios más estudios en los que se investigue el papel de distintos biomarcadores, ya que podrían ser útiles y potenciales dianas terapéuticas de diagnóstico para una enfermedad que aún se basa exclusivamente sobre parámetros clínicos.

Forma soluble de la tirosín kinasa 1 (sFlt-1)

Es la proteína antiangiogénica por excelencia. Es el receptor del VEGF y PlGF y al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial. Existen dos formas de este receptor: el de tirosín kinasa unido a la membrana placentaria, el cual transmite las señales angiogénicas (Flt1), y la forma soluble (sFlt-1), cuya única función importante es la captura del VEGF y PlGF. Como a este sFlt-1 le falta el dominio citosólico, su función es restringir o reducir las concentraciones libres del VEGF y PlGF, que son accesibles para interactuar con el receptor Flt1.⁽⁸¹⁾ En varios estudios se ha confirmado que los valores de sFlt-1 correlacionan positivamente con la edad gestacional y que a partir de la 35 semanas el aumento de este factor es considerable, presentando valores aumentados 5 semanas antes del desarrollo de PE.⁽⁵¹⁾

Factor de crecimiento placentario (PlGF)

Es un factor que pertenece a la familia del VEGF. De entre sus funciones destacamos que promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis. Se estudió por primera vez en tejido placentario y más tarde en corazón y en pulmón. En numerosos estudios, se ha demostrado una disminución del PlGF en las pacientes preeclámpticas. Esto es probable por su unión al sFlt-1, que se encuentra elevado, más que por una disminución en su síntesis por la placenta preeclámptica⁽⁸²⁾. La tendencia esperada de las concentraciones de PlGF en gestaciones normales es un aumento ininterrumpido durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo en 29-32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente.⁽⁵¹⁾ Su disminución, se piensa que se produce por un aumento del sFlt-1 entre la semana 33-36 hasta final del embarazo y de hecho, las concentraciones de ambos son recíprocos, es decir, cuanto mayor son los valores de sFlt-1 menores son los de PlGF. Numerosos estudios han documentado que el descenso de PlGF se puede iniciar al principio del segundo trimestre, incluso en semana 10-11 en pacientes que van a desarrollar PE, en comparación con las pacientes control.⁽⁸³⁾

Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A es una glucoproteína de gran tamaño con un peso molecular de 200 KDa que pertenece a la superfamilia de las peptidasas dependientes del zinc. La PAPP-A fue aislada inicialmente en el suero de las embarazadas, donde su concentración aumenta permanentemente hasta la fecha del parto. Es producida por el trofoblasto y secretada al suero materno donde circula como un complejo heterotetramérico, junto con las dos subunidades de la proforma de la proteína básica más importante del eosinófilo.⁽⁸⁴⁾ El estudio de este marcador es interesante desde el punto de vista práctico económico en el laboratorio, ya que al estar incluido en el test de cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación, es realizado a todas las gestantes junto a la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β hCG). Si se confirmase su utilidad como predictor de PE y/o complicaciones asociadas al embarazo proporcionaría un valor adicional al diagnóstico clínico. Diversos estudios han demostrado que menores concentraciones de

PAPP-A durante el primer trimestre están asociadas con PE y otras complicaciones del embarazo.⁽⁸⁶⁾

PARTO PRETÉRMINO

El Parto Pretérmino (PPT) es otra causa importante de muerte perinatal y de deficiencias en el desarrollo neurológico de los niños, por lo que la predicción y prevención de esta complicación es uno de los mayores desafíos en el cuidado materno-fetal. En México es la primera causa de mortalidad neonatal. Se define como parto pretérmino a los nacimientos que se suceden antes de la semana 37 de gestación, sin embargo, en los nacimientos que se suceden antes de la semana 34 de gestación son los que poseen mayores índices de mortalidad y morbilidad.⁽⁹⁾ Combinando la historia materna, la longitud del canal cervical y los marcadores séricos maternos en semana 11-13+6 de gestación podemos predecir, en forma temprana, aquellos embarazos que serán susceptibles de sufrir esta condición.

Clasificación

Los recién nacidos producto de parto pretérmino se dividen en función de la edad gestacional:

- Prematuros extremos: Los cuales nacen con una edad gestacional < 28 semanas
- Muy prematuros: Los cuales nacen con una edad gestacional 28 a < 32 semanas.
- Prematuros moderados a tardíos: Los cuales nacen con una edad gestacional de 32 a <37 semanas.

Es importante la edad gestacional en la que nace porque está altamente relacionada con la supervivencia del recién nacido.

Etiología

La etiología es multifactorial. Las causas son múltiples, y a menudo aparecen asociadas. En aproximadamente un 40% de los casos, no se encuentra un factor etiológico preciso del parto pretérmino. Con frecuencia las posibles causas se han agrupado en 3 grupos:

- Iatrogénico: En la cual se finaliza el embarazo antes del término por indicación médica.
- Secundario: Cuando se debe a consecuencia de una patología materna.
- Idiopático: Donde la causa no es conocida.⁽²⁷⁾

Factores de riesgo

Conocer los factores de riesgo para recién nacidos de parto pretérmino, antes de quedar embarazada o a inicios del embarazo, ayudaría a actuar para prevenir un nacimiento por parto pretérmino.⁽²⁷⁾ En forma general se suelen agrupar a los factores de riesgo para parto pretérmino en factores sociodemográficos, factores asociados a antecedentes obstétricos y a patologías maternas.

Factores Sociodemográficos

Edad Materna:

Debemos de tener en cuenta que en los extremos de la vida reproductiva el proceso tanto del embarazo como el parto son causales de patologías perinatales. Por lo cual es un factor preocupante para el personal de salud. Con el transcurso del tiempo han ido variando los intervalos de los límites de edad son muchos los autores que consideran a la edad materna menor de 20 años o mayores de 34 años como factor de riesgo e inclusive hay estudios que demuestran la incidencia de parto pretérmino en esta población es de 8,9. ⁽²⁸⁾ Las tasas de parto pretérmino aumentan en las mujeres muy jóvenes lo cual se relaciona con el hecho de estar por primera vez embarazada, o que exista un desarrollo inadecuado del útero.

Estado civil:

El estado civil soltero de la gestante es una condición muchas veces relacionado al parto pretérmino⁸

Nivel socioeconómico:

El bajo nivel cultural está asociado a parto pretérmino porque la asociación que tiene con el nivel bajo económico siendo dependiente el uno del otro. ⁽²⁹⁾

Antecedentes Obstétricos

Control Prenatal:

El control prenatal tiene influencia poderosa en la evolución perinatal del producto. Las madres sin control prenatal o con control insuficiente tienen niños más gravemente prematuros que aquellos con control mínimo eficiente. ⁽⁸⁾

Numero de Paridad:

Se refiere al número de partos que una mujer ha tenido ya sea por vía vaginal o cesárea y que pesaron 500 gramos o más, o que poseen más de 20 semanas de edad gestacional. A su vez se subdivide en:

Nulípara: No tuvo ningún parto

Primípara: Solo tuvo 1 parto

Múltiparas: Mujer que ha presentado 2 o más partos

Gran Múltipara: Mujer con 5 partos a más. ⁽¹²⁾

Embarazo múltiple:

Constituye uno de los riesgos más elevados de la prematuridad. Casi la mitad de los embarazos dobles y prácticamente todos los embarazos múltiples con más de dos fetos, culminan antes de llegar a las 37 semanas, por lo cual su duración promedio es más corta cuanto el número de fetos que crecen en el útero en forma simultánea es mayor (36 semanas para los gemelares, 33 semanas para los triples y 31 semanas para los cuádruples). ⁽⁸⁾ Se debe de tener en cuenta que en el embarazo múltiple se produce una sobredistensión del útero que puede exceder su capacidad de compensación por lo cual causa parto prematuro. El estiramiento de las miofibrillas uterinas y de los puentes de

unión entre ellas, activaría los receptores de la oxitocina y la síntesis de prostaglandinas de origen amniótico, decidual y cervical. ⁽²⁵⁾

Factores patológicos

Preeclampsia:

Se debe de tener presente que las enfermedades hipertensivas del embarazo es una de las principales causas de muerte materna en el país, lo cual la convierte en un grave problema de salud. Su efecto no solo altera la salud materna, pues la elevada tasa de prematuridad y el retardo de crecimiento fetal intrauterino asociado a este desorden incrementan la mortalidad perinatal. ⁽³⁰⁾

Infección urinaria:

La infección de vías urinarias es una de las complicaciones médicas más frecuentes en el embarazo; los cambios fisiológicos asociados al embarazo predisponen al desarrollo de complicaciones que pueden afectar significativamente a la madre y al feto. Estas incluyen la Bacteriuria Asintomática, la Cistitis Aguda y la Pielonefritis Aguda. A pesar del desarrollo de nuevos antibióticos la infección de vías urinarias continúa asociándose a morbi-mortalidad elevada a nivel materno y fetal.²⁸ Diversas modificaciones anatómicas y fisiológicas parecen predisponer a esta alta frecuencia, siendo las más importantes la dilatación uretero-pélvica (hidroureteronefrosis fisiológica), producto de la inhibición del tono ureteral por acción de la progesterona y prostaglandinas, y, la obstrucción parcial del uréter por el útero grávido. Entre las modificaciones fisiológicas, la más importante es el aumento de la filtración glomerular, que determina presencia de glucosa en orina, lo que favorece la presencia de gérmenes. Este proceso influye de manera negativa en la evolución de la gestación por varios mecanismos. Está comprobado que en la infección urinaria sintomática o no, existe un aumento de la incidencia de amenaza de parto pretérmino. El paso del germen o las toxinas al compartimento fetal, o la consecuencia materna del proceso de infección, sobre todo cuando hay afectación hepática, pulmonar, cuadro séptico generalizado o shock séptico, todo ello actúa de forma negativa sobre el desarrollo del embarazo. Las bacterias que se encuentran con mayor frecuencia son: E. coli, kliebsiela, Proteus, Pseudomonas, Staphylococcus y Streptoeoccus, en este último es imprescindible descartar su presencia simultánea en la vagina. Existen múltiples factores de riesgo para adquirir estas infecciones, además de las condiciones de gravidez, entre estos se encuentran: edad del paciente, número de gesta, vida sexual activa y edad gestacional. En la vejiga de la embarazada, por efectos de la progesterona, disminuye el tono en forma progresiva, por lo cual aumenta su capacidad pudiendo alcanzar cerca de un litro al término del embarazo. Esto determina que el vaciamiento vesical sea incompleto. Las contracciones uterinas son inducidas por citoquininas y prostaglandinas que son liberadas por los microorganismos. ⁽²⁸⁾

Amenaza de Parto Pretérmino

Este factor implica el inicio de un trabajo de Parto (dolores de parto) antes de la semana 37, ya sea que lleve o no a un parto Prematuro. Si esto ocurre antes de la semana 20 estamos en presencia de aborto o amenaza de aborto; esta situación es muy diferente al parto Prematuro. ⁽⁸⁾

Anemia

Se entiende por anemia cuando los valores de hemoglobina son ≤ 11 g/Dl en la gestante durante el embarazo según la definición de la OMS. Es una de las primeras causas de discapacidad en el mundo por lo cual, uno de los problemas de salud pública más graves a nivel mundial. La prevalencia de anemia en el embarazo varía considerablemente debido a la diferencia en las condiciones socioeconómicas, según estilos de vida y las conductas de búsqueda de la salud de las diferentes culturas. La anemia suele afectar a casi la mitad de todas las embarazadas del mundo. La anemia ferropénica es la primera causa de deficiencia nutricional que afecta a todas las mujeres embarazadas. Es un hecho que las mujeres con anemia por falta de hierro tienen niños prematuros o con bajo peso al nacer con una frecuencia significativamente mayor.²³ Entre los principales factores de riesgo para desarrollar anemia por falta de hierro tenemos el bajo aporte de hierro, pérdidas sanguíneas crónicas a diferentes niveles, síndrome de mala absorción y, períodos de vida en que las necesidades de hierro son especialmente altas.

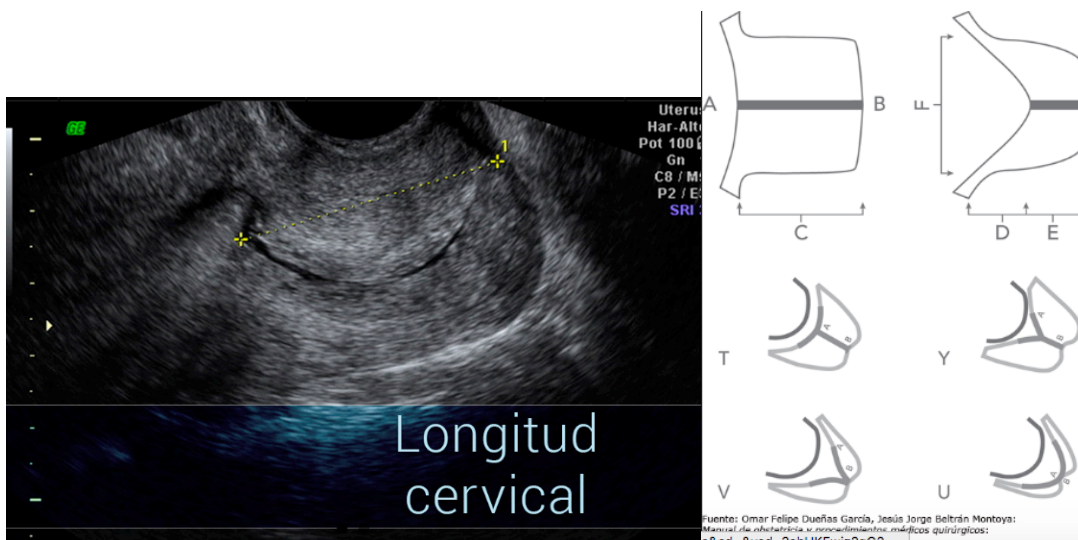
Rotura prematura de membranas

Se define como la solución de continuidad espontánea de la membrana corioamniótica antes del inicio del trabajo de parto. Fluctúa en promedio en el 10% de los embarazos, correspondiendo el 20% de los casos de gestaciones de pre término.⁽⁸⁾

Desprendimiento prematuro de placenta

La metrorragia del embarazo, por desprendimiento de placenta prematura es un factor de riesgo tan importante como el embarazo múltiple. El sangrado no asociado con desprendimiento, también se ha asociado en forma significativa al parto pretérmino. El desprendimiento prematuro de placenta (DPP) es una patología obstétrica que pertenece al grupo de las hemorragias del tercer trimestre del embarazo. El DPP se produce en un rango de 0,52 a 1,29% de los nacimientos.⁽⁸⁾

Por otra parte, los fetos Pequeños para su Edad Gestacional (PEG) tienen un riesgo elevado de muerte perinatal y morbilidad, riesgo que se reduce si son identificados a tiempo, especialmente en aquellos casos en los que no se ha detectado Preeclampsia.^(10, 17)



ANEUPLOIDIAS

Las anomalías cromosómicas son una causa importante de muerte perinatal y discapacidad en la infancia. Entre ellas, la que de forma más común es causa de discapacidad a largo plazo es el síndrome de Down.

Otras patologías que pueden ser previstas, con una elevada tasa de detección, en relación a las aneuploidias o cromosomopatías, lo cual puede lograrse combinando la historia materna con algunos marcadores ecográficos y bioquímicos (PAPP-A, fbhCG) en primer trimestre de gestación. Si bien es cierto, es reducido el número de muertes maternas por estas causas, no sucede así con los fetos, los cuales presentan altas tasas de mortalidad o morbilidad y severo deterioro de sus capacidades físicas y cognitivas.^(8, 13) Conocer en forma anticipada el riesgo de presentar alguna de estas patologías es importante para poder tomar decisiones oportunas y brindar a los padres una apropiada consejería.^(8, 5, 13, 3)

En los últimos 20 años, la ecografía ha tenido un papel fundamental en la identificación del grupo de riesgo alto de trisomía 21. La translucencia nucal (TN) aumentada entre las semanas 11 y 14 es el marcador ecográfico más efectivo para la detección de trisomía 21 y otras alteraciones cromosómicas. Durante los últimos 15 años, muchos trabajos se centraron en la metodología para la medición de la translucencia nucal y el desarrollo de algoritmos necesarios para el cálculo del riesgo individual para trisomía 21, mediante la combinación de la TN con la edad materna y otros marcadores ecográficos y bioquímicos.⁽⁸⁷⁾ En 1866, Langdon Down observó que las características comunes en pacientes con trisomía 21 eran la poca elasticidad de la piel, que daba una apariencia de ser excesiva para el cuerpo, y una cara plana con ausencia del hueso nasal. En los últimos 15 años se descubrió que este exceso de piel puede visualizarse con ecografía y se denominó translucencia nucal aumentada.

En las gestaciones con fetos con trisomía 21, la concentración de gonadotropina coriónica humana (β hCG) libre en suero materno es más alta que en fetos normales, mientras que proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) es menor (aproximadamente 2 múltiplos de la mediana [MoM] y 0,5 MoM, respectivamente). Sin embargo, en la trisomía 21, la desviación de lo normal de la PAPP-A es menor y de la β -hCG libre es

mayor a medida que la gestación avanza. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta estos cambios temporales para el cálculo del riesgo. En las trisomías 13 y 18, β -hCG libre y PAPP-A en el suero materno están disminuidas. En las anomalías de los cromosomas sexuales, β -hCG libre es normal y PAPP-A es baja. En las triploidías diándricas (de procedencia paterna), β -hCG libre se encuentra muy aumentada, mientras que PAPP-A está levemente disminuida. Las triploidías digénicas (de procedencia materna), se asocian a una marcada reducción de β -hCG libre y PAPP-A en el suero materno.

Un avance importante para el análisis bioquímico es la introducción de nuevas técnicas para la medición de β -hCG libre y PAPP-A, en forma automática, precisa y reproducible en 30 minutos después de la obtención de la muestra de sangre materna. Esto ha hecho posible realizar el cribado combinado en el primer trimestre de la gestación, con marcadores sonográficos y bioquímicos en una sola visita (one-stop clinics for early assessment of fetal risk [OSCAR]). Otra premisa importante para efectuar un programa correcto de cribado de aneuploidías es tener los resultados disponibles en el momento de efectuar la ecografía entre las semanas 11 y 13.6, con lo que así se puede asesorar completamente a la paciente.

Dentro del tamizaje para aneuploidías en el primer trimestre uno de los marcadores más indicativo es la translucencia nucal, la cual en combinación con marcadores séricos del primer trimestre se detecta más del 87% de estas, con una tasa de falsos positivos del 5%. Razón por la que el momento ideal para la detección de una aneuploidía fetal es durante el primer trimestre de gestación.

La translucencia nucal se refiere al espacio subcutáneo lleno de líquido entre la parte posterior del cuello del feto (la nuca) y la piel encima de esta. Es esencial asegurar una técnica óptima que cumpla con los siguientes criterios:

- El feto debe ser fotografiado en el plano sagital con la columna vertebral hacia abajo.
- La imagen debe ser ampliada de forma adecuada para que solo la cabeza, el cuello y toráx superior del feto ocupen el área visible
- El cuello fetal debe estar neutral, no en posición de hiperflexión o hiperextensión
- La piel de la nuca debe ser claramente diferenciada de la membrana amniótica subyacente.
- Los calipers de medición deben estar colocados en los bordes internos del espacio ecolucente y perpendiculares al eje largo del feto. ⁽²²⁾

Existe una correlación directa entre el incremento de la medición de la translucencia nucal y el riesgo para aneuploidías, malformaciones estructurales importantes y de resultados adversos en el embarazo. ⁽²³⁾

De acuerdo al ensayo FASTER, un estudio prospectivo de más de 38 000 embarazadas, donde se demuestra que una medición de translucencia nucal de 3.0 mm o más, se debe ofrecer la toma de muestra de vellosidades coriónicas por el riesgo aumentado de aneuploidía ⁽²⁴⁾

Los marcadores séricos del primer trimestre son en gran medida independientes de la translucencia nucal, lo cual ha resultado en el desarrollo de un protocolo de detección sérica y sonográfica combinada que podría ser más efectivo para el tamizaje que cualquier componente solo. Donde se demostró en el Ensayo FASTER que el uso de la detección

sonográfica y sérica combinada en el primer trimestre tiene un desempeño similar e inclusive mejor al cuádruple marcador (87 vs 81% respectivamente) en relación a la detección de síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos de 5%.⁽²⁵⁾

En relación a la toma de imágenes adecuadas de los huesos nasales fetales, se debe prestar atención a la técnica correcta para asegurar la presencia de este. Se deben visualizar en el plano medio sagital con un perfil fetal perfecto, con la columna vertebral fetal hacia abajo, con una leve flexión del cuello. Las dos líneas ecogénicas en el perfil nasal fetal deben ser visualizadas; la línea ecogénica superficial es la piel nasal y la línea ecogénica más profunda representa el hueso nasal. Existe un estudio sobre sonografía de huesos nasales en el primer trimestre, el cual es uno de los más grandes publicados hasta la fecha, en donde se evaluaron 7116 pacientes de la población general y no se confirma el papel útil de esta forma de tamizaje. Donde la ausencia de hueso nasal se observó en el 17% de los casos dentro de la población en general y en el 48% de los casos dentro de la población de alto riesgo.⁽²⁶⁾

La valoración sonográfica Doppler del flujo sanguíneo del ductos venoso en el primer trimestre ha sido descrita como una prueba adjunta para detección de aneuploidía fetal. Se considera que es normal cuando el flujo es pulsátil y trifásico, mientras si el flujo es inverso en el momento de la contracción auricular ha sido asociado con aneuploidía y malformaciones cardíacas fetales. Por lo tanto es útil para modificar el riesgo final de aneuploidía.⁽²⁷⁾

JUSTIFICACIÓN

Realizar una detección precoz del riesgo para disminuir las muertes maternas y perinatal por pre-eclampsia, detectar tempranamente anomalías cromosómicas y mejorar la predicción del parto pretérmino basado en una la creación de rangos para los siguientes parámetros: medición de la Traslucencia Nucal, Índice de pulsatilidad de las Arterias Uterinas, longitud del Canal Cervical y presión arterial media materna. Así como un registro de los Múltiplos de Mediana (MoMs) marcadores bioquímicos (PAPP-A, fbhCG, PIGF).

OBJETIVOS

Establecer el tamizaje del primer trimestre (11-13.6sdg) a través de biomarcadores en suero materno y calcular riesgos para aneuploidias y sus resultados adversos.

Objetivos específicos:

Análisis de Traslucencia Nucal, la concentración y Múltiplos de Mediana de los marcadores bioquímicos (PAPP-A, fbhCG) para la detección de aneuploidias

Análisis del Índice de pulsatilidad de las Arterias Uterinas, presión arterial media materna y la concentración con sus Múltiplos de Mediana del PIGF para predicción de pre-eclampsia.

Análisis de la longitud del canal cervical, la concentración y Múltiplos de Mediana de los marcadores bioquímicos (PAPP-A, fbhCG) para la detección de parto pretermino

HIPÓTESIS

Con la aplicación del tamizaje de marcadores bioquímicos en el primer trimestre, podrá detectarse oportunamente, fetos con aneuploidias y efectos adversos del embarazo. Lo que permitiría su manejo temprano y la disminución de la morbilidad y mortalidad materna-perinatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes embarazadas que acuden al servicio de Medicina Materno Fetal en la unidad de Ginecología y Obstetrica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se les ofrece evaluación del primer trimestre (semanas 11-13⁺⁶). Después de obtener un consentimiento informado completo, las participantes serán evaluadas. En este momento, la paciente se someterá a una ecografía obstétrica estándar, que incluye la estimación de la edad gestacional (CRL) y la revisión anatómica fetal, así como la Historia Materna.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Agos
Ajuste del anteproyecto, elaborar instrumentos para la recolección de información, elaborar marco teórico	X	X	X									
Ultrasonidos 11-13.6		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Toma de Muestras sanguínea para marcadores bioquímicos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Centrifugar y almacenar a -70 grados en laboratorio de farmacología clínica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Procesar marcadores bioquímicos al contar con el total de muestras, en el laboratorio de farmacología clínica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”											X	
Descripción de resultados												X
Análisis de resultados												X
Informe final												X

Material:

1. Publicaciones y libros de obstetricia relacionados con el tema.
2. Instalaciones del servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
3. Pacientes del servicio de Medicina Materno Fetal de la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
4. Equipos de ultrasonidos de altas definición del área de Medicina Materno Fetal del servicio de Ginecología y Obstetrica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
5. Reactivos para marcadores bioquímicos Delfia de PerkinElmer (PAPP-A, FβhCG, PIGF).
 - a. Delfia ®PAPP-A kit. Este kit sirve para la determinación cuantitativa de la proteína humana A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en el suero materno. La PAPP-A es una glicoproteína que se excreta de los tejidos trofoblásticos de la placenta como un complejo heterotetramérico de dos subunidades PAPP-A unidas por puentes disulfuro a dos moléculas de proMBP (la proforma de la proteína básica eosinofílica mayor). Tanto la PAPP-A como la proMBP están glucosiladas, de forma que el 17.4% del peso del complejo corresponde a carbohidratos. Los genes que codifican para la PAPP-A y la proMBP se encuentran en los cromosomas 9 y 11, respectivamente. La PAPP-A se encuentra, en su totalidad, formando un complejo con la proMBP en el suero materno. Por otra parte, la concentración de proMBP supera en 4 - 10 veces la concentración de PAPP-A. Por tanto, los ensayos desarrollados para la determinación de PAPP-A deben ser sumamente específicos para esta proteína; en caso contrario, se corre el riesgo de sobrevalorar la concentración. En embarazos no afectados, el nivel de PAPP-A en el suero materno aumenta rápidamente a lo largo del primer trimestre del embarazo, mientras que este aumento se vuelve más lento en el segundo trimestre. Por término medio en embarazos afectados por el síndrome de Down los niveles séricos de PAPP-A descienden.
 - b. Delfia ® fβhCG kit. La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glicoproteína que consta de dos subunidades, α y β, que pueden estar unidas entre sí por un enlace no covalente, formando hCG intacta, o encontrarse como subunidades libres en el suero. La hCG aparece en el suero unos 6 - 8 días después de la concepción, alcanzando su nivel máximo 50 - 80 días después del último periodo menstrual (1). La subunidad β de la gonadotropina coriónica humana contiene el código de un conjunto de siete genes de los que sólo dos se transcriben y manifiestan en la placenta. Se ha descubierto que, cuando el feto está afectado por el síndrome de Down, el nivel de la subunidad β libre de la hCG aumenta significativamente en el suero materno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo. La medida de la subunidad β libre de la hCG en el suero materno, sirve como ayuda para el diagnóstico del síndrome de Down en el feto.

c. Delfia ® PIFG kit. El factor de crecimiento placentario (PIGF) se aisló por primera vez en la placenta humana en 1991. El PIGF es un factor angiogénico que pertenece a la familia proteica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Para ejercer su actividad, el PIGF se une al receptor 1 del VEGF (VEGFR1), también denominado tirosina quinasa 1 similar a *fms* (Flt1). En la circulación, el PIGF se une principalmente a la forma soluble de la Flt1 (sFlt1). Aunque el PIGF está presente principalmente en los trofoblastos placentarios, también se encuentra en el corazón, los pulmones, la glándula del tiroides y el tejido adiposo. El PIGF desempeña un papel fundamental durante el embarazo, así como en procesos patológicos como la isquemia, la cicatrización de heridas y la progresión tumoral. A pesar de que la etiología de esta enfermedad no se ha determinado con claridad, sí se sabe que un elemento que contribuye al desarrollo de este trastorno es la disfunción endotelial causada por un desequilibrio entre los factores angiogénicos (por ejemplo, el PIGF) y los factores antiangiogénicos (por ejemplo, la sFlt1) que libera la placenta. En un embarazo normal y sin complicaciones, los niveles de PIGF libre o sin unir aumentan durante el primer y segundo trimestres de gestación y, después, descienden. En el caso de las mujeres que desarrollan PE en estadios tardíos del embarazo, parece que los niveles de PIGF durante el primer y segundo trimestres de gestación son inferiores. Asimismo, se ha observado que en los casos graves de PE los niveles de PIGF en las semanas 10–13 de gestación son inferiores a los de los casos leves. Además, es posible mejorar la eficacia predictiva ajustando el nivel de PIGF medido a la historia clínica y las características maternas.

6. Hoja de recolección de datos.
7. Historia clínica de cada una de las pacientes en estudio.
8. Equipo de oficina
9. Manejo del desecho de residuos de las pruebas de laboratorio

Los desechos debidamente clasificados se colocan en recipientes específicos para cada tipo, de color y rotulación adecuada, los cuales están localizados en el área de consulta externa de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, identificados para desechos generales, infecciosos y punzocortantes, realizando de esta manera almacenamiento primario.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte prospectivo longitudinal analítico.

Población en estudio y tamaño de la muestra

El grupo de estudio lo constituirán pacientes que acudan a consulta de primera vez entre las semanas 11 y 13.6 de gestación al servicio de Medicina Materno Fetal de la unidad de Ginecología y Obstetrica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

La muestra se calculo en relación a los nacidos vivos durante un año, los cuales fueron 3472 nacidos vivos, por lo que la muestra de población se calculo utilizando un índice de confianza de 95%, con un margen de error de 5% y una probabilidad de ocurrencia de 50%.

$$n = \frac{(Z^2)(p)(q)N}{(N)(E^2) + (Z^2)(p)(q)} \quad \begin{array}{l} Z = 1.96 \\ p = 0.5 \end{array} \quad \begin{array}{l} q = 0.5 \\ N = 3472 \end{array} \quad E = 0.05$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.5) (0.5) 3472}{(3472) (0.05)^2 + (1.96)^2 (0.5)(0.5)} = \frac{3334.5088}{9.6404} = 345.8$$

n= 346 pacientes

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

Pacientes con embarazo de 11 a 13.6 semanas, por FUM y por USG

Paciente con feto único vivo

Pacientes que acudan a control prenatal por primera vez en el Hospital General de México” Dr. Eduardo Liceaga.”

Exclusión

Embarazos menores de 11sdg y mayores de 14 semanas de gestación

Embarazo múltiple

Pacientes que no acudan a sus citas de manera regular

Pacientes con ingesta de medicamentos previo al embarazo (antihipertensivos, antitiroideos, insulina, diuréticos)

Eliminación

Pacientes que desarrollen algún padecimiento durante el embarazo

Pacientes que decidan por modo propio abandonar el estudio

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
PREECLAMPSIA (P)	Elevación de cifras tensionales (>140/90) con la presencia de proteinuria después de la semana 20 de gestación.	Riesgo individual de cada paciente para preeclampsia en embarazo actual.	Cualitativa nominal.	1
INDICE DE PULSATILIDAD DE ARTERIAS UTERINAS (IP)	Parámetro de flujo sanguíneo de la arteria uterina. Es la diferencia entre el pico sistólico y las velocidades diastólicas mínimas, dividida por el flujo medio por el ciclo cardiaco.	IP de las arterias uterinas mediante Doppler, durante la ecografía 11-13.6	Cuantitativa continua	cm/seg
INDICE DE MASA CORPORAL	Es un indicador de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos, por el cuadrado de su talla en metros (OMS, 2014)	IMC de la paciente embarazada durante la primera consulta prenatal.	Cuantitativa continua	Kilogramo /m ²
MORBILIDAD MATERNA	Condición de enfermar desde el inicio del embarazo hasta el final del puerperio.	Enfermedad materna que se presentó durante el embarazo.	Cualitativa Nominal	SI/NO
MORTALIDAD MATERNA	Muerte sucedida durante el embarazo, parto, puerperio y hasta un año después de la resolución.	Por medio de las fichas clínicas, se registrara los datos de las pacientes que hayan fallecido durante el embarazo, parto o puerperio con antecedente de cesárea.	Cualitativa nominal.	SI/NO
TRANSLUCENCIA NUCAL	Apariencia ecográfica del acumulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre de embarazo, independientemente de la presencia de septos o de si está limitado al cuello.	Medida indicada mediante ecografía 11-13-6.	Cuantitativa Continua	mm
HUESO NASAL	Estructura fetal que puede visualizarse por ecografía a las 11-13.6 semanas. El hueso nasal está ausente en el 60–70% de los fetos con trisomía 21, en 50% con trisomía 18, y 30% de los fetos con trisomía 13. En fetos cromosómicamente normales, la incidencia de ausencia del hueso nasal es menor al 1%	Visualización mediante ecografía 11-13-6.	Cualitativa nominal	Presente/ ausente
LONGITUD CERVICAL	Medida entre la distancia lineal de la zona triangular ecodensa del orificio cervical externo y la zona en forma de V del orificio cervical interno.	Medición obtenida mediante ecografía endovaginal en la semana 11-13.6.	Cuantitativa Continua	mm
PAPP-A	Glicoproteína que se excreta de los tejidos trofoblásticos de la placenta como un complejo heterotetramérico de dos subunidades. En embarazos no afectados, el nivel de PAPP-A en el	Medición obtenida mediante toma de muestra de 5ml y proceso con Reactivos y equipo Delfia	Cuantitativa Continua	UI/l

	<p>suero materno aumenta rápidamente a lo largo del primer trimestre del embarazo, mientras que este aumento se vuelve más lento en el segundo trimestre. Por término medio en embarazos afectados por el síndrome de Down y/o insuficiencia placentaria los niveles séricos de PAPP-A descienden.</p>			
fbhCG	<p>La subunidad β de la gonadotropina coriónica humana contiene el código de un conjunto de siete genes de los que sólo dos se transcriben y manifiestan en la placenta. Se ha descubierto que, cuando el feto está afectado por el síndrome de Down, el nivel de la subunidad β libre de la hCG aumenta significativamente en el suero materno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo. La medida de la subunidad β libre de la hCG en el suero materno, sirve como ayuda para el diagnóstico del síndrome de Down en el feto.</p>	<p>Medición obtenida mediante toma de muestra de 5ml y proceso con Reactivos y equipo Delfia</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>UI/l</p>
PIGF	<p>El PIGF es un factor angiogénico que pertenece a la familia proteica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Para ejercer su actividad, el PIGF se une al receptor 1 del VEGF (VEGFR1), también denominado tirosina quinasa 1 similar a fms (Flt1). En un embarazo normal y sin complicaciones, los niveles de PIGF libre o sin unir aumentan durante el primer y segundo trimestres de gestación y, después, descienden. En el caso de las mujeres que desarrollan PE en estadios tardíos del embarazo, parece que los niveles de PIGF durante el primer y segundo trimestres de gestación son inferiores. Asimismo, se ha observado que en los casos graves de PE los niveles de PIGF en las semanas 10–13 de gestación son inferiores a los de los casos leves.</p>	<p>Medición obtenida mediante toma de muestra de 5ml y proceso con Reactivos y equipo Delfia</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Pg/ml</p>

VARIABLES DEPENDIENTES	VARIABLE INDEPENDIENTE
LONGITUD CERVICAL	RIESGO PARA ANEUPLOIDIAS, PREECLAMPSIA Y PARTO PRETÉRMINO.
HUESO NASAL	
TRANSLUCENCIA NUCAL	
IP DE ARTERIAS UTERINAS	
MARCADORES BIOQUIMICOS(PAPP-A, fbhCG, PLGF)	

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

SU EVALUACION

- Medición de Translucencia Nucal
- Presencia o ausencia del Hueso Nasal
- La ecografía Doppler incluirá la medición del índice de pulsatilidad de ambas arterias uterinas
- La medición de la Longitud del Canal Cervical
- Identificación de factores de riesgo en la historia clínica materna para preeclampsia, aneuploidías y parto pretérmino.
- Toma de Tensión arterial en ambos brazos con equipo automatizado
- Una muestra de suero materno 5cc se obtiene a través de la extracción de sangre. Los niveles séricos maternos de PAPP-A, FβhCG, PLGF se analizarán con los reactivos Delfia de PerkinElmer.
- Se realizó el estudio de los marcadores bioquímicos (PAPP-A, fbhCG, PLGF) a 346 pacientes embarazadas, a fin de calcular los MoMs (Múltiplos de la mediana) en población mestiza mexicana.

IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO

Aspectos éticos y de bioseguridad

No hay riesgos maternos ni fetales secundarios al estudio; los beneficios a obtener tienen aplicación de carácter preventivo para preeclampsia.

Los riesgos asociados con la extracción de sangre son leves, pero se deben considerar:

- sangrado excesivo
- lipotimia, vértigo o mareo
- hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)
- infección (un riesgo leve)

Precauciones para el manejo y transporte y desecho de componente sanguíneo

- las muestras estarán etiquetadas de manera correcta, con número de expediente y nombre completo de la paciente, así como la fecha de toma de muestra sanguínea
- El transporte de las muestras se realizará de manera interna, del consultorio de Medicina Materno Fetal al laboratorio de Farmacovigilancia dentro del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en recipiente hermético y a prueba de fugas de líquidos, los cuales se colocarán en gradillas en posición vertical.
- El transporte eficiente de las muestras de diagnóstico estará coordinado de manera eficiente entre el servicio de Medicina Materno Fetal y la unidad de Farmacovigilancia.

ANEXOS:

- A. Medición de Índice de marcadores ecográficos
- B. Medición de la Presión Arterial de la embarazada (PAM)
- C. Cuestionario de Estudio (CE)
- D. Información personal de salud y obstétrica a ser colectada luego del alumbramiento

A.1 Medición de la Traslucencia Nucal: Para medir la translucencia nucal es necesario utilizar un ecógrafo de alta resolución con función de video-loop y calipers o medidores que permitan medir décimas de milímetro. La longitud cráneo cauda del feto debe ser de 45-84mm, correspondiente a 11-13.6 semanas de gestación. La translucencia nucal fetal puede medirse con éxito mediante ecografía transabdominal en alrededor del 95% de los casos; en el resto, es necesario recurrir a la ecografía transvaginal. Los resultados utilizando una u otra vía son similares. El Feto debe encontrarse en posición neutra y realizar un corte sagital medio; únicamente la cabeza fetal y el tórax superior deben estar incluidos en la imagen para la medida de la translucencia nucal. La magnificación debe ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los calipers produzca un cambio de 0,1 mm. A la hora de magnificar la imagen, antes o después de congelarla, es importante reducir la ganancia. Esto evita el error de colocar los calipers en el borde difuminado de la línea, lo que causaría una subestimación de la medida de la translucencia nucal. Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical. Los calipers deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la translucencia nucal, la cruz del caliper debe ser difícilmente visible a medida que surge del borde de la línea y no debe verse en el fluido nucal. Durante la exploración debe tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

A.2 Evaluación de la presencia o ausencia del Hueso Nasal: La gestación debe ser de 11-13.6 semanas y la longitud cráneo-cauda debe ser de 45-84mm. La imagen debe aumentarse de tal modo que sólo se incluyan en la pantalla la cabeza y la parte superior del tórax. Se debe obtener un plano sagital medio del perfil fetal manteniendo el transductor ecográfico paralelo a la dirección de la nariz. En la imagen de la nariz deben aparecer tres líneas distintas, la línea superior representa la piel y la inferior que es más gruesa y ecogénica que la piel, representa el hueso nasal; una tercer línea casi en continuidad con la piel, pero en un nivel más alto, representa la punta de la nariz. En las semanas 11-13.6 el perfil fetal puede ser examinado con éxito en más del 95% de los casos.

A.3 Medición de Índice de Pulsatilidad de la Arteria Uterina por Doppler (PI): se realiza mediante ecografía transabdominal y Doppler pulsado con los siguientes pasos: Se obtiene un corte sagital del útero. El canal cervical y orificio cervical interno se identifican para confirmar la colocación correcta del transductor. El transductor de ultrasonidos es entonces suavemente inclinado de lado a lado y el mapeo de flujo en color se utiliza para identificar cada arteria uterina siguiente a lo largo del lado del cervix/útero en el nivel del orificio interno. El Doppler de onda pulsada se coloca entonces sobre la arteria uterina con la puerta de muestreo ajustado a 2 mm con el fin de cubrir el recipiente en su totalidad. Se toma el máximo cuidado para garantizar que el ángulo de insonación es inferior a 30

grados. Después se obtienen tres formas de onda similares consecutivos, el PI de la arteria uterina se mide tanto en las arterias uterinas izquierda y derecha. El promedio de las dos mejores mediciones se utiliza para la determinación del riesgo. Todos los estudios de ultrasonido y Doppler se llevan a cabo por los ecografistas que hayan recibido el certificado de competencia en la 11-13 semana gestación/Doppler por la Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com). Los resultados de los estudios Doppler no están disponibles para los participantes del estudio o sus médicos con el fin de no influir en la gestión de los embarazos.

A.4 Medición de la longitud del Canal Cervical: Se realiza mediante ecografía transvaginal. Primero se introduce la sonda colocándola en el plano sagital a lo largo del eje longitudinal de la pelvis en el fómrix anterior vaginal. La sonda debe ser de alta frecuencia 5 MHz. Es preciso que la manipulación del transductor sea cuidadosa y se obtendrá una imagen más clara si el transductor se coloca a una distancia de 1-2cm del labio anterior cervical o si lo roza ligeramente. Si la inserción del transductor es demasiado superficial se obtendrá una imagen borrosa de las estructuras más profundas y del labio cervical posterior y si el transductor se introduce demasiado hacia el fómrix posterior sólo se identificará intestino. Es necesario que la vejiga urinaria se encuentre prácticamente vacía con la finalidad de evitar imágenes aparentemente elongadas. Se debe visualizar completamente el canal cervical con un corte longitudinal correcto observando orificio cervical externo e interno, efectuando una mínima presión del transductor con el mayor ángulo posible. Y con magnificación de la imagen hasta que el cérvix ocupe un 75% de la pantalla.

B. Medición de la Presión Arterial de la embarazada (PAM): se mide usando un dispositivo automatizado (3BTO-A2, Microlife, Taipei Taiwan), que se calibra a intervalos regulares durante el estudio y en el inicio de la evaluación de cada paciente. El paciente está sentado con sus brazos a la altura del corazón y, o bien una pequeña (<22cm), normal (22-32cm) o grande (33-42cm) manguito para adultos se utilizan en función de mediados de la circunferencia del brazo. Después de descansar durante 5 minutos, se mide la PA en ambos brazos al mismo tiempo y se repite aproximadamente un minuto más tarde. La presión arterial media (MAP) de cada brazo y se calcula una media de los cuatro se utiliza para la evaluación del riesgo.

C. Cuestionario de Estudio: incluirá preguntas relacionadas con la siguiente información:

- Edad materna/Fecha de nacimiento, origen racial (caucásico, afroamericano, indio, asiático, mezclado, otros)
- Gravidez y paridad
- Consumo de cigarrillos (si/no, cuántos por día en caso afirmativo)
- Método de la concepción (espontánea, fertilización in vitro, uso de drogas de la ovulación, donación de óvulos),

- Historial médico (crónica hipertensión, hipo o hipertiroidismo, diabetes mellitus, síndrome anti-fosfolipídico, trombofilia, inmunodeficiencia humana (VIH), otros problemas médicos significativos)
- Medicamentos (antihipertensivos, antidepresivos, antiepilépticos, medicamentos anti-inflamatorios, a la aspirina, beta-miméticos, insulina, antidiabéticos orales, esteroides, medicamentos para la tiroides)
- Antecedentes obstétricos: embarazos anteriores y sus resultados, incluyendo la edad gestacional al momento del parto, peso al nacer, y la presencia de diabetes gestacional, la hipertensión, la preeclampsia
- Historia familiar de aneuploidias, preeclampsia y parto pretermino (madre y hermanas), primipaternidad.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

C.1 Hoja de recolección de datos.

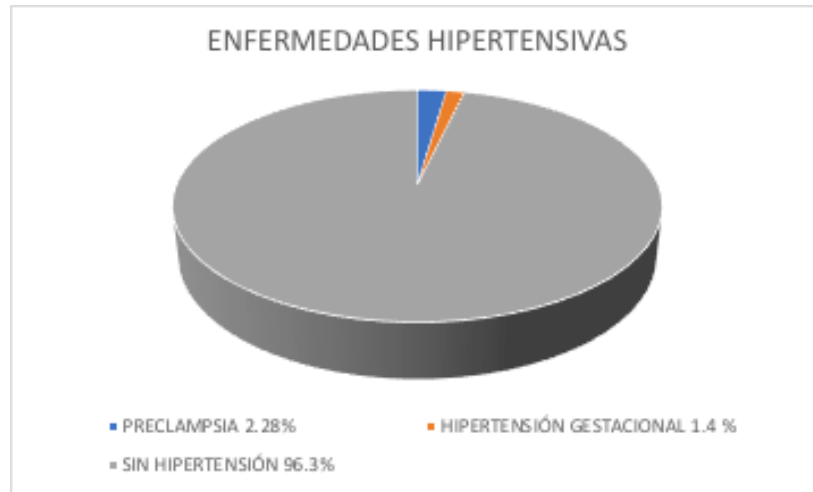
Nombre: _____ ECU _____
 Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____
 Fecha última menstruación: _____ Edad gestacional por FUM: _____
 Gestas: _____ Para _____ Aborto _____ Cesárea _____

ANTECEDENTES	
Preeclampsia previa	
Peso de hijos previos	
Antecedente de hijos con malformaciones	
Edad gestacional de nacimiento de hijos previos	
Tabaquismo	
Hipertensión	
Diabetes	
Familiar con preeclampsia	
EMBARAZO ACTUAL	
Método de concepción	
Medicamentos	

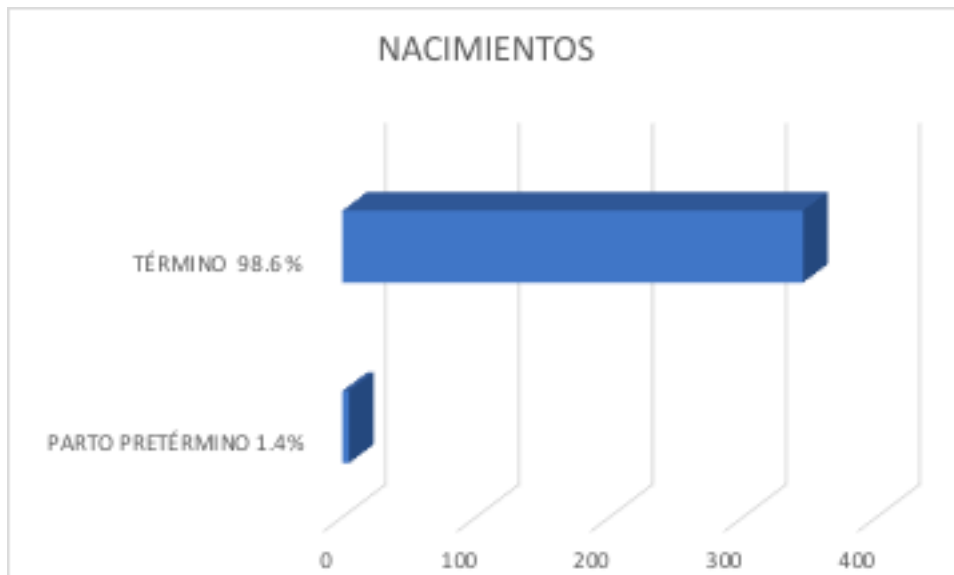
MARCADORES BIOFISICOS			
Peso			
Talla			
IMC			
Tensión arterial sistólica	Der.	Izq.	
Tensión arterial diastólica	Der.	Izq.	
Tensión arterial media			
ULTRASONIDO			
Longitud cráneo cauda			
Translucencia nugal			
Hueso Nasal			
Ductus Venoso			
Arterias uterinas	IP der.	IP izq.	IP medio
Longitud cervical			

MARCADORES BIOQUIMICOS		
PAPP-A		
fB-HGC		
PIGF		

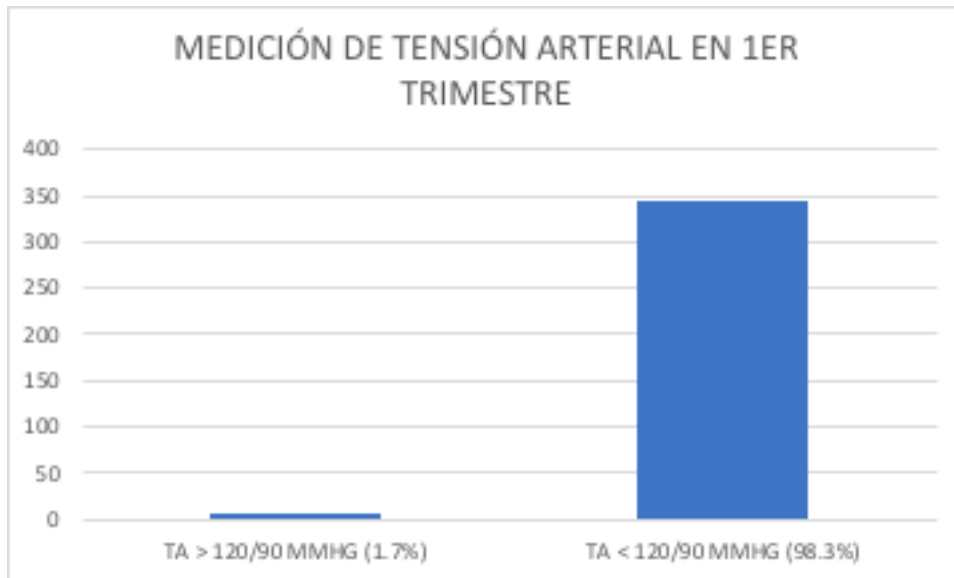
RESULTADOS



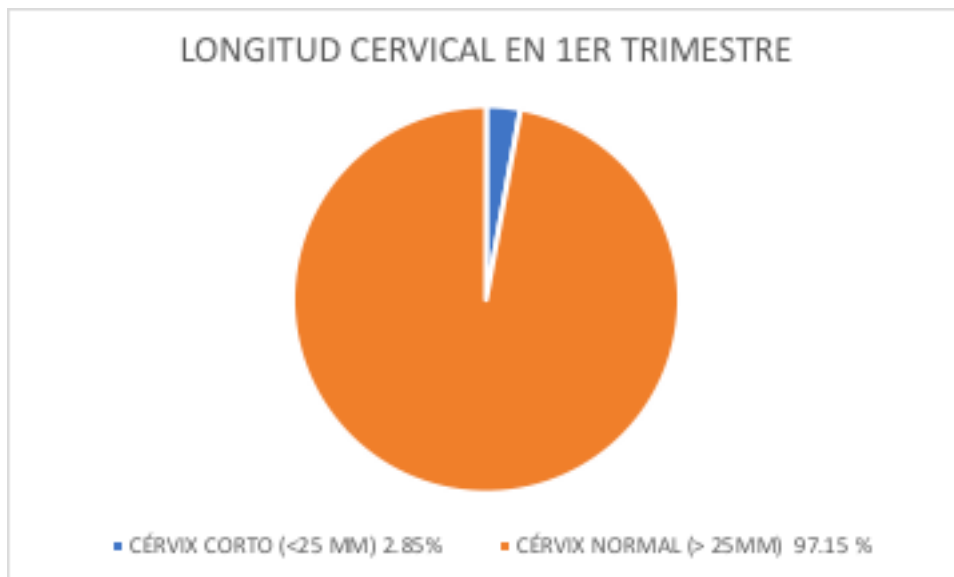
Durante el protocolo de investigación con las 350 pacientes incluidas, se encontró con un total de 8 pacientes que desarrollaron preclampsia durante su gestación lo cual corresponde a 2.28%, la cual corresponde a la basada en la literatura. Un total de 5 pacientes desarrollaron hipertensión gestacional, lo cual es un 1.4%. El resto no presentó hipertensión durante el embarazo.



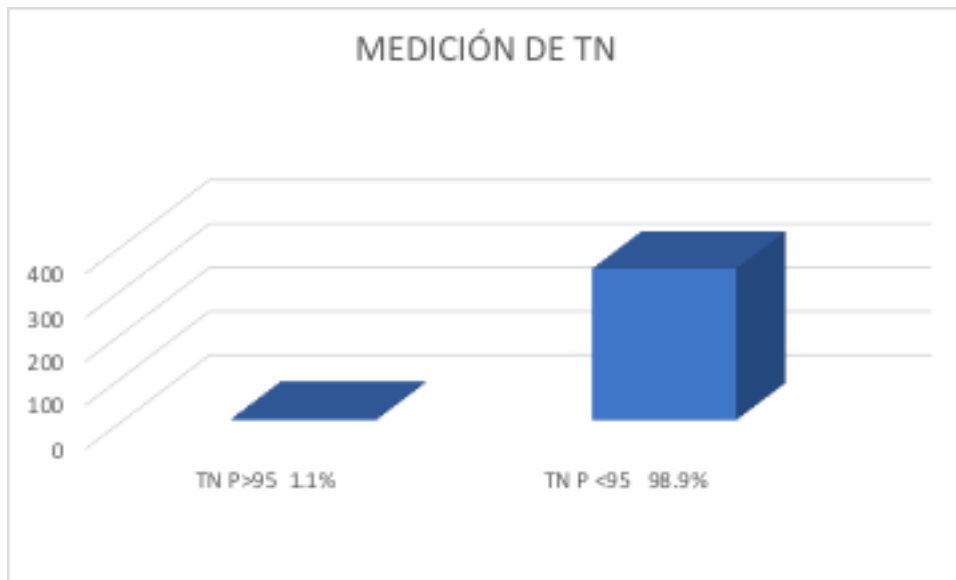
Dentro de los nacimientos de las pacientes incluidas, se presentaron con nacimientos pretérminos en un total de 5 pacientes, correspondiendo a un 1.4%.



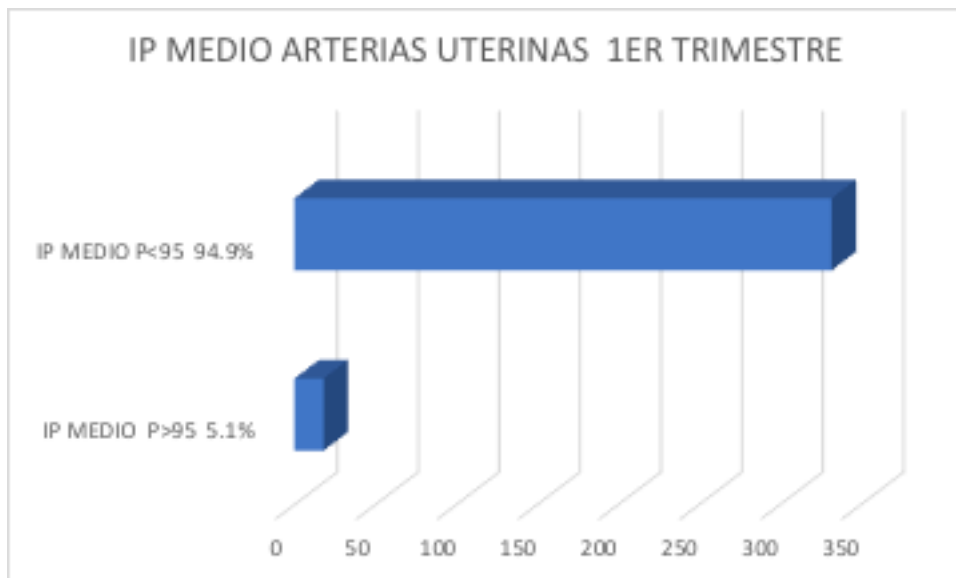
Dentro de la toma de tensión arterial que se realizó el mismo día de la realización de la historia clínica y ultrasonido 11-13.6sdg, resultando un 1.7%, el resto con cifras tensionales dentro de parámetros normales.



Durante la medición de longitud cervical en el primer trimestre, encontramos en nuestras pacientes con un total de 10 pacientes que contaban con cérvix corto, correspondiendo a un 2.85% de las pacientes incluidas.



La translucencia nuchal realizada durante el ultrasonido 11-13.6sdg, se encontro 4 pacientes, correspondiendo al 1.1% de nuestras pacientes incluidas.



El tamizaje de índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas del primer trimestre dando como resultado un 5.1 % de la población incluida.

DISCUSIÓN

En relación al parto pretérmino se sabe que cada año nacen a nivel mundial alrededor de 15 millones de niños prematuros y la gran mayoría de ellos nacen en países pobres, por lo que la presentación del parto pretérmino continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes en la obstetricia, a pesar de los grandes avances de la medicina, por lo cual se necesita mayor investigación en la relación de los factores de riesgo para la presentación de Parto Pretérmino. En nuestro estudio se observa que el tener menos de 20 años y más de 34 años se relaciona significativamente con el parto pretérmino lo que explicaría que el embarazo en la adolescencia es de alto riesgo al contar principalmente con la inmadurez de las estructuras pélvicas y del sistema reproductor en general. En el caso de las pacientes añosa, la edad influye en las estructuras anatómicas vasculares como mayor riesgo de aterosclerosis, un probable inicio de la disminución hormonal y otros factores propios de la edad. Asimismo, el tener un control prenatal inadecuado es estadísticamente significativo además de ser un factor de riesgo para presentar parto pretérmino. El control prenatal influye en el reconocimiento oportuno de signos de alarma de varias morbilidades que se presentan durante el embarazo y afectan la morbilidad materna y perinatal lo cual nos ayudaría a prevenir la presencia de parto pretérmino con el debido seguimiento de las patologías encontradas. En cuestión de paridad el ser multípara en nuestro estudio tiene significancia como un factor de riesgo para presentar parto pretérmino lo cual concuerda literatura. La preeclampsia es un factor de riesgo para parto pretérmino muy importante por toda la fisiopatología de esta donde se involucra en la dificultad de la placenta, en el transporte de oxígeno al feto, llevando esta entidad a la disminución aguda y crónica de oxígeno al feto produciendo posteriormente el parto pretérmino. La rotura prematura de membranas comparten ciertos eventos fisiopatológicos, como estar relacionado con procesos infecciosos (vaginales y urinarios) que aumentan la síntesis de prostaglandinas y enzimas proteolíticas las cuales inducen cambios cervicales e inicio de contracciones uterinas que incrementan la tensión en las membranas ovulares que han sufrido cambios en la matriz de colágeno por la acción de elastasas y enzimas proteolíticas producidas por los agentes bacterianos, todo esto como factor de riesgo para parto pretérmino.

En relación aneuploidias la PAPP-A en los embarazos afectados por el síndrome de Down y/o insuficiencia placentaria los niveles séricos se encuentran disminuidos, y la subunidad β libre de la hCG cuando el feto está afectado por el síndrome de Down, el su nivel aumenta significativamente en el suero materno durante el primer trimestre del embarazo, lo cual corresponde con la literatura revisada.

CONCLUSIONES

La combinación de marcadores bioquímicos, para la predicción de PE fueron utilizados, concluyendo que el PIGF del primer trimestre de gestación con un punto de corte $\leq 37,6$ pg/ml como el principal marcador bioquímico, el índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas, en la población cribada en asociación con los factores de riesgo, pudiendo predecir el 87,5% de las gestantes que desarrollarían PE con una TFP del 5,2%.

Por lo tanto el análisis en un futuro se deben centrar en la inclusión de un mayor número de gestantes para así aumentar la potencia estadística de los resultados y en el establecimiento de los valores de referencia de los marcadores que han resultado ser útiles como predictores de PE para nuestra población de estudio, permitiendo con ello el cálculo de los MoM para cada semana de gestación.

En relación al parto pretérmino de manera general se comprueba la hipótesis alternativa, de que existen múltiples factores de riesgo asociados a este, en la población en estudio, de los cuales muchos son de carácter prevenibles o modificables. Entre los factores sociodemográficos se observa que las edades extremas de la vida es un factor de riesgo para presentar parto pretérmino. Dentro de los antecedentes obstétricos observamos que el tener un control prenatal inadecuado y el ser multigesta es un factor de riesgo para presentar parto pretérmino. Así como al incluir a las patologías que se presentan durante el embarazo como principales factores de riesgo para el parto pretermino son principalmente la ruptura prematura de membranas, preeclampsia e infección del tracto urinario.

En relación dentro del tamizaje para aneuploidías en el primer trimestre uno de los marcadores más indicativo es la translucencia nucal, la cual en combinación con marcadores séricos del primer trimestre (PAPP-A, fbhCG) se detecta más del 87% de estas, con una tasa de falsos positivos del 5%.

Como conclusión final es necesario realizar cuidado prenatal en la que se combine la historia materna con los datos de diferentes marcadores biofísicos y bioquímicos a fin de ser capaces de definir el riesgo específico de cada paciente durante las semanas 11 a 13.6. Y así conocer de forma anticipada el riesgo de presentar alguna de estas patologías con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad materno perinatal.

REFERENCIAS

1. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Wright D, Nicolides KH: Prediction of preeclampsia from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *PrenatDiagn* 2011; 31:66-74.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice bulletin: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: Number 33, January 2002. *ObstetGynecol* 2002; 99: 159-167.
3. Bredaki F, Poon L, Birdir C, Escalante D and Nicolaides K. First trimester screening for neural tube defects using alpha-fetoprotein. *Fetal DiagnTher* 2012; 31:109-114.
4. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère: Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction with aspirin started in early pregnancy. A Meta-Analysis. *Obstet&Gynecol* 2010; 116(2-1):402-414.
5. Chitty L and Lau T. First trimester screening – new directions for antenatal care?. *PrenatDiagn* 2011; 31:1-2
6. CONEVAL (Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social). Evaluación Estratégica sobre Mortalidad Materna en México 2010: Características sociodemográficas que obstaculizan a las mujeres embarazadas su acceso efectivo a instituciones de salud. México, DF: CONEVAL, 2012; 45-69.
7. Costa F, Panagodage S, Brennecke S and Murthi P. Low-dose aspirin improves trophoblastic function in early-onset pre-eclampsia. *AJOG* 2014: Poster Session II, S145 (274).
8. Cuckle H and Arbuzova S. Multimarker maternal serum screening for chromosomal abnormalities.
9. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon L and Nicolaides K. First-Trimester Screening for Spontaneous Preterm Delivery with Maternal Characteristics and Cervical Length. *Fetal DiagnTher* 2012; 31:154-161.
10. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D and Nicolaides K. Prediction of Small-for-Gestation Neonates from Biophysical and Biochemical Markers at 11–13 Weeks. *Fetal DiagnTher* 2010; 1-7
11. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFayden IR, van Assche A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblastic invasion in normal and severe pre-eclampsia pregnancies. *Br J ObstetGynaecol* 1994; 101: 66-674
12. Nicolaides K. Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal DiagnTher* 2011; 29:183-196
13. Nicolaides K. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *PrenatDiagn* 2011; 31:7-15
14. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicoladies KH: Uterine Artery Doppler at 11-13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound ObstetGynecol* 2007; 30: 742-749.
15. Poon LC, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH: Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2010; 30: 216-223.
16. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Aklekar R, Nicolaides KH: First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53:812-818.
17. Poon L, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J and Nicolaides K. Combined Screening for

- Preeclampsia and Small for Gestational Age at 11–13 Weeks. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33:16-27
18. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Villas P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:491-499.
 19. Guía de Práctica Clínica. Detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo. Catálogo maestro de GPC IMSS 058-08. CENETEC. 2010 1-57.
 20. Búsqueda y reclasificación de muertes maternas en México informe 2013. www.sinais.salud.gob.mx/descargas/pdf/BIRMM_informe2013.pdf
 21. Sarka Losonkova. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early versus late. Onset disease. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 27 (2013). 884-887.
 22. Abuhamad A. technical aspects of nuchal translucency measurement. *Semin Perinatol*. 2005; 29:376-379
 23. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn*. 2002; 22:308-315
 24. Comstock CH, Malone FD, Ball Rh, et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:843-847
 25. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. A comparison of first trimester screening, second trimester screening, and the combination of both for evaluation of risk for down syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2005b; 353: 2001-2011
 26. Malone FD, Ball Rh, Nyberg DA, et al. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:1222-1228
 27. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 353:2001-2011.
 28. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia. *LANCET* 2005;365:785-799.
 29. Sibai BM, Caritis S, Hauth J: What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003;27:239-246.
 30. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF: WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *LANCET* 2006;367:1066-1074.
 31. Comino R: Hypertensive states of pregnancy in Spain. *Clin Exper Hypert* 1986;B5:217-230.
 32. Comino R, Barahona M, Bartha J: Hipertensión y Embarazo. Cádiz: Servicio de Publicaciones Universidad de Cádiz, 1995-2000;183:S1-S23.
 33. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R: Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:460-465.
 34. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M: Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422-426.
 35. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ: Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;106:156-161.

36. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H: The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:156-161.
37. Duckitt K, Harrington D: Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
38. Skupski DW, Nelson S, Kowalik A, Polaneczky M, Smith-Levitin M, Hutson JM, Rosenwaks Z: Multiple gestations from in vitro fertilization: successful implantation alone is not associated with subsequent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1029-1032.
39. Sibai BM: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-377.
40. Sibai BM: Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med* 2000;9:62-65.
41. Levidiotis V, Chang S, McDonald S: Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2433-2440.
42. Mirza FG, Cleary KL: Pre-eclampsia and the kidney. *Semin Perinatol* 2009;33:173-178.
43. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP: Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-1048.
44. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul RH: Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:642-648.
45. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J: Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol* 2007;36:412-419.
46. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM: Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG* 2006;113:379-386.
47. Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford AJ, Tomlinson AJ, Philips S, Allgar V, Walker JJ: The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 1999;14:2268-2273.
48. Dempsey JC, Sorensen TK, Qiu CF, Luthy DA, Williams MA: History of abortion and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Med* 2003;48:509-514.
49. Williams PJ, Pipkin FB: The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:405-417.
50. Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-192.
51. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I: Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:367-371.
52. Durnwald C, Mercer B: A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:848-852.

53. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD: Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:769-777.
54. Pridjian G, Puschett JB: Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:598-618.
55. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK: Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-538.
56. Ong S, Lash G, Baker PN: Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:969-980.
57. Levine RJ, Karumanchi SA: Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:372-386.
58. Bell E: A bad combination. *Nature Reviews Immunology* 2004; doi:10.1038/nri1514.
58. Matijevic R, Meekins JW, Walkinshaw SA, Neilson JP, McFadyen IR: Spiral artery blood flow in the central and peripheral areas of the placental bed in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1995;86:289-292.
59. Pijnenborg R: The origin and future of placental bed research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:185-190.
60. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ: Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000;157:2111-2122.
61. Khong TY, De WF, Robertson WB, Brosens I: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-1059.
62. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngrimsson R: Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:94-113.
63. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, Morikawa H: Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:297-306.
64. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ: Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech* 2012;5:9-18.
- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA: Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077-1085.
- 65 Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S: New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2440-2448.
66. Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:898-908.
67. Walker JJ: Pre-eclampsia. *LANCET* 2000;356:1260-1265.
68. Noris M, Perico N, Remuzzi G: Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:98-114.

69. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.
70. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS: Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;98:861-866.
71. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, Vandorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G: Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-705.
72. Protocolo 2: asistencia prenatal al embarazo normal. SEGO (Sociedad Española de Ginecología y obstetricia) 2002 Disponible en: www.sego.es 2002.
73. Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaidis KH: The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:383-396.
74. Campbell S: First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:487-489
75. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van R, I, Aarnoudse JG: Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001;22:405-411.
76. Hernández Guillama, González García L, García Guevara C, Romero Leal N: Ecocardiografía Doppler en las patologías obstétricas. *Revista de Ciencias Médicas La Habana* 2009;15.
77. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC: Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009;30:473-482.
78. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M: World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367-1391.
79. Conde-Agudelo A, Lindheimer M: Use of Doppler ultrasonography to predict preeclampsia. *CMAJ* 2008;179:53-54.
80. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH: Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-586.
81. Luttun A, Carmeliet P: Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest* 2003;111:600-602.
82. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, Richman S, Guller S, Lockwood CJ, Buhimschi IA: Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:734-741.
83. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA: Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658.

84. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA: First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:770-775.
85. Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D, Boldt HB, Kristensen L, Sottrup-Jensen L, Oxvig C: Complex of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein. Disulfide structure and carbohydrate attachment. *J Biol Chem* 2003;278:2106-2117.
86. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A: Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778-782.
- Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM: Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-1767
87. Francisca S. Molina García: Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal; diagnóstico prenatal.2011; 22(3):92-96

I. Consentimiento informado



PROTOKOLO: Predicción de Riesgo para Aneuploidías, Preeclampsia y Parto Pretérmino en pacientes con embarazo del primer trimestre de gestación (11 a 13 + 6 semanas), en el Servicio de Ginecología y Obstetricia, área de Medicina Materno Fetal, utilizando marcadores biofísicos y bioquímicos, en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo: "Predicción de Riesgo para Aneuploidías, Preeclampsia y Parto Pretérmino en pacientes con embarazo del primer trimestre de gestación (11 a 13 + 6 semanas), en el Servicio de Ginecología y Obstetricia, área de Medicina Materno Fetal, utilizando marcadores biofísicos y bioquímicos, en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" Dirección: Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, C.P. 06726, Ciudad de México, DF.

Unidad de Medicina Materno Fetal, Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección: Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, C.P. 06726, Ciudad de México, DF

Nombre y firma del paciente: _____

Fecha de lectura y llenado: _____

Se me ha invitado a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participo o no, debo conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado: se me garantiza que tengo absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que me ayude a aclarar mis dudas al respecto.

Una vez que yo haya comprendido el estudio y si deseo participar, entonces se me pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se me entregará una original firmada y fechada.

ESTA ES UNA INVESTIGACIÓN CON RIESGO MÍNIMO

Justificación del estudio

La preeclampsia es una enfermedad progresiva e impredecible, con una fase preclínica que solo se detecta en una exploración prenatal de rutina mediante la detección de hipertensión y proteinuria; y actualmente puede ser identificada en las 11 – 13.6 semanas de gestación, mediante velocitometría Doppler de la arteria uterina y determinación de factores de crecimiento placentario para determinar insuficiencia placentaria y de manera precoz preeclampsia incipiente.

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es proporcionar los datos para el cálculo de los valores de Múltiplos de Mediana (MoMs) para la translucencia nucal, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, la longitud del canal

En caso de dudas relacionadas al proyecto de investigación, comunicarse con el Dr. Torres Médico Materno Fetal (investigador principal) al número 5543884041.
En caso de dudas con respecto a ética del proyecto con Dra. Estelita García Elvira, Presidenta Comité de Ética Teléfono 2769-2000 ext. 1330.

PROTOCOLO: Predicción de Riesgo para Aneuploidias, Preeclampsia y Parto Pretérmino en pacientes con embarazo del primer trimestre de gestación (11 a 13 + 6 semanas), en el Servicio de Ginecología y Obstetricia, Área de Medicina Materno Fetal, utilizando marcadores biofísicos y bioquímicos, en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Lizaga"

cervical, los marcadores bioquímicos (PAPP-A, fbhCG, PLGF y AFP) y la presión arterial media materna, a fin de estimar efectivamente los riesgos específicos de las pacientes para la presencia de aneuploidias, el desarrollo de preeclampsia y de parto pretérmino en la población mexicana.

Procedimiento de estudios

En caso de aceptar participar en el estudio, se le realizarán algunas preguntas sobre usted, antecedentes médicos y sobre su embarazo. Una vez firmado el consentimiento informado, el médico materno fetal (investigador principal) se someterá a una ecografía obstétrica estándar, que incluye la estimación de la edad gestacional (CRL) y la revisión anatómica fetal, así como la Historia Materna; se tomara muestra sanguínea (5ml), con la finalidad de centrifugar dicha muestras y separar el suero el cual se procesara con los diferentes reactivos de factores de crecimiento.

Una vez concluidos todos los estudios realizados al suero materno, éstas serán desechadas y eliminadas.

Beneficios del estudio y de la participación

No hay beneficios directos al paciente que participa en este estudio, por cuanto las muestras se procesarán todas juntas. En los casos de alto riesgo, las pacientes se beneficiarán en futuros embarazos. Sin embargo, una vez obtenidos los valores poblacionales (MoMs) los beneficios para la población Mexicana son imponderables.

NO RECIBIRÁ NINGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

Aceptación para participar.

Mi decisión de participar es completamente voluntaria, entendiéndolo que si decidiera no dar la muestra de sangre, informaré las razones de mi decisión a los investigadores, mismos que deberán respetarlas y sin que esto afecte la atención médica que se me brinda.

Los resultados serán totalmente confidenciales y se referirán únicamente a la obtención de factores de crecimiento de primer trimestre e índice de pulsatilidad de arteria uterinas, así como marcadores de alteraciones genéticas en mi feto. Este es un estudio de investigadores del Hospital General de México.

Nombre y firma del paciente: _____

Fecha de lectura y llenado: _____

En caso de dudas relacionadas al proyecto de investigación, comunicarse con el Dr. Torres Médico Materno Fetal (investigador principal) al número 5543884041.
En caso de dudas con respecto a ética del proyecto con Dra. Estela García Elvira, Presidenta Comité de Ética Teléfono 2789-2000 ext. 1330

PROTOCOLO: Predicción de Riesgo para Aneuploidias, Preeclampsia y Parto Pretérmino en pacientes con embarazo del primer trimestre de gestación (11 a 13 + 6 semanas), en el Servicio de Ginecología y Obstetricia, Área de Medicina Materno fetal, utilizando marcadores biofísicos y bioquímicos, en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Aviso de privacidad y consentimiento para el uso de datos personales

El Dr. Johnatan Torres Torres, investigador del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga con domicilio en Dr. Balmis 148, colonia Doctores, Ciudad de México, es el responsable del uso de sus datos personales, en términos de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los particulares. El investigador podrá usar (recabar, generar, almacenar, transferir) los datos recabados del participante del estudio con el fin de desarrollar adecuadamente el estudio, contactarlo, dar seguimiento a su participación y publicar resultados del estudio a la comunidad médica y científica.

El acceso a sus datos quedará restringido al investigador y sus colaboradores, autoridades sanitarias de México y otros países, así como al comité de Ética del Hospital General de México, siempre manteniendo estricta confidencialidad, de acuerdo con la legislación y demás procedimientos aplicables.

Usted tiene derecho a acceder, rectificar, cancelar u oponerse al uso de sus datos personales, así como limitar el uso, divulgación o retirar el consentimiento en los términos establecidos por la Ley, al domicilio del investigador citado anteriormente.

El investigador mantiene las medidas de seguridad necesaria para proteger sus datos personales, contra daño, pérdida, alteración, destrucción o el uso o acceso no autorizado.

Cualquier modificación a este Aviso de Privacidad le será comunicada a través del investigador.

Nombre y firma del paciente: _____

Fecha de lectura y llenado: _____

PROTOCOLO: Predicción de Riesgo para Aneuploidias, Preeclampsia y Parto Pretérmino en pacientes con embarazo del primer trimestre de gestación (11 a 13 + 6 semanas), en el Servicio de Ginecología y Obstetricia, área de Medicina Materno Fetal, utilizando marcadores biofísicos y bioquímicos, en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Página de firmas

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado(a) y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Nombre del Paciente: _____

Identificado con: _____

Firma del Paciente o Huella Digital

Testigo (Nombre y firma)

Testigo (Nombre y firma)

Parentesco: _____

Parentesco: _____

Fecha de llenado: _____

He explicado a la Sra. _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

Identificado con _____

En caso de dudas relacionadas al proyecto de investigación, comunicarse con el Dr. Teresa Médico Materno Fetal (Investigador principal) al número 55-43864041.
En caso de dudas con respecto a ética del proyecto con Dra. Estela García Elvira, Presidenta Comité de Ética Teléfono 2789-2000 ext. 1330.