



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRAD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No. 4

“LUIS CASTELAZO AYALA”

**COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y CURSO DEL EMBARAZO ENTRE
PACIENTES CON PREECLAMPSIA CON Y SIN
IMBALANCE ANGIOGÉNICO EVALUADO POR
LA RELACIÓN SÉRICA SFLT-1/ PIGF**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA MATERNO
FETAL**

PRESENTA

Dra. LILIANA JANET SILLAS PARDO

ASESOR DE TESIS

Dr. en C. M. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA



CIUDAD DE MÉXICO

**DIPLOMACIÓN OPORTUNA, AGOSTO 2018
GRADUACIÓN, FEBRERO 2019.**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informamos que la C. Liliana Janet Sillas Pardo, residente de la especialidad de Medicina Materno Fetal ha concluido la escritura de su tesis **“Comparación de las características clínicas y curso del embarazo entre pacientes con preeclampsia con y sin imbalance angiogénico evaluado por la relación sérica sFlt-1/PIGF”** con No. De registro del proyecto R- 2017-3606-48, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Óscar Moreno Álvarez
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer
Director de educación e investigación en salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Sebastián Carranza Lira
Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. En C.M. Alfredo Leños Miranda
Asesor de Tesis
Investigador titular. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Agradecimientos

Agradezco a dios por permitirme llegar a esta etapa tan importante de mi formación profesional, por acompañarme y guiarme a lo largo de mi vida.

Gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y en cada proyecto, gracias por impulsarme siempre, el camino sin ustedes habría sido muy difícil. Gracias a mi madre, que donde quiera que esté, sé que me acompaña siempre. A mi hija, que ha sido el motor principal para continuar superándome en la carrera de ofrecerle siempre algo mejor. A mi abuela, que ha sido un pilar fundamental en mi vida, gracias por su apoyo incondicional siempre, a mi abuelo, por sus consejos, sabiduría y disciplina que me transmitió. Gracias a mi hermano, a mis tíos que siempre me brindaron su apoyo en los momentos difíciles.

Sencillo no ha sido el proceso; gracias a mis profesores, personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro. Gracias Dr. Alfredo Leños Miranda por su amistad, por transmitirme sus conocimientos y por su dedicación para culminar el desarrollo de esta tesis con éxito y obtener mi titulación profesional.

Gracias a todas las personas que de alguna manera contribuyeron en mi formación profesional, a mis compañeros y amigos, de todos aprendí algo.

Las palabras nunca serán suficientes para mis agradecimientos.

*Liliana Janet Sillas Pardo
Agosto 2018.*

Índice

<i>I. Resumen</i>	<i>5</i>
<i>II. Antecedentes.....</i>	<i>7</i>
<i>III. Justificación y planteamiento del problema</i>	<i>14</i>
<i>IV. Objetivo</i>	<i>15</i>
<i>V. Hipótesis</i>	<i>16</i>
<i>VI. Pacientes, material y métodos</i>	<i>17</i>
<i>VII. Resultados.....</i>	<i>25</i>
<i>VIII. Discusión</i>	<i>38</i>
<i>IX. Conclusiones</i>	<i>42</i>
<i>X. Bibliografía</i>	<i>43</i>
<i>XI. Anexos</i>	<i>48</i>

Resumen

Titulo: Comparación de las características clínicas y curso del embarazo entre pacientes con preeclampsia con y sin un imbalance angiogénico evaluado por la relación sérica sFlt-1/PlGF

Antecedentes: Los factores angiogénicos, especialmente la relación sFlt-1/PlGF ha mostrado ser útil para el diagnóstico de preeclampsia y para determinar los riesgos de desarrollar eventos adversos relacionados con la preeclampsia. Sin embargo, aún no está claro si existe una verdadera forma de preeclampsia que no está asociada con un imbalance angiogénico, o si esta forma de preeclampsia es más probablemente debida a un diagnóstico clínico erróneo.

Objetivo: Determinar si existen diferencias en las características clínicas y curso del embarazo entre mujeres con preeclampsia de acuerdo a la presencia de un imbalance angiogénico evaluado por la relación sérica sFlt-1/PlGF.

Pacientes y Métodos: Mediante un estudio transversal comparativo se estudiaran a 270 mujeres con diagnóstico clínico de preeclampsia. Las pacientes fueron divididas en dos grupos en base a la relación sFlt-1/PlGF medido por electroquimioluminiscencia. Grupo I, pacientes con una relación sFlt-1/PlGF <85 (preeclampsia sin imbalance angiogénico, n=129), y Grupo II, pacientes con una relación sFlt-1/PlGF ≥85 (preeclampsia con imbalance angiogénico, n=141).

Resultados: Las pacientes del Grupo I fueron más obesas y tuvieron mayor frecuencia de hipertensión crónica, diabetes gestacional, o enfermedad renal crónica en comparación a las pacientes del Grupo II ($p \leq 0.016$). Las pacientes del Grupo II, en comparación al Grupo I, tuvieron una menor edad gestacional al parto, menor peso de sus infantes al nacer, así como mayor frecuencia de partos pretérmino (<34 o <37 semanas), restricción del crecimiento intrauterino, y de muerte neonatal ($p < 0.001$). Los eventos adversos maternos sólo se presentaron en las pacientes del grupo II (46.8%, $p < 0.001$), principalmente síndrome de HELLP, transaminasemia y/o trombocitopenia aislada, y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. De acuerdo a los criterios del ACOG, el diagnóstico de preeclampsia fue acorde en el 97.2% de las pacientes del Grupo II, y sólo en el 3.1% del Grupo I.

Conclusiones: La preeclampsia sin imbalance angiogénico, es una forma de la enfermedad que se caracteriza por la ausencia de eventos adversos relacionados a la preeclampsia, o alternativamente puede ser un error clínico en el diagnóstico de preeclampsia, cuyas únicas complicaciones son derivadas de un nacimiento prematuro iatrogénico. La relación sFlt-1/PlGF en la evaluación de las pacientes con sospecha de preeclampsia puede ser de utilidad para la estratificación del riesgo de desarrollar eventos adversos relacionados a la preeclampsia.

Palabras claves: Preeclampsia; Factores angiogénicos; Relación sFlt-1/PlGF.

Summary

Title: Comparison of the clinical characteristics and pregnancy outcome between patients with preeclampsia with and without an angiogenic imbalance assessed by the serum sFlt-1/PlGF ratio.

Background: Angiogenic factors, mainly the sFlt-1/PlGF ratio has been shown to be useful for diagnosis of preeclampsia and to determine risks for developing preeclampsia-related adverse outcomes. However, is still unclear whether a true form of preeclampsia that is not associated with an angiogenic imbalance exists, or whether this form of preeclampsia is most likely due to clinical misdiagnosis.

Objective: To determine whether there are differences in the clinical characteristics and pregnancy outcome between women with preeclampsia according to the presence of an angiogenic imbalance assessed by the serum sFlt-1/PlGF ratio.

Patients and Methods: Using a comparative cross-sectional study, 270 women with clinical diagnosis of preeclampsia were studied. The patients were divided into two groups based on the sFlt-1/PlGF ratio measured by electrochemiluminiscence. Group I, patients with a sFlt-1/PlGF ratio <85 (preeclampsia without angiogenic imbalance, n = 129), and Group II, patients with a sFlt-1/PlGF ratio \geq 85 (preeclampsia with angiogenic imbalance, n = 141).

Results: Group I patients were more obese and had higher frequency of chronic hypertension, gestational diabetes, or chronic kidney disease compared to Group II patients ($p \leq 0.016$). Patients in Group II, compared to Group I, had a lower gestational age at delivery, lower infant's birth weight, as well as higher frequency of preterm delivery (<34 or <37 weeks), intrauterine growth restriction, and neonatal death ($p < 0.001$). Maternal adverse outcomes only occurred in patients in group II (46.8%, $p < 0.001$), mainly HELLP syndrome, isolated elevated liver enzymes y/o thrombocytopenia, and placental abruption. According to the ACOG criteria, the diagnosis of preeclampsia was correct in 97.2% of Group II patients, and only in 3.1% of Group I.

Conclusions: Preeclampsia without angiogenic imbalance is a form of the disease characterized by the lack of preeclampsia-related adverse outcomes or alternatively it might be clinical misdiagnosis of preeclampsia, whose only complications are derived from iatrogenic prematurity. The sFlt-1/PlGF ratio in the evaluation of patients with suspected preeclampsia may be useful for stratifying the risk for developing preeclampsia-related adverse outcomes.

Key words: Preeclampsia; Angiogenic factors; sFlt-1/PlGF ratio.

Antecedentes

Aproximadamente el 10% de las mujeres embarazadas tienen desórdenes hipertensivos, siendo la complicación médica más frecuente en el embarazo (1, 2) y la principal causa de morbi-mortalidad materna y perinatal. (3,4) De las 287000 muertes maternas registradas a nivel mundial en 2010, los desórdenes hipertensivos del embarazo fueron responsables del 18%, con un estimado de 62000 a 77000 muertes por año. (5) En África y Asia, aproximadamente el 10% de todas las muertes maternas están asociadas con los desórdenes hipertensivos del embarazo, mientras que en América Latina es del 25%. (6,7) De acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), los desórdenes hipertensivos del embarazo se clasifican de la siguiente manera: 1) preeclampsia/eclampsia, 2) hipertensión crónica, 3) hipertensión crónica con preeclampsia sobregregada, y 4) hipertensión gestacional (8); y de acuerdo al tiempo de aparición en el embarazo se clasifican en pre-existentes (hipertensión crónica) y de *novo* (hipertensión gestacional y preeclampsia). (8,9) Del total de las pacientes con desórdenes hipertensivos del embarazo, el 70% tendrá hipertensión gestacional y preeclampsia, en la mayoría de los casos ocurre al término o cercano al término del embarazo y se dividen en leve y severa de acuerdo a las cifras de presión arterial, a la cantidad de proteinuria o por la presencia de afectación multiorgánica. La aparición de hipertensión gestacional severa y/o preeclampsia severa antes de 34 semanas de gestación se asocia a mayores complicaciones perinatales y maternas en comparación a las formas leves de la enfermedad. (2)

Hipertensión Gestacional

La hipertensión gestacional es la causa más frecuente de desórdenes hipertensivos del embarazo. La tasa oscila entre el 6-17% en las mujeres nulíparas sanas y entre 2-4% en las mujeres multíparas. Algunas mujeres con hipertensión gestacional evolucionan a preeclampsia, la tasa de progresión alcanza el 50% cuando la hipertensión gestacional se presenta antes de 30 semanas de gestación (SDG).(2) El diagnóstico se establece según los criterios de la ACOG como hipertensión que se presenta después de 20 SDG, sin proteinuria significativa, no asociada a otras manifestaciones clínicas de preeclampsia y que usualmente se resuelve dentro de 42 días postparto.(8.9) En un subgrupo de pacientes con hipertensión gestacional, la presión arterial se mantiene elevada después del parto, lo que hace el diagnóstico de hipertensión crónica.(10) La hipertensión gestacional antes de las 34 SDG se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos maternos y perinatales.(1) Las mujeres con hipertensión gestacional severa tienen tasas más altas de parto prematuro y de fetos pequeños para edad gestacional que las mujeres con hipertensión gestacional leve o preeclampsia leve. En presencia de hipertensión severa con proteinuria significativa (preeclampsia severa) no se incrementan las tasas de parto prematuro o de fetos pequeños para edad gestacional en comparación a las pacientes con hipertensión gestación severa. (11)

Preeclampsia

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica específica del embarazo, caracterizada por disfunción endotelial. Esta condición se desarrolla en 5-8% de todas las mujeres embarazadas, y es una causa importante de morbi-mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. (12,13) Los resultados adversos maternos incluyen eclampsia, falla renal,

desprendimiento de placenta normoinserta y muerte, mientras que los resultados adversos perinatales incluyen mortalidad neonatal, restricción del crecimiento intrauterino y complicaciones debidas al parto pretérmino. (14) El pronóstico de los resultados adversos maternos y perinatales, está en función de la gravedad de la enfermedad, la edad gestacional al inicio de la enfermedad y al momento del parto. (15, 16, 17) Es responsable de 60000 muertes maternas cada año, principalmente en países en vías de desarrollo (18) y representa una cuarta parte de los ingresos obstétricos a las Unidades de Cuidados Intensivos. (19) En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud representan hasta el 34% del total de las muertes, constituyendo la primera causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo. (20) Desde el punto de vista perinatal, hasta el 15% de los nacimientos prematuros se asocian con pre-eclampsia, con el consiguiente aumento de la mortalidad y morbilidad perinatal y representa alrededor de una quinta parte de los ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (19) Un estudio reciente del Hospital de Ginecoobstetricia del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) mostró que la preeclampsia/eclampsia se relacionan con 2 de cada 3 muertes neonatales tempranas que ocurren en la mayoría de los casos por prematurez. (21) La mayoría de los casos se desarrollan después de 36 semanas de gestación, aunque los casos más graves pueden ocurrir en cualquier momento después de 20 SDG y en el posparto. (22) Los factores de riesgo reconocidos son nuliparidad, edad menor de 20 años o mayores de 40 años, obesidad, preeclampsia en embarazo previo (23), embarazo múltiple y morbilidad preexistente como hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune, síndrome de anticuerpos antifosfolípido y diabetes mellitus. (24,25,26,27) El diagnóstico de preeclampsia se establece según los criterios de la ACOG como la hipertensión diagnosticada después de las 20 SDG acompañada de proteinuria >300 mg/24 horas o de una relación proteína/creatinina urinaria ≥ 0.3 mg/mg. (28) En ausencia de proteinuria se toman en cuenta otros criterios clínicos y de laboratorio para su diagnóstico, que incluyen: 1) cuenta plaquetaria <100,000/uL, 2) creatinina sérica de >1.1 mg/dL o aumento al doble de la concentración de creatinina sérica basal en ausencia de enfermedad renal, 3) elevación de enzimas hepáticas dos veces sobre las concentraciones normales, 4) edema pulmonar o 5) síntomas neurológicos y/o visuales. (3,8,9,26) El tratamiento definitivo es la interrupción del embarazo. (18)

Fisiopatología de la preeclampsia

La placenta juega un papel central en la patogénesis de la enfermedad y su desarrollo implica la invasión y la remodelación de la vasculatura uterina materna para garantizar el aporte adecuado de sangre. (25,29) Normalmente, el citotrofoblasto invasor regula a la baja la expresión de moléculas de adhesión y adopta una superficie celular con fenotipo típico de las células endoteliales, proceso conocido como “pseudovasculogenesis”. En la preeclampsia, las células del citotrofoblasto no adoptan este fenotipo endotelial y esta diferenciación anormal es un defecto temprano que eventualmente puede conducir a isquemia placentaria. (25,29,30,31) La base fisiopatológica de los procesos que subyacen a la preeclampsia se propone que suceden en dos etapas: la etapa 1, la reducción de la perfusión placentaria, y la etapa 2, el síndrome clínico materno. (32,33) La fisiopatología de la preeclampsia es compleja, interactuando numerosos factores genéticos, inmunológicos y ambientales. (30,33,34,35) Una variedad de estudios clínicos y experimentales han dilucidado una serie de vías moleculares que se cree juegan un papel en las manifestaciones de la enfermedad, entre ellos: 1) la alteración del equilibrio

angiogénico, 2) la activación de la respuesta inflamatoria en la madre, 3) la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico y 4) el aumento en la producción de endotelina (ET)-1. (25) Aunque la causa específica de este síndrome del embarazo no es clara, múltiples evidencias sugieren que la preeclampsia es el resultado de un desequilibrio entre los factores placentarios antiangiogénicos y proangiogénicos, así como a la adaptación materna a los mismos (12,25,30-33) afectando a todas las células de los compartimentos vasculares, generalizando la disfunción del endotelio materno. (25,30-33) La disfunción endotelial se considera la base de muchos de los síntomas clínicos de la preeclampsia, como la hipertensión, el aumento de la permeabilidad vascular que resulta en edema y proteinuria, y la expresión de los parámetros inflamatorios que conducen a coagulopatía. Estos cambios también pueden causar isquemia de órganos blanco, tales como cerebro, hígado, riñón y placenta. (19,31) En la pre-eclampsia la proteinuria y la hipertensión dominan el cuadro clínico, debido a que el principal órgano blanco es el riñón (glomeruloendoteliosis) (30), considerándolo como una ventana a través de la cual se ve el proceso de la preeclampsia. La glomeruloendoteliosis se acompaña de una disminución de la hemodinamia renal, hipofiltración y pérdida de la permeabilidad selectiva glomerular con proteinuria no selectiva. (36)

Factores angiogénicos en hipertensión gestacional y preeclampsia.

En la última década, un considerable número de estudios observacionales en seres humanos y experimentales en animales han proporcionado la fuerte evidencia de que el desequilibrio en los factores antiangiogénicos y proangiogénicos circulantes producidos por la placenta juega un papel patogénico en la preeclampsia. (12,22,25,30-33,37,38) Las altas concentraciones circulantes de proteínas antiangiogénicas, específicamente el receptor soluble del factor de crecimiento endotelial vascular-1 (denominado también como fms like tirosina quinasa-1 soluble [sFlt-1]) y de endoglina soluble (sEng); y las bajas concentraciones de la proteína proangiogénica, el factor de crecimiento placentario (PIGF), están presentes en el momento del diagnóstico de preeclampsia (12,39,40) e incluso se asocian con un riesgo elevado de desarrollar esta condición varias semanas antes de la aparición de las manifestaciones clínicas (41-43) además se correlacionan con la severidad de la enfermedad y los resultados adversos maternos y perinatales. (12,37,39,40) Una de las más conocidas y potentes proteínas proangiogénicas, es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que mantiene la función de las células endoteliales; una reducción del VEGF en los seres humanos a través de la inhibición por anticuerpos monoclonales específicos puede resultar en hipertensión, proteinuria y glomeruloendoteliosis. (25) Tanto el VEGF y el PIGF, un miembro de la familia de VEGF y de los factores de crecimiento, son producidos por la placenta y circulan a altas concentraciones durante el embarazo normal. (31) sFlt-1 es una proteína secretada, resultado del empalme alternativo de Flt1, un receptor de VEGF y PIGF, que carece del dominio transmembranal y citoplasmático. (25,30,38) Cuando se secreta esta forma soluble de la proteína, se une a VEGF libre y actúa como un potente antagonista, haciendo que no esté disponible para la señalización a sus receptores celulares, (25,38) actúa también como antagonista del PIGF. (38) La sobreexpresión de sFlt-1 es un mecanismo clave que une la disfunción placentaria con la disfunción endotelial materna. (38) La endoglina (Eng) es un receptor angiogénico que se expresa en la superficie de las células endoteliales y el sincitiotrofoblasto, actúa como un co-receptor para el factor de crecimiento transformador β (TGF- β), una molécula proangiogénica potente. El ARNm de Eng se sobreexpresa en la placenta de las mujeres

con preeclampsia. Además, la región extracelular de Eng se escinde proteolíticamente, resultando en Eng soluble (sEng), una proteína antiangiogénica que se libera en cantidades excesivas en la circulación y que se regula en la preeclampsia con un patrón similar a sFlt-1. (31,39) El TGF β 1 y/o TGF β 3 inhiben la migración y la invasión del trofoblasto, y la Eng media este efecto. (30) Además del papel de los factores proangiogénicos y antiangiogénicos en la patogénesis de la pre-eclampsia, tienen implicaciones predictivas y diagnósticas importantes. (30,38) La alteración del equilibrio entre estos factores, evaluada mediante la relación sFlt-1/PlGF, se asocia al desarrollo posterior de preeclampsia y es independiente de la afectación al crecimiento fetal. En la preeclampsia en embarazos de término y sin restricción del crecimiento fetal, el desequilibrio en los factores angiogénicos aparece más tardíamente, en contraste a la preeclampsia en embarazos pretérmino en donde el desequilibrio aparece más tempranamente. (44) La alteración en el equilibrio angiogénico correlaciona con el diagnóstico y los resultados adversos, particularmente cuando la enfermedad se presenta antes de las 34 semanas (45,40), prediciendo resultados adversos que ocurren dentro de las dos primeras semanas. (40) La elevación de sEng en la preeclampsia es marcada y por lo tanto, potencialmente más útil para la predicción en las mujeres que desarrollan preeclampsia pretérmino o preeclampsia con feto pequeño para la edad gestacional. El patrón de la concentración de sEng tiene una asociación directamente proporcional a la relación sFlt-1/PlGF. Un análisis multivariado indicó que cada una de las proteínas proangiogénicas y antiangiogénicas se asocia significativamente con preeclampsia, de hecho una medida compuesta que incorpora las tres moléculas del equilibrio angiogénico (sFlt1, sEng y PlGF) es un predictor más fuerte de preeclampsia que cuando se estudian las proteínas individualmente. (30)

Varios estudios han demostrado consistentemente los siguientes hechos: 1) al diagnóstico de preeclampsia las concentraciones circulantes de los factores anti- y pro-angiogénicos (esto es, elevación de sFlt-1, sEng y de la relación sFlt-1/PlGF, y disminución de PlGF) son significativamente diferentes en comparación a las mujeres con un embarazo normoevolutivo, 2) en las mujeres con preeclampsia severa o con manifestaciones de severidad o eventos adversos las modificaciones en los factores angiogénicos son más acentuadas que en las mujeres con preeclampsia leve o sin manifestaciones de severidad o sin eventos adversos, 3) los cambios en los factores angiogénicos circulantes son más pronunciadas en la preeclampsia temprana (<34 SDG) que en la preeclampsia tardía (\geq 34 SDG), 4) en mujeres con preeclampsia y con un feto pequeño para la edad gestacional (FPEG) o con RCIU, las modificaciones en los factores angiogénicos circulantes son más pronunciadas que en las mujeres con preeclampsia pero sin un FPEG o con RCIU (12,40,46–50). Por otra parte, aunque existe poca información acerca del comportamiento de los factores angiogénicos circulantes en otros espectros de los desórdenes hipertensivos del embarazo, específicamente en la hipertensión gestacional, estos estudios han mostrado que en las mujeres con hipertensión gestacional existe un cambio intermedio en las concentraciones séricas de los factores angiogénicos a los encontrados entre las pacientes con preeclampsia y aquellas con un embarazo normal (40,49,50). Desde el punto de vista clínico, se ha demostrado que las mujeres con hipertensión gestacional severa muestran significativamente mayores cursos perinatales adversos (FPEG y prematuridad) que las mujeres con hipertensión gestacional leve o con preeclampsia leve, pero similares a la preeclampsia severa (11) y recientemente se demostró que las pacientes con hipertensión gestacional severa presentan mayor alteración en las concentraciones séricas de los factores angiogénicos que las pacientes con hipertensión gestacional leve o preeclampsia leve y que

las concentraciones séricas de los factores angiogénicos fueron asociadas a eventos maternos y perinatales adversos (50).

Retos, dificultades y dilemas en el diagnóstico de preeclampsia.

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo que se caracteriza por la heterogeneidad de los hallazgos clínicos, por lo que se piensa que la patogénesis puede diferir en mujeres con varios factores de riesgo preexistentes. Es decir, la patogénesis de la preeclampsia puede ser diferente en aquellas mujeres con enfermedad vascular o renal preexistente, o enfermedades autoinmunes (tales como la hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus pregestacional, glomerulonefritis, enfermedades del tejido conectivo, o trombofilias) (13). En adición, los hallazgos clínicos de la preeclampsia también pueden manifestarse como un síndrome materno solo, un síndrome fetal (restricción del crecimiento intra-uterino y/o oligohidramnios), o ambos; y estas manifestaciones pueden desarrollarse antes de un embarazo a término (20 a <37 semanas de gestación), al término del embarazo o en el periodo post-parto (2). Por consiguiente, el resultado materno y perinatal en estos desordenes hipertensivos del embarazo dependerá de la edad gestacional al inicio de la enfermedad, la severidad de la enfermedad, y la ausencia o presencia de condiciones médicas preexistentes.

En mujeres embarazadas previamente sanas, la preeclampsia usualmente es fácil de reconocer y diagnosticar en presencia de hipertensión de reciente inicio más proteinuria significativa (≥ 300 mg de proteínas en 24 hrs.) después de la semana 20 de gestación (8). Aunque se ha reportado que tanto la hipertensión y la proteinuria pueden estar ausentes hasta en el 10 al 15% de la embarazadas con síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas) y entre el 20 al 25% de mujeres con eclampsia (51,52). Por otra parte, los criterios diagnósticos para preeclampsia y sus subtipos (leve, severa y sobregregada) no han sido consistentes entre los trabajos publicados. Esto fue resaltado en una cohorte de 1,000 pacientes con desordenes hipertensivos del embarazo (53), de acuerdo a este estudio el 77% de las mujeres fueron diagnosticadas con preeclampsia de acuerdo al Australasian Society for the Study of Hypertension of Pregnancy 1993 Classification System (54) pero sólo el 16% de ellas tenían preeclampsia de acuerdo a los USA National High Blood Pressure Education Program Working Group and International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Systems (55,56). Otras inconsistencias en los criterios diagnósticos de preeclampsia, así como de la definición de proteinuria significativa fue notada en dos estudios que analizaron más de 200 artículos que involucraban a mujeres con desordenes hipertensivos del embarazo (56,57) Por último, los criterios diagnósticos para preeclampsia en mujeres sin enfermedad preexistente, no son del todo útiles en mujeres con hipertensión preexistente o proteinuria o ambas. En estas mujeres, usualmente el diagnóstico de preeclampsia sobregregada es definido por inicio reciente de proteinuria o elevación de la concentración sérica de ácido úrico en mujeres con hipertensión aislada preexistente, o inicio reciente de hipertensión en mujeres con proteinuria aislada preexistente, o una elevación súbita de la presión arterial o un súbito incremento en la cantidad de proteinuria con o sin síntomas o alteraciones en las pruebas de laboratorio (58,59).

Por décadas, ha sido bien documentado que muchas pacientes diagnosticadas con preeclampsia sólo en base a criterios clínicos son clasificadas erróneamente, siendo esta situación particularmente relevante cuando otros factores de riesgo están presentes, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, desordenes

autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y obesidad entre otros (37,45,60–63). Un estudio clínico en base a biopsias renales hechas después del diagnóstico de preeclampsia demostró que en el 14% de las primigestas y en el 35% de las multíparas el diagnóstico fue erróneo (60). Debido a la seriedad o gravedad de la preeclampsia y de sus potenciales complicaciones letales, generalmente el clínico ante la presencia de hipertensión arterial en una mujer embarazada tiende a realizar el diagnóstico de hipertensión gestacional o preeclampsia, sin embargo también es posible que sea debido a hipertensión crónica, la cual fue enmascarada por la disminución en la presión sanguínea fisiológica que ocurre temprano en el embarazo y hasta alrededor de las 28 SDG, para posteriormente incrementar y retornar a las mediciones previas al embarazo (64), especialmente esta situación puede ser relevante en mujeres sin historial claro o documentado de las mediciones de la presión arterial previas al embarazo.

Aunque la idea de que los diferentes subtipos de la preeclampsia o de su heterogeneidad puedan explicar los hallazgos discrepantes y cursos de la preeclampsia es razonable, recientemente también se ha propuesto que la “verdadera preeclampsia” solamente está presente cuando existe un exceso de factores anti-angiogénicos circulantes o una deficiente cantidad de factores pro-angiogénicos (37). Esto último es basado en que muchos de los hallazgos más graves de la hipertensión gestacional de reciente inicio con proteinuria significativa o con involucro a otros órganos son mucho más comunes cuando está presente el imbalance angiogénico evaluado por la relación sérica sFlt-1/PlGF. Estudios observacionales en humanos y experimentales en animales han dado una clara evidencia de que las anormalidades en los factores angiogénicos circulantes juegan un papel patogénico en la preeclampsia (12,37,50,65). En modelos murinos ha sido demostrado contundentemente que la administración de sFlt-1 reproduce todas las manifestaciones clínicas, de laboratorio e histopatológicas de las pacientes con preeclampsia y que la remoción sérica de sFlt-1 o la administración exógena de PlGF disminuyen las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (65,66,67). Además, se ha propuesto que las mediciones de los factores angiogénicos circulantes pueden servir como un método subrogado no invasivo de la disfunción placentaria (47) y útiles para diferenciar preeclampsia de otras enfermedades como hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, nefritis lúpica y trombocitopenia gestacional (68,69,70,71).

La relación sérica sFlt-1/PlGF en poblaciones bien definidas ha mostrado tener una alta predicción en el desarrollo complicaciones maternas y fetales relacionadas a la preeclampsia (12,40,50) y un alto rendimiento diagnóstico para detectar preeclampsia, especialmente cuando esta ocurre en forma temprana (68). A un punto de corte ≥ 85 de la relación sérica sFlt-1/PlGF tiene una sensibilidad y especificidad de 82% y 95%, respectivamente para el diagnóstico de preeclampsia a cualquier edad gestacional de presentación y de 89% y 97%, respectivamente cuando esta ocurre antes de las 34 SDG (68). Otro estudio utilizando este mismo punto de corte de la relación sérica sFlt-1/PlGF pero esta vez para estimar el riesgo de eventos adversos del embarazo relacionados a la preeclampsia encontró una sensibilidad y especificidad de 72.9% y 94%, respectivamente y además reportó que las pacientes con una relación sérica sFlt-1/PlGF ≥ 85 , la interrupción del embarazo ocurrió a dos semanas en el 86% de las pacientes, mientras que solo fue del 15.8% en aquellas pacientes con una relación menor a 85 (40). Un análisis secundario de este último estudio, en el que compararon las características clínicas y los resultados del embarazo en mujeres con diagnóstico de preeclampsia agrupadas de acuerdo al perfil angiogénico como no angiogénica (con una relación sérica sFlt-1/PlGF < 85 , n=46) o

angiogénica (relación ≥ 85 , n=51), reportaron que en el grupo con un perfil no angiogénico no hubo complicaciones relacionadas a la preeclampsia, mientras que en el grupo con un perfil angiogénico la frecuencia de complicaciones fue de 52.9%, la frecuencia de parto pretérmino (<34SDG) fue del 8.7% vs. 64.7%, respectivamente; en cambio, las pacientes con un perfil no angiogénico fueron más probables de tener mayor índice de masa corporal y mayor frecuencia de diabetes e hipertensión preexistente que en las pacientes con un perfil angiogénico (72). Este estudio y otros estudios experimentales en animales antes mencionados contraviene la hipótesis prevalente de que la preeclampsia es una enfermedad que tiene múltiples causas, ya que si los fenotipos de la preeclampsia fueran heterogéneos, tanto las formas de la preeclampsia no angiogénicas como las formas de la preeclampsia angiogénicas deberían manifestarse con el involucro multisistémico que caracteriza a la preeclampsia y tener similares cursos maternos y perinatales.

Justificación y planteamiento del problema

La preeclampsia complica entre el 6% al 8% de todos los embarazos y es responsable de aproximadamente 200,000 muertes maternas a nivel mundial. En México, ocasiona el 25 % de las muertes maternas y desde el punto de vista perinatal, la preeclampsia es responsable del 20–25% de todas las muertes con una tasa de mortalidad perinatal calculada de 134 x 1,000.

Uno de los principales objetivos de la atención prenatal es disminuir la morbi-mortalidad materna y mejorar el resultado perinatal mediante la identificación temprana de las mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia y/o RCIU.

Aunque ha habido una notable disminución en la morbilidad y mortalidad de la preeclampsia principalmente en las últimas décadas, no ha habido avances en el tratamiento de la preeclampsia. Recientes evidencias señalan que las alteraciones en los niveles circulantes de los factores angiogénicos derivados de la placenta de mujeres con preeclampsia (tales como sFlt-1, sEng, y PlGF) son responsables o contribuyen en la disfunción endotelial generalizada y del cuadro clínico de la preeclampsia, pero el origen de la placentación anormal y su papel específico en la preeclampsia aún no son bien entendidos.

Desde el punto de vista clínico, el uso de los marcadores angiogénicos ya sea solos o en su combinación pueden ser relevantes en la preeclampsia, ya sea para confirmar el diagnóstico, determinar su severidad, así como para la predicción de cursos maternos adversos o el eventual desarrollo de preeclampsia.

Por otra parte, aunque los criterios nacionales e internacionales para la clasificación y el diagnóstico de la enfermedad hipertensiva del embarazo ayudan a identificar a aquellas mujeres quienes tienen o pueden eventualmente desarrollar preeclampsia, ha sido demostrado que aún existe una clasificación y/o diagnóstico erróneo de preeclampsia en un porcentaje importante de pacientes, particularmente en las mujeres multíparas. Los errores en el diagnóstico ocurren principalmente debido a que algunos desordenes o comorbilidades obstétricos, médicos o quirúrgicos comparten manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio similares a las presentadas por las pacientes con preeclampsia. Las consecuencias de un error diagnóstico conllevan a errores en el manejo y tratamiento que no solamente impactan en el resultado perinatal, sino también en el incremento de los costos a la atención a la salud de esta población vulnerable.

Por lo anterior, especulamos que la relación sFlt-1/PlGF sérico puede tener el potencial de diferenciar la verdadera preeclampsia de otras entidades clínicas que eventualmente pueden ser erróneamente diagnosticadas con preeclampsia o bien de diferenciar fenotipos de preeclampsia con diferentes riesgos para complicaciones relacionadas a la preeclampsia.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en las características clínicas y/o en el curso del embarazo entre mujeres con preeclampsia de acuerdo a la presencia de un imbalance angiogénico circulante evaluado por la relación sérica sFlt-1/PlGF?

Objetivo(s)

General

Determinar si existen diferencias en las características clínicas y/o curso del embarazo entre mujeres con preeclampsia de acuerdo a la presencia de un imbalance angiogénico circulante evaluado por la relación sérica de la relación sFlt-1/PlGF.

Específicos

1. Determinar y comparar las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia de acuerdo a la a la presencia de un imbalance angiogénico circulante evaluado por la relación sérica de la relación sFlt-1/PlGF.
2. Determinar y comparar los cursos del embarazo (eventos adversos) de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia de acuerdo a la a la presencia de un imbalance angiogénico circulante evaluado por la relación sérica de la relación sFlt-1/PlGF.

Hipótesis

1. Las características clínicas como comorbilidades (hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional o enfermedad renal crónica), obesidad, mayor edad materna y multiparidad son 30% mas prevalentes en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia sin un imbalance angiogénico circulante evaluado por la relación sérica sFlt-1/PlGF que en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia con un imbalance angiogénico circulante evaluado por la relación sérica sFlt-1/PlGF.

2. Los eventos adversos relacionados a las complicaciones de la preeclampsia (hallazgos o criterios de severidad de la preeclampsia), DPPNI, RCIU, muerte perinatal o interrupción prematura del embarazo antes de las 34 SD son 50% mas prevalentes en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia con un imbalance angiogénico circulante evaluado por la relación sérica sFlt-1/PlGF que en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia sin un imbalance angiogénico circulante evaluado por la relación sérica sFlt-1/PlGF.

Pacientes, material y métodos

1. Lugar donde se realizó el estudio.

El estudio se llevó a cabo en los Servicios de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo y Perinatología, y en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social.

2. Diseño de la investigación.

Tipo de estudio.

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- b) Por la captación de la información: Prolectivo.
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.
- d) Por la presencia de un grupo control: Comparativo.
- e) Por la dirección del análisis: Sin dirección (Causa-Efecto).
- f) Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: Ciego.

Diseño:

Estudio de transversal comparativo.

3. Diseño de la muestra.

3.1 Población de estudio: Mujeres embarazadas con ≥ 20 SDG con el diagnóstico de preeclampsia que acudieron a atención médica.

3.2 Muestra: Mujeres embarazadas con el diagnóstico de preeclampsia (muestreo no aleatorio), esto es, se tomaron a todas las gestantes consecutivas de la población de estudio, en el periodo comprendido del 1° Noviembre de 2017 al 30 de Junio de 2018.

3.3 Grupo de estudio: A partir de la muestra y a su seguimiento se identificaron a dos grupos, uno con diagnóstico de preeclampsia con imbalance angiogénico (determinado por la relación sérica sFlt-1/PIGF ≥ 85) y otro con el diagnóstico de preeclampsia sin imbalance angiogénico (determinado por la relación sérica sFlt-1/PIGF < 85).

3.4 Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión para la muestra.

1. Mujeres embarazadas con ≥ 20 SDG con el diagnóstico de preeclampsia y embarazo único.
2. Con o sin la presencia de factores de riesgo para preeclampsia (tales como: antecedente de preeclampsia en embarazo anterior, historia familiar de preeclampsia, portadora de trombofilia (síndrome antifosfolípidos, factor V Leyden, entre otras), hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus pregestacional, obesidad (IMC > 35), nuliparidad y enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis, esclerodermia, etc.).
2. Aceptaron colaborar en el estudio.

b) Criterios de eliminación.

1. No haberse obtenido en forma completa la información clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio.
2. Contaminación con sangre de la muestra de orina.

3. Cualquier condición en la que fue necesaria la interrupción del embarazo por situaciones no relacionadas directamente a la preeclampsia, tales como ruptura de membranas, riesgo de parto pretérmino, entre otras.

Tamaño de la muestra

En la unidad de estudio se atienden a más de 1,000 pacientes al año con enfermedad hipertensiva del embarazo. El cálculo para el tamaño de muestra para alcanzar los objetivos fue como sigue:

En un estudio previo (72), se reportó que la diferencia en la presencia de comorbilidades fue mayor (20–30%) en las pacientes con preeclampsia con un perfil no angiogénico en comparación a las pacientes con preeclampsia con un perfil angiogénico (el perfil angiogénico fue definido de acuerdo a un punto de corte de la relación sérica sFlt-1/PlGF de 85, mismo punto de corte que será empleado en este estudio para definir el imbalance angiogénico). En contraste, este mismo estudio encontró que las pacientes con preeclampsia con un perfil angiogénico las complicaciones relacionadas a la preeclampsia fue del 52%, mientras que en las pacientes con preeclampsia con un perfil no angiogénico fue del 0%.

Usando el paquete computacional MedCalc® versión 11.4.4.0 para una muestra para diferencias de proporciones, considerando que la presencia de comorbilidades compuestas o combinadas será de 30% en las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico y en el 10% en las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénicos (diferencia de 20%), con un error alfa de 0.05 y un poder del estudio del 80% el resultado fue de 59 pacientes en cada grupo.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable dependiente.

1. *Pacientes con preeclampsia con y sin imbalance angiogénico.*

- Definición operativa. El diagnóstico de preeclampsia se basó en el diagnóstico realizado por el o los médicos tratantes del hospital, independientemente de si se apegan a los criterios nacionales o internacionales para la clasificación y diagnóstico de la enfermedad hipertensiva del embarazo. De acuerdo a la relación sérica sFlt-1/PIGF determinado por electroquimioluminiscencia a un punto de corte de 85 se definió si fué con o sin imbalance angiogénico.

- Escala de medición: Nominal

- Categoría de las variables: 1. Preeclampsia con imbalance angiogénico (≥ 85).
2. Preeclampsia sin imbalance angiogénico (< 85).

Variabes independientes.

1. *Cursos adversos del embarazo.*

- Definición operativa. El desarrollo de cursos adversos del embarazo se basó en los criterios establecidos por el ACOG (8), así como de los componentes de los cursos maternos adversos desarrollados por un consenso Delphi, “Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk” (PIERS) (73). La presencia de cualquiera de las siguientes condiciones o eventos se consideró como un curso adverso del embarazo:

ACOG:

1. Una TA sistólica ≥ 160 mmHg y/o una TA diastólica de ≥ 110 mmHg aunado a la presencia de proteinuria significativa.
2. Trombocitopenia menor a 100,000/ μ l.
3. Deterioro de la función hepática indicado por elevación de enzimas hepáticas (TGO o TGP) dos veces el valor normal de referencia, dolor severo y persistente en hipocondrio derecho o en epigastrio y que no responde a los medicamentos y no debido a otros diagnósticos alternos, o ambos.
4. Daño renal progresivo, dado por una concentración de creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dL o el doble de la concentración de creatinina sérica basal en ausencia de otra enfermedad renal.
5. Edema pulmonar.
6. Nuevo inicio de alteraciones cerebrales o visuales.
7. También se considerará la presencia del síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) o la eclampsia.

PIERS:

1. Mortalidad materna, o uno o más datos de disfunción, o hematoma o ruptura hepática.
2. Eclampsia, con un puntaje de la escala de Glasgow < 13 .
3. Evento vascular cerebral.
4. Déficit neurológico isquémico reversible.
5. Ataque isquémico transitorio.
6. Leucoencefalopatía posterior reversible.
7. Ceguera cortical o desprendimiento de retina.
8. Necesidad de apoyo con inotrópicos positivos.

9. Uso de un tercer medicamento antihipertensivo.
 10. Isquemia o infarto al miocardio (síntomas, cambios ECG [cambios en el segmento ST, ondas Q], marcadores bioquímicos [troponina o CPK-MB], intervención de las arterias coronarias o coronaria o hallazgos patológicos en ellas)
 11. Insuficiencia renal aguda (creatinina sérica >1.70 mg/dL [en ausencia de enfermedad renal pre-existente] o >2.30 mg/dL [en presencia de enfermedad renal pre-existente], diálisis, edema agudo de pulmón, requerimiento de $\geq 50\%$ de FiO₂ por ≥ 1 hora.
 12. Intubación por otra razón diferente a la cirugía cesárea.
 13. Transfusión de algún producto sanguíneo.
 14. Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.
 15. Óbito o muerte del neonato en las primeras 48 horas.
- Escala de medición: Nominal
 - Categoría de las variables:
 1. Con evento adverso materno.
 2. Sin evento adverso materno.

2. *Características clínicas (comorbilidades).*

- Definición operativa. Se consideraron aquellas enfermedades médicas que precedieron al embarazo o que fueron diagnosticadas durante el mismo, así como otras características clínicas antropométricas y antecedentes obstétricos, que incluyen:

1. Hipertensión arterial crónica.
2. Diabetes pregestacional.
3. Enfermedad renal crónica (primaria o secundaria).
4. Lupus eritematoso sistémico.
5. Índice de masa corporal.
6. Edad materna.
7. Multiparidad.

- Escala de medición: Nominal

- Categoría de las variables:
 1. Con comorbilidad.
 2. Sin comorbilidad.

Nota: A continuación se describen las definiciones operacionales de las variables “características clínicas” anteriores y otras de valor para la caracterización de la población de estudio.

a) Hipertensión arterial crónica

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias. Las definiciones se respaldan en las sugeridas en 2003 por el JNC7 (74) y se basan en el promedio de dos o más lecturas debidamente medidas en una o más visitas al consultorio después de un examen inicial. Hipertensión etapa I: Sistólica 140-159 mmHg y diastólica 90-99 mmHg. Etapa II: sistólica ≥ 160 mmHg y diastólica ≥ 100 mmHg.

Escala de medición: Nominal

- Categoría de las variables:
 1. Presente
 2. Ausente

b) Diabetes pregestacional

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, que comparten la característica común de presentar concentraciones elevadas de glucosa en la sangre (hiperglicemia) de manera persistente o crónica. La American Diabetes Association clasifica a la diabetes de la siguiente manera (75): Diabetes mellitus tipo 1, debido a la destrucción autoinmune de células B, que suele conducir a la deficiencia absoluta de insulina, Diabetes mellitus tipo 2, debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina por las células B, con frecuencia asociada a resistencia a la insulina, Diabetes gestacional: diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era diabetes claramente antes del embarazo y Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, los síndromes monogénicos de diabetes, enfermedades exocrinas del páncreas.

Definición operacional: diabetes mellitus tipo 1 o 2 diagnosticada previo al embarazo (76).

Escala de medición: Nominal

Categoría de las variables: 1. Presente
2. Ausentes

c) Enfermedad renal crónica (ERC)

La definición y clasificación de la ERC se basa en el valor de la TFG y la presencia de daño renal sin considerar la causa de la enfermedad. El criterio de las guías de la NFK-KDOQI para definir la ERC es tener una TFG inferior a $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ durante más de 3 meses con o sin evidencia de daño renal, o presentar evidencia de daño renal durante un periodo superior a 3 meses (definido por la existencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón demostrada con alteraciones histológicas en la biopsia renal o por la evidencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o anomalías mediante la detección con técnicas de imagen) con o sin descenso de la TFG (77). La ERC se clasifica en cinco etapas de acuerdo con la disminución de la tasa de filtración glomerular y al grado de daño renal (medida por el nivel de proteinuria). La forma más severa es la enfermedad renal en etapa terminal. La clasificación o estadificación de la enfermedad renal crónica se debe establecer en base a las directrices de KDIGO 2012 de la enfermedad renal, lo cual establece que la estadificación de la ERC debe hacerse de acuerdo a lo siguiente: 1. Causa de la enfermedad, Seis categorías de eGFR (etapas G) y tres categorías de albuminuria (etapas A).

Definición operacional: Clasificación en una de las 5 etapas de la pérdida progresiva e irreversible de la función renal por 3 meses o más, cuyo grado de afección se determina con la Depuración de Creatinina en orina de 24 horas.

Escala de medición: Nominal

Categoría de las variables: 1. Presente
2. Ausente

d) Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune de causa desconocida, con una amplia gama de manifestaciones clínicas y serológicas que puede afectar a cualquier órgano, las anomalías inmunológicas, particularmente la producción de una serie de anticuerpos antinucleares, son una característica prominente de la enfermedad. El curso de la enfermedad está marcado por remisiones y recaídas, y puede variar de leve a grave. Los criterios son útiles para la mayoría de los clínicos para ayudar a reconocer las principales

manifestaciones de LES, y se basan actualmente en los criterios revisados del SLICC (Classification criteria for Sistemyc lupus erythematosus) 2012, el cual toma en cuenta 17 criterios para su clasificación, once clínicos y seis inmunológicos, con una sensibilidad de 97% y especificidad de 84%.

Definición operacional: La clasificación para LES por el criterio de SLICC requiere que un paciente satisfaga 4 de los criterios y al menos un criterio clínicos o que el paciente tenga nefritis probada por biopsia compatible con LES en presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos anti-DNA bicatenario (dsDNA). (78).

Escala de medición: Nominal

Categoría de las variables: 1. Presente
2. Ausente

e) Índice de masa corporal previo al actual embarazo.

- Definición operativa. Se calculará de acuerdo a la talla y peso previo al actual embarazo. Se usará la siguiente fórmula convencional: $IMC = \text{Peso (Kg)}/\text{Talla}^2$ (metros).

- Escala de medición: Continua.

- Categoría de las variables: Resultado de dividir el peso en Kg entre la talla en metros elevada al cuadrado.

f) Edad materna.

- Definición operativa. Edad cumplida en años al ingresar al estudio.

- Escala de medición: Continua.

- Categoría de las variables: Número de años cumplidos.

g) Multiparidad.

La paridad se refiere al número de hijos que una mujer ha dado mayor a 24 semanas. Se pone en contraste con la gravidez, que se refiere al número de embarazos, independientemente del resultado.

Definición operacional: Multípara (la mujer ya ha tenido embarazos que se han resuelto con el nacimiento de sus hijos después de las 24 semanas).

Escala de medición: Nominal

Categoría de las variables: 1. Presente
2. Ausente

Descripción y Consideraciones Generales del Estudio

Una vez que la paciente acepto participar en el estudio se obtuvo la información clínica de las variables a estudiar y en forma conjunta toma de muestra de orina y sangre por punción venosa periférica para realizar las determinaciones de sFlt-1 y PIGF. Una vez obtenida la información clínica y resultados de las pruebas, se procedio a la etapa de análisis, la cual se llevó al cabo de acuerdo a la secuencia que se comentó en el siguiente apartado de este mismo documento

El análisis de los datos consistió de las siguientes etapas:

1. Análisis inicial. Se procedió a analizar la distribución de las frecuencias de las diferentes variables consideradas en el estudio, utilizando para ello las medidas de resumen

apropiadas a cada variable de acuerdo al nivel de medición y tipo de distribución. La consistencia en la medición de los ensayos se realizó mediante el coeficiente de variación.

2. Análisis final. Una vez clasificadas a las pacientes con preeclampsia (con o sin imbalance angiogénico) se realizó: 1) Análisis bivariado: a) la prueba de chi cuadrada de tendencia lineal para variables nominales o prueba exacta de Fisher, b) para variables continuas se utilizó la prueba de *t* student no pareada o U de Mann-Whitney (de acuerdo a la distribución de los datos).

El nivel de significancia estadística en todos los casos fue una $p < 0.05$ bimarginal para una hipótesis nula.

Hipótesis nulas:

1. Las características clínicas entre las pacientes con preeclampsia con y sin imbalance angiogénico no son diferentes.
2. El curso del embarazo y/o complicaciones relacionadas a la preeclampsia entre las pacientes con preeclampsia con y sin imbalance angiogénico no son diferentes.

Aspectos Éticos

Para el presente protocolo se utilizaron muestras biológicas (orina y sangre) provenientes de mujeres embarazadas con el diagnóstico de preeclampsia. Todas las pacientes fueron atendidas en la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala, IMSS.

Riesgo del estudio. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio fue sin riesgo en población vulnerable (mujeres embarazadas). Se trató de un estudio que empleó procedimientos comunes en exámenes de diagnóstico rutinarios que en este caso particular fueron la toma de muestra de sangre y orina. Asimismo, aunque esta investigación se realizó en mujeres embarazadas no existió riesgo de vulnerar a este tipo de población particular.

Apego a las normas éticas. En todos los casos las muestras fueron colectadas de acuerdo con los lineamientos Institucionales del Hospital y en estricto apego a la declaración de Helsinky de 1975 y al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación vigentes.

Consentimiento informado. Todas las mujeres embarazadas incluidas en el protocolo firmaron una carta de consentimiento informado (adjunta a este protocolo), el cual representa exactamente el documento que fue entregado y solicitado a cada una de las participantes. En dicha carta, se empleó un lenguaje sencillo y accesible para las participantes, poniendo de manifiesto su libre decisión de participar o permanecer en el estudio sin que esto afecte o demerite la atención que reciben en el Instituto.

Contribuciones y beneficio a los participantes. La participación de las mujeres embarazadas en este estudio, **NO** generó ningún beneficio económico para los participantes y como la intención del protocolo fue saber sí las características clínicas y/o cursos del

embarazo son diferentes de acuerdo a las concentraciones circulantes de los factores pro- y anti-angiogénicos a evaluar en pacientes con diagnóstico de preeclampsia es probable que **NO** tenga una utilidad inmediata para el diagnóstico o manejo médico de la paciente. Sin embargo, se ha manifestado que la participación en el estudio fue de gran utilidad en el avance del conocimiento científico y contribuir de esta manera a que a corto o mediano plazo se puedan utilizar como métodos para establecer mejores planes en el manejo médico en las pacientes.

Balance riesgo/beneficio. El beneficio de participar en este estudio fue importante ya que podrá contribuir en la posibilidad de explicar relaciones entre los factores angiogénicos y los desórdenes hipertensivos del embarazo, especialmente en mujeres con preeclampsia que pueden poner en riesgo la vida de las propias mujeres.

Confidencialidad. Los datos de las mujeres embarazadas que aceptaron participar en el estudio serán mantenidos en total confidencialidad. A cada participante se le asignó un código único y específico con el cual fue identificada cada muestra. Los datos completos sólo serán accesibles al investigador responsable del protocolo, quien tiene la obligación de no revelar la identidad de los participantes.

Obtención del consentimiento informado. La carta de consentimiento informado de todas las mujeres con preeclampsia fueron obtenidas por cualquiera de los médicos participantes en el protocolo. El documento se obtuvo antes de la toma de muestra de sangre y orina en la que los médicos explicaron los objetivos del protocolo a cada uno de los posibles participantes.

Todos los médicos involucrados en el protocolo se comprometieron con la realización del mismo y cabe señalar que tienen una amplia experiencia en sus áreas de especialidad.

Selección de participantes. Las participantes al estudio fueron identificadas por los médicos tratantes y reclutadas por los médicos participantes en el estudio. Las participantes fueron identificadas de los servicios de hospitalización del Hospital. En todos los casos la selección de las mujeres embarazadas fue imparcial, sin sesgo social, racial, preferencia sexual y cultural, respetando en cada momento la libertad y confidencialidad de los participantes.

Beneficios al final del estudio. Los beneficios de este estudio tuvieron un carácter estrictamente científico y en ningún momento se persiguieron beneficios lucrativos para ninguno de los participantes

El protocolo fue sometido al Comité de Investigación y Ética del IMSS. Las pacientes leyeron y firmaron la carta de consentimiento informado.

Resultados

Descripción general de la población de estudio.

Se estudiaron a un total de 270 mujeres en quienes se les realizó el diagnóstico de preeclampsia en la UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”. Para fines del presente estudio, las pacientes fueron agrupadas dentro de dos categorías de acuerdo a la concentración sérica de la relación sFlt-1/PIGF: Grupo I, pacientes con preeclampsia y con una relación sFlt-1/PIGF <85, el cual fue denominado preeclampsia sin imbalance angiogénico (n=129); y Grupo II, pacientes con preeclampsia y con una relación sFlt-1/PIGF ≥85, denominado preeclampsia con imbalance angiogénico (n=141).

Las comparaciones entre las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los dos grupos de estudio se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad materna, primiparidad, número de gestas, abortos previos, antecedentes de preeclampsia y óbitos, tabaquismo, edad gestacional al reclutamiento (toma de muestra), como tampoco en la frecuencia de diabetes pregestacional, lupus eritematoso sistémico, nefropatía lúpica activa o hipotiroidismo ($p \geq 0.11$).

En comparación a las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico, las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico tuvieron significativamente mayor índice de masa corporal, así como mayor proporción de mujeres con obesidad, hipertensión arterial crónica, diabetes gestacional y con enfermedad renal crónica ($p \leq 0.016$). En cambio, las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico tuvieron significativamente una mayor frecuencia de una velocimetría doppler de arterias uterinas anormal, mayor presión arterial tanto sistólica como diastólica, mayor excreción de proteínas en orina de 24 horas, mayor frecuencia de proteinuria significativa (≥ 300 mg/24 horas), y concentraciones séricas más elevadas de ácido úrico en comparación a las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico ($p < 0.001$).

La cuantificación de proteínas en orina de 24 horas fue también determinada en forma independiente a la reportada por el laboratorio clínico del hospital, encontrando que en 57 de las 129 (44.2%) pacientes diagnosticadas con preeclampsia sin imbalance angiogénico el reporte de proteinuria significativa (>300 mg/día) fue errónea, en contraste en las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico sólo en una muestra de las 147 (0.7%) el reporte fue erróneo.

La mediana (RIQ) de la relación sFlt-1/PIGF como era de esperarse fue significativamente mayor en las pacientes con imbalance angiogénico que en aquellas sin imbalance angiogénico (283.2 [RIQ 185.5 – 461.2] vs. 17.9 [RIQ 6.2 – 39.6], respectivamente, $p < 0.001$), en adición en las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico también tuvieron concentraciones séricas significativamente más elevadas de sFlt-1 y menores concentraciones de PIGF ($p < 0.001$).

Tabla 1. Características clínicas, demográficas y de laboratorio en mujeres con preeclampsia sin y con imbalance angiogénico de acuerdo a la relación sFlt-1/PlGF.

Variable	Preeclampsia		Valor de P
	Sin Imbalance Angiogénico (n=129)	Con Imbalance Angiogénico (n=141)	
Edad materna, años, media ± DE	29.6 ± 6.4	30.2 ± 6.5	0.49
Índice de masa corporal, media ± DE	31.2 ± 6.9	27.2 ± 5.2	<0.001
IMC			
Bajo peso, n (%)	0 (0.0)	2 (1.4)	
Peso normal, n (%)	28 (21.7)	42 (29.8)	<0.001
Sobrepeso, n (%)	39 (30.2)	66 (46.8)	
Obesidad, n (%)	62 (48.1)	31 (22.0)	
Primiparas, n (%)	60 (46.5)	73 (51.8)	0.46
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)	0.22
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0.95
Antecedente de preeclampsia, n (%)	24 (18.6)	23 (16.3)	0.63
Antecedente de óbito, n (%)	3 (2.3)	3 (2.1)	1.00
Tabaquismo, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Edad gestacional al reclutamiento, semanas, media ± DE	30.3 ± 4.3	30.2 ± 3.9	0.89
HASC, n (%)	55 (42.6)	21 (14.9)	<0.001
DM pregestacional, n (%)	6 (4.7)	4 (2.8)	0.64
DM gestacional, n (%)	10 (7.8)	2 (1.4)	0.016
Hipotiroidismo, n (%)	6 (4.7)	8 (5.7)	0.92
Enfermedad renal crónica, n (%)	22 (17.1)	4 (2.8)	<0.001
Lupus eritematoso sistémico, n (%)	3 (2.3)	4 (2.8)	1.00
Nefropatía lúpica activa, n (%)	3 (2.3)	0 (0.0)	0.11
Doppler AU anormal, n (%)	35 (27.1)	115 (81.6)	<0.001
Presión sistólica máxima, media ± DE	145 ± 17	160 ± 16	<0.001
Presión diastólica máxima, media ± DE	95 ± 11	104 ± 10	<0.001
Proteinuria, mg/24 horas, mediana (RIQ)	140 (121 – 243)	730 (416 – 1,850)	<0.001
Proteinuria significativa, n (%)	27 (20.9)	114 (80.9)	<0.001
Proteinuria errónea, n (%)	57 (44.2)	1 (0.7)	<0.001
Ácido úrico, mg/dL, media ± DE	4.6 ± 1.2	6.2 ± 1.7	<0.001
sFlt-1, pg/ml, mediana (RIQ)	2,441 (1,571 – 4,376)	11,498 (8,948 – 16,978)	<0.001
PlGF, pg/ml, mediana (RIQ)	150.8 (99.8 – 287.1)	40.9 (27.4 – 59.0)	<0.001
Relación sFlt-1/PlGF, mediana (RIQ)	17.9 (6.2 – 39.6)	283.2 (185.5 – 461.2)	<0.001

DE = desviación estándar, RIQ = rango intercuartílico, DM = diabetes mellitus, AU = arterias uterinas.

Imbalance angiogénico y la indicación de interrupción del embarazo.

La Tabla 2, muestra las comparaciones de las indicaciones de la interrupción del embarazo (cada paciente pudo tener una o más indicaciones) entre las mujeres con preeclampsia de acuerdo a la presencia del imbalance angiogénico. La principal indicación para la interrupción del embarazo en las pacientes con imbalance angiogénico fue por descontrol hipertensivo en el 61.7%, en cambio, en las pacientes sin imbalance angiogénico fue significativamente menor (21.7%, $p < 0.001$). Otras indicaciones para interrumpir el embarazo, como elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia, cefalea, y dolor en epigastrio o en el cuadrante superior derecho fueron significativamente más frecuentes en pacientes con imbalance angiogénico en comparación a las pacientes sin imbalance angiogénico ($p \leq 0.021$). Las indicaciones para interrumpir el embarazo por síndrome de HELLP, acufenos, fosfenos, elevación de creatinina sérica, elevación de ácido úrico sérico, y un estado fetal no alentador ocurrieron solamente en las pacientes con un imbalance angiogénico ($p \leq 0.031$). Similarmente, aunque las indicaciones para interrumpir el embarazo como óbito, edema agudo de pulmón, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, y eclampsia sólo se presentaron en las pacientes con imbalance angiogénico, no hubo diferencias significativas debido al reducido número de estos eventos ($p \geq 0.25$). La principal indicación para interrumpir el embarazo en las pacientes sin imbalance angiogénico fue por haber alcanzada una edad gestacional ≥ 37 semanas sin o con trabajo de parto en el 40.3%, en contraste sólo en dos pacientes (1.4%) con imbalance angiogénico la indicación de interrumpir el embarazo fue debido a esta razón ($p < 0.001$). En el 30.2% de las pacientes sin imbalance angiogénico no fue clara la indicación o la justificación de la interrupción del embarazo, en contraste, en todas las pacientes con imbalance angiogénico hubo una o más indicaciones claras y justificadas para dar por terminado el embarazo ($p < 0.001$). Finalmente, entre las pacientes sin imbalance angiogénico y en quienes la indicación para interrumpir el embarazo fue la elevación de enzimas hepáticas o trombocitopenia, tuvieron otras condiciones que podían explicar estas alteraciones independientemente de la preeclampsia (entre las pacientes con enzimas hepáticas elevadas, una tenía hipertensión arterial crónica y un cuadro de colecistitis crónica litiásica agudizada con dolor abdominal en cuadrante superior derecho, y en la otra paciente también tenía hipertensión arterial crónica en quien por persistencia de elevación de enzimas hepáticas posterior a interrumpir el embarazo se le realizó el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica con un hemangioma hepático; mientras que en las pacientes con trombocitopenia, una tenía hipertensión arterial crónica y pseudotrombocitopenia por EDTA y dolor en epigastrio por gastritis confirmada por endoscopia, y la segunda paciente tenía trombocitopenia inmune secundaria a LES activo con nefropatía lúpica activa y que respondió a tratamiento inmunosupresor. Todas estas pacientes tuvieron una relación sFlt-1/PlGF ≤ 12 y la interrupción del embarazo se indicó entre las 25 a 28 SDG con la muerte de los 4 infantes).

Tabla 2. Indicaciones de interrupción del embarazo en mujeres con preeclampsia sin y con imbalance angiogénico de acuerdo a la relación sFlt-1/PIGF.

Variable	Preeclampsia		Valor de P
	Sin Imbalance Angiogénico (n=129)	Con Imbalance Angiogénico (n=141)	
Presión arterial descontrolada, n (%)	28 (21.7)	87 (61.7)	<0.001
Síndrome de HELLP, n (%)	0 (0.0)	17 (12.1)	<0.001
Elevación de enzimas hepáticas, n (%)	2 (1.6)	17 (12.1)	0.001
Trombocitopenia, n (%)	2 (1.6)	14 (9.9)	0.004
Cefalea, n (%)	2 (1.6)	24 (17.0)	<0.001
Epigastralgia y/o dolor en CSD, n (%)	2 (1.6)	11 (7.8)	0.021
Acufenos, n (%)	0 (0.0)	6 (4.3)	0.031
Fosfenos, n (%)	0 (0.0)	7 (5.0)	0.015
Elevación de creatinina sérica, n (%)	0 (0.0)	14 (9.9)	<0.001
Elevación de ácido úrico, n (%)	0 (0.0)	8 (5.7)	0.007
Perdida del bienestar fetal, n (%)	0 (0.0)	13 (9.2)	<0.001
Óbito, n (%)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.25
Edema agudo de pulmón, n (%)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.50
DPPNI, n (%)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.25
Eclampsia, n (%)	0 (0.0)	1 (0.7)	1.00
Ruptura prematura de membranas, n (%)	2 (1.6)	0 (0.0)	0.23
Edad gestacional o trabajo de parto (≥ 37 SDG), n (%)	52 (40.3)	2 (1.4)	<0.001
Indicación no clara o justificada, n (%)	39 (30.2)	0 (0.0)	<0.001

CSD = cuadrante superior derecho, DPPNI = desprendimiento de placenta normoinsera, SDG = semanas de gestación.

Imbalance angiogénico y el curso clínico del embarazo y los resultados maternos y perinatales adversos.

La comparación del curso clínico del embarazo y de los resultados adversos maternos y perinatales entre las mujeres con preeclampsia sin y con imbalance angiogénico se muestran en la Tabla 3. Las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico tuvieron significativamente menor tiempo de latencia en días (definido como el tiempo entre la toma de la muestra y la interrupción del embarazo) en comparación a las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico (mediana 2 días, RIQ 1 – 4 días, vs. mediana 25 días, RIQ 5 – 49 días, respectivamente, $p < 0.001$). En comparación a las pacientes sin imbalance angiogénico, las pacientes con imbalance angiogénico tuvieron significativamente menor edad gestacional al parto, menor peso al nacer de sus infantes, mayor porcentaje de partos antes de las 37 y 34 semanas de gestación ($p < 0.001$). Aunque la vía de resolución del embarazo más frecuente fue la operación cesárea en el 98.6% de las pacientes con imbalance angiogénico, no hubo diferencia en comparación con las pacientes sin imbalance angiogénico (89.1%, $p = 0.51$).

Las pacientes con imbalance angiogénico tuvieron significativamente peores resultados perinatales, los puntajes de APGAR a uno y 5 minutos fueron significativamente menores, mientras que las frecuencias de RCIU, ingresos a la UCIN/UTIN, muertes neonatales, y hemorragia intraventricular grado IV fueron significativamente mayores en comparación a

los infantes de las pacientes sin imbalance angiogénico ($p < 0.001$). No hubo eventos adversos maternos en las pacientes sin imbalance angiogénico, en contraste, todos los eventos adversos maternos ocurrieron en las pacientes con imbalance angiogénico. El síndrome de HELLP, la trombocitopenia aislada, la elevación de enzimas hepáticas, el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, y los eventos adversos combinados fueron significativamente mayores ($p < 0.001$); otros eventos maternos adversos observados fueron la necesidad de intubación endotraqueal, el edema agudo de pulmón, la lesión renal aguda y la hemorragia cerebral, sin embargo no alcanzaron significancia estadística por el escaso número de estos eventos ($p \geq 0.12$).

Tabla 3. Características del curso del embarazo y resultados maternos y perinatales adversos en mujeres con preeclampsia sin y con imbalance angiogénico de acuerdo a la relación sFlt-1/PlGF

Variable	Preeclampsia		Valor de p
	Sin Imbalance Angiogénico (n=129)	Con Imbalance Angiogénico (n=141)	
Días de latencia, mediana (RIQ)	25 (5 – 49)	2 (1 – 4)	<0.001
Edad gestacional al parto, semanas, media \pm DE	35.1 \pm 3.2	30.8 \pm 3.9	<0.001
Peso recién nacido, g, media \pm DE	2,282 \pm 685	1,303 \pm 598	<0.001
Parto antes de las 37 semanas de gestación, n (%)	73 (56.6)	138 (97.9)	<0.001
Parto antes de las 34 semanas de gestación, n (%)	39 (30.2)	109 (77.3)	<0.001
Cesárea, n (%)	115 (89.1)	139 (98.6)	0.51
Eventos adversos perinatales:			
Puntaje APGAR al minuto, mediana (RIQ)	8 (7 – 8)	7 (6 – 8)	<0.001
Puntaje APGAR a los 5 minutos, mediana (RIQ)	9 (8 – 9)	8 (8 – 9)	<0.001
Restricción del crecimiento intrauterino, n (%)	24 (18.6)	94 (66.7)	<0.001
Ingreso UCIN/UTIN, n (%)	36 (27.9)	85 (60.3)	<0.001
Muerte neonatal, n (%)	4 (3.1)	38 (27.0)	<0.001
Hemorragia intra-ventricular grado IV, n (%)	1 (0.7)	15 (10.6)	<0.001
Eventos adversos maternos:			
Síndrome de HELLP, n (%)	0 (0.0)	17 (12.1)	<0.001
Elevación de enzimas hepáticas, n (%)	0 (0.0)	17 (12.1)	0.001
Trombocitopenia, n (%)	0 (0.0)	14 (9.9)	0.004
Intubación materna, n (%)	0	4	0.12
Edema agudo de pulmón, n (%)	0	2	0.50
DPPNI, n (%)	0	12	<0.001
Lesión renal aguda, n (%)	0	3	0.25
Hemorragia cerebral, n (%)	0	1	1.00
Muerte materna, n (%)	0	0	1.00
Evento materno adverso combinado, n (%)	0	66 (46.8)	<0.001

DE = desviación estándar, RIQ = rango intercuartílico, UCIN/UTIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales/Unidad de Terapia Intermedia Neonatal.

Relación entre el intervalo de tiempo del reclutamiento a la interrupción del embarazo y la relación sFlt-1/PlGF y el diagnóstico de proteinuria significativa.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de continuar embarazadas las pacientes en días según las concentraciones séricas de la relación sFlt-1/PlGF se muestran en las Figuras 1 y 2. Para este fin, las pacientes con preeclampsia fueron agrupadas en dos o tres grupos de acuerdo a la relación sFlt-1/PlGF, el primer análisis, se tomó en cuenta el punto de corte de 85, y en el segundo análisis se hicieron 3 puntos de corte: 1) menor a 38 (n=95); 2) de 38 a menos de 85 (n=34); y 3) ≥ 85 (n=141). Las pacientes con una concentración sérica de la relación sFlt-1/PlGF menor a 85, tuvieron significativamente una mayor probabilidad de continuar embarazadas, con una media de 25 días, en comparación a las pacientes con una relación ≥ 85 , cuya media fue de 2 días (prueba de Log Rank $p < 0.001$) (Figura 1). La Figura 2, muestra las curvas a tres diferentes puntos de la relación sFlt-1/PlGF, las pacientes con una relación menor a 38 tuvieron significativamente una mayor probabilidad de continuar embarazadas, con una media de 34, días, en comparación a aquellas mujeres con una relación entre 38 a menos de 85, o mayor a 85 (mediana de 3 y 2 días, respectivamente, prueba de Log Rank $p < 0.001$).

Las curvas para el diagnóstico de proteinuria significativa se muestran en la Figura 3, para este fin las pacientes fueron divididas en tres grupos: 1) sin proteinuria significativa (menor de 300 mg/día) tanto por nuestro laboratorio de investigación como por el laboratorio clínico del hospital (n=70); 2) proteinuria significativa errónea (menor de 300 mg/día por nuestro laboratorio, pero con un reporte del laboratorio clínico ≥ 300 mg/día, n=58); y 3) con proteinuria significativa (≥ 300 mg/día) tanto por nuestro laboratorio de investigación como por el laboratorio clínico del hospital (n=142). Las pacientes con proteinuria significativa, tuvieron una probabilidad significativamente menor de continuar embarazadas (mediana de 13 días) ($p < 0.001$), mientras que las pacientes con proteinuria errónea tuvieron una probabilidad mucho mayor de continuar embarazadas que los dos grupos anteriores (mediana de 46 días, $p < 0.001$).

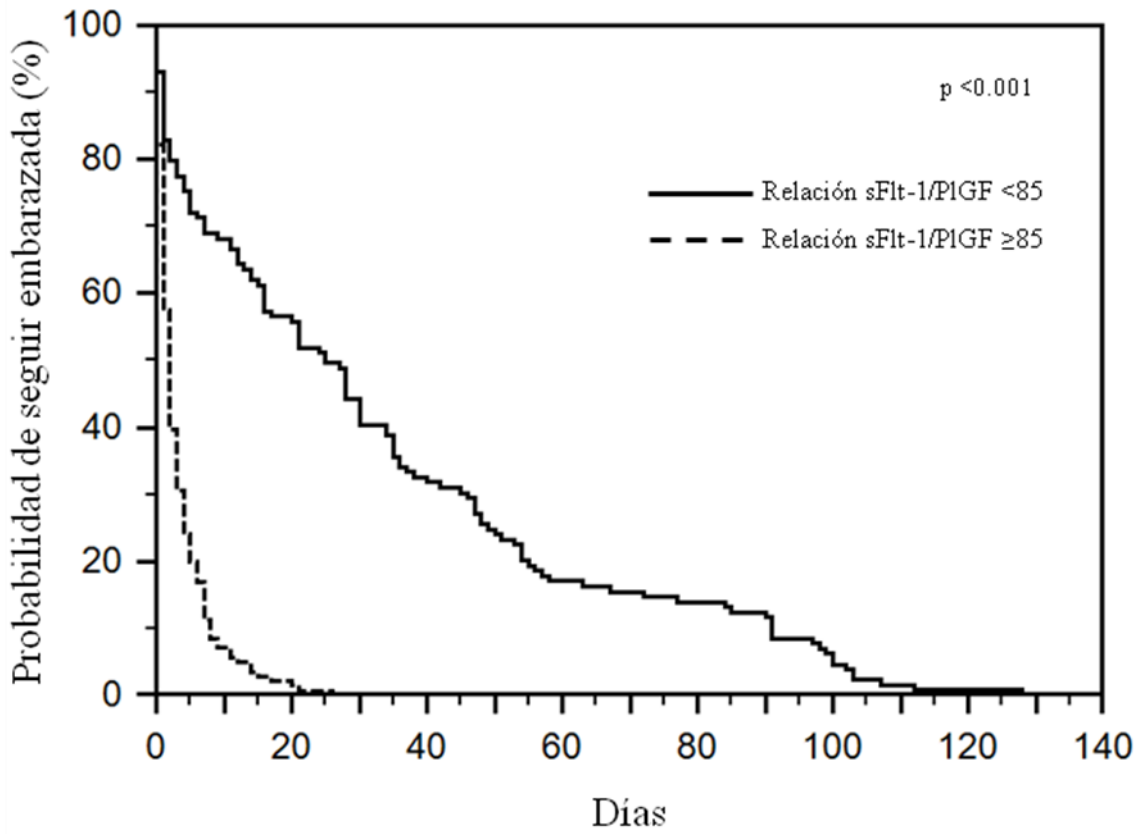


Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de continuar embarazadas entre las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico (línea continua) y pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico (línea discontinua).

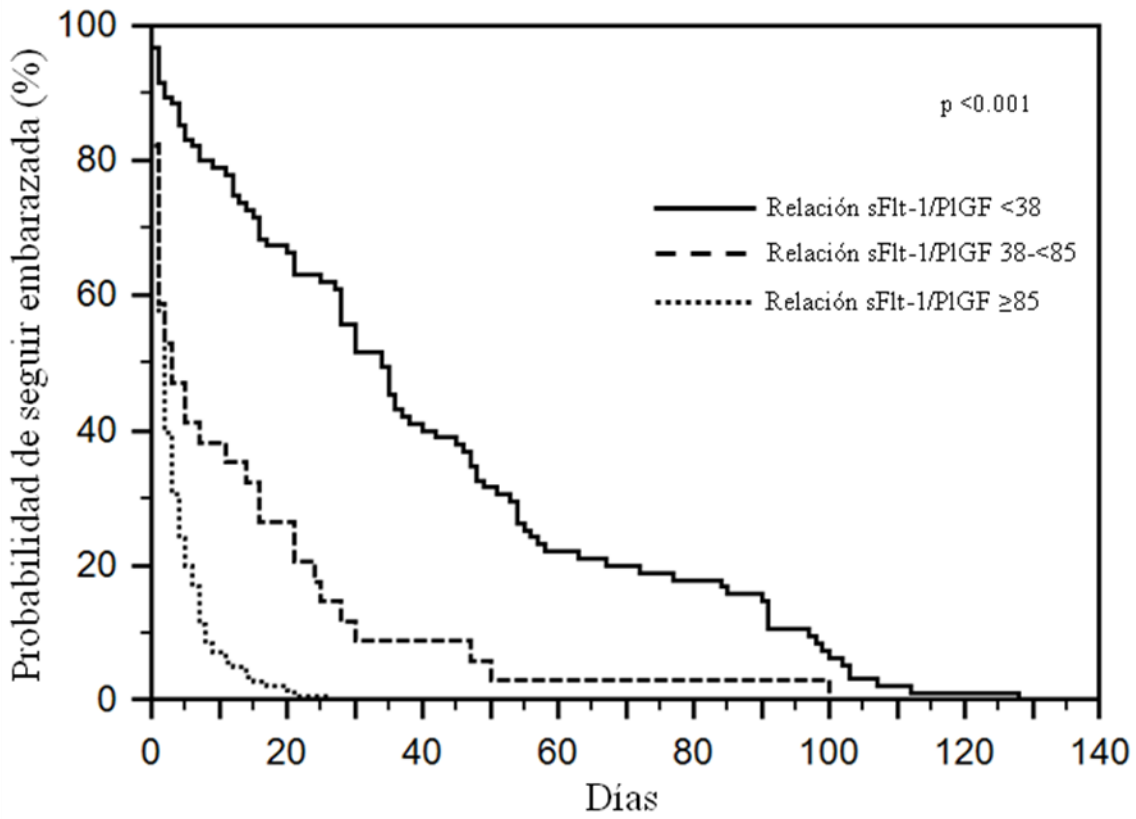


Figura 2. Curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de continuar embarazadas entre las pacientes con preeclampsia de acuerdo a la concentración circulante de la relación sFlt-1/PlGF.

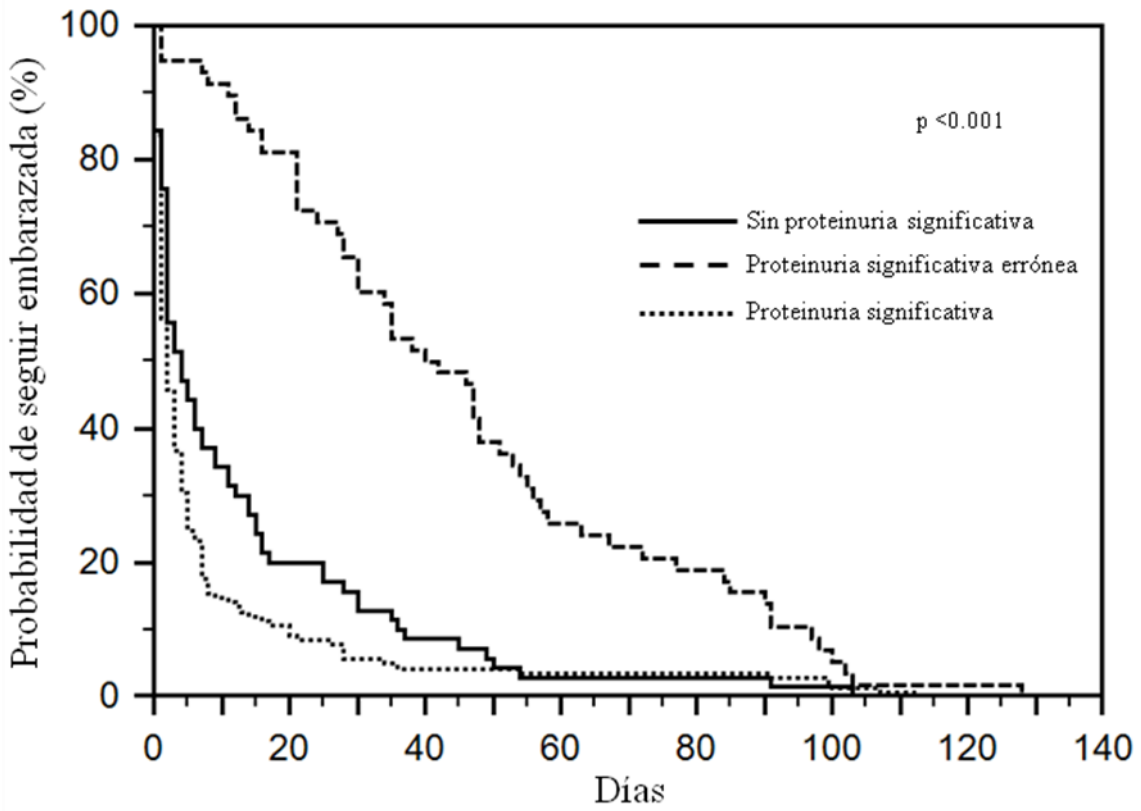


Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de continuar embarazadas entre las pacientes con preeclampsia de acuerdo a la ausencia o presencia de proteinuria significativa.

Comparación entre el diagnóstico clínico hospitalario de preeclampsia y los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Gineco-obstetricia para el diagnóstico de los desórdenes hipertensivos del embarazo.

La comparación entre el diagnóstico clínico de preeclampsia realizado por los médicos de la UMAE del HGO No. 4 y los criterios para el diagnóstico de los desórdenes hipertensivos del embarazo del ACOG de acuerdo a la presencia o no del imbalance angiogénico se muestra en la Tabla 4. Entre las pacientes con diagnóstico clínico de preeclampsia sin imbalance angiogénico, sólo en 4/129 (3.1%) de ellas el diagnóstico de preeclampsia fue acorde a los criterios del ACOG (dos pacientes con preeclampsia sin criterios de severidad y 2 con criterios de severidad) y los valores de la relación sFlt-1/PIGF en estas pacientes fueron de 70.8 a 82.6. En las restantes 125 pacientes, el diagnóstico por los criterios del ACOG fue en 33 sin criterios para desórdenes hipertensivos del embarazo (en quienes se les detectó hipertensión en la consulta externa y/o al ingreso hospitalario, pero posteriormente permanecieron normotensas hasta el final del embarazo y sin requerir tratamiento anti-hipertensivo, definidas como hiperreactoras o con síndrome de la bata blanca), en 54 hipertensión arterial crónica, y en 38 hipertensión gestacional. Mientras que entre las pacientes con diagnóstico clínico de preeclampsia con imbalance angiogénico, en 137/141 (97.2%) el diagnóstico fue acorde a los criterios del ACOG, y las restantes 4 pacientes reunieron criterios de hipertensión gestacional, todas ellas severa.

Tabla 4. Comparación entre el diagnóstico clínico de preeclampsia (con y sin imbalance angiogénico) de acuerdo a los clínicos de la UMAE HGO No.4 y el realizado de acuerdo a los criterios para el diagnóstico y manejo de la enfermedad hipertensiva del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (8).

		Diagnóstico de preeclampsia de acuerdo a los clínicos de la UMAE, HGO No. 4		Total
		Sin imbalance angiogénico	Con imbalance angiogénico	
Criterios del ACOG para el diagnóstico de la enfermedad hipertensiva del embarazo del ACOG (8)	Sin criterios	33 (25.6%)	0 (0.0%)	33 (12.2%)
	Hipertensión crónica	54 (41.9%)	0 (0.0%)	54 (20.0%)
	Hipertensión gestacional	38 (29.5%)	4 (2.8%)	42 (15.6%)
	Preeclampsia	4 (3.1%)	137 (97.2%)	141 (52.2%)
	Total	129	141	270

La comparación de las curvas de sobrevivida de Kaplan-Meier entre los diferentes diagnósticos de acuerdo a los criterios del ACOG se muestran en las Figuras 4 a la 6. La Figura 4, muestra las curvas de sobrevivida para todas las pacientes incluidas en el estudio, la probabilidad de permanecer embarazada fue significativamente mayor en las pacientes con diagnóstico de hiperreactoras o con hipertensión arterial crónica (mediana de 35 y 34 días, respectivamente), que las pacientes con hipertensión gestacional (mediana de 14.5 días) o con preeclampsia (mediana de 2 días) (prueba de Log Rank $p < 0.001$). Similarmente, las pacientes con una relación sFlt-1/PIGF menor a 85 y de acuerdo a los criterios del ACOG

(Figura 5), mostraron un comportamiento casi igual al de todas las pacientes incluidas (hiperreactoras, hipertensión arterial crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia, con mediana de 35, 34, 15.5, y 2 días, respectivamente, $p < 0.001$). En cambio, para las pacientes con una relación sFlt-1/PIGF ≥ 85 (Figura 6), las curvas de supervivencia fueron semejantes entre las pacientes con preeclampsia e hipertensión gestacional severa de acuerdo a los criterios del ACOG (mediana de 2 y 10 días, respectivamente, $p = 0.05$).

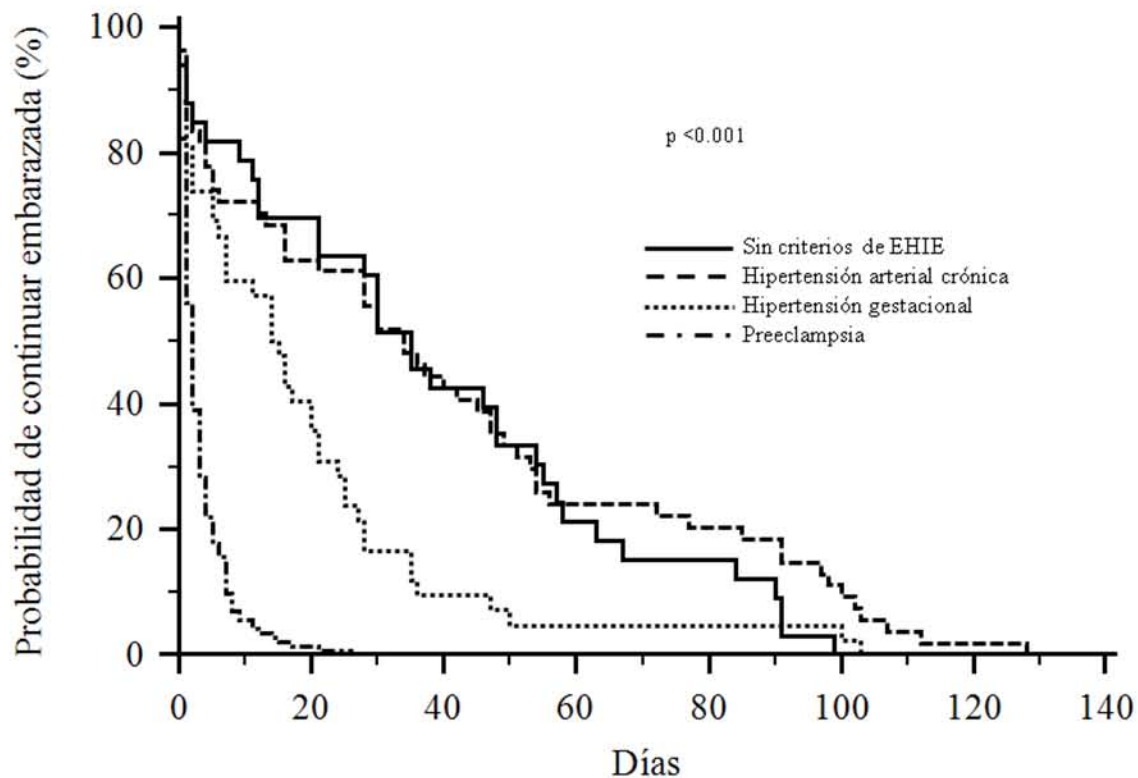


Figura 4. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de continuar embarazadas entre las pacientes a quienes se les realizó un diagnóstico clínico de preeclampsia de acuerdo a los criterios del ACOG, independientemente de la concentración circulante de la relación sFlt-1/PIGF.

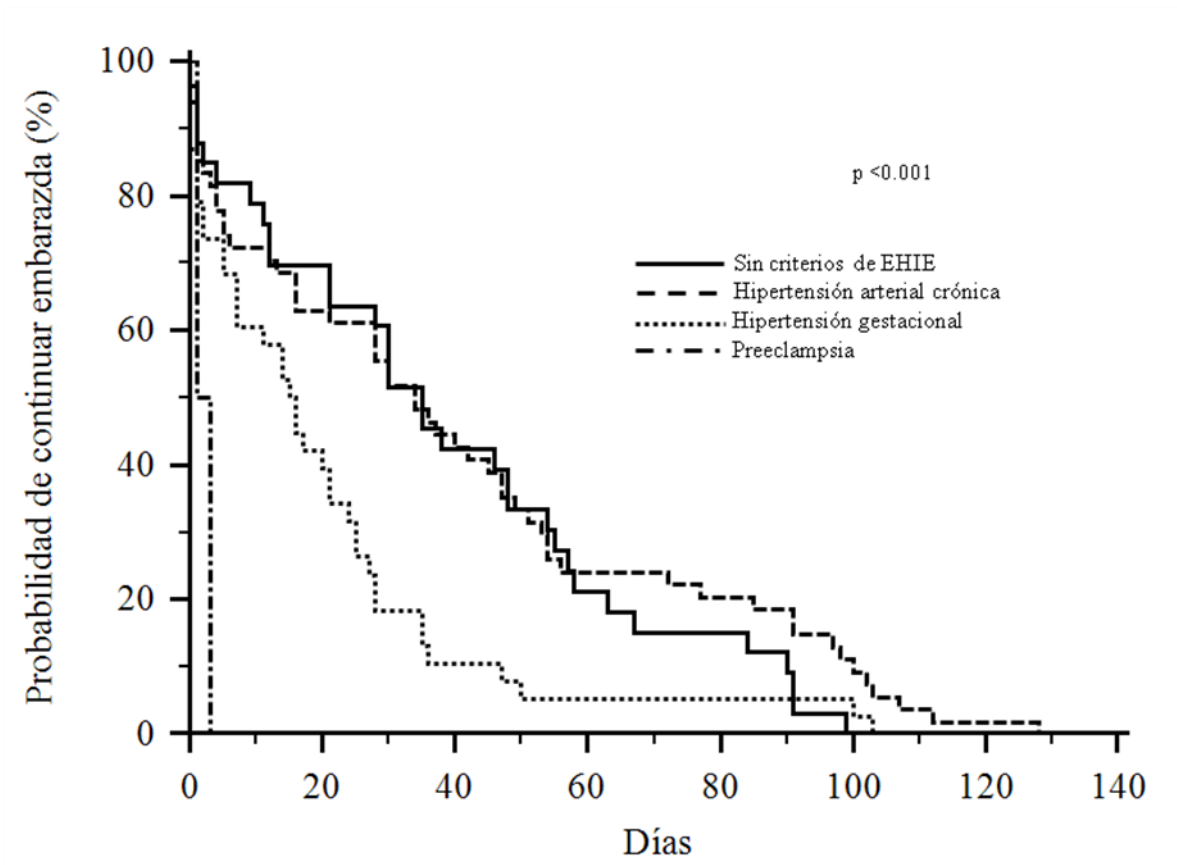


Figura 5. Curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de continuar embarazadas entre las pacientes a quienes se les realizó un diagnóstico clínico de preeclampsia de acuerdo a los criterios del ACOG y con una concentración circulante de la relación sFlt-1/PIGF <math>< 85</math>.

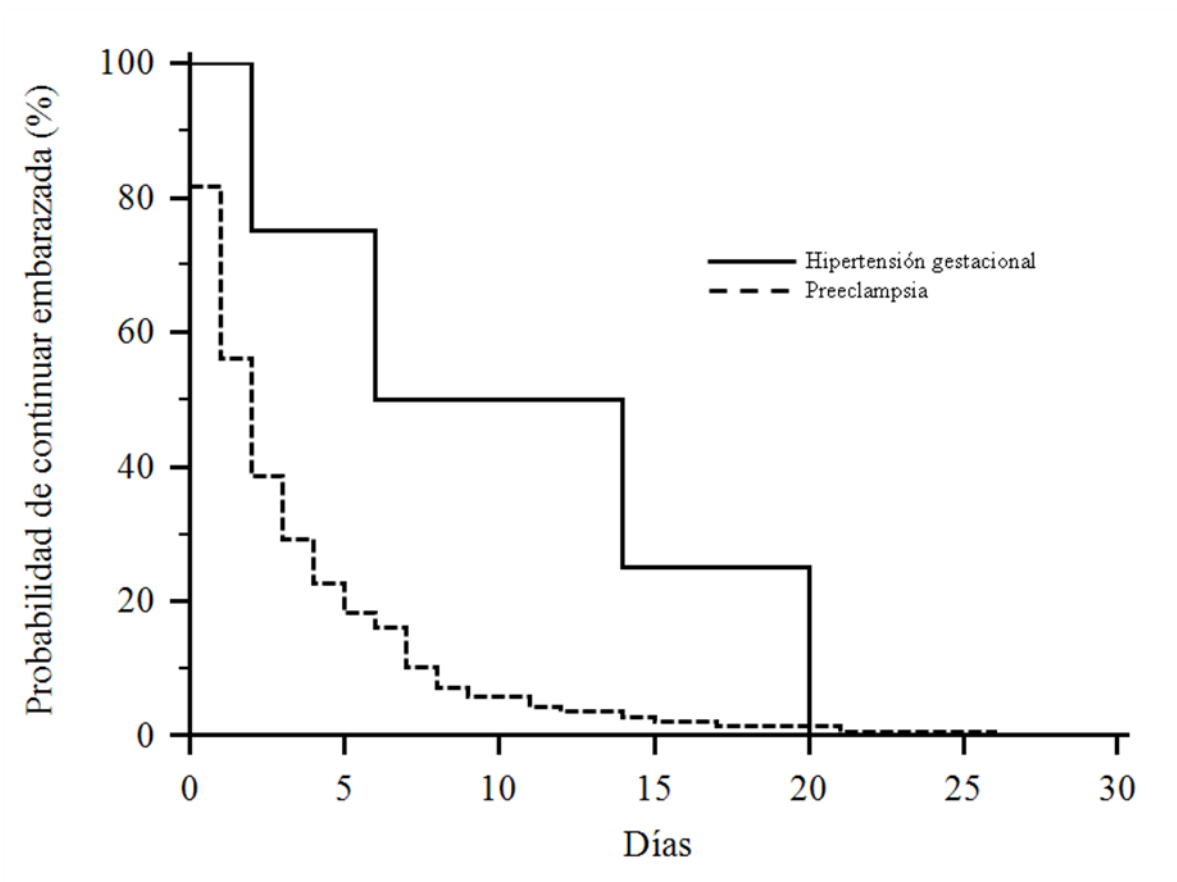


Figura 6. Curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de continuar embarazadas entre las pacientes a quienes se les realizó un diagnóstico clínico de preeclampsia de acuerdo a los criterios del ACOG y con una concentración circulante de la relación sFlt-1/PlGF ≥ 85 .

Discusión

En el presente estudio comparamos las características clínicas y cursos del embarazo en pacientes en quienes se les realizó el diagnóstico clínico de preeclampsia en un Hospital de Tercer Nivel de Ginecología y Obstetricia en condiciones habituales y de acuerdo a la presencia o no de imbalance angiogénico, definido en base a las concentraciones séricas de la relación sFlt-1/PIGF.

Desde hace más de una década ha habido un mejor entendimiento del papel que juega el imbalance angiogénico a favor de un estado anti-angiogénico en la fisiopatología, predicción, diagnóstico, severidad y complicaciones maternas y perinatales de los desórdenes hipertensivos del embarazo, incluyendo la preeclampsia (12, 22, 25, 30-33, 37-43).

En este estudio, involucrando a un número importante de pacientes con el diagnóstico clínico de preeclampsia, demostramos que en aquellas mujeres con una relación sFlt-1/PIGF baja (preeclampsia sin imbalance angiogénico) presentan características clínicas diferentes, mejores cursos del embarazo, así como menor frecuencia de eventos maternos adversos relacionados a la preeclampsia y perinatales que las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico (relación sFlt-1/PIGF alta).

El 47.8% de las pacientes a quienes se les realizó el diagnóstico de preeclampsia tuvieron una baja relación sFlt-1/PIGF, el cual es acorde y similar a otro estudio previo (72), sugiriendo que existe una forma de preeclampsia la cual no está asociada a un imbalance angiogénico (79). Nuestros resultados también están en línea con previos estudios que han demostrado que las pacientes con sospecha de preeclampsia, especialmente en las que ocurre antes de las 34 SDG, la incorporación de la relación sFlt-1/PIGF (≥ 85) a la hipertensión y proteinuria significativamente mejoran la predicción subsecuente de eventos adversos del embarazo y de la interrupción del embarazo dentro de las dos primeras semanas de la presentación (40), y que la preeclampsia caracterizada por un imbalance angiogénico define a un subtipo de pacientes quienes desarrollan una enfermedad más agresiva y están a un alto riesgo de presentar eventos adversos maternos y perinatales asociados a la preeclampsia (72).

Debido a la seriedad de la enfermedad y sus complicaciones potencialmente graves, incluyendo eclampsia, síndrome de HELLP, daño a órgano(s) blanco, restricción del crecimiento intrauterino e incluso la muerte materna o perinatal, los clínicos ante una mujer embarazada con signos y/o síntomas relacionados a la preeclampsia tratan de identificar a aquellas pacientes que eventualmente pueden desarrollar una enfermedad más grave, sin embargo, tanto las manifestaciones clínicas como las pruebas de laboratorio disponibles y rutinariamente usadas en la evaluación de las pacientes han mostrado tener un pobre desempeño en la estratificación del riesgo (80) o incluso tienden a una significativa mala clasificación en el diagnóstico de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo o de un diagnóstico erróneo de preeclampsia (53,56,57), ocasionando una repetición innecesaria de exámenes de laboratorio, ingresos hospitalarios frecuentes, estancias hospitalarias prolongadas o de sobretratar a muchas mujeres, incrementando los costos de su atención (72). En el presente estudio, encontramos que en las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico no ocurrieron eventos maternos adversos, a excepción de la interrupción del embarazo iatrogénico, en alrededor del 60% antes de las 37 SDG y hasta en el 30% antes de las 34 SDG, requiriendo el ingreso a la UCIN/UTIN por la morbilidad asociada a la prematuridad o incluso con resultados letales como la muerte perinatal. En

general, nuestros datos sugieren que las pacientes con preeclampsia, pero sin imbalance angiogénico identifica a un grupo de pacientes con preeclampsia que están en bajo riesgo de complicaciones o eventos adversos relacionados a la preeclampsia, por lo tanto, la incorporación de las mediciones de la relación sFlt-1/PIGF para la evaluación de las pacientes con preeclampsia puede ayudar a identificar correctamente a las pacientes que están en alto o bajo riesgo de desarrollar eventos adversos del embarazo, con el potencial de reducir los costes de la atención médica y los nacimientos prematuros iatrogénicos en las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico.

Aunque la idea de que los diferentes subtipos de la preeclampsia o de su heterogeneidad puedan explicar los hallazgos discrepantes y cursos de la preeclampsia es razonable, se ha enfatizado que la “verdadera preeclampsia” solamente está presente cuando existe un exceso de factores anti-angiogénicos circulantes o una deficiente cantidad de factores pro-angiogénicos, en base a las observaciones de que muchos de los hallazgos más graves de la hipertensión gestacional de reciente inicio con proteinuria significativa o con involucro a otros órganos blanco son mucho más comunes cuando está presente el imbalance angiogénico evaluado por la relación sérica sFlt-1/PIGF (12,37,50,65), además en modelos murinos ha sido demostrado contundentemente que la administración de sFlt-1 reproduce todas las manifestaciones clínicas, de laboratorio e histopatológicas de las pacientes con preeclampsia y que la remoción sérica de sFlt-1 o la administración exógena de PIGF disminuyen las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (65,66,67). Por otra parte, ha sido bien documentado que muchas pacientes diagnosticadas con preeclampsia sólo en base a criterios clínicos son clasificadas erróneamente (53,56,57), en relación a esto último, un estudio clínico en base a necropsias y biopsias renales hechas en pacientes con diagnóstico clínico de preeclampsia mostró que en el 14% de las primigestas y en el 35% de las múltiparas el diagnóstico fue erróneo (60). Por lo anterior, y debido a la falta de eventos adversos maternos relacionados a la preeclampsia, indicaciones para interrumpir el embarazo y los cursos del embarazo en las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico, especulamos que estas pacientes pudieron haber sido erróneamente diagnosticadas con preeclampsia. Con respecto a esto, las pacientes sin imbalance angiogénico, tuvieron significativamente una frecuencia mayor de otras enfermedades, tales como hipertensión arterial crónica, diabetes gestacional, enfermedad renal crónica u obesidad, las cuales son condiciones que pueden confundirse con preeclampsia por su forma de presentación (37,45,60–63). Interesantemente, algunas indicaciones comunes para interrumpir el embarazo en las pacientes con preeclampsia, tales como la elevación de enzimas hepáticas o la trombocitopenia, fueron presentes en 4 pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico, sin embargo todas ellas tuvieron comorbilidades que pudieron haber explicado tales alteraciones, así como haber tenido en todos los casos una relación sFlt-1/PIGF menor a 12, lo que hace improbable que realmente tuvieran una “preeclampsia verdadera”. En las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico, hubo una frecuencia significativamente menor de proteinuria significativa, la cual en todos los casos se pudo explicar por la enfermedad renal crónica o por nefropatía lúpica activa, en este mismo sentido, la proteinuria significativa por parte del laboratorio clínico del hospital fue reportada como errónea en el 44.2% de las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico en comparación a la técnica que utilizamos sistemáticamente en nuestro laboratorio y que ha sido validada y reconocida a nivel internacional, incluso utilizada como criterios de proteinuria significativa por el ACOG (8, 28, 81, 82, 83, 84), lo que indica que en este número importante de pacientes fueron mal clasificadas como

preeclampsia en base a un resultado erróneo del laboratorio clínico, en adición, cuando analizamos las curvas de sobrevida encontramos que las pacientes a quienes se les hizo el diagnóstico de proteinuria errónea tuvieron una probabilidad de seguir embarazadas significativamente mayor que las pacientes con verdadera proteinuria significativa, esta observación apoya el hecho de que fueron mal clasificadas las pacientes. De igual manera, las pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico, mostraron una probabilidad de continuar el embarazo significativamente mayor que las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico, incluso muchas de ellas a tiempos en los que no es habitual el comportamiento de las pacientes con “verdadera preeclampsia”, en contraste, en más del 95% de las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico el parto ocurrió dentro de las dos primeras semanas, lo que concuerda con un estudio previo (40). Además, cuando realizamos un análisis de sobrevida en la base de tres diferentes puntos de corte de la relación sFlt-1/PlGF, encontramos que las pacientes con una relación menor a 38, tuvieron una probabilidad de continuar embarazadas significativamente mayor que las pacientes con una relación entre 38 a <85 o en aquellas con una relación >85, mientras que las pacientes con una relación entre 38 a <85, su probabilidad de continuar embarazadas fue intermedia entre las pacientes con menos de 38 y en aquellas con más de 85. Esta observación está en línea y consistente con los resultados de un estudio reciente que mostró que en las pacientes en quienes fueron evaluadas por la sospecha clínica de preeclampsia, pero que en evaluaciones posteriores fue descartada la preeclampsia, por análisis de sobrevida encontraron un comportamiento similar a lo reportado en el presente estudio en las pacientes tanto con una relación menor de 38, como mayor a 38 (85), lo que apoya nuestra idea de que en la gran mayoría de las pacientes en quienes fue realizado el diagnóstico de preeclampsia sin imbalance angiogénico por los clínicos del hospital realmente no tenían “preeclampsia verdadera”.

Finalmente, cuando aplicamos los criterios para el diagnóstico y clasificación de la enfermedad hipertensiva del embarazo de acuerdo al ACOG, a estas pacientes a quienes se les hizo el diagnóstico de preeclampsia por los clínicos del hospital y en base a nuestros resultados de la determinación de la proteinuria encontramos que en el grupo de pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico en el 96.9% el diagnóstico fue erróneo, en contraste, entre las pacientes con preeclampsia con imbalance angiogénico el diagnóstico fue erróneo solamente en el 3.1%. En las cuatro pacientes con preeclampsia sin imbalance angiogénico, el diagnóstico de preeclampsia fue correcto y en todas ellas las mediciones de la relación sFlt-1/PlGF fue entre 70.8 a 82.6. Mientras que en las cuatro pacientes con clasificadas con preeclampsia con imbalance angiogénico, en realidad correspondían a un cuadro de hipertensión gestacional severa y sus concentraciones de la relación sFlt-1/PlGF oscilaron entre 107.5 a 365.0, con respecto a esto último, previamente demostramos que las pacientes con hipertensión gestacional severa presentan concentraciones séricas de la relación sFlt-1/PlGF a niveles vistos entre las pacientes con preeclampsia severa (50). Aunque el punto de corte mayormente empleado para el diagnóstico de preeclampsia es ≥ 85 (86), sin embargo su sensibilidad es del 82 al 89% y la especificidad del 95 al 97%, y además no fueron incluidas pacientes con otros estados hipertensivos del embarazo, especialmente aquellas con hipertensión gestacional, tanto leve como severa, destacando la necesidad de establecer con mayor precisión el rendimiento diagnóstico de dicha prueba ante un espectro más amplio de la enfermedad.

Por último, el comportamiento en el tiempo de la probabilidad de permanecer embarazadas (por análisis de sobrevida) las pacientes de acuerdo a la aplicación de los criterios del

ACOG en el diagnóstico de la enfermedad hipertensiva del embarazo, mostramos que en las pacientes sin “verdadera preeclampsia”, el comportamiento fue inesperado a la historia natural de la preeclampsia y más acorde a un estudio previo que incluyó pacientes con sospecha clínica de preeclampsia, pero que posteriormente fue descartada (86) en contraste, las pacientes con “verdadera preeclampsia” o hipertensión gestacional severa, el comportamiento fue similar y acorde a previos estudios (50, 86).

Conclusiones

En conclusión, demostramos que en las pacientes que reciben un diagnóstico clínico de preeclampsia, la incorporación de la relación sFlt-1/PlGF tiene la capacidad de identificar a dos grupos de pacientes con diferentes cursos del embarazo y riesgos de eventos adversos tanto maternos como perinatales, existiendo una forma “benigna” caracterizada por una relación sFlt-1/PlGF baja, cuyas únicas complicaciones son derivadas de un nacimiento prematuro iatrogénico, y la otra por una forma “grave o severa” caracterizada por una relación sFlt-1/PlGF alta (>85), asociada a una morbimortalidad materna y perinatal significativa y con una duración o tiempo de latencia corto de la presentación a la interrupción del embarazo. Sin embargo, también mostramos evidencia que en casi el 50% de las pacientes son mal clasificadas como preeclampsia. Independientemente de si existe una forma de preeclampsia sin imbalance angiogénico o un diagnóstico erróneo de “verdadera preeclampsia”, la relación sFlt-1/PlGF en la evaluación de las pacientes con sospecha de preeclampsia puede ser de utilidad para la estratificación del riesgo de desarrollar complicaciones o eventos adversos del embarazo.

Bibliografía

1. Magee LA, Dadelszen P, Rey E, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407-17.
2. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
3. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P, On behalf of the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 4 2014;105-45.
4. Zwart JJ, Richters A, Öry FIP, de Vries JWM, Bloemenkamp K, Roosmalen J. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112:820-7.
5. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al, on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014;121:14-24.
6. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization 2011.
7. Steegers E, Dadelszen P, Duvekot J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
8. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2013;122:820-27.
9. Vest AR, Cho LS. Hypertension in Pregnancy. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:395.
10. Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive Pregnancy Disorders: Current Concepts. *J Clin Hypertens* 2007;9:560-66.
11. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al, Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66-71.
12. Leaños-Miranda A, Campos-Galicia I, Ramírez-Valenzuela KL, Chinolla-Arellano ZL, Isordia-Salas I. Circulating Angiogenic Factors and Urinary Prolactin as Predictors of Adverse Outcomes in Women With Preeclampsia. *Hypertension*. 2013;61:1118-25.
13. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
14. Schneider S, Freerksen N, Maul H, Roehrig S, Fischer B, Hoefl B. Risk groups and maternal-neonatal complications of preeclampsia – Current results from the national German Perinatal Quality Registry. *J Perinat Med* 2011;39:257-65.
15. Chang J, Muglia L, Macones G. Association of early-onset pre-eclampsia in first pregnancy with normotensive second pregnancy outcomes: a population-based study. *BJOG* 2010;117:946-53.
16. Jelin AC, Cheng YW, Shaffer BL, Kaimal AJ, Little SE, Caughey AB. Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010;23:389-92.
17. Boombrys AE, Barton JR, Nowacky EA, et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:247.e1-247.e6.
18. Hofmeyr GJ, Belfort M. Proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia. *BMC Medicine* 2009;7:11.

19. Thangaratinam S, Koopmans CM, Iyengar S, Zamora J, Ismail K, Mol B, Khan KS, for TIPPS (Tests in prediction of preeclampsia's severity) review group. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review. *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology* 2011;90:574-85.
20. Detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo, México. Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010-2011.
21. Colegio Mexicano de Especialistas en ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y Tratamiento de la Pre-eclampsia-Eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:S461-S525.
22. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:5.e1-5.e7.
23. Bramham K, Briley AL, Seed P, Poston L, Sheenan AH, Chappel LC. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: as a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:512.e1-9.
24. McCancea DR, Holmesb VA, Mareshd M, et al, and for the Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:259-66.
25. George EM. New Approaches for Managing Preeclampsia: Clues From Clinical and Basic Research. *Clin Ther* 2014;36:1873–81.
26. Cnossen JS, van der Post J, Mol B, Khan KS, Meads CA, ter Riet G. Prediction of preeclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006;6:29.
27. Seed PT, Chappell LC, Black MA, et al. Prediction of Preeclampsia and Delivery of Small for Gestational Age Babies Based on a Combination of Clinical Risk Factors in High-Risk Women. *Hypertension in Pregnancy* 2011;30:58-73.
28. Leañós-Miranda A, Márquez-Acosta J, Romero-Arauz F, et al, Protein:Creatinine Ratio in Random Urine Samples Is a Reliable Marker of Increased 24-Hour Protein Excretion in Hospitalized Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Clinical Chemistry* 2007;53:9:1623-28.
29. Lockwood CJ, Huang SJ, Chen CP, et al, Decidual cell regulation of natural killer cell-recruiting chemokines. Implication for the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *The American Journal of Pathology* 2013;183:841-56.
30. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:543-49.
31. Uzan J, Carbonnell M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7 467–474.
32. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent Progress Toward the Understanding of the Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia. *Hypertension* 2008;51:982-88.
33. Redman C, Sargen IL. Immunology of Pre-Eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology* 2010; 63:534-43.
34. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, et al, Vascular associated gene variants in patients with preeclampsia: results from the Danish National Birth Cohort. *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology* 2012; 91:1053–60.
35. Roy S, Matah M, Jaiswal D, Singh K. Role of -460/T VEGF gene polymorphism in preeclampsia. *Asian pacific Journal of Reproduction* 2013;2:30-33.

36. Davison JM. Renal disorders in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2001; 13:109-14.
37. Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2):198-202.
38. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:33–46.
39. Rana S, Hacker MR, Modest AM, et al. Circulating Angiogenic Factors and Risk of Adverse Maternal and Perinatal Outcomes in Twin Pregnancies With Suspected Preeclampsia. *Hypertension* 2012; 60:451-58.
40. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women with Suspected Preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911-19.
41. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672-83.
42. Levine RJ, Lam Ch, Qian C, et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
43. Leñanos-Miranda A, Campos-Galicia A, Isordia-Salas I, Rivera-Leñanos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Méndez JA, et al. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens* 2012; 30:2173-2181.
44. Vatten LJ, Asvold VO, Eskild A. Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction. *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology* 2012; 91:1388-94.
45. Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:643–50.
46. Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J Mater Fetal Neonat Med* 2011; 24:1187-1207.
47. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21:9-23.
48. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), Endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLOS one* 2010;5:e13263.
49. Yelumalai S, Muniandy S, Omar SZ1, Qvist R. Pregnancy-Induced Hypertension and Preeclampsia: Levels of Angiogenic Factors in Malaysian Women. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47:191–97.
50. Leñanos-Miranda A, Méndez-Aguilar F, Ramírez-Valenzuela KL, et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6005.
51. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981–984.
52. Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:402–410.

53. Brown MA, Buddle ML. What's in a Name? Problems with the Classification of Hypertension in Pregnancy. *J. Hypertens* 1997; 15:1049-1054
54. Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Consensus Statement—Management of Hypertension in Pregnancy: Executive Summary. *Med J Aust* 1993; 158:700-702
55. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1691-1712
56. Chappell L, Poulton L, Halligan A, Shennan AH. Lack of consistency in research papers over the definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:983–985.
57. Harlow FH, Brown MA. The diversity of diagnoses of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:57-67
58. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 188:S1-S22
59. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2000; 40:133–138.
60. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, et al. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 1981; 60:267–276.
61. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus*. 2006; 15:148–155.
62. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007; 109:419-433.
63. Powe CE, Thadhani R. Diabetes and the kidney in pregnancy. *Semin Nephrol*. 2011; 31:59-69
64. Thornburg KL, Jacobson S-L, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 2000; 24:11-14).
65. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003; 111:649-658.
66. Lu F, Longo M Tamayo E, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:396 e1-7
67. Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2007; 50:686-692
68. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:58.e1–58.e8
69. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, et al. Kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013;83:177-181
70. Young B, Levine RJ, Salahuddin S, et al. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:366-370
71. Verdonk K, Visser W, Russcher H, Danser AH, Steegers EA, van den Meiracker AH. Differential diagnosis of preeclampsia: remember the soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio. *Hypertension*. 2012; 60:884-890.

72. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertension Pregnancy*. 2013; 32:189-201.
73. Payne B, Magee LA, Côté AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. PIERS Proteinuria: Relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:588–597.
74. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, NIH Publication 2003, No. 03-5233.
75. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes, *Diabetes Care*, 2017;40:S1-S132.
76. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA, Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, *Diabetes Care*, 2008; 31:899-904.
77. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al, KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J. Kidney Disease*, 2014;63:713-35.
78. Petri et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2012; 64, 2677-2686.
79. Powers RW, Roberts JM, Plymire DA, et al. Low placental growth factor across pregnancy identifies a subset of women with preterm preeclampsia: type 1 versus type 2 preeclampsia? *Hypertension* 2012;60:239-246).
80. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:447–462).
81. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. NICE Clinical Guideline. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy 2011.
82. Random urine protein:creatinine ratio was an accurate method for diagnosing proteinuria in pregnant women with hypertension. *Evid Based Med*. 2008;13:84.
83. Position statement. Protein/creatinine in a randomly obtained urine sample in the diagnosis of proteinuria in pregnant patients with arterial hypertension. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50:465-7.
84. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150)
85. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13-22).
86. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:161.e1-161.e11.

Anexos

Cronograma de Actividades

Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Reclutamiento de pacientes	x	x	x	x	x	x	x		
Evaluaciones clínicas y pruebas de laboratorio	X	x	x	x	x	x	x		
Análisis de resultados								x	
Preparación de manuscritos									x

ó

Primer semestre: Reclutamiento de las pacientes al estudio y conjuntamente la realización de todas las evaluaciones clínicas y pruebas de laboratorio.

Segundo semestre: Se continuara con el reclutamiento de las pacientes al estudio y conjuntamente la realización de todas las evaluaciones clínicas y pruebas de laboratorio. Análisis de los resultados y preparación de los diferentes manuscritos.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

VISITA INICIAL

Fecha _____ **No. Progresivo (Codificación interna)** _____

Nombre _____

Edad _____ **Afiliación** _____

Teléfono _____

Antecedentes Gineco-Obstétricos.

Menarca _____ **años** **FUM** _____ **Ritmo** _____

Gesta _____ **Para** _____ **Abortos** _____ **Cesáreas** _____ **Preeclampsia previa** _____

Riesgo de preeclampsia, especifique _____

Tabaquismo (NO) (SI), Habito durante el embarazo _____

Embarazo actual.

Semanas de embarazo: **Por clínica** _____ **Por ultrasonido** _____

Presión arterial (mmHg): **Sistólica** _____ **Diastólica** _____

Peso en Kg _____ **Talla** _____

Peso en Kg antes del actual embarazo _____

CURSO DEL EMBARAZO

Semana de término del embarazo _____ () Parto () Cesárea

() con producto muerto

() con producto vivo

Recién nacido

Sexo () Masculino () Femenino APGAR _____

Malformación congénita () No () Si, especifique _____

Peso (Kg) _____ Talla (cm) _____

Edad gestacional por clínica (semanas) _____

Muerte perinatal () No () Si, tiempo postparto y causa _____

Complicaciones del recién nacido

No () Si (), especifique _____

La madre curso:

() Pre-eclampsia, severidad _____ () Sx de HELLP

() Eclampsia

() Sin otra complicación() Con otra complicación, especifique _____

Observaciones _____

Curso adverso del embarazo

Criterio evaluado	Presente	Ausente
TA \geq 160/110 mm Hg asociado a proteinuria significativa		
Trombocitopenia $<$ 100, 000		
Deterioro de función hepática		
Daño renal progresivo		
Edema pulmonar		
Nuevo inicio de alteraciones cerebrales o visuales		
Síndrome de Hellp o eclampsia		

Comorbilidad

	Presente	Ausente
Hipertensión crónica		
Diabetes pregestacional		
LES		
ERC		
Edad materna		
índice de masa corporal		
Multiparidad		



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Comparación de las características clínicas y curso del embarazo entre pacientes con preeclampsia con y sin un imbalance angiogénico evaluado por la relación sérica sFlt-1/PIGF
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>La estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS.</p> <p>El estudio tiene como propósito evaluar si los niveles en su sangre de las proteínas sFlt-1 y PIGF, conocidas como factores angiogénicos (proteínas que participan en el funcionamiento y la formación de nuevos vasos sanguíneos por la placenta) pueden ser diferentes de acuerdo a las manifestaciones clínicas (es decir, sus síntomas o dolencias), dado que la enfermedad que usted tiene se llama preeclampsia y puede poner en peligro la vida de la madre y de su bebe.</p> <p>Usted ha sido invitada a participar en este estudio porque de acuerdo a su historial médico pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.</p> <p>Al igual que usted, 117 mujeres embarazadas más con preeclampsia serán invitadas a participar en este estudio.</p> <p>Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted acepta participar en el estudio ocurrirá lo siguiente:</p> <p>a) Evaluación clínica. Consiste en la medición de su peso, estatura y le tomaremos su presión arterial. Además le pediremos que responda un cuestionario en el que le preguntaremos sobre: sus ciclos menstruales, embarazos previos y de su historial médico. Para todo esto nos tardaremos aproximadamente 20 minutos. Además le tomaremos una muestra de sangre y le pediremos una muestra de orina.</p> <p>b) Toma de muestras biológicas. Para poder realizarle la toma de muestra de sangre no es necesario que este en ayuno. Tomaremos una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos, aproximadamente 4 cucharadas de su sangre, para realizarle la medición de los factores angiogénicos. Nos tardaremos aproximadamente 5 minutos en tomarle la muestra de sangre.</p> <p>Además, se le pedirá una muestra de su orina. Para la muestra de orina se le pedirá que orine en un frasco estéril que se le proporcionará antes de tomarle la muestra de sangre.</p> <p>Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen: la medición de su nivel en sangre de las proteínas sFlt-1 y PIGF, y en la orina la medición de proteínas.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Las molestias o riesgos asociados con los procedimientos de la evaluación clínica (medición de peso, talla y presión arterial) no ocasionan dolor, incomodidad o riesgo alguno.</p> <p>Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia o raramente un moretón que desaparece en menos de una semana.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni implica gasto alguno para usted.</p> <p>No recibirá ningún beneficio al participar en este estudio.</p> <p>Si bien los beneficios directos para usted pudieran no existir, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento para el diagnóstico de la preeclampsia, por lo tanto, los resultados de este estudio brindarán información relevante para un posible mejor manejo de personas embarazadas que pudieran complicarse con preeclampsia.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Debido a que no sabemos si estas pruebas pueden ser útiles para el manejo médico de la preeclampsia hasta no finalizar el estudio, consideramos que es preferible no darle los resultados de estos estudios ni a usted o a su médico tratante.</p>
Participación o retiro:	<p>Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Esto es, no afectará su relación con el IMSS y tampoco afectará su derecho a obtener los servicios de salud u</p>

otros servicios que recibe del IMSS.
Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.
Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

Privacidad y confidencialidad:

La información que se obtenga como parte de este estudio es estrictamente confidencial. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (su nombre y teléfono) será guardada de manera confidencial. Sus datos personales serán guardados por separado para mantener la confidencialidad de sus respuestas a los cuestionarios y de los resultados de sus pruebas clínicas. Sólo el equipo de investigación del IMSS tendrá acceso a su información.
El equipo de investigadores, su médico tratante en el Servicio de Enfermedades Hipertensivas del embarazo y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información sobre usted, o que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos de que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad, su nombre y toda información que pudiera ser utilizada para identificarla no estará vinculada con la información que nos proporcione en los cuestionarios y con los resultados de sus estudios de laboratorio. Le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos. Guardaremos toda su información en bases de datos seguras que estarán protegidas por una clave de acceso. Toda la información será destruida cinco años después de concluir el estudio.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Incremento del conocimiento de la utilidad de la relación de sFlt-1/
PIGF en la preeclampsia.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Alfredo Leños Miranda. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. Sexto Piso, Laboratorio G. Tel 5550 6422, ext. 28003

Colaboradores:

Dra. Lilibian Janet Sillas Pardo, Medicina Materno fetal. Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. Sexto Piso, Laboratorio G. Tel 5550 6422, ext. 28003

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013



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



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **17 CI 09 010 024** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 13/11/2017

DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA

PRESENTE

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

Comparación de las características clínicas y curso del embarazo entre pacientes con preeclampsia con y sin un imbalance angiogénico evaluado por la relación sérica sFit-1/PIGF

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

Núm. de Registro
R-2017-3606-48

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL