



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

TÍTULO

Comparación del índice PIGF/ sFlt-1 en mujeres embarazadas con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional versus mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal.

PRESENTA:

Dra. Laura Karina Hernández García.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez.

INVESTIGADOR (ES) ASOCIADO(S):

Dra. Zaira Vanessa Escobedo Enríquez.

Dr. Mario E. Guzmán Huerta.

Dra. Lisbeth Lucia Camargo Marín.

Ciudad de México, Septiembre 2023.



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.

Comparación del índice sFit-1/PIGF en mujeres embarazadas con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional versus mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal.

NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3504-019

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefa de la División de Educación en Salud

Dra. Abril Adriana Arellano Llamas
Jefe de la División de Investigación en Salud

Dra. Mary Flor Díaz Velázquez
Profesora Titular del Curso de Medicina Materno Fetal

Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez
Tutor

Dra. Zaira Vanessa Escobedo Enríquez
Tutora

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez

Área de adscripción: Servicio de Medicina Materno Fetal, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza"

Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 57245900 Extensión 23718

Correo electrónico: dr.ivangutierrezg@gmail.com

Matrícula IMSS 98166777

INVESTIGADOR(ES) ASOCIADO(S) ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dra. Zaira Vanessa Escobedo Enríquez

Área de adscripción: Servicio de Medicina Materno Fetal, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza"

Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 57245900 Extensión 23718

Correo electrónico: vane0207gyo@gmail.com

Matrícula IMSS 98388286

Nombre: Dra. Laura Karina Hernández García

Área de adscripción: Servicio de Medicina Materno Fetal, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza"

Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 5551638498

Correo electrónico: khg.140793@gmail.com

Matrícula IMSS 97382441

INVESTIGADOR(ES) ASOCIADO(S) NO ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dr. Mario E. Guzman Huerta

Área de adscripción: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Domicilio: C. Montes Urales 800, Lomas - Virreyes, Lomas de Chapultepec IV Secc, Miguel Hidalgo, 11000 Ciudad de México, CDMX.

Teléfono: 5561168588

Correo electrónico: mguzmanhuerta@yahoo.com

Nombre: Dra. Lisbeth Lucia Camargo Marín.

Área de adscripción: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Domicilio: C. Montes Urales 800, Lomas - Virreyes, Lomas de Chapultepec IV Secc, Miguel Hidalgo, 11000 Ciudad de México, CDMX.

Teléfono: 5532356143

Correo electrónico: lisbethcamargo@yahoo.com.mx



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 002 136**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072**

FECHA **Miércoles, 09 de agosto de 2023**

Doctor (a) GUTIERREZ GOMEZ IVAN ISRAEL

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación del índice PIGF /Sft1 en mujeres embarazadas con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional versus mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2023-3504-019

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA

A mis padres, hermanas y hermano, mi tito, tutores de tesis y amigos.

ÍNDICE

APARTADO	PÁGINA
Resumen	8-13
Marco Teórico	14-21
Planteamiento del problema	22
Pregunta de investigación	23
Justificación	24
Hipotesis	25
Objetivos	26
Material y métodos. Descipción de variables Aspectos estadísticos Tamaño de la muestra Descripción operativa del estudio	27-38
Aspectos éticos	39
Recursos, financiamiento y factibilidad	40-41
Aspectos de bioseguridad	42-43
Resultados	44-59
Discusión	60-66
Conclusiones	67
Cronograma de actividades	68
Referencias bibliográficas	69-73
Anexos Hoja de consentimiento informado Instrumento de recolección de datos	74-78

RESUMEN

Título: Comparación del índice sFlt-1/PIGF en mujeres embarazadas con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional versus mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal.

Antecedentes: Los fetos pequeños para edad gestacional son difíciles de diagnosticar por la baja sensibilidad y especificidad que tiene la ecografía convencional. Utilizando los parámetros de biometría fetal (circunferencia cefálica, diámetro biparietal, circunferencia abdominal y longitud femoral), es superior a utilizar solo el percentil de la circunferencia abdominal, una vez establecido que el uso de estos cuatro parámetros, es el método ideal para la detección, se han establecido de igual forma que el momento ideal para realizar una curva de crecimiento es las 32 semanas. En diversos estudios se ha demostrado, que la combinación de ciertos marcadores bioquímicos puede aumentar la tasa de diagnóstico de alteración en la curva de crecimiento fetal, si bien la etiología de un feto pequeño para edad gestacional es multifactorial, casi el 50% puede tener una alteración en el proceso de placentación, de ahí la importancia de un modelo combinado, una ecografía de segundo o tercer trimestre con factores angiogénicos tales como el factor de crecimiento placentario (PIGF) y tirosina cinasa 1 similar a fms soluble (sFlt-1), así como el índice entre ambos, una vez identificando de forma oportuna aquellos fetos pequeños en donde la etiología sea por problemas placentarios, se podrá dar un seguimiento más estrecho durante el embarazo, a través de ultrasonidos seriados, de esta manera se determinó que si aquel feto pequeño para edad gestacional, con marcadores bioquímicos alterados, presentara resultados perinatales adversos, algo similar con lo que pasa en un feto con restricción de crecimiento intrauterino.

Objetivo: Se comparó el índice sFlt-1/PIGF de mujeres embarazadas con fetos pequeños para edad gestacional, con el de mujeres con embarazos con fetos con crecimiento normal.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” del IMSS, en mujeres embarazadas con diagnóstico de fetos pequeños para edad gestacional de acuerdo al peso fetal estimado entre el percentil 3 al 10 para la edad gestacional y sexo fetal, sin alteraciones en el Doppler fetal y mujeres con fetos con crecimiento normal, que se encuentren en el segundo y tercer trimestre de gestación. Una vez clasificadas, se les otorgó la información del estudio y en caso de aceptar participar en el estudio se les pidió que firmen el Consentimiento Informado. A continuación se les tomaron una muestra de sangre total para la extracción de suero y cuantificación de los factores angiogénico sFlt-1 y PIGF en el laboratorio del departamento de Medicina Traslacional, del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; para comparar los niveles entre ambos grupos, el primer grupo son los embarazos con fetos pequeños para la edad gestacional y el segundo grupo son los embarazos con fetos con crecimiento normal. Se realizó estadística descriptiva con el uso de medidas de tendencia central y dispersión en el caso de las variables cuantitativas, y con frecuencias y proporciones, y tabulaciones para las variables cualitativas. Se utilizó la prueba t de Student en caso de distribución normal de los datos. Se utilizó el software estadístico SPSS V12 para el análisis de los datos. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados: Se estudiaron a 112 embarazadas, para el grupo de controles y PEG la edad promedio en la cual se realizó el ultrasonido fue de 30 semanas versus 32 semanas (32.1% y 28.6% respectivamente). Las características maternas (edad, talla, peso, IMC) no mostraron diferencias entre grupos ($p > 0.05$). Las características ecográficas fetales indicaron que las diferencias se presentaron en la medición de la circunferencia abdominal ($p = 0.024$), semanas de gestación por circunferencia abdominal ($p = 0.036$), y percentila de peso fetal estimado ($p < 0.0001$) fueron menores en el grupo PEG. Las características hemodinámicas no mostraron diferencia entre grupos ($p > 0.05$). En cuanto a los factores angiogénicos solo sFlt-1

fue mayor para el grupo de PEG ($p=0.006$). Y finalmente el peso al nacer fue menor para el grupo PEG ($p=0.008$). El mejor predictor de PEG es sFlt-1 (AUC=0.653).

Conclusiones: No existen diferencias en el índice sFlt-1/PIGF en pacientes embarazadas con fetos pequeños para edad gestacional respecto a pacientes embarazadas con fetos en los cuales su crecimiento es normal.

Palabras clave: Feto pequeño para la edad gestacional, índice sFlt-1/PIGF, sensibilidad, especificidad

ABSTRACT

Title: Comparison of the sFlt-1/PlGF index in pregnant women diagnosed with a small fetus for gestational age versus pregnant women with fetuses with normal growth.

Background: Small fetuses for gestational age are difficult to diagnose due to the low sensitivity and specificity of conventional ultrasound. Using fetal biometry parameters (head circumference, biparietal diameter, abdominal circumference, and femoral length) is superior to using only the percentile of abdominal circumference, once it has been established that the use of these four parameters is the ideal method for detection. , have been established in the same way that the ideal time to perform a growth curve is 32 weeks. Various studies have shown that the combination of certain biochemical markers can increase the rate of diagnosis of alteration in the fetal growth curve, although the etiology of a small fetus for gestational age is multifactorial, almost 50% may have a alteration in the placentation process, hence the importance of a combined model, a second or third trimester ultrasound with angiogenic factors such as placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase 1 (Sflt 1), as well as As the index between the two, once those small fetuses where the etiology is due to placental problems have been identified in a timely manner, a closer follow-up can be given during the pregnancy, through serial ultrasounds, in this way it was determined that if that fetus small for gestational age, with altered biochemical markers, will present adverse perinatal outcomes, something similar to what happens in a fetus with intrauterine growth restriction.

Objective: The sFlt-1/PlGF index of pregnant women with fetuses small for gestational age was compared with that of women with pregnancies with fetuses with normal growth.

Material and methods: Observational, prospective, cross-sectional and analytical study in the High Specialty Medical Unit of Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 of the CMN "La Raza" of the IMSS, in pregnant women with a diagnosis of small fetuses

for gestational age according to the Estimated fetal weight between the 3rd and 10th percentile for gestational age and fetal sex, without changes in fetal Doppler and women with fetuses with normal growth, who are in the second and third trimesters of pregnancy. Once classified, they were given the study information and, if they agreed to participate in the study, they were asked to sign the Informed Consent. Next, a whole blood sample was taken for serum extraction and quantification of the angiogenic factors sFlt-1 and PlGF at the National Institute of Perinatology (INPer), to compare the levels between both groups, the first group is pregnancies with fetuses small for gestational age and the second group are pregnancies with fetuses with normal growth. Descriptive statistics were performed using measures of central tendency and dispersion in the case of quantitative variables, and with frequencies and proportions, and tabulations for qualitative variables. Student's t test was used in case of normal distribution of the data. The statistical software SPSS V12 was used for data analysis. A p value of 0.05 was considered statistically significant.

Results: 112 pregnant women were studied. For the control group and PEG, the performance of ultrasound was more frequent in the period less than 30 weeks of gestation (32.1% and 28.6% respectively). Maternal characteristics (age, height, weight, BMI) did not show differences between groups ($p > 0.05$). Fetal ultrasound characteristics of abdominal circumference ($p = 0.024$), weeks of gestation by abdominal circumference ($p = 0.036$), and percentile estimated fetal weight ($p < 0.0001$) were lower in the SGA group. The hemodynamic characteristics did not show a difference between groups ($p > 0.05$). Regarding the angiogenic factors, only sFlt-1 was higher for the PEG group ($p = 0.006$). And finally, the birth weight was lower for the PEG group ($p = 0.008$). The best predictor of PEG is sFlt-1 (AUC=0.653).

Conclusions: There are no differences in the sFlt-1/PlGF index in pregnant patients with fetuses small for gestational age compared to pregnant patients with fetuses in which their growth is normal.

Keywords: Small for gestational age fetus, sFlt-1/PIGF index, sensitivity, specificity

MARCO TEÓRICO

El crecimiento fetal depende de factores maternos (incluido el estado de salud de la madre, estado nutricional, tabaquismo, consumo de drogas), factores fetales (composición genética) y función placentaria.⁽¹⁾ El mecanismo fisiopatológico común de alteración en la curva de crecimiento en un feto por lo demás sano es la insuficiencia placentaria en la que, como consecuencia de la alteración de la función placentaria, el feto no logra alcanzar su potencial de crecimiento intrínseco.⁽²⁾ La alteración más frecuente es por una remodelación deficiente de las arterias espirales uterinas durante el embarazo temprano que da como resultado una mala perfusión vascular materna.⁽³⁾

Derivado de esto, podemos tener varias alteraciones en la curva de crecimiento fetal, específicamente un feto pequeño para la edad gestacional representa el subóptimo peso al nacer en comparación con las tablas de crecimiento normal de la población, y generalmente se define como un peso fetal estimado por ultrasonido entre el percentil 3 y 10 de crecimiento, de acuerdo a la edad gestacional, además de contar con una flujometría Doppler sin alteraciones (índice de pulsatibilidad de la arteria umbilical por debajo del percentil 95, arteria cerebral media con índice de pulsatibilidad por arriba del percentil 5, índice cerebro placentario arriba del percentil 5, índice de pulsatibilidad de arterias uterinas por debajo del percentil 90 e índice de pulsatibilidad del ductus venosos por debajo del percentil 95)^(4,5)

Esta condición afecta del 5 al 10% de todos los embarazos y está bien establecido que los fetos pequeños para la edad gestacional tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos y consecuencias a largo plazo como el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular.^(7,8)

En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó el Plan de Acción para Todos los Recién Nacidos con el objetivo de acabar con las muertes perinatales prevenibles para 2030; reducir la mortinatalidad es, por lo tanto, una prioridad mundial.⁽⁹⁾ Si bien las estrategias nacionales para abordar la mortinatalidad varían

según las causas principales a nivel local, se ha enfatizado la importancia de la estratificación del riesgo y las estrategias de detección dirigidas a mejorar la detección de pequeños para la edad gestacional y el manejo apropiado y el parto oportuno.⁽¹⁰⁾ La detección prenatal de fetos pequeños para edad gestación, se ha asociado con un riesgo reducido a la mitad de muerte fetal en comparación con fetos pequeños para edad gestacional no detectado.⁽¹¹⁾

El estudio de ultrasonido es el método idóneo para estimar el peso fetal, tiene una sensibilidad del 68% al 77% con una tasa de falsos positivos del 5% al 13%.⁽¹²⁾ El diagnóstico precoz de pequeños para edad gestacional antes del nacimiento reduce las tasas de morbilidad y mortalidad cuatro veces.⁽¹³⁾ Sin embargo, existe incertidumbre en cuanto al mejor enfoque para identificar dichos fetos debido, primero, a la existencia de una amplia gama de gráficos para el tamaño fetal y el peso al nacer, segundo, a la controversia de ecografía universal versus ecografía selectiva basada en los factores de riesgo maternos y los resultados de la palpación abdominal o mediciones seriadas de la altura de la sínfisis-fondo, tercero, falta de datos consistentes sobre el desempeño de peso fetal estimado versus circunferencia abdominal para la predicción de un recién nacido pequeño para edad gestacional, y, cuarto, datos limitados sobre el mejor momento para una ecografía universal del tercer trimestre a las 32 semanas frente a las 36 semanas de gestación.^(14,15)

Estudios previos proporcionaron evidencia de que el rendimiento predictivo del método tradicional de identificación de embarazos con un feto pequeño para edad gestacional mediante palpación abdominal materna y mediciones seriadas de la altura de sínfisis-fondo es deficiente.⁽¹⁶⁾ Existe alguna evidencia de que se logra una mejor predicción del peso fetal estimado mediante la biometría fetal ecográfica universal durante el tercer trimestre; un estudio de 3977 mujeres nulíparas informó que realizar el ultrasonido de forma universal durante el tercer trimestre del embarazo, aumenta la tasa de detección de fetos pequeños para edad gestacional, en comparación con la ultrasonografía selectiva basada en factores de riesgo

maternos y los resultados de las mediciones de la altura de la sínfisis-fondo. ⁽¹⁷⁾ En conclusión se recomienda que se les realice una ecografía de forma universal a todos los embarazos, en el tercer trimestre de la gestación. ⁽¹⁸⁾

La detección para un recién nacido pequeño para edad gestacional es estimar el peso con la biometría convencional es decir utilizar la fórmula de Hadlock 4, que consiste en la medición de 4 parámetros biométricos del feto que son; circunferencia cefálica, diámetro biparietal, circunferencia abdominal y longitud femoral. Ya que el uso de solo obtener el percentil de la circunferencia abdominal es un método menos preciso. ⁽¹⁹⁾ Este hallazgo es consistente con los resultados de un estudio que investigó la capacidad de la biometría fetal ultrasonográfica para predecir el peso al nacer en recién nacidos dentro de los 2 días posteriores al examen de ultrasonido e informó que los modelos que incorporaron mediciones de circunferencia cefálica, diámetro biparietal, circunferencia abdominal y longitud femoral fueron superiores a los que utilizaron circunferencia abdominal sola o circunferencia abdominal y longitud femoral. Por lo que se concluye que el mejor método de estimación del peso fetal, es utilizando estas cuatro medidas de la biometría fetal. ^(3,20)

En cuanto a la cuestión del momento de la ecografía del tercer trimestre, existe cierta evidencia de que el rendimiento predictivo de una ecografía a las 36 semanas puede ser superior al de las 32 semanas; un estudio aleatorizado de 2586 embarazos únicos de bajo riesgo informó que el rendimiento predictivo para un recién nacido con un peso fetal estimado entre el percentil 3 y 10, fue superior a las 36 en comparación con las 32 semanas de gestación. ^(21,5)

Los fetos aumentan exponencialmente su crecimiento de la semana 22 a la 40. En 2006 la OMS publicó un estudio en el que se integraron las tablas de crecimiento neonatal con la evaluación del crecimiento de niños de seis países. Esto con la intención de representar a las distintas poblaciones para que tuviera diversidad (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos). ⁽²²⁾ En el 2013 se publicó un metanálisis en el que se incluyeron tablas de crecimiento fetal y neonatal de seis

países desarrollados (Alemania, Italia, Estados Unidos, Australia, Escocia y Canadá).⁽³⁾ Ese ensayo reunió casi medio millón de neonatos. Los investigadores concluyeron que no es posible determinar una tabla de crecimiento universal por la distinta diversidad encontrada. ⁽⁵⁾ En el 2018 el grupo de Nicolaides, en Inglaterra, publicó un estudio en el que se concluye que cada país debe tener sus propias tablas de crecimiento que incluyan el peso al nacimiento y el peso del feto. Esto porque las tablas actuales no pueden usarse de manera uniforme y recomiendan utilizar una calculadora de peso fetal para establecer el percentil del peso al nacimiento para evitar sub diagnosticar a los recién nacidos pretérmino. ⁽²³⁾

Hoy en día, la estrategia diagnóstica para la detección prenatal de estos fetos es la ecografía de rutina del tercer trimestre, realizada alrededor de las 35-37 semanas de gestación, que evalúa el crecimiento fetal. ⁽⁴⁾ Sin embargo, esto tiene tasas de detección (DR) bastante bajas, que van del 50 % al 80 %, y el impacto de esto en el resultado perinatal no está claro. ⁽⁵⁾ Por ello, se está estudiando la adición de otros marcadores, como características maternas y parámetros bioquímicos y biofísicos. Por lo tanto, se están diseñando modelos combinados que aumentan la capacidad predictiva de la ecografía básica en el tercer trimestre del embarazo para predecir embarazos con fetos pequeños para edad gestacional.⁽⁶⁾

En otros, se introduce el estudio Doppler o marcadores bioquímicos circulantes, como el factor de crecimiento placentario sérico (PIGF) y la tirosina quinasa-1 tipo fms soluble (sFLT-1), aumentando así la sensibilidad y especificidad, así como las tasas de detección, de fetos pequeños para edad gestacional. ^(24,3) Sin embargo, las estrategias anteriores no se realizan de forma rutinaria en embarazos de bajo riesgo. ⁽¹⁵⁾

Estos factores relacionados con la angiogénesis, incluidos sFlt-1 (tirosina cinasa 1 similar a fms soluble) y PIGF (factor de crecimiento placentario), desempeñan un papel importante en la disfunción placentaria; los niveles alterados son detectables varias semanas antes del inicio de las complicaciones del embarazo, y como se

mencionó previamente la alteración en la curva de crecimiento fetal, específicamente de los fetos pequeños para edad gestacional, se asocian a alteraciones en la remodelación de las arterias espirales. ^(6,11) Las pruebas de diagnóstico in vitro para estos biomarcadores pueden mejorar el diagnóstico temprano y facilitar la predicción de los resultados maternos y fetales. ⁽¹³⁾

La disfunción placentaria, originalmente descrita en 1948, subyace a un espectro de patologías obstétricas y perinatales, que incluyen preeclampsia, restricción del crecimiento fetal y desprendimiento de placenta. ⁽¹⁵⁾ La fisiopatología de la disfunción placentaria se caracteriza convencionalmente por involucrar una invasión trofoblástica profunda defectuosa y una alteración en la remodelación de la arteria espiral materna, lo que lleva a una perfusión placentaria inadecuada durante la segunda mitad del embarazo. ⁽²⁰⁾

Varios factores angiogénicos juegan un papel importante en la fisiopatología de la preeclampsia y en la alteración en la curva de crecimiento fetal: VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular A, es esencial para el desarrollo vascular placentario, afectando la proliferación y migración de células endoteliales y la permeabilidad vascular; PIGF (factor de crecimiento placentario), un miembro de la familia VEGF proangiogénico, se expresa abundantemente en la placenta y actúa potenciando la acción de VEGF-A; sFlt-1 (tirosina quinasa 1 similar a fms soluble), un miembro de la familia de VEGF antiangiogénico, es importante en la regulación de la homeostasis angiogénica durante el embarazo. sFlt-1 y PIGF se expresan en la placenta y fuera de la placenta, en células endoteliales vasculares, fibroblastos, osteoblastos, células de músculo liso y monocitos. ^(25,26) Un desequilibrio entre los factores pro y antiangiogénicos (es decir, una relación sFlt-1/PIGF aumentada) da como resultado un estado antiangiogénico neto y favorece el desarrollo de la preeclampsia y alteración de la curva de crecimiento fetal. ⁽⁹⁾

Además de la invasión trofoblástica superficial, también se observa una lesión vascular difusa en los vasos deciduales lejos de cualquier invasión trofoblástica, lo

que se conoce como vasculopatía decidual. ⁽¹²⁾ La vasculopatía decidual puede presentarse como hipertrofia medial con linfocitos perivasculares o con necrosis fibrinoide dentro de la pared del vaso con células espumosas ocasionales, lo que se denomina aterosclerosis aguda. ⁽²⁾

Estos biomarcadores, que están alterados en la restricción del crecimiento fetal y generalmente normales en los fetos pequeños para edad gestacional, ayudarían a diferenciar aquellos fetos pequeños que son pequeños de forma constitucional versus aquellos fetos pequeños, que son pequeños por problemas derivados de la placentación. ⁽¹⁸⁾

Algunos estudios ya han evaluado la capacidad individual de estos marcadores que tienen una influencia independiente en el peso final al nacer. Sin embargo, sus poderes predictivos son insuficientes para que se utilicen solos para la detección de fetos pequeños para edad gestacional. ⁽⁷⁾

Si bien la fisiopatología de los fetos pequeños para edad gestacional, es multifactorial, la insuficiencia placentaria es la causa en muchos casos. Los marcadores de la función placentaria podrían proporcionar complementos a las técnicas actuales para identificar embarazos de alto riesgo. Se han propuesto múltiples biomarcadores para ayudar a la detección, pero ninguno tiene la precisión suficiente para incorporarlos a la práctica clínica. Sin embargo, los niveles bajos del factor de crecimiento placentario (PIGF) en el suero materno pueden distinguir los fetos pequeños para edad gestacional de origen placentario, de los fetos constitucionalmente pequeños (sensibilidad, 100 %; especificidad, 86 %) y, en una cohorte de alto riesgo con sospecha de preeclampsia prematura, puede predecir la preeclampsia prematura y el parto de un bebé pequeño para edad gestacional con alta sensibilidad. ^(23,24)

La combinación de PIGF bajo o relación sFlt-1/PIGF aumentada y ultrasonido (que detecta fetos pequeños para edad gestacional, puede diagnosticar con una mayor

precisión cuando la fisiopatología se asocia a alteraciones placentarias. ⁽²³⁾ Benton et al demostraron que en mujeres con sospecha de fetos pequeños para la edad gestacional), PIGF solo (percentil <5 para la edad gestacional) tenía una sensibilidad del 98,2 %, especificidad del 75,1 %, Valor predictivo negativo del 99,2 % y Valor predictivo positivo (VPP) del 58,5 % para identificar embarazos con patología placentaria subyacente. La adición de información de sFlt-1, es decir, la relación sFlt-1/PIGF, puede proporcionar un valor predictivo adicional. ⁽²⁴⁾ Gaccioli et al, informaron una asociación entre una combinación de una proporción elevada de sFlt-1/PIGF (> percentil 85) y sospecha ultrasónica de feto pequeño para edad gestacional a las 28 y 36 semanas de edad gestacional (< percentil 10 a las 28 semanas; corte de sFlt-1/PIGF de 38 a las 36 semanas) en una cohorte prospectiva de 4512 mujeres nulíparas. La eficacia diagnóstica de este enfoque a las 28 semanas de gestación para el parto prematuro de un feto pequeño para edad gestacional se caracterizó por una sensibilidad del 38,5 %, una especificidad del 99,1 %, un Valor predictivo positivo del 21,3 % y un Valor predictivo negativo del 99,6 %. ⁽²⁵⁾

MacDonald et al demostraron la utilidad clínica de sFlt-1, PIGF y su proporción para detectar fetos pequeños para edad gestacional o preeclampsia a las 36 semanas de gestación. Las concentraciones plasmáticas medianas de PIGF fueron significativamente más bajas en mujeres que posteriormente tuvieron recién nacidos pequeños para edad gestacional (178,5 frente a 326,7 pg/mL; $P < 0,0001$), y la sensibilidad y especificidad de la relación sFlt-1/PIGF (punto de corte 33,4) para predecir fetos pequeños para edad gestacional fueron 26.5% y 89.9%, respectivamente. A modo de comparación, una estrategia de ecografía selectiva del tercer trimestre proporcionó una sensibilidad del 22,9 % para fetos pequeños para edad gestacional, destacando la importancia de realizar un combinación de marcadores sericos y hallazgos ultrasonograficos. ⁽²⁶⁾

Por otro lado, Miranda et al. 2017 utilizó un modelo de tamizaje combinado, incluyendo riesgo a priori (características maternas), peso fetal estimado por

ultrasonido en tercer trimestre (32.0 a 36.6 semanas), PIGF y estriol (con lipocalina-2 para fetos pequeños para edad gestacional), y logró una detección del 61 % (0,86 [IC del 95 %, intervalo de confianza, 0,83–0,89]) para casos de fetos pequeños para edad gestacional y del 77 % (0,92 [IC del 95 %, 0,88–0,95]) para restricción del crecimiento intrauterino. El modelo combinado funcionó significativamente mejor que el uso de peso fetal estimado por ultrasonido solo ($p < 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente). DR en el modelo combinado fueron 63,5 % (AUC 0,882 0,873–0,891 95 % IC).⁽²⁷⁾

Estos hallazgos ilustran que la información combinada sobre biomarcadores angiogénicos y ultrasonido generalmente proporciona una mayor especificidad (descartar) que sensibilidad (diagnosticar) para fetos pequeños para edad gestacional y que la especificidad para predecir resultados adversos aumenta con el conocimiento de la relación sFlt-1/PIGF.^(9,12)

Finalmente, la evidencia preliminar de un estudio longitudinal prospectivo sugiere que una combinación de sFlt-1/PIGF y NT-proBNP (prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral) puede predecir fetos pequeños para edad gestacional de forma aislada; este enfoque se encuentra en las primeras etapas de investigación y no se utiliza en la práctica clínica.⁽¹²⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El bajo peso al nacer es frecuente en países en desarrollo y representa un problema importante de salud pública con efectos negativos sobre el crecimiento, desarrollo y riesgo de complicaciones metabólicas a corto y largo plazo. Es de vital importancia la detección oportuna de estos fetos en etapas prenatales. La biometría fetal estimada por ultrasonido es el método ideal para calcular el peso fetal estimado, pero su sensibilidad es de solo el 68%, con una tasa de falsos positivos del 5%, por esta razón ciertos biomarcadores séricos han proporcionado una herramienta valiosa a los médicos para acelerar el tiempo de diagnóstico clínico y minimizar los resultados adversos maternos y fetales. Los biomarcadores angiogénicos han sido útiles para dilucidar la patogenia de los trastornos relacionados con la placentación anormal.

El descubrimiento y la caracterización de proteínas angiogénicas de origen placentario han brindado a los médicos una herramienta no invasiva basada en sangre para controlar la función y la salud de la placenta y para la detección temprana de trastornos de la placentación. Descubrir los mecanismos de los factores angiogénicos alterados en la curva de crecimiento fetal proporcionó información sobre nuevas opciones preventivas y terapéuticas.

Este estudio facilitó evidencia de que la relación sFlt-1 puede ser útil para diferenciar aquellos fetos pequeños para edad gestacional cuando la causa es placentaria versus aquellos constitucionalmente pequeños.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia entre los valores del índice sFlt-1/PIGF en mujeres embarazadas con diagnóstico de fetos pequeños para edad gestacional y en mujeres con embarazos con fetos con crecimiento normal?

JUSTIFICACIÓN

Para las mujeres que presentan durante el embarazo alteraciones en la curva de crecimiento fetal, específicamente fetos pequeños para edad gestacional, el rendimiento de la prueba del ultrasonido es sencilla para el diagnóstico, y si no se detecta de forma oportuna, predecir el momento ideal de la resolución del embarazo puede ser un problema, aumentando la morbimortalidad perinatal.

Se ha establecido que la combinación de parámetros bioquímicos, en este proyecto específicamente los factores angiogénicos, se encuentran alterados cuando hay una disfunción placentaria, y una de las principales causas en estos fetos es precisamente esta, por lo que la medición de estos parámetro nos ayudó a determinar si se trata de un feto pequeño constitucional versus feto pequeño asociado a alteración en la placentación, además de que se demostró que el sFlt-1 se encuentre elevado en embarazadas con fetos pequeños para edad gestacional versus embarazadas con fetos crecimiento normal.

Determinar que sFlt-1 se encuentra elevado en embarazadas con fetos pequeños para edad gestacional, proporcionó un conocimiento relevante para la comunidad médica, ya que en un futuro se puede determinar sFlt-1 a todos los embarazos con fetos pequeños para edad gestacional, haciendo la diferencia de aquellos fetos pequeños constitucionales versus fetos pequeños asociados a alteración en la placentación, al demostrar su utilidad, tanto diagnóstica y pronóstica. La determinación de estos parámetros en la población mexicana, aportó valores de referencia que podrían ser diferentes a los publicados en la bibliografía, ya que actualmente no se cuentan con estudios realizados en México, de esta manera se pudo determinar si existe una posibilidad de que de acuerdo a la raza haya un comportamiento diferente en estos parámetros.

HIPÓTESIS

El índice sFit-1/PIGF es mayor en pacientes embarazadas con fetos pequeños para edad gestacional que en las pacientes embarazadas con fetos en los cuales su crecimiento normal.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar el índice sFlt-1/PIGF de mujeres embarazadas con fetos pequeños para edad gestacional, con el de mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Medir los niveles de PIGF y de sFlt-1 en mujeres embarazadas con fetos pequeños para edad gestacional.

Medir los niveles de PIGF y de sFlt-1 en mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir la caracterización maternas y fetales como:

- Edad materna
- Edad gestacional en la que se realizo el diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional
- Peso
- Talla
- IMC
- Número de gestas (partos, cesáreas y abortos).

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal analítico, prospectivo.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

Servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Gineco Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

Torre de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se realizó en pacientes embarazadas que acuden a la Unidad de Evaluación Fetal del Servicio de Medicina Materno Fetal de la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, las pacientes son todas aquellas enviadas de consulta externa o de urgencias que acuden por primera vez a solicitar cita a ultrasonido de la unidad, ubicado en segundo o cuarto piso, de atención habitual, también se incluyeron aquellas pacientes que son citas subsecuentes y que se citaron para ultrasonido de crecimiento. Se les realizó ultrasonido para estimar el peso fetal y se clasificaron de acuerdo al percentil de crecimiento, utilizando la aplicación de Clinic de Barcelona, en caso de que el percentil se encuentre entre el percentil 3 y 10, sin alteraciones en la flujometría se incluyeron en el estudio, y se catalogaron como fetos pequeños para edad gestacional.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Mujeres embarazadas atendidas por el Servicio de Medicina Materno Fetal en el periodo de Julio 2023 a Septiembre 2023.
 - a. Grupo 1: Mujeres embarazadas con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional (hasta completar tamaño de muestra).
 - b. Grupo 2: Mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal

(hasta completar tamaño de muestra).

2. Derechohabientes del IMSS que acudan a la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza".
3. Que acepte participar en el estudio a través de un consentimiento informado.
4. Si la paciente aceptó participar en el estudio en ese momento se tomó la muestra de sangre para medición de niveles sanguíneos de factores angiogénicos sFlt- 1 y PIGF.

Criterios de no inclusión

1. Paciente que no desee participar en el estudio
2. Pacientes con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano o tardío, la forma en que se definirá este criterio será mediante diagnóstico en la historia clínica.
3. Pacientes con diagnóstico de fetos con cromosomopatía. Para que las pacientes puedan incluirse en el estudio se determinara mediante la historia clínica que cuenten con alguno de los siguientes dos estudios: tamizaje cromosómico realizado de la semana 11 a 13.6, determinando un riesgo bajo ajustado 1:1000 para cromosomopatía o ultrasonido estructural realizado de la semana 18 a 23, con un riesgo bajo ajustado 1:250 para cromosomopatía.
4. Pacientes con fetos con defectos congénitos.
5. Pacientes con fetos con diagnóstico de infecciones intrauterinas. No se incluirán en el estudio fetos que cuenten con historia clínica, con pruebas de infección para TORCH positivas o bien que cuenten con algún marcador ultrasonografico donde la sospecha diagnóstica sea infecciosa.
6. Pacientes con diagnóstico de preeclampsia. Este criterio será evaluado, mediante historia clínica de la paciente.

Forma de selección de los participantes

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos por conveniencia.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Predictora o independiente

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Fetos pequeños para edad gestacional.	Identificación de fetos pequeños para la edad gestacional, definidos como aquellos con peso fetal estimado con un percentil de 3 al 10, en ausencia de alteraciones en las mediciones de flujometría doppler. (4,5)	A cualquier edad gestacional, que cumplan con la definición operacional en ausencia de anomalías congénitas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Con fetos pequeño para edad gestacional. 2) Sin fetos pequeño para edad gestacional.

De resultado o dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Factor anti angiogénico sFlt-1 (forma soluble de la tirosina quinasa 1)	Es la forma soluble del Flt-1, que es el receptor del factor de crecimiento vascular y factor de crecimiento placentario (PIGF). El sFlt-1 al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial.	Valores normales de acuerdo con las semanas de gestación en que fue tomada la muestra. 10 - 14 semanas: 555 - 2,361 pg/mL 15 - 19 semanas: 470 - 2,785 pg/mL 20 - 23 semanas: 649 - 2,944 pg/mL 24 - 28 semanas: 630 - 3,890 pg/mL 29 - 33 semanas: 707 - 6,688 pg/mL 34 - 36 semanas: 978 - 9,921 pg/mL 37 - 40 semanas: 1,671 - 11,324 pg/mL	Cuantitativa Continua	Pg/ml

Factor proangiogénico PIGF (factor de crecimiento placentario)	Pertenece a la familia de factor de crecimiento vascular endotelial. Entre sus funciones se destaca que promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis.	Valores normales de acuerdo con las semanas de gestación en que fue tomada la muestra: 10 - 14 semanas: 29.4 - 183 pg/mL 15 - 19 semanas: 65.7 - 203 pg/mL 20 - 23 semanas: 125 - 541 pg/mL 24 - 28 semanas: 130 - 1,108 pg/mL 29 - 33 semanas: 73.3 - 1,208 pg/mL 34 - 36 semanas: 62.7 - 972 pg/mL 37 - 40 semanas: 52.3 - 659 pg/mL	Cuantitativa Continua	Pg/ml
Relación sFlt-1/PIGF	Relación que surge de la razón del sFlt-1 entre el PIGF	Valores normales de acuerdo con las semanas de gestación en que fue tomada la muestra: 10 - 14 semanas: 5.21 - 57.3 15 - 19 semanas: 4.32 - 26.9 20 - 23 semanas: 2.19 - 14.8 24 - 28 semanas: 1.01 - 16.9 29 - 33 semanas: 0.95 - 86.4 34 - 36 semanas: 1.38 - 92 37 - 40 semanas: 3.65 - 138	Cuantitativa Continua	Sin Unidad de medida por ser un cociente de dos mismas unidades de medición.

Descriptoras (o demográficas)

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Edad en años cumplidos referida por las pacientes en el momento de la inclusión al estudio.	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplidos

Edad gestacional	Edad de embarazo medida en semanas, considerando la fecha de última menstruación	Cálculo de la edad gestacional contando las semanas desde la fecha de última menstruación en el momento de la inclusión al estudio	Cuantitativa continua	Registro en semanas y días
Peso	La Medicina toma el peso corporal del individuo como referencia del desarrollo y estado de salud del organismo humano. Medida antropométrica	Peso en kilogramos medido en una báscula en el momento de la inclusión al estudio	Cuantitativa continua	Peso en kilogramos con 2 decimales después del punto
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Talla en metros medida por un estadímetro en el momento de la inclusión al estudio	Cuantitativa continua	Talla en metros con 2 dígitos después del punto.
IMC	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. La definición de la OMS es la siguiente: -IMC igual o mayor a 20 pero menor de 25 determina peso normal. - IMC igual o superior a 25 pero menor de 29 determina sobrepeso. - IMC igual o superior a 30 determina obesidad.	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²) en el momento de la inclusión al estudio	Cualitativa Ordinal	-Bajo peso (<20) -Peso Normal (20 a 24.9) -Sobrepeso (25 a 29.9) - Obesidad (\geq 30)
Número de gestas.	Antecedente gineco obstétrico que hace referencia al número de gestas	Obtenida mediante interrogatorio directo	Cuantitativa discreta	Número de gestas

	que ha cursado la paciente, incluida la actual			
Partos	Antecedente gineco obstétrico que hace referencia al número de embarazos resuelto por vía vaginal	Obtenida mediante interrogatorio directo	Cuantitativa discreta	Número de partos
Cesáreas	Antecedente gineco obstétrico que hace referencia al número de embarazos resuelto por vía abdominal	Obtenida mediante interrogatorio directo	Cuantitativa discreta	Número de Cesáreas
Abortos	Antecedente gineco obstétrico que hace referencia al número de pérdidas de embarazo menores a 20 semanas de gestación o con un peso menor a 500 gramos.	Obtenida mediante interrogatorio directo	Cuantitativa discreta	Número de abortos
Tiempo desde el último parto o cesárea	Fecha en la que la paciente tuvo su último parto o cesárea	Obtenida mediante interrogatorio directo y a través de la cual se estimarán los años desde la resolución del último embarazo	Cuantitativa discreta	Años desde la resolución del embarazo previo

<p>Edad gestacional al momento del último parto o cesárea</p>	<p>Semanas de Gestación al momento de la resolución del último parto o cesárea</p>	<p>Obtenida mediante interrogatorio directo</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Semanas de gestación al nacimiento del hijo previo</p>
<p>Feto pequeño para edad gestacional en embarazo previo</p>	<p>Diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional en alguno de los embarazos previos</p>	<p>Obtenido por interrogatorio directo</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1) Si 2) No</p>

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Procesamiento de datos

Los datos fueron capturados en una base en Excel, con revisión por duplicado para evitar errores de captura.

Se realizó estadística descriptiva mediante el uso media y desviación estándar, o medianas con rangos e intervalos inter cuartilares para las variables cuantitativas; se realizó comprobación de normalidad de los datos cuantitativos mediante Pruebas de Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilk, dependiendo del número de muestra. Las variables cualitativas fueron descritas mediante el uso de frecuencias y proporciones. Se seleccionaron los elementos gráficos necesarios para sintetizar y describir la información de forma adecuada.

El análisis inferencial se realizó, con prueba T de Student para la comparación de medias independientes o su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney) en caso de demostrar que los datos cuantitativos no tienen una distribución normal. Se utilizó Prueba Chi 2 o exacta de Fisher para la comparación de proporciones para los datos categóricos. Se utilizó el software estadístico SPSS V12 para el análisis de los datos. Valores $p < 0.5$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Tamaño de muestra

Se realizó cálculo de tamaño de muestra para diferencia de medias en poblaciones infinitas, considerando los siguientes parámetros bajo una hipótesis bilateral, utilizando el programa OpenEpi.

(<https://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm>):

Se realizó cálculo de tamaño de muestra para la diferencia de medias por factor angiogénico, será considerando el tamaño mayor.

Comparación PIGF

Tamaño de la muestra para comparar dos medias

Información de entrada			
Intervalo de confianza (2 lados)		95%	
Potencia		80%	
Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/ Grupo 1)		1	
	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia *
Media	120	139	-19
Desviación estándar	12	44	
Varianza	144	1936	
Tamaño de muestra del grupo 1		46	
Tamaño de muestra del grupo 2		46	
Tamaño total de la muestra		92	

Diferencia entre medias

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSMean
Imprimir desde el navegador con ctrl-P
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

Comparación sFlt-1

Tamaño de la muestra para comparar dos medias

Información de entrada			
Intervalo de confianza (2 lados)		95%	
Potencia		80%	
Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/ Grupo 1)		1	
	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia *
Media	550	575	-25
Desviación estándar	21	47	
Varianza	441	2209	
Tamaño de muestra del grupo 1		34	
Tamaño de muestra del grupo 2		34	
Tamaño total de la muestra		68	

Diferencia entre medias

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSMean
Imprimir desde el navegador con ctrl-P
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

Para el presente estudio son necesarias un total de 92 mujeres embarazadas. El cálculo para diferencia de medias para el factor PIGF arrojó una n de 46 por grupo, y para sFlt-1 arrojó una n de 34 por grupo, por lo que para el presente estudio se consideró la n más grande para cumplir con el tamaño de muestra necesario para ambos factores.

Los grupos quedarán distribuidos de la siguiente manera:

Grupo 1 Embarazadas con fetos pequeño para edad gestacional: 46 pacientes

Grupo 2 Embarazadas con fetos con crecimiento normal: 46 pacientes

Tamaño de muestra

Se realizó cálculo de tamaño de muestra para diferencia de medias en poblaciones infinitas, con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2 * \sigma^2 * \left(\frac{Z_{\alpha}}{2} + Z_{\beta}\right)^2}{\Delta^2}$$

En donde:

Nivel de confianza $(1-\alpha) = 95\%$

Poder estadístico $(1-\beta) = 90\%$

$\sigma^2 = 225$ (d.e. es 15)

$\Delta = 7$ (precisión o diferencia es 7)

Tamaño muestral para cada grupo = 46 pacientes

$$n = \frac{2 * 15^2 * \left(\frac{1.94}{2} + 1.28\right)^2}{7^2} \quad n = \frac{2 * 225 * (0.97 + 1.28)^2}{49}$$

$$n = \frac{450 * (2.25)^2}{49} \quad n = \frac{450 * 5.06}{49} \quad n = \frac{2277}{49} = 46$$

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

De las pacientes que acudieron a la Unidad de Evaluación Fetal, a su ingreso, se le entregó a la paciente una hoja con consentimiento informado, explicando a detalle la naturaleza del estudio. La paciente firmó el documento en caso de estar de acuerdo.

Para realizar el estudio no es necesario que la paciente contara con ayuno, al contar con la hora establecida de la cita ingreso al área donde se realizó el ultrasonido, contando en su interior con tres equipos Voluson E6.

Se corroboró o descartó el diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional, considerando la definición operacional.

Para fines del ultrasonido se utilizó el ultrasonido Voluson E6 (General Electric®) con la sonda convexa volumétrica de 2-8Mhz o Convexo de 2-5Mhz, de acuerdo con las características de la paciente y el software fetal estándar para el análisis 2D, modo M, mapeo de flujo de color, y Doppler de onda pulsada con el fin de analizar las características necesarias para el estudio.

Los ultrasonidos los realizaron Médicos que cuentan con la subespecialidad de Medicina Materno Fetal, quienes están certificados por la Fetal Medicine Foundation, quienes garantizaron que las mediciones realizadas fueron fiables, ya que todos ellos cuentan con más de 4 años de experiencia, para lo cual los médicos realizaron la especialidad de Ginecología y Obstetricia y subespecialidad en Medicina Materno Fetal 2 años, realizando rotaciones por el servicio de la Unidad de Evaluación Fetal donde se lleva capacitación para realizar ultrasonido.

Se realizó toma de muestra de sangre para medición de los siguientes factores angiogénicos, sFlt-1 (forma soluble de la tirosina quinasa 1) como factor antiangiogénico y PIGF (factor de crecimiento placentario) como factor proangiogénico. La toma de muestra se realizó al momento de establecer o corroborar el diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional grupo 1 y para el grupo 2 una vez corroborado el crecimiento normal del feto y que la mujer acepte participar en el estudio. La muestra de sangre se recolectó de acuerdo con los procedimientos estandarizados del laboratorio, de igual manera los procedimientos de procesamiento de las muestras se apegan a las instrucciones y procesos establecidos mediante una técnica automatizada de electroquimioluminiscencia, lo cual se realizó en el laboratorio del departamento de Medicina Traslacional, del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; los valores de referencia se muestran en la tabla de operacionalización de variables. El registro de los resultados se realizó en la cedula de extracción de datos, en donde se tendrán registrados también los datos sociodemográficos.

DETERMINACIÓN DE LOS FACTORES ANGIOGÉNICOS

Se recabaron las muestras de las pacientes que cumplan con la definición operacional de feto pequeño para edad gestacional, se utilizó para dicho propósito un tubo rojo el cual carece de anticoagulante, llenándose únicamente con 2ml de sangre venosa, posteriormente se acudió al servicio de laboratorio del CMN La Raza donde se centrifugarón las muestras a 3500 revoluciones por minuto durante un periodo de 10 minutos; una vez hecho este paso, se colocaron la muestra en los microtubos tipo Eppendorf, los cuales fueron transportados en contenedores de plástico con aislante para almacenamiento con espuma de poliestireno de 1 1/2" de grosor para poder garantizar el mantenimiento de la temperatura adecuada de conservación de las muestras biológicas para el diagnóstico, posteriormente se trasladaron el mismo día al laboratorio del departamento de Medicina Traslacional, del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes para la determinación de los factores angiogénicos, el cual utilizó el Equipo Kripton a través de una técnica automatizada.

ASPECTOS ÉTICOS

(a) De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como de riesgo mínimo que incluye: “estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios...” y se realizará en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada.

(b) Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas

(c) El Consentimiento informado será solicitado por personal ajeno a la atención médica, como el residente de la especialidad de ginecoobstetrica, siempre después de que la paciente haya recibido la atención médica motivo de su asistencia si fuera el caso. De igual forma, los testigos serán personas que no pudieran ser influenciadas por quien solicite el consentimiento informado

(d) Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan obtener elementos para identificar las pacientes en riesgo de fetos pequeño para edad gestacional y poder incidir oportunamente. Dado que se trata de un estudio de riesgo mínimo, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(e) En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta exprofeso para tal fin.

(f) Forma de selección de las participantes: Selección no aleatorizada de casos consecutivos por conveniencia.

(g) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Para la evaluación de las pacientes se conto con el material necesario dentro de las instalaciones del instituto, incluido equipo de ultrasonido Doppler, así como los insumos para la toma y procesamiento de muestras sanguíneas, incluidos el equipo y reactivos para medición de los marcadores angiogénicos.

Para el registro de datos se utilizó computadora personal con Programas: OS X El Capitán 10.11.6, Office 2016, SPSS versión 16, conexión a internet, hojas para formatos de recolección de datos y consentimiento informado.

Las erogaciones originadas por la presente investigación en gastos de papelería y escritorio fueron sufragadas por los investigadores.

Fue factible realizar este estudio ya que se conto con un volumen de pacientes amplio para poder alcanzar el tamaño de muestra.

RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Recursos humanos:

Dr. Ivan Israel Gutierrez Gomez. Médico especialista en Medicina Materno Fetal, profesor adjunto de la subespecialidad de Medicina Materno Fetal y adscrito al servicio de Medicina Fetal del HGO CMN La Raza, con 6 años de experiencia clínica, 4 tesis dirigidas como investigador principal y/o asociado, revisor de multiples tesis de titulación de la especialidad de gineco-obstetricia y subespecialidad en medicina materno fetal, asi como 1 publicación científica.

Dra Zaira Vanessa Escobedo Enríquez. Médica especialista en Ginecología y Obstetricia con Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, adscrita del servicio de Medicina Materno Fetal, de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, actualmente con 2 años de experiencia. Profesora adjunta de alumnos de pregrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Dr. Mario E. Guzmán Huerta es Jefe de Investigación Traslacional del INPer. Investigador de Ciencias Médicas de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad y miembro del Consorcio Nacional de Investigación (SNI) Nivel I. Miembro del Sistema Nacional Nacional de

Investigación en Medicina Traslacional e Innovación (UNAM, CONACYT). Además de tutor de múltiples tesis de posgrado y colaborador en publicaciones en revistas indizadas y con factor de impacto, con más de 27 artículos publicados a nivel nacional e internacional.

Dra. Lisbeth Lucia Camargo Marín. Médico especialista adscrito al Departamento de Medicina Traslacional, del INPer, integrante del equipo de planeación y puesta en marcha del Departamento de Medicina Traslacional. Desarrollo del laboratorio de fisiología materno fetal. Coordinadora del grupo de Investigación del INPer-UNAM-UAM para el desarrollo auxiliar para la evaluación materno fetal remota. Investigador responsable de la línea de investigación de predicción de enfermedad placentaria, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino y ecocardiografía funcional. Colaborador en la línea de investigación de crecimiento y composición corporal fetal. Además de tutor de múltiples tesis de posgrado y colaborador en publicaciones en revistas indizadas y con factor de impacto, con más de 23 artículos publicados a nivel nacional e internacional.

Dra. Laura Karina Hernández García quien es Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, cursando en segundo año de la Subespecialidad en Medicina Materno Fetal.

Recursos materiales

Se usaron recursos propios de la atención médica habitual de las pacientes tales como el Ultrasonido Voluson E6, sábanas, batas, hojas, plumas, computadoras de escritorio.

Los reactivos e instalación física para la medición de PIFG y sFlt-1 fueron recursos propios del Departamento de Medicina Traslacional del INPer.

Los gastos en computadora, programas de cómputo, papelería corrierón a cargo de los investigadores.

Recursos financieros

No se requirió solicitar financiamiento institucional.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Se hace constar que se trabajo con muestras de suero.

A pesar de que los fetos pequeños no representa riesgo de infección per se, las muestras a analizarse en el proyecto incluyen sangre, por lo que son considerados residuos infecto-contagiosos. Por lo cual fueron manejados de acuerdo a las recomendaciones y normas que aplican para dichos residuos, que se enlistan a continuación y también en la carta anuencia con implicaciones de bioseguridad (redactada y firmada por el investigador principal):

- a) NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
- b) Manual: Bioseguridad en laboratorios biomédicos y microbiológicos 2009, (5ª edición), Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, USA.
- c) Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental–Salud ambiental – Residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI)- Clasificación y especificaciones de manejo.
- d) Manual de procedimientos para el manejo y control de residuos biológico-infecciosos y tóxico-peligrosos en Unidades de Atención Médica del I.M.S.S. (1996).
- e) REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- f) NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SCT2/2010, marcado de envases y embalajes destinados al transporte de sustancias y residuos peligrosos.
- g) NORMA Oficial Mexicana NOM-005-SCT/2008, Información de emergencia para el transporte de sustancias, materiales y residuos peligrosos.

Para el manejo de las muestras clínicas se utilizó el sistema de triple embalaje. Recipientes primarios: El suero se colocó en tubos estériles eppendorf de polipropileno de 1.5mL. Recipiente secundario: Los tubos fueron envueltos en abundante papel absorbente, que permita absorber todo su contenido en caso de ruptura o fuga y se colocaron dentro de un recipiente plástico con tapa hermética.

Recipiente exterior o terciario: El contenedor secundario fue transportado dentro de una hielera de plástico sólido con tapa hermética de la marca Coleman con hielo seco para mantener la temperatura a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El responsable del traslado de muestras y biocustodia de las mismas al Laboratorio de Medicina Traslacional del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes fue la Dra. Laura Karina Hernández García. Todas las muestras de sangre fueron etiquetadas con el nombre y número de seguridad social de las pacientes, se transportaron en un recipiente hermético, con el cuidado necesario para evitar la ruptura de los tubos durante el transporte, para esto se incluyó un termómetro de mínima-máxima en el paquete el método para mantener la sangre a temperatura ambiente fue colocar los tubos en un paquete de gel que ha permanecido a temperatura ambiente durante varias horas, a fin de garantizar que las muestras no se congelaron durante el transporte. Cabe mencionar que todos los laboratorios implicados en el desarrollo de este trabajo cuentan con nivel de bioseguridad 2 (BSL: BioSafety Level).

RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados, de un diseño de cohorte, que se realizó en Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” del IMSS, la recolección de la información se realizó durante un periodo de tiempo de 2 meses, con un reclutamiento de 112 mujeres embarazadas que cumplieron con los criterios de selección de la muestra, asignándose 56 mujeres al grupo de controles y 56 mujeres al grupo PEG. Las pacientes se incluyeron de acuerdo al pareamiento por la edad gestacional.

Tabla 1: Comparativo del rango de edad gestacional al momento del estudio

Semana de gestación	Controles		PEG	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<30	18	32.1%	16	28.6%
30 - 31.6	16	28.6%	11	19.6%
32 - 33.6	13	23.2%	10	17.9%
34 - 35.6	6	10.7%	12	21.4%
36 - 37.6	2	3.6%	7	12.5%
>o= 38	1	1.8%	0	0%
Total	56	100.0%	56	100.0%

En la **Tabla 1**, se ve el comparativo de la edad gestacional al momento del estudio, para el grupo de controles se observó que la realización de ultrasonido y la toma de muestra, fue más frecuente en el periodo menor de 30 semanas de gestación representando el 32.1% (n=18), le siguió en frecuencia el periodo de 30 a 31.6 semanas de gestación representando el 28.6% (n=16), en tercer lugar de frecuencia se presentó el periodo de 32 a 33.6 semanas de gestación representando el 23.1% (n=13), seguido de 34 a 35.6 semanas de gestación representando el 10.7% (n=6), seguido de 36 a 37.6 semanas de gestación representando el 3.6% (n=2), y finalmente el periodo de 38 semanas de gestación y más representando el 1.8% (n=1). Para el grupo PEG se observó que la mayor frecuencia de realización de

ultrasonido fue en el periodo menor de 30 semanas de gestación representando el 28.6% (n=16), le siguió en frecuencia el periodo de 34 a 35.6 semanas de gestación representando el 21.4% (n=12), en tercer lugar de frecuencia se presentó el periodo de 30 a 31.6 semanas de gestación representando el 19.6% (n=11), seguido de 32 a 33.6 semanas de gestación representando el 17.9% (n=10), y finalmente el periodo de 36 a 37.6 semanas de gestación representando el 12.5% (n=7).

Tabla 2: Comparativo de las características maternas por grupo de estudio

	Grupos de estudio	Media	± DE	Valor p
Edad	Control	31.64	± 6.372	0.261*
	PEG	30.20	± 7.141	
Talla (cm)	Control	156.5000	± 5.84963	0.310*
	PEG	157.5714	± 5.24268	
Peso (Kg)	Control	69.6321	± 12.25592	0.538*
	PEG	68.2232	± 11.90719	
IMC	Control	28.5470	± 4.27224	0.172*
	PEG	27.4345	± 4.29727	

* Prueba T de Student

Respecto a las características maternas se engloban en la **Tabla 2**, se encontró que la edad materna tuvo una media mayor para el grupo de controles respecto al grupo de pequeño para la edad gestacional (31.64 ± 6.37 años vs 30.20 ± 7.14 años, $p=0.261$) sin embargo, debido al valor $p > 0.05$ no se considera significativa la diferencia. La talla materna fue mayor para las madres del grupo de pequeño para la edad gestacional (157.57 ± 5.24 cm vs 156.50 ± 5.84 cm, $p=0.310$) sin embargo no alcanzó significancia estadística. El peso materno fue mayor para las mujeres del grupo de controles (69.63 ± 12.25 kg vs 68.22 ± 11.90 kg, $p=0.538$) sin alcanzar significancia estadística. El IMC materno fue mayor para las madres del grupo de control (28.54 ± 4.27 kg/m² vs 27.43 ± 4.29 kg/m², $p=0.172$) sin embargo no alcanzó significancia estadística. Se demuestra en general, que las características maternas

no tuvieron diferencias significativas entre grupos de estudio; por lo que, ambos grupos se consideran iguales.

Tabla 3: Comparativo de las características ecográficas fetales por grupo de estudio

	Grupos de estudio	Media	± DE	Valor p
SDG (LCC)	Control	30.988	± 2.6794	0.073*
	PEG	32.016	± 3.2928	
Diámetro biparietal (cm)	Control	7.7607	± 0.64320	0.711*
	PEG	7.7104	± 0.78494	
Diámetro biparietal (SDG)	Control	31.246	± 2.6127	0.665*
	PEG	31.011	± 3.1095	
Circunferencia cefálica (cm)	Control	28.3464	± 2.23712	0.563*
	PEG	27.9711	± 4.28883	
Circunferencia cefálica (SDG)	Control	31.173	± 2.7869	0.815*
	PEG	31.041	± 3.1684	
Circunferencia abdominal (cm)	Control	27.5279	± 3.32492	0.024*
	PEG	26.1625	± 2.97650	
Circunferencia abdominal (SDG)	Control	31.307	± 2.7772	0.036*
	PEG	30.191	± 2.7796	
Longitud femoral (cm)	Control	5.7323	± 0.61626	0.629*
	PEG	5.6745	± 0.64567	
Longitud femoral (SDG)	Control	30.193	± 2.7816	0.690*
	PEG	29.984	± 2.7547	
Longitud del húmero (cm)	Control	4.6000	± 0.26458	0.473*
	PEG	4.4125	± 0.39438	
Longitud del húmero (SDG)	Control	27.433	± 1.4295	0.460*
	PEG	26.488	± 1.9030	

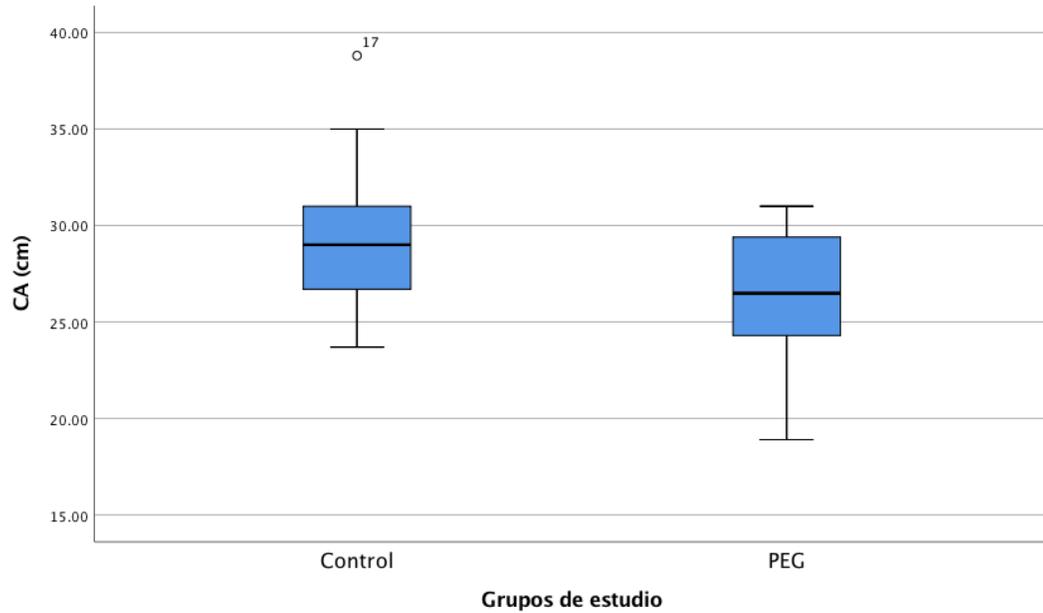
Peso fetal estimado (gr)	Control	1744.05	± 534.083	0.223*
	PEG	1624.88	± 494.891	
SDG por USG	Control	31.077	± 2.7411	0.228*
	PEG	30.441	± 2.8031	
Percentil de peso fetal estimado	Control	48.05	± 24.371	<0.0001*
	PEG	6.32	± 1.879	

* Prueba T de Student

En cuanto a los parámetros ultrasonográficos del feto (**Tabla 3**), se encontró que las semanas de gestación por ultrasonido (Longitud craneo-caudal) fue mayor para el grupo de pequeño para la edad gestacional (32.01 ± 3.2928 sdg vs 30.98 ± 2.67 , $p=0.073$) que no alcanzó significancia estadística. El diámetro biparietal fue mayor para los controles (7.76 ± 0.64 cm vs 7.71 ± 0.78 cm, $p=0.711$) sin presentar significancia estadística. Las semanas de gestación determinadas por el diámetro biparietal fueron mayores para los controles (31.24 ± 2.61 sdg vs 31.01 ± 3.10 sdg, $p=0.665$) sin presentar significancia estadística. La circunferencia cefálica fue mayor para los controles (28.3464 ± 2.23 cm vs 27.9711 ± 4.28 cm, $p=0.563$) sin presentar significancia estadística. Las semanas de gestación determinadas por la circunferencia cefálica fueron mayores para los controles (31.17 ± 2.78 sdg vs 31.04 ± 3.16 sdg, $p=0.815$) sin presentar significancia estadística. La circunferencia abdominal fue mayor para los controles (27.52 ± 3.32 cm vs 26.16 ± 2.97 cm, $p=0.024$) mostrándose estadísticamente significativa la diferencia (**Figura 1**). Las semanas de gestación determinadas por la circunferencia abdominal fueron mayores para los controles (31.30 ± 2.77 sdg vs 30.19 ± 2.77 sdg, $p=0.036$) mostrándose estadísticamente significativa la diferencia (**Figura 2**). La longitud femoral fue mayor para los controles (5.73 ± 0.61 cm vs 5.67 ± 0.64 cm, $p=0.629$) sin presentar significancia estadística. Las semanas de gestación determinadas por la longitud femoral fueron mayores para los controles (30.19 ± 2.78 sdg vs 29.98 ± 2.75 sdg, $p=0.690$) sin presentar significancia estadística. La longitud del húmero fue mayor para los controles (4.60 ± 0.26 cm vs 4.41 ± 0.39 cm, $p=0.473$) sin presentar significancia estadística. Las semanas de gestación determinadas por la

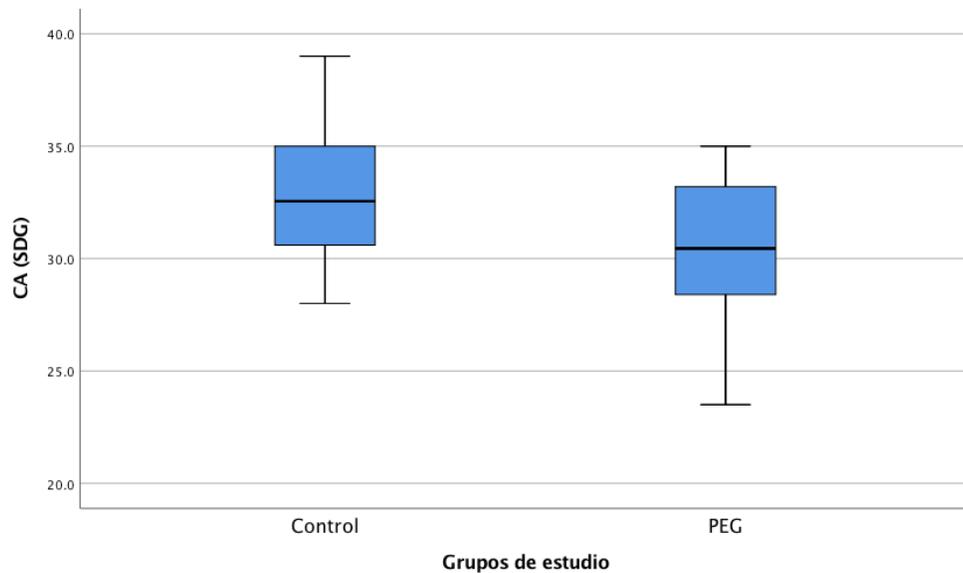
longitud del húmero fueron mayores para los controles (27.43 ± 1.42 sdg vs 26.48 ± 1.90 sdg, $p=0.460$) sin presentar significancia estadística.

Figura 1: Comparativo de la circunferencia abdominal (cm) por grupo de estudio



* Prueba T de Student

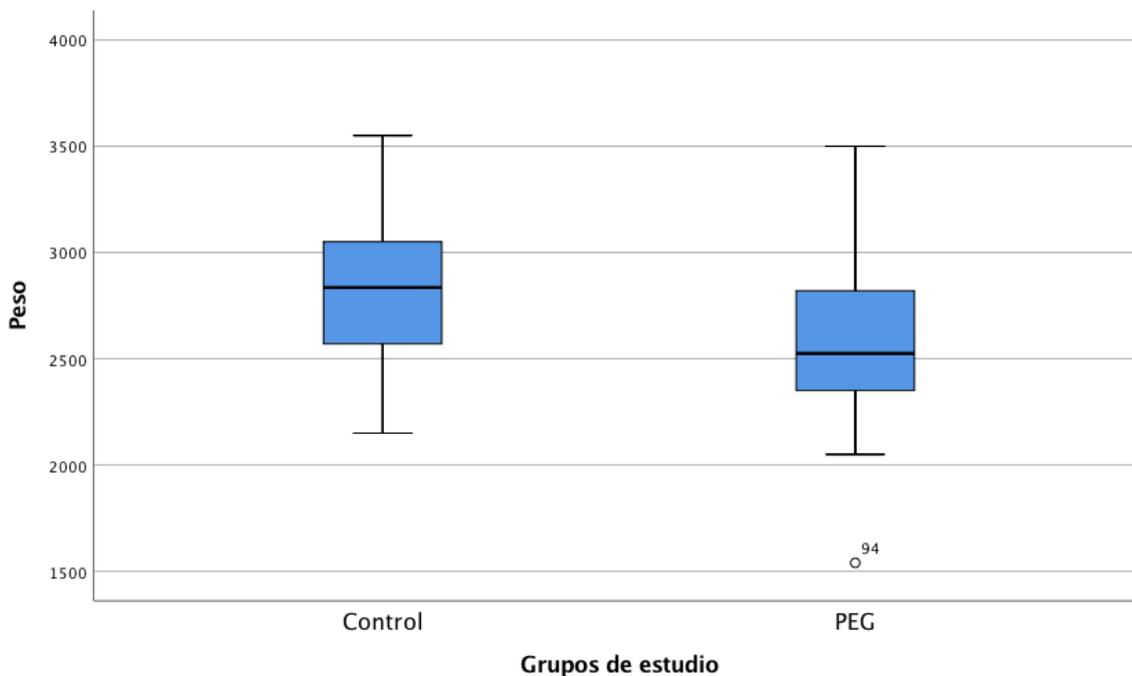
Figura 2: Comparativo de la circunferencia abdominal (SDG) por grupo de estudio



* Prueba T de Student

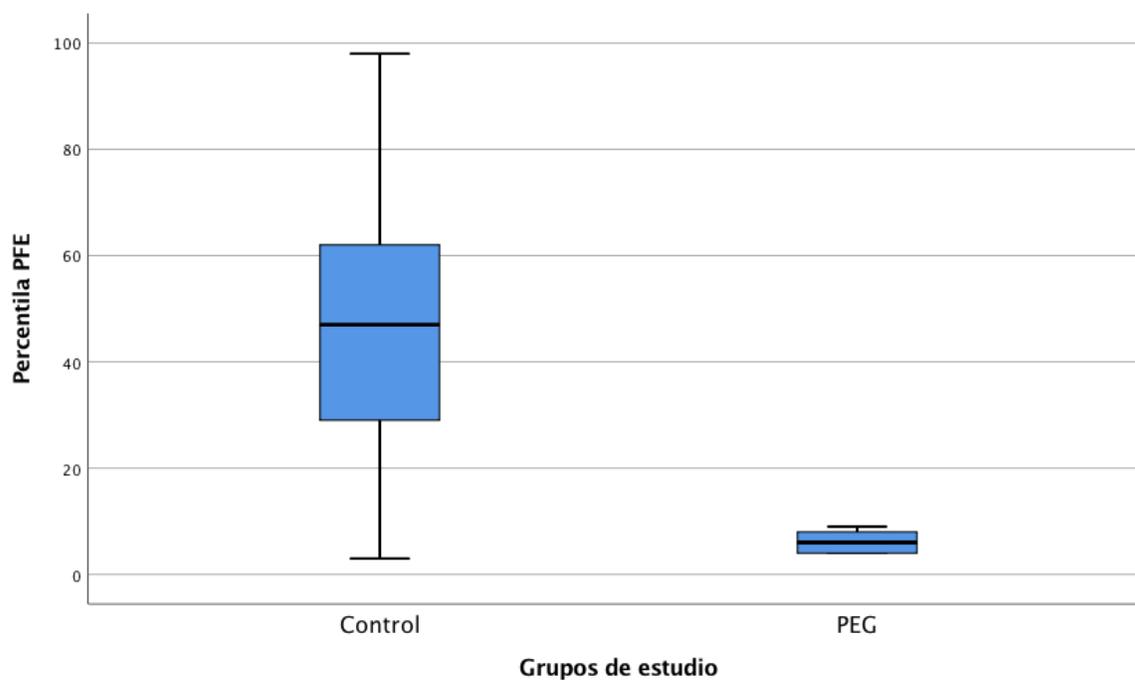
El peso fetal estimado fue mayor para los controles (1744.05 ± 534.08 gr vs 1624.88 ± 494.89 gr, $p=0.223$) sin presentar significancia estadística (**Figura 3**). Las semanas de gestación determinadas por el peso fetal estimado fueron mayores para los controles (31.07 ± 2.74 sdg vs 30.44 ± 2.80 sdg, $p=0.228$) sin presentar significancia estadística. Las percentilas del peso fetal estimado fueron mayores para los controles (48.05 ± 24.37 vs 6.32 ± 1.87 , $p<0.0001$) mostrándose altamente significativa la diferencia. (**Figura 4**)

Figura 3: Comparativo del peso fetal estimado por ultrasonido por grupo de estudio



* Prueba T de Student

Figura 4: Comparativo del percentil de peso por grupo de estudio



* Prueba T de Student

Tabla 4: Comparativo de las características hemodinámicas materno-feto-placentarias por grupo de estudio

	Grupos de estudio	Media	± DE	Valor p
Índice de pulsatilidad de arterias uterinas	Control	0.7902	± 0.25323	0.655*
	PEG	0.7693	± 0.22320	
Percentil de Doppler de arterias uterinas	Control	54.9583	± 32.84519	0.327*
	PEG	49.0357	± 28.51345	
Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical	Control	1.0510	± 0.20415	0.100*
	PEG	0.9860	± 0.19473	
Percentil de índice de pulsatilidad de la arteria umbilical	Control	52.75	± 23.271	0.154*
	PEG	46.57	± 20.549	
	Control	1.9588	± 0.35152	0.695*

Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media	PEG	1.9873	± 0.38506	
Percentil de índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media	Control	46.0000	± 25.59588	0.141*
	PEG	53.8393	± 27.85402	
Índice cerebroplacentario	Control	1.9229	± 0.49708	0.171*
	PEG	2.0532	± 0.46636	
Percentil de índice cerebroplacentario	Control	37.7390	± 30.99774	0.088*
	PEG	47.9821	± 29.64118	
Índice de pulsatilidad del ductus venoso	Control	0.4413	± 0.14472	0.596*
	PEG	0.4240	± 0.16362	
Percentil de índice de pulsatilidad del ductus venoso	Control	30.4750	± 27.15954	0.858*
	PEG	31.5273	± 29.01970	
	PEG	32.036	± 3.2918	

* Prueba T de Student

Respecto a los parámetros hemodinámicos (**Tabla 4**), el Doppler de las arterias uterinas tuvo un valor mayor para el grupo de controles (0.79 ± 0.25 vs 0.76 ± 0.22 , $p=0.655$) sin ser estadísticamente significativa la diferencia. La percentila del Doppler de las arterias uterinas tuvo un valor mayor para el grupo de controles (54.95 ± 32.84 vs 49.03 ± 28.51 , $p=0.327$) sin mostrar significancia la diferencia. El índice de pulsatilidad de la arteria umbilical fue mayor para los controles (1.05 ± 0.20 vs 0.98 ± 0.19 , $p=0.100$) sin presentar significancia estadística. Las percentilas del índice de pulsatilidad de la arteria umbilical fue mayor para los controles (52.75 ± 23.27 vs 46.57 ± 20.54 , $p=0.154$) sin presentar significancia estadística. El índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media fue mayor para el grupo PEG (1.98 ± 0.38 vs 1.95 ± 0.35 , $p=0.695$) sin presentar significancia estadística la diferencia. Las percentilas del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media fueron mayores para el grupo PEG (53.83 ± 27.85 vs 46.00 ± 25.59 , $p=0.141$) sin presentar significancia estadística la diferencia. El índice cerebroplacentario fue mayor para el

grupo PEG (2.05 ± 0.46 vs 1.92 ± 0.49 , $p=0.171$) sin presentar significancia estadística la diferencia. Las percentilas del índice cerebroplacentario fueron mayores para el grupo PEG (47.98 ± 29.64 vs 37.73 ± 30.99 , $p=0.088$) sin presentar significancia estadística la diferencia. El índice de pulsatilidad del ductus venoso fue mayor para el grupo de control (0.44 ± 0.14 vs 0.42 ± 0.16 , $p=0.596$) sin presentar significancia estadística la diferencia. Las percentilas del índice de pulsatilidad del ductus venoso fueron mayores para el grupo PEG (31.52 ± 29.01 vs 30.47 ± 27.15 , $p=0.858$) sin presentar significancia estadística la diferencia.

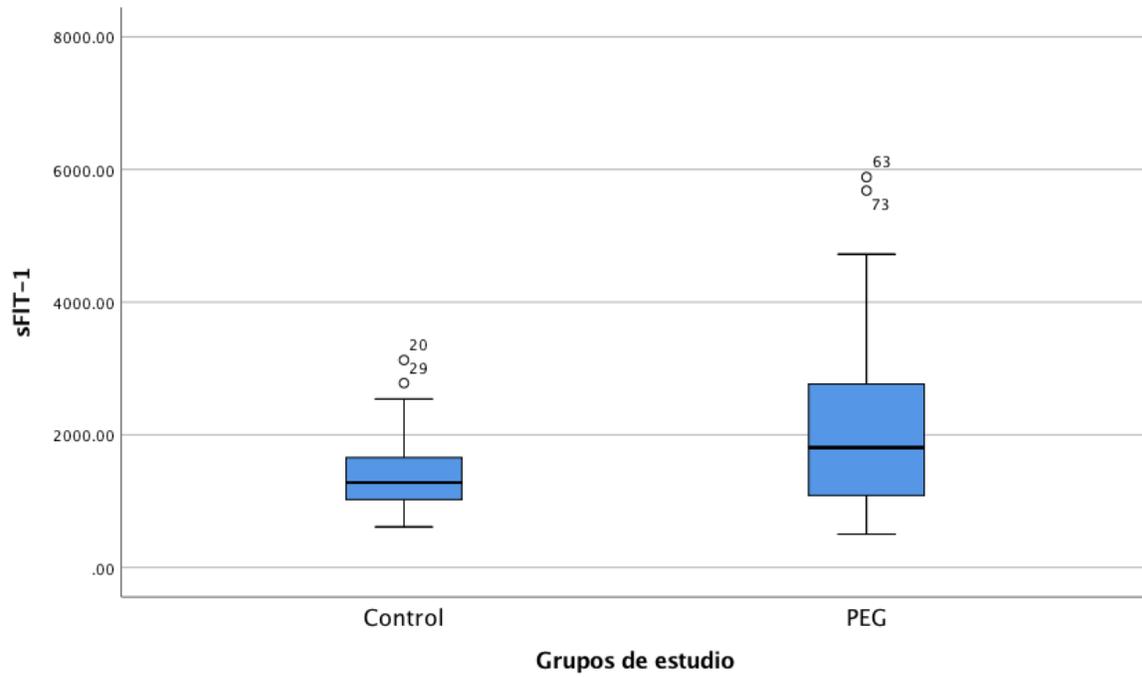
Tabla 5: Comparativo de los factores angiogénicos por grupo de estudio

	Grupos de estudio	Mediana	RIQ	Valor p
sFIT-1 (pg/ml)	Control	1281.0000	(650.90)	0.006 [†]
	PEG	1806.5000	(1721.75)	
PIGF (pg/ml)	Control	227.2500	(266.90)	0.889 [†]
	PEG	305.9500	(373.65)	
sFIT-1/PIGF	Control	5.06450	(13.768)	0.192 [†]
	PEG	5.24800	(13.163)	

[†] Prueba U de Mann-Whitney

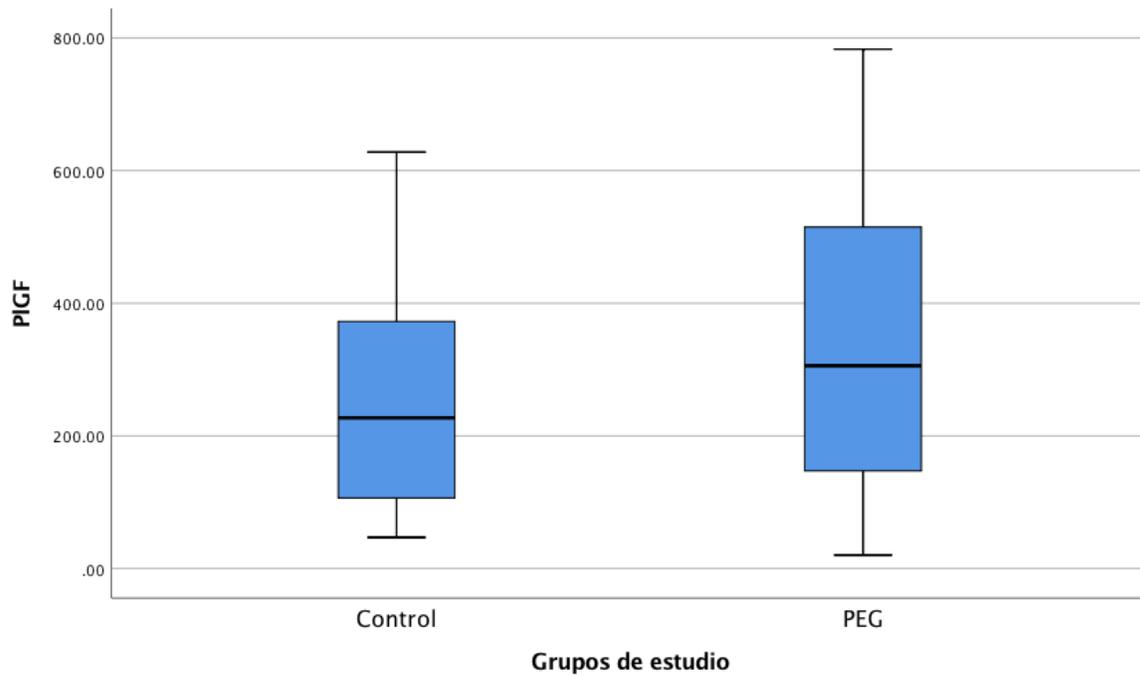
En cuanto a los factores angiogénicos (**Tabla 5**) se encontró que la concentración de sFIT-1 tuvo una mediana mayor para el grupo PEG [1806.50 pg/ml (RIQ: 1721.75) vs 1281.00 pg/ml (RIQ: 650.90), $p=0.006$] mostrándose significativa la diferencia (**Figura 5**). La concentración de PIGF tuvo una mediana mayor para el grupo PEG [305.95 pg/ml (RIQ: 373.65) vs 227.25 (RIQ: 266.90), $p=0.889$] sin mostrarse significativa la diferencia (**Figura 6**). El índice sFIT-1/PIGF tuvo una mediana mayor para el grupo PEG [5.24 (RIQ: 13.16) vs 5.06 (RIQ: 13.76), $p=0.192$] sin mostrarse significativa la diferencia. (**Figura 7**)

Figura 5: Comparativo de valores de sFlt-1 (pg/ml) por grupo de estudio



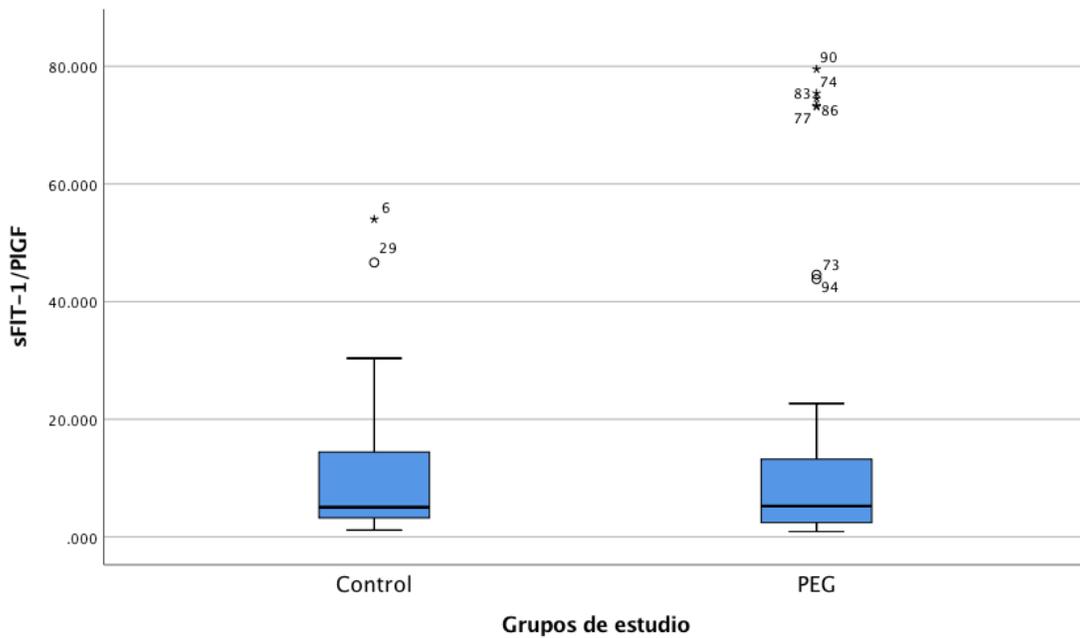
† Prueba U de Mann-Whitney

Figura 6: Comparativo de valores de PIGF (pg/ml) por grupo de estudio



† Prueba U de Mann-Whitney

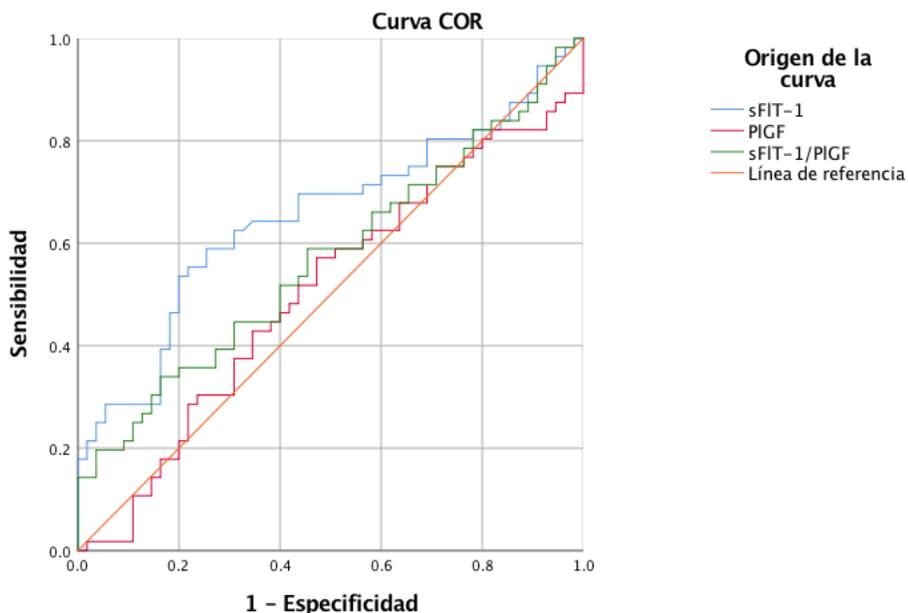
Figura 7: Comparativo de índice de sFit-1/PIGF (pg/ml) por grupo de estudio



† Prueba U de Mann-Whitney

De acuerdo al análisis del área bajo la curva se encuentra que el mejor predictor de diagnóstico de pequeño para la edad gestacional es sFIT-1 con un AUC=0.653, seguido de sFIT-1/PIGF con un AUC=0.570), y finalmente PIGF con un AUC=0.505. (Tabla 6 y Figura 8).

Figura 8: Comparativo de curvas ROC de factores angiogénicos



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tabla 6: Comparativo del análisis ROC por grupo de estudio

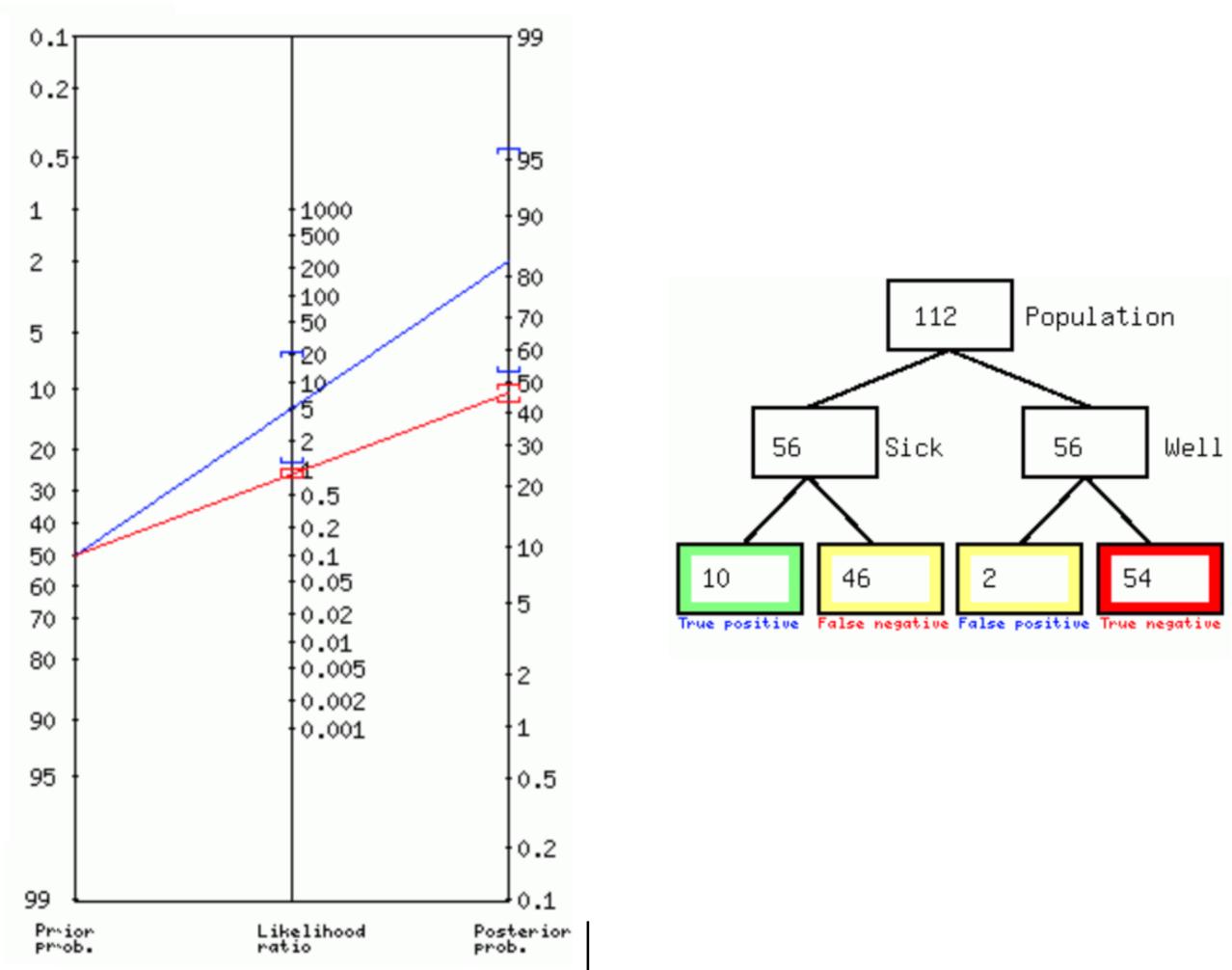
VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA	Área bajo la curva (AUC)
sFIT-1	0.653
PIGF	0.505
sFIT-1/PIGF	0.570

El índice sFIT-1/PIGF con un punto de corte de 38 presentó una sensibilidad de 17.9% (IC 95% 10.0% a 29.8%) , especificidad de 96.4% (IC 95% 87.9% a 99.0%), valor predictivo positivo de 83.3% (IC 95% 55.2% a 95.3%), valor predictivo negativo de 54.0% (IC 95% 44.3% a 63.4%), razón de verosimilitud positiva 5.00 (IC 95% 1.15-22) y razón de verosimilitud negativa 0.85 (IC 95% 0.75-0.97) (**Tabla 7 y Figura 9**).

Tabla 7: Tabla tetracórica del rendimiento diagnóstico del índice sFIT-1/PIGF con un punto de corte de 38

	Enfermedad presente (PEG presente)	Enfermedad ausente (PEG ausente)	Total	
Test positivo (sFIT-1/PIGF mayor de 38)	10	2	12	Valor predictivo positivo 83.3%
Test negativo (sFIT-1/PIGF menor de 38)	46	54	100	Valor predictivo negativo 54.0%
Total	56	56	112	
	Sensibilidad 17.9%	Especificidad 96.4%		

Figura 9: Nomograma de razones de verosimilitud, con punto de corte de 38.

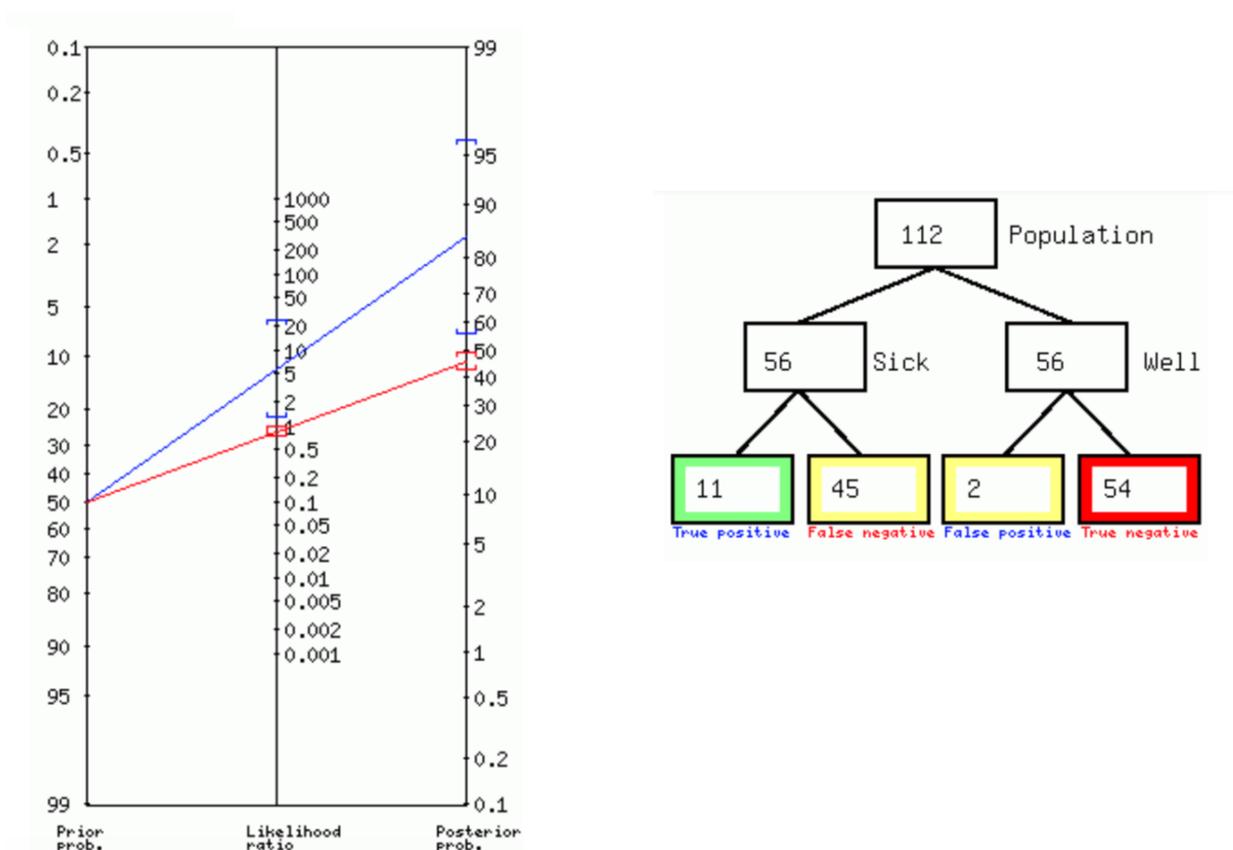


El índice sFIT-1/PIGF con un punto de corte de 33 presentó una sensibilidad de 19.6% (IC 95% 11.3% a 31.8%), especificidad de 96.4% (IC 95% 87.9% a 99.0%), valor predictivo positivo de 84.6% (IC 95% 57.8% a 95.7%), valor predictivo negativo de 54.5% (IC 95% 44.8% a 64.0%), razón de verosimilitud positiva 5.50 (IC 95% 1.28-24) y razón de verosimilitud negativa 0.85 (IC 95% 0.73-0.96). **(Tabla 8 y Figura 10).**

Tabla 8: Tabla tetracórica del rendimiento diagnóstico del índice sFIT-1/PIGF con un punto de corte de 33

	Enfermedad presente (PEG presente)	Enfermedad ausente (PEG ausente)	Total	
Test positivo (sFIT-1/PIGF mayor de 33)	11	2	13	Valor predictivo positivo 84.6%
Test negativo (sFIT-1/PIGF menor de 33)	45	54	99	Valor predictivo negativo 54.5%
Total	56	56	112	
	Sensibilidad 19.6%	Especificidad 96.4%		

Figura 10: Nomograma de razones de verosimilitud, con punto de corte de 33.



En cuanto a las características de los neonatos, se encontró que las semanas de gestación determinada por la longitud cefalocaudal al nacimiento fue mayor para el grupo de control (37.68 ± 1.10 cm vs 37.62 ± 1.20 cm, $p=0.863$) sin alcanzar significancia estadística la diferencia. El peso del neonato fue mayor para el grupo de control (2847.05 ± 377.93 gr vs 2576.96 ± 367.42 gr, $p=0.008$) mostrándose significativa la diferencia. La talla del neonato fue mayor para el grupo de control (48.05 ± 3.53 cm vs 47.50 ± 2.01 cm, $p=0.421$) sin alcanzar significancia estadística la diferencia.

La edad gestacional del neonato determinada por el método de Capurro fue mayor para el grupo de control (37.85 ± 1.38 sdg vs 36.71 ± 5.70 sdg, $p=0.361$) sin alcanzar significancia estadística la diferencia. La estancia intrahospitalaria materna fue mayor para el grupo de control (6.50 ± 8.96 días vs 3.48 ± 4.29 días, $p=0.063$) sin mostrar significancia estadística la diferencia. La estancia intrahospitalaria del recién nacido fue mayor para el grupo PEG (3.89 ± 4.23 días vs 3.14 ± 1.68 , $p=0.439$) sin mostrar significancia estadística la diferencia. **(Tabla 9).**

Tabla 9. Comparativo de las características neonatales por grupo de estudio

	Grupos de estudio	Media	± DE	Valor p
Semanas de gestación por longitud cefalocaudal al nacimiento	Control	37.6818	± 1.10782	0.863*
	PEG	37.6291	± 1.20319	
Peso	Control	2847.05	± 377.935	0.008*
	PEG	2576.96	± 367.423	
Talla	Control	48.05	± 3.539	0.421*
	PEG	47.50	± 2.019	
Capurro	Control	37.850	± 1.3876	0.361*
	PEG	36.711	± 5.7028	
	Control	6.50	± 8.964	0.063*

Días de estancia intrahospitalaria materna	PEG	3.48	± 4.293	
Días de estancia intrahospitalaria del RN	Control	3.14	± 1.682	0.439*
	PEG	3.89	± 4.239	

* Prueba T de Student

DISCUSIÓN

La definición de PEG se define como aquel feto con un peso fetal estimado por ultrasonido menor que el percentil 10 al percentil 3, con la medición del Doppler normal. ⁽³³⁾

El peso fetal estimado por ultrasonido se realiza con fórmula de Hadlock 4, que utiliza los 4 parámetros medibles: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud femoral. En nuestro estudio se midieron estos parámetros, pero se demostró que en el grupo PEG hubo disminución significativa de la circunferencia abdominal, respecto al grupo de control; el resto de parámetros evaluados no mostró diferencias entre grupos. Este resultado es concordante con el hallazgo de la serie de Triunfo et al. quien en el año 2017 realizó un estudio de cohorte prospectivo de embarazos únicos de bajo riesgo sometidos a evaluación ecográfica a las 33 semanas. Se incluyeron en el estudio un total de 946 embarazos. Se halló que el peso gestacional estimado tuvo una media mayor para los neonatos de tamaño adecuado al nacer comparados con aquellos neonatos pequeños para la edad gestacional (3014.1 ± 342.7 g vs 2680.7 ± 225.8 g, $p < 0.001$). También la percentila del peso gestacional y la circunferencia abdominal tuvo una media mayor para los neonatos de tamaño adecuado al nacer comparados con aquellos neonatos pequeños para la edad gestacional (59.1 ± 28.6 vs 28.6 ± 21.2 , $p < 0.001$). ⁽²⁸⁾

También Álvarez et al. en el año 2017 realizó un estudio retrospectivo donde se estudió la totalidad de embarazos simples captados y llegados a su término. La muestra quedó conformada por 1181 embarazadas. Para las mediciones realizadas en el segundo trimestre del embarazo se encontró que el parámetro más adecuado para predecir a un feto pequeño para la edad gestacional fue la circunferencia cefálica y para el tercer trimestre el parámetro más adecuado para tal predicción fue la circunferencia abdominal. ⁽²⁹⁾

Ciobanu et al. llevó a cabo un estudio prospectivo de 14,497 embarazos únicos sometidos a exámenes ecográficos de rutina entre las semanas 30^{+0} a 34^{+6} y entre las 35^{+0} y 36^{+6} semanas de gestación. El análisis de regresión logística multivariable demostró que los factores que contribuyeron significativamente a la predicción de

un recién nacido pequeño para la edad gestacional fueron el score Z del peso fetal estimado entre las semanas 35⁺⁰ y 36⁺⁶ de gestación, la velocidad de crecimiento fetal, ya sea por score Z de la circunferencia abdominal o peso fetal estimado, y los factores de riesgo maternos. ⁽³⁰⁾

Sin embargo, existen estudios que muestran hallazgos diferentes a los reportados en el presente estudio, como el realizado por Kim et al. quien en el año 2019 realizó un estudio retrospectivo de 442 mujeres embarazadas sanas con embarazos únicos. Hubo 328 recién nacidos adecuados para la edad gestacional y 114 bebés PEG que nacieron entre las 37⁺⁰ y 41⁺⁶ semanas de gestación. Se compararon los diámetros biparietales, circunferencias de la cabeza, circunferencias abdominales, longitudes del fémur y pesos fetales estimados obtenidos en cada ecografía. En todas las mediciones se hallaron valores menores para el grupo PEG respecto al grupo de control; mostrándose significativas todas las diferencias ($p < 0.001$). ⁽³¹⁾

El hallazgo de una diferencia significativa en la percentila del peso fetal estimado es una consecuencia lógica de la definición de un feto pequeño para la edad gestacional, que consiste en un peso fetal inferior al percentil 10. Sin embargo llama la atención que, en la medición ultrasonográfica, el peso fetal estimado no mostró diferencias entre los grupos PEG y el grupo de control; esto se puede explicar por diversos factores: en primer lugar, se puede nombrar las diferencias en las tecnologías de los equipos utilizados ya que en los últimos años ha habido avances importantes en la tecnología de transductores y de equipos de ultrasonografía; en segundo lugar, se puede nombrar la experiencia del operador del equipo, ya que la ultrasonografía es una técnica ampliamente confiable sin embargo depende importantemente de la experiencia y la capacidad técnica del operador; y finalmente se pueden enumerar características genéticas de alimentación y de acceso a los servicios de salud que pueden condicionar alteraciones en el crecimiento intrauterino.

Además, debe añadirse que la estimación del peso fetal mediante ecografía tiene sus limitaciones. Si bien los parámetros fetales individuales se pueden medir con una precisión razonable, el peso fetal se estima aplicando una de muchas fórmulas a estos parámetros. Incluso las mejores fórmulas tienen un margen de error de

aproximadamente $\pm 15\%$, y hay evidencia de que son menos precisas en fetos muy pequeños y muy grandes. ⁽³²⁾

Pero demostramos con estas mediciones que los PEG tienen un comportamiento similar a lo que pasa en la RCIU donde el parámetro del ultrasonido que primero se altera es la circunferencia abdominal, a consecuencia de una deficiencia placentaria en este caso leve, ya que no afecta el resto de los parámetros medibles de la biometría fetal.

La importancia clínica de este grupo de estudio ha cambiado a través del tiempo, anteriormente se describía que no presentaban resultados perinatales adversos a su nacimiento, ya que no presentaban anomalías en el Doppler de la arteria umbilical, y solo eran considerados pequeños constitucionales. ⁽³⁴⁾

En estudios más recientes en PEG se presenta una morbilidad o mortalidad aumentada al tener mayores riesgos de sufrir asfixia al nacer/perinatal, retinopatía del prematuro, hipotermia, hipoglucemia o hiperglucemia, hipocalcemia, policitemia/hiperviscosidad, muerte intrauterina, ferritina sérica baja, hemorragia pulmonar, inmunodeficiencia, disfunción renal, intolerancia alimentaria, enterocolitis necrotizante, aspiración de meconio e hipertensión pulmonar. ⁽³⁵⁾

Sin embargo se ha intentado estudiar más al respecto, ya que se ha demostrado que algunos de estos fetos pequeños al momento del nacimiento presentan un desarrollo neurológico subóptimo y un mayor riesgo cardiovascular comparados con aquellos de peso normal, demostrando que estos fetos pequeños presentaban insuficiencia placentaria tardía leve y que no era posible demostrar por el Doppler de la arteria umbilical, de ahí la importancia de buscar parámetros adicionales para predecir aquellos fetos pequeños que puedan presentar resultados perinatales adversos. ⁽³⁶⁾

Esta deficiencia del Doppler fue demostrada en el presente estudio, donde de manera general, no se hallaron diferencias en los parámetros hemodinámicos entre los grupos PEG y el de control, por lo que ambos grupos se comportaron igual. Este resultado del estudio no guarda concordancia con los hallazgos de Triunfo et al. quien halló que el score z del índice cerebroplacentario fue mayor para fetos adecuados para la edad gestacional (-0.19 ± 1.15 vs -0.69 ± 1.04 , $p < 0.001$), el score

z del índice de pulsatilidad de la arteria uterina fue mayor para fetos pequeños para la edad gestacional (1.86 ± 1.66 vs 2.25 ± 1.76 , $p=0.013$), el score z del índice de pulsatilidad de la arteria umbilical fue mayor para fetos adecuados para la edad gestacional (0.23 ± 0.53 vs -0.01 ± 0.49 , $p<0.001$). Finalmente, el score z del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media fue mayor para fetos adecuados para la edad gestacional (-0.32 ± 0.99 vs -0.49 ± 0.98 , $p=0.005$).⁽²⁸⁾

También, Ciobanu et al. por medio de un conjunto de datos de 19,209 embarazos únicos sometidos a pruebas de detección a las 35^{+0} - 36^{+6} semanas de gestación. Se encontró que en embarazos con neonatos pequeños para la edad gestacional, se hallaron disminuciones del peso fetal estimado ($p<0.001$), factor de crecimiento placentario ($p<0.001$) y el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media ($p<0.001$) a las 35^{+0} - 36^{+6} semanas de gestación, mientras que se registraron incrementos en el índice de pulsatilidad de la arteria uterina ($p<0.001$), índice de pulsatilidad de la arteria umbilical ($p<0.001$) y sFLT ($p<0.001$).⁽³⁷⁾

Estas diferencias tan marcadas se explican, cómo en el punto de la antropología fetal, por las diferencias en los equipos utilizados, así mismo, en la experiencia y la capacidad técnica del operador del ultrasonido; los cuales pueden sesgar las mediciones del Doppler. También se debe agregar que en los estudios de Triunfo et al. y de Ciobanu et al. las mediciones fueron hechas a partir de la semana 35 de la gestación, mientras que la mayoría de las mediciones realizadas en el presente estudio fueron realizadas antes de la semana 30, dónde se espera que no son tan marcadas las diferencias hemodinámicas en el complejo feto placentario, ya que detectamos de forma inicial la insuficiencia placentaria leve en PEG.

En nuestro estudio nos planteamos la hipótesis de encontrar las diferencias en los factores angiogenicos, para poder utilizarlo como una herramienta adicional en la clasificación en PEG con alto riesgo de presentar alta morbilidad y mortalidad. Nuestros resultados mostraron una diferencia significativa en el valor de sFlt-1, siendo mayor la mediana para el grupo PEG [1806.50 pg/ml (RIQ: 1721.75) vs 1281.00 pg/ml (RIQ: 650.90), $p=0.006$].

Este resultado es plenamente concordante con el hallazgo por García et al. en el año 2021, donde por medio de un estudio prospectivo de casos y controles donde

se inscribieron embarazos únicos con peso fetal estimado < percentil 10 y un grupo de control de embarazos no complicados entre 20⁺⁰ y 31⁺⁶ semanas de gestación. Se encontró que los controles y los fetos pequeños para la edad gestacional mostraron valores similares de sFlt-1/PIGF sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (4.79 vs 4.14, respectivamente; p = 0.876).⁽³⁸⁾

Sin embargo, Bonacina et al. describió que la relación sFlt-1/PIGF en el momento del diagnóstico permite clasificar al feto PEG con insuficiencia placentaria leve versus al PEG constitucional, con buena correlación con la gravedad de las anomalías Doppler fetoplacentarias. Esto a consecuencia de un estado antiangiogénico, que es causado por la disfunción placentaria subyacente.⁽³⁹⁾

Se tiene un gran interés en demostrar la utilidad de estos marcadores, ya que estos biomarcadores antiangiogénicos pueden identificarse mediante un simple análisis de sangre; por lo tanto, este enfoque podría ser útil en áreas donde el acceso a la experiencia en exámenes Doppler es limitado. Si estos resultados son corroborados por otros estudios, se confirmará el gran potencial de los biomarcadores angiogénicos para la estratificación del riesgo en casos de fetos pequeños para la edad gestacional aislado detectado por ecografía y la consiguiente reducción tanto de la morbilidad como de los costos sanitarios para el tratamiento de fetos pequeños para la edad gestacional.⁽⁴⁰⁾

Es muy deseable una estrategia de cribado óptima para la predicción de fetos pequeños para la edad gestacional y principalmente aquellos con restricción del crecimiento fetal. Actualmente, las estrategias de cribado se centran en la ecografía prenatal para detectar PEG. Sin embargo, esta estrategia basada en ultrasonido ignora el proceso patológico subyacente en la placenta que conduce a un suministro subóptimo de nutrientes al feto en crecimiento. El crecimiento vascular anormal y la transformación en la placenta pueden crear una red de alta resistencia vascular que se ha asociado con el desarrollo de restricción del crecimiento fetal.⁽⁴¹⁾

El hecho de no encontrar una diferencia significativa en el índice sFlt-1/PIGF, no descarta la probabilidad que la insuficiencia placentaria este presente; esto basado en que sFlt-1 sigue siendo el principal marcador de insuficiencia placentaria de acuerdo al estudio de Joy et al. quien describió que el sFlt1 es un potente

antagonista del factor angiogénico producido por las células del trofoblasto, posiblemente en respuesta a la hipoxia placentaria o al aumento de los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular. ⁽⁴²⁾

En adición, Andrikos et al., reportó que la hipoxia placentaria y el estrés oxidativo conducen a una producción excesiva de sFlt-1 y, por tanto, a una reducción de las concentraciones de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y PIGF (al ser receptor de ambos), en el sistema vascular materno. El equilibrio angiogénico alterado parece ser el resultado de una placentación patológica; sin embargo, no siempre resulta en una manifestación clínica de enfermedad materna o en restricción del crecimiento fetal. ⁽⁴³⁾

También la ausencia de significancia de la diferencia entre fetos pequeños para la edad gestacional y adecuados para la edad gestacional en el índice sFlt-1/PIGF, como lo refiere Figueas et al, pueden no encontrarse a las alteraciones de la placenta, sino a la extensión de las mismas, la concentración se puede explicar por el hecho que las placentas con daño mas leve pueden no tener alteración del índice, ya que la concentración de sFlt-1 cambia a lo largo del embarazo, comenzando con una disminución entre las semanas 8 y 12, hasta las semanas 16 y 20, con un aumento gradual entre las semanas 26 y 30 y un aumento rápido entre las semanas 35 y 39. La concentración de PIGF libre aumenta de 8 a 12 semanas a 26 a 30 semanas, y luego disminuye entre las 35 y 39 semanas de gestación. ⁽⁴⁴⁾ Cuando se mide el PIGF en el tercer trimestre del embarazo este es menor en paciente con PEG con resultado adverso perinatal. ⁽⁴⁵⁾ Estos periodos de variación en los niveles tienen gran importancia, ya que la mayor frecuencia de realización de las mediciones en el presente estudio para ambos grupos fue antes de las 30 semanas de gestación.

En el analisis como prueba diagnóstica se construyeron curvas operador receptor, el área bajo la curva que se mejor predice la presencia de PEG en relación a controles es sFlt-1 con un AUC=0.653, seguido de sFlt-1/PIGF con un AUC=0.570, y finalmente PIGF con un AUC=0.505. Por lo que se demuestra que el índice sFlt-1/PIGF es un predictor apenas suficiente de PEG, esto de acuerdo a Mandrekar et al. quien reportó que, en general, un AUC de 0.5 sugiere que no hay discriminación

(es decir, capacidad para diagnosticar pacientes con y sin la enfermedad o afección según la prueba), de 0.7 a 0.8 se considera aceptable, de 0.8 a 0.9 se considera excelente y más de 0.9 se considera sobresaliente. ⁽⁴⁶⁾

Este valor de AUC resulta menor al reportado por Thorsen et al. quien reportó en el año 2020 que el AUC para predecir fetos pequeños para la edad gestacional para sFlt-1/PIGF fue 0.74, $p=0.006$. ⁽⁴⁷⁾

Para el análisis del desempeño diagnóstico, se encontró que el índice sFlt-1/PIGF con un punto de corte de 38 presentó una sensibilidad de 17.9% (IC 95% 10.0% a 29.8%) , especificidad de 96.4% (IC 95% 87.9% a 99.0%), valor predictivo positivo de 83.3% (IC 95% 55.2% a 95.3%), valor predictivo negativo de 54.0% (IC 95% 44.3% a 63.4%); y para el punto de corte de 33 presentó una sensibilidad de 19.6% (IC 95% 11.3% a 31.8%), especificidad de 96.4% (IC 95% 87.9% a 99.0%), valor predictivo positivo de 84.6% (IC 95% 57.8% a 95.7%), valor predictivo negativo de 54.5% (IC 95% 44.8% a 64.0%).

Thorsen et al. reportó en el año 2020 una relación sFlt-1/PIGF presentó un valor predictivo negativo de 99.1% y un valor predictivo positivo de 5.4% respectivamente, para PEG. ⁽⁴⁷⁾ Este estudio y el nuestro muestran, que el uso del índice sFlt-1/PIGF muestra mejor rendimiento diagnóstico utilizado su valor predictivo negativo, más que su valor predictivo positivo.

Bonacina et al. encontró que un valor de corte de la relación sFlt-1/PIGF de 38 tiene un VPN del 100% para descartar la necesidad de parto electivo antes de las 3 semanas para fetos PEG y antes de las 2 semanas para fetos con FGR. Por el contrario, el valor de corte de sFlt-1/PIGF de 85 se asocia con un tiempo más corto hasta el parto, requiriendo un parto electivo antes de 1 semana en más del 50% de los casos. ⁽³⁹⁾

CONCLUSIONES

Posterior al análisis y discusión de los resultados obtenidos se puede concluir que el índice sFlt-1/PIGF no discrimina en embarazos con fetos pequeños para edad gestacional versus embarazos con fetos con crecimiento normal.

Además, se encontró que el mejor predictor pequeño para la edad gestacional es sFlt-1, al mostrar un valor predictivo moderado.

Los hallazgos de este estudio demuestran que los factores angiogénicos podrían ser una herramienta útil en la evaluación clínica y ayudar a clasificar la gravedad en entornos donde la evaluación Doppler no es factible.

Las diferencias encontradas en el perfil angiogénico de los PEG, representadas por el aumento de sFlt-1 demuestran que apesar de no encontrar diferencias significativas en el índice, la insuficiencia placentaria esta presente.

En general, consideramos que como se ha demostrado que las etapas de PEG tienen diferentes perfiles angiogénicos, se necesita más investigación para establecer límites apropiados para cada etapa de PEG para permitir su incorporación más eficiente en el manejo clínico de la aparición temprana.

Comparación del índice sFit-1/PIGF en mujeres embarazadas con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional versus mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal

ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO	FECHAS REALIZADO
Elaboración protocolo:	Enero-Junio	Enero-Junio
Registro protocolo:	Julio	Agosto
Selección de los pacientes:	Julio-Septiembre	Agosto
Colección Información:	Septiembre	Agosto
Captura de datos:	Octubre	Septiembre
Análisis de datos:	Octubre	Septiembre
Interpretación resultados:	Octubre	Septiembre
Formulación reporte:	Noviembre	Septiembre

BIBLIOGRAFÍA

1. Barzilai, R., Bronshtein, M., Steinberg, M., Weiner, Z., & Gover, A. (2020). Small for gestational age: the familial perspective. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–5.
2. G.J. Burton, E. Jauniaux Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction *Am J Obstet Gynecol*, 218 (2) (2018), pp. S745-S761
3. S. Nahavandi, S. Price, P. Sumithran, et al. Exploration of the shared pathophysiological mechanisms of gestational diabetes and large for gestational age offspring. *World J Diabetes*, 10 (6) (2019), p. 333
4. S.J. Gordijn, I.M. Beune, W. Ganzevoort. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 49 (2018), pp. 117-126
5. I.M. Beune, S.E. Damhuis, W. Ganzevoort, et al. Consensus definition of fetal growth restriction in intrauterine fetal death: a Delphi procedure. *Arch Pathol Lab Med*, 145 (4) (2020), pp. 428-436
6. Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013;120(6):681-694.
7. Griffin M, Seed PT, Webster L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(2):182-190.
8. Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GC. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 274– 283
9. Odibo AO, Cahill AG, Odibo L, Roehl K, Macones GA. Prediction of intrauterine fetal death in small-for gestational-age fetuses: impact of including ultrasound biometry in customized models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 39: 288– 292.
10. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Poor neonatal acid–base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 156– 161.
11. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:437–456.

12. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):486.e1-486.e11.
13. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EA, Galindo A. Angiogenesis-Related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. *Int J Mol Sci.* 2015;16:19009–19026.
14. Huppertz B. Biology of preeclampsia: combined actions of angiogenic factors, their receptors and placental proteins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866:165349. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.11.024.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio) London: NICE; 2016.
16. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, Sarabia MD, Laíz B, Duque M, Navarro M, et al. STEPS Investigators. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:373–382. doi: 10.1002/uog.17373.
17. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GC. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-Like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio: a prospective Cohort Study of unselected nulliparous women. *Hypertension.* 2017;69:731–738
18. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension.* 2018;71:306–316.
19. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:569–581.
20. Fadigas, C.; Peeva, G.; Mendez, O.; Poon, L.C.; Nicolaides, K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 35–37 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015, 46, 191–197.
21. Triunfo, S.; Crispi, F.; Gratacós, E.; Figueras, F. Prediction of delivery of

small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017, 49, 364–371.

22. Savirón-Cornudella, R.; Esteban, L.M.; Aznar-Gimeno, R.; Dieste-Pérez, P.; Pérez-López, F.R.; Campillos, J.M.; Castán-Larraz, B.; Sanz, G.; Tajada-Duaso, M. Clinical medicine prediction of late-onset small for gestational age and fetal growth restriction by fetal biometry at 35 weeks and impact of ultrasound-delivery interval: Comparison of six fetal growth standards. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2984.
23. Miranda, J.; Rodríguez-Lopez, M.; Triunfo, S.; Sairanen, M.; Kouru, H.; Parra-Saavedra, M.; Crovetto, F.; Figueras, F.; Crispi, F.; Gratacós, E. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017, 50, 603–611.
24. Bakalis, S.; Peeva, G.; Gonzalez, R.; Poon, L.C.; Nicolaides, K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015, 46, 446–451.
25. Gu, W.; Pepe, M.S. Estimating the capacity for improvement in risk prediction with a marker. *Biostatistics* 2009, 10, 172–186.
26. Relph S, Elstad M, Coker B, Vieira MC, Moitt N, Gutierrez WM, et al. Using electronic patient records to assess the effect of a complex antenatal intervention in a cluster randomised controlled trial-data management experience from the DESiGN Trial team. *Trials.* 2021;22(1):195.
27. Veglia M, Cavallaro A, Papageorghiou A, Black R, Impey L. Small-for-gestational-age babies after 37 weeks: impact study of risk-stratification protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):66–71.
28. Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, et al. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(3):364-371
29. Álvarez E, Hernández D, Sarasa NL, et al. Biometría fetal: capacidad predictiva para los nacimientos pequeños según su edad gestacional. *Medicent Electrón* 2017; 21(2)
30. Ciobanu A, Anthoulakis C, Syngelaki A, et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates at 35 – 37 weeks' gestation: contribution of maternal

- factors and growth velocity between 32 and 36 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:630–637
31. Kim MA, Han GH, Kim YH. Prediction of small-for-gestational age by fetal growth rate according to gestational age. *PLoS ONE* 2019; 14(4):e0215737
 32. Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 38:38-47
 33. Nam HK, Lee KH. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 23(1):9–13
 34. Illa M, Coloma JL, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Gardosi J, Gratacós E, Figueras F. Growth deficit in term small-for-gestational fetuses with normal umbilical artery Doppler is associated with adverse outcome. *J Perinat Med* 2009; 37: 48–52.
 35. Fung C, Zinkhan E. Short - and Long-Term Implications of Small for Gestational Age. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2021; 48:311–323
 36. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 299–303.
 37. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, et al. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(5):486.e1-486.e11
 38. Garcia P, Mendoza M, Bonacina E, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100(1):119-128
 39. Bonacina E, Mendoza M, Farràs A, et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. *BJOG* 2022; 129(11):1870-1877
 40. Shim SH, Jeon HJ, Ryu HJ, et al. Prenatal serum sFlt-1/PIGF ratio predicts the adverse neonatal outcomes among small-for-gestational-age fetuses in normotensive pregnant women A prospective cohort study. *Medicine* 2021; 100(8):e24681
 41. Hendrix MLE, Bons JAP, van Haren A, et al. Role of sFlt-1 and PIGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: A

systematic review. *Ann Clin Biochem* 2020; 57(1):44-58

42. Joy J, Armstrong L, Ardill J, et al. Biochemical markers of placental dysfunction in assisted conception. *Human Fertility* 2015; 18(4):282–290
43. Andrikos A, Andrikos D, Schmidt B, et al. Course of the sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction and correlation with biometric measurements, fetomaternal Doppler parameters and time to delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 305(3):597-605
44. Hirashima C, Ohkuchi A, Arai F, et al. Establishing Reference Values for Both Total Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Free Placental Growth Factor in Pregnant Women. *Hypertens Res* 2005; 28:727–732
45. Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM et al. La tirosina quinasa 1 soluble similar a fms aumenta en la preeclampsia, pero no en los embarazos normotensos con recién nacidos pequeños para la edad gestacional: relación con el factor de crecimiento placentario circulante. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4895-4903.
46. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *J Thorac Oncol* 2010; 5(9):1315-1316
47. Thorsen LHB, Andersen LB, Birukov A, et al. Prediction of birth weight small for gestational age with and without preeclampsia by angiogenic markers: An Odense Child Cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(8):1377-1384

ANEXO 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

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

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE DEL ESTUDIO: Comparación del índice sFlt-1/PIGF en mujeres embarazadas con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional versus mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal

Ciudad de México a _____

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS:

Por medio de la presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Este estudio tiene como propósito identificar a través de una muestra de sangre el comportamiento de algunas sustancias en mujeres embarazadas las cuales se están estudiando para ver su relación con los bebés que tienen un peso bajo.

Al igual que usted, otras pacientes atendidas en esta unidad serán invitadas a participar en este estudio.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO NO CAMBIA LOS PROCEDIMIENTOS HABITUALES

Usted seguirá con los procedimientos habituales de atención durante su consulta y por el motivo que fue referida a la unidad, sin que su participación en el estudio modifique los procedimientos o el seguimiento de acuerdo a los especificados para su condición. Se tomara una muestra de sangre, lo cual consiste, en colocar un torniquete en brazo derecho o izquierdo, localizar en el pliegue del codo, una vena y punzionarla con una jeringa esteril, se extraen 2 ml de sangre, se retira el torniquete y se coloca un algodón.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio ni algún otro beneficio, y su participación no implicará ningún gasto extra para usted. Tampoco obtendrá algún beneficio directo de su participación. Los resultados del presente estudio contribuirán al avance del conocimiento del riesgo de padecer preeclampsia en un determinado tiempo durante su embarazo.

Área de adscripción:	Unidad de Evaluación fetal, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia no 3 "Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez"
Domicilio:	Calz Vallejo y Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza México D.F
Teléfono celular:	55-51-63-84-98
Correo electrónico:	khg.140793@gmail.com
Área de Especialidad:	Unidad de Evaluación fetal, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia no 3 "Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez"
Matrícula IMSS	97382441

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, de lunes a viernes en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE. Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el
Consentimiento Informado*

Firma

FIRMA DEL TESTIGO Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1
Nombre, dirección, relación

Firma

FIRMA DEL TESTIGO. Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2
Nombre, dirección, relación

Firma

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Comparación del índice sFlt-1/PIGF en mujeres embarazadas con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional versus mujeres embarazadas con fetos con crecimiento normal

FOLIO	
Fecha de última menstruación	
Edad gestacional (semanas)	
Edad en años	
Altura (cm)	
Peso (kg)	
IMC	
Feto pequeño para edad gestacional, en embarazo previo	SÍ NO
Gestas/Partos/Cesáreas/Abortos	
Fecha de nacimiento de su último hijo (Día/Mes/Año)	
Edad gestacional de su hijo al nacimiento (Semanas)	
EMBARAZO ACTUAL	
Cursa con feto pequeño para edad gestacional	SÍ NO
Valor plasmático de sFlt-1	Pg/ml
Valor plasmático de PIGF	Pg/ml
PLGF/Sflt1	