



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA 3
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**RELACION ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO CON
LA CONCENTRACION SERICA DE ENDOGLINA SOLUBLE EN LA PREECLAMPSIA**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTA

DRA. LAURA NELLY VILLAR TORRES

ASESOR

DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA

CO – ASESOR

DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO

MÉXICO, DF. NOVIEMBRE DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“Usa el método científico: probando varias veces, llegarás a la verdad.”

Marco Tulio Cicerón

DEDICATORIA

Tantos días de esfuerzo se ven recompensados con este momento único, por lo tanto está dedicado a las personas que más me han influenciado en mi vida, dándome los mejores consejos, guiándome y haciéndome una persona de bien, con todo mi amor y afecto se los dedico a ellos, a mi familia.

Gracias a mi abuelo , mi madre y mi hermana por su apoyo incondicional, por creer en mí , por compartir mi sueño y acompañarme paso a paso para poder lograrlo. A mis compañeros y amigos presentes y pasados, quienes sin esperar nada a cambio compartieron su conocimiento, alegrías y tristezas.

A la Dra. Zarela L. Chinolla Arellano y al Dr. Alfredo Leños Miranda, gracias por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. GILBERTO TENA ALAVEZ

Director General de la Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

Director en Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA

Asesor Tesis

Investigador Titular B, Investigador Nacional Nivel 2
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala"

DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO

Co - Asesor de tesis

Médico Gineco Obstetra

UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

HOJA DE DATOS

1. Datos del alumno

Dra. Laura Nelly Villar Torres

Médico Residente de Ginecología y Obstetricia

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F.

Tel: 7712195172 Email: lau8384@hotmail.com

2. Datos del asesor

Dr. Alfredo Leños Miranda.

Investigador Titular B, Investigador Nacional Nivel 2.

Unidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala"

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva.

Av. Río Magdalena 289 Col Ermita Tizapán San Ángel

Tel 56162278. Email: alfredolm@yahoo.com

Co - Asesor

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F.

Tel 57245900 Email: zareliz@hotmail.com

3. Datos de la tesis

"RELACION ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO CON LA
CONCENTRACION SERICA DE ENDOGLINA SOLUBLE EN LA PREECLAMPSIA"

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

Dra. Laura Nelly Villar Torres. Médico Residente de 3er año de la especialidad en Ginecología y Obstetricia. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No3 “Dr Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico Nacional, La Raza. Av Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel 57245900, Ext. 23615.
E mail: lau8384@hotmail.com

Dr. Alfredo Leños Miranda. Investigador Titular B, Investigador Nacional Nivel 2. Unidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 “Luis Castelazo Ayala”, Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Av Río Magdalena 289 Col Ermita Tizapán San Ángel, Tel 56162278.
E mail: alfredolm@yahoo.com

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Médico Subespecialista en Biología de la Reproducción Humana. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No3 “Dr Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico Nacional, La Raza. Av Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel 57245900, Ext. 23615.
E mail: zareliz@hotmail.com

INDICE

1. ÍNDICE.....	7
2. GLOSARIO.....	8
3. RESUMEN.....	9
4. ANTECEDENTES.....	11
5. JUSTIFICACIÓN.....	16
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
7. HIPOTESIS.....	17
8. OBJETIVOS.....	17
a. Objetivo general.....	17
b. Objetivo específicos.....	17
9. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
a. Lugar del estudio	18
b. Diseño de la investigación.....	18
c. Diseño de la muestra.....	18
d. Grupos de estudio	18
e. Criterios de selección de pacientes.....	18
I. Criterios de inclusión.....	18
II. Criterios de exclusión.....	18
III. Criterios de eliminación.....	18
f. Definición de las variables.....	19
g. Descripción general del estudio.....	22
h. Análisis estadístico.....	22
10. RESULTADOS.....	24
11. DISCUSIÓN.....	28
12. CONCLUSIONES.....	30
13. BIBLIOGRAFÍA.....	31
14. ANEXOS.....	38
1. Consentimiento informado.....	38
2. Hoja de captura de datos	40

GLOSARIO

Abreviatura

Significado

PE	Preeclampsia
PES	Preeclampsia con criterios de severidad
PSg	Proteinuria significativa
IC	Intervalo de confianza
RN	Recién nacido
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
HASC	Hipertensión arterial crónica sistémica
SEng	Endoglina soluble
ROTS	Reflejos osteotendinosos
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
sFlt1c	Factor anti-angiogénico soluble fms-like tirosina cinasa-1

RESUMEN

Título. Relación entre las manifestaciones clínicas y de laboratorio con la concentración sérica de endoglina soluble en la preeclampsia

Antecedentes. La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo es la complicación médica más común durante el embarazo y la causa principal de morbi-mortalidad materna y fetal en todo el mundo. Estudios recientes sugieren que la hipertensión arterial y la proteinuria son debidas a un imbalance en los factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos, explicados por incremento de las concentraciones de la endoglina soluble (sEng). La sEng es una proteína endógena producida por la placenta. El aumento en las concentraciones séricas de sEng ha sido observada en el diagnóstico de la preeclampsia y su severidad. Las alteraciones en las concentraciones de esta proteína angiogénica antecede a los síntomas y signos clínicos. Por otro lado, existe poca información entre la concentración sérica de sEng y las manifestaciones clínicas y/o de laboratorio de la preeclampsia.

Objetivo. Evaluar la asociación entre las concentraciones circulantes de la sEng y las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la severidad de la preeclampsia de acuerdo al Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

Material y Métodos. estudio transversal comparativo con mujeres embarazadas con una edad gestacional >20 semanas con el diagnóstico de preeclampsia con una toma de muestra de sangre de vena periférica para la determinación de la sEng y una muestra de orina aleatoria para la determinación de la relación proteína/creatinina. Se estudiaron a 172 pacientes con preeclampsia (86 sin y 86 con hallazgos o criterios de severidad) y se compararon entre sí.

Análisis estadístico. Se realizó: 1) Análisis bivariado: a) la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales y b) la prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney (según la distribución de los datos) para variables continuas, para comparar las concentraciones de sEng entre las mujeres con preeclampsia con y sin manifestaciones de severidad.

Resultados. Se reclutaron 132 pacientes con diagnóstico de preeclampsia, de ellas 18 fueron excluidas del análisis final, las 114 pacientes restantes fueron divididas en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de criterios de severidad (39 sin criterios de severidad [PE] y 75 con criterios de severidad [PES]). No hubo diferencias en la edad materna, índice de masa corporal, o número de embarazos, abortos o cesáreas previos. La primiparidad fue mayor en el grupo de pacientes con PES 48.0%, respecto a las pacientes con PE (25.6%) ($p=0.02$). La edad gestacional y el peso de los recién nacidos fueron significativamente menores en el grupo de PES ($p\leq 0.003$). Aunque la frecuencia de RCIU, feto PEG u oligohidramnios fue mayor en las pacientes con PES, no hubo diferencias significativas ($p\geq 0.09$), la vía de interrupción del embarazo fue cesárea en más del 90% en ambos grupos y sin diferencia significativa entre ellos, hubo dos casos de DPPNI y tres óbitos, en las pacientes con PES. La TAS y la TAD fueron significativamente mayores en las pacientes con PES, en comparación a las pacientes con PE ($p\leq 0.003$). No hubo diferencia entre las concentraciones de hemoglobina o de creatinina sérica ($p\geq 0.12$). En comparación a las pacientes con PE, las mujeres con PES tuvieron un conteo plaquetario significativamente menor ($p=0.02$), El ácido úrico y la relación proteína/creatinina urinaria fue significativamente mayor ($p\leq 0.026$). Las pacientes con PES tuvieron concentraciones más elevadas de sEng que las pacientes con PE (15.2 ± 4.2 ng/ml vs. 8.7 ± 3.0 ng/ml, respectivamente [$p<0.001$]), de entre todas las

manifestaciones clínicas presentes en nuestra población de estudio, no encontramos diferencias en las concentraciones de sEng ($p \geq 0.38$), las concentraciones de sEng aunque mayores en aquellas pacientes con ROTS 4+, no fueron significativas ($p = 0.33$). Las concentraciones de sEng mostraron una correlación positiva y significativa con las cifras de TAS y TAD, con las concentraciones séricas de creatinina y ácido úrico, y con la relación proteína/creatinina urinaria ($p \leq 0.048$); y una correlación negativa y significativa con el conteo plaquetario, semanas de gestación y peso del recién nacido ($p \leq 0.031$). Mientras que no hubo correlación entre la edad materna o IMC.

Conclusiones

Las concentraciones de sEng indicarían un cuadro más severo al estar corelacionadas de manera directa y significativa con las cifras de tensión arterial sistólica como diastólica, creatinina sérica, ácido úrico, así como al estar relacionadas de manera negativa y significativa con el conteo plaquetario. Mientras las concentraciones de sEng también podrían ser indicadores de resultado perinatal al observar una correlación negativa y significativa entre las concentraciones de sEng y semanas de gestación y peso del recién nacido. Situación que podría explorarse en trabajos posteriores para medir la fuerza de asociación de estas variables.

Antecedentes

Los desórdenes hipertensivos del embarazo son la complicación médica más frecuente del embarazo y constituyen una causa importante de morbi-mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Los desórdenes hipertensivos del embarazo son usualmente clasificados en aquellos con hipertensión preexistente al embarazo y los que se presentan por primera vez después de la semana 20 de la gestación (hipertensión gestacional o preeclampsia) (1). La preeclampsia puede sobreagregarse a la hipertensión preexistente o puede desarrollarse en mujeres con un diagnóstico inicial de hipertensión gestacional (2). Además, tanto la hipertensión gestacional como la preeclampsia son clasificadas en leve o severa en base a ciertas cifras de la presión arterial o a la presencia de ciertas cantidades de proteinuria o por la presencia de disfunción multisistémica (1,3).

La preeclampsia complica entre el 6% al 8% de todos los embarazos y es responsable de aproximadamente 200,000 muertes maternas a nivel mundial, la OMS ha informado que muere una mujer por esta causa cada 7 minutos (4). En México, ocasiona el 25 % de las muertes maternas (5). En Estados Unidos de Norteamérica, la preeclampsia ocasiona el 15% de las muertes maternas, siendo la segunda causa después de las enfermedades tromboembólicas (1,6). En el Instituto Mexicano del Seguro Social, ocurrieron 1,033 muertes maternas por preeclampsia-eclampsia de acuerdo a los Comités de Estudios de Mortalidad Materna durante el periodo de 1987-1996. Las tres principales causas clínicas directas de las defunciones fueron hemorragia cerebral (46.2%), síndrome de HELLP (12.7%) y coagulación intravascular diseminada (10.7%)(5) y desde el punto de vista perinatal, la preeclampsia es responsable del 20-25% de todas las muertes con una tasa de mortalidad perinatal calculada de 134 x 1,000.

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo que se caracteriza por la heterogeneidad de los hallazgos clínicos, por lo que la patogénesis puede diferir en mujeres con varios factores de riesgo preexistentes. Es decir, la patogénesis de la preeclampsia puede ser diferente en aquellas mujeres con enfermedad vascular o renal preexistente, o enfermedades autoinmunes (tales como la hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus pregestacional, glomerulonefritis, enfermedades del tejido conectivo, o trombofilias) (7). En adición, los hallazgos clínicos de la preeclampsia también pueden manifestarse como un síndrome materno solo, un síndrome fetal (restricción del crecimiento intra-uterino y/o oligohidramnios), o ambos; y estas manifestaciones pueden desarrollarse antes de un embarazo a término (20 a <37 semanas de gestación), al término del embarazo o en el periodo post-parto (3). Por consiguiente, el resultado materno y perinatal en estos desordenes hipertensivos del embarazo dependerá de la edad gestacional al inicio de la enfermedad, la severidad de la enfermedad, y la ausencia o presencia de condiciones médicas preexistentes.

En mujeres embarazadas previamente sanas, la preeclampsia usualmente se diagnóstica en la presencia de hipertensión de reciente inicio más proteinuria significativa (≥ 300 mg de proteínas en 24 hrs.) después de la semana 20 de gestación (1). Aunque se ha reportado que tanto la hipertensión y la proteinuria pueden estar ausentes hasta en el 10 al 15% de la embarazadas con síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas) y entre el 20 al 25% de mujeres con eclampsia (8,9).

A pesar de una extensa investigación en la patogénesis de la preeclampsia, su etiología permanece desconocida. Durante la última década, numerosas anomalías fisiopatológicas han sido sugeridas para explicar el mecanismo que lleva al desarrollo de preeclampsia, incluyendo alteraciones en la diferenciación e invasión del trofoblasto,

disfunción placentaria y endotelial, mala-adaptación inmunológica a los antígenos paternos, mala-adaptación cardiovascular, anomalías genéticas, exagerada respuesta inflamatoria sistémica o posibles deficiencias dietéticas (3).

La preeclampsia se considera una enfermedad de dos etapas, la primera involucra una placentación anormal debida a una baja invasión del citotrofoblasto a las arteriolas espirales maternas que provocan isquemia o insuficiencia placentaria, pero sin síntomas maternos. En la segunda etapa, las células trofoblásticas isquémicas sintetizan y secretan factores circulantes anti-angiogénicos que inducen la disfunción endotelial sistémica y el síndrome materno clásico de preeclampsia caracterizado por hipertensión y proteinuria (10). Es ampliamente aceptado que la placenta juega un papel central en la patogénesis de la preeclampsia, dado que esta sólo ocurre en su presencia y los síntomas clínicos remiten dramáticamente después de que la placenta es removida. La preeclampsia severa está asociada a alteraciones patológicas de hipoperfusión o isquemia placentaria conocidas como aterosclerosis aguda (obstrucción vascular difusa que incluye engrosamiento de la íntima, necrosis fibrinoide, trombosis e infartos placentarios). Aunque estos cambios placentarios correlacionan con la severidad de la preeclampsia, hasta en un tercio de las pacientes, especialmente en aquellas con preeclampsia después de las 37 semanas de gestación, estas alteraciones placentarias pueden no estar presentes (11). Durante el desarrollo placentario normal, el citotrofoblasto invade las arterias espirales uterinas de la decidua y miometrio y completamente las remodela en vasos de gran capacitancia con baja resistencia; esta transformación vascular permite el incremento del flujo sanguíneo uterino para mantener al feto durante el embarazo. En la preeclampsia, el remodelamiento vascular es incompleto con una baja invasión del citotrofoblasto a las arterias espirales limitado a la decidua superficial ocasionando reducción de la perfusión placentaria y consecuentemente insuficiencia placentaria (12,13). El remodelamiento de las arterias espirales uterinas se piensa que inicia al final del primer trimestre y se completa entre las 18–20 semanas, aunque el tiempo en que continúa la invasión del trofoblasto a las arterias es incierto.

Durante el desarrollo placentario normal, el citotrofoblasto invasivo sub-regula la expresión de sus moléculas de adhesión características de su origen epitelial celular hacia un fenotipo de células endoteliales, a este proceso se le conoce como pseudovasculogénesis (14). En la preeclampsia, el citotrofoblasto no cambia la expresión de sus moléculas de adhesión y fracasa en invadir adecuadamente las arterias espirales del miometrio (15). Los factores que regulan el proceso de pseudovasculogénesis pueden involucran muchos factores de crecimiento y citocinas; sin embargo varios estudios han mostrado que varias proteínas relacionadas con la angiogénesis son esenciales para el desarrollo normal de la placenta (regulación de la pseudovasculogénesis e invasividad del citotrofoblasto), tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la angiopoyetina/tie. El citotrofoblasto invasivo expresa varios factores angiogénicos que incluyen el VEGF, el factor de crecimiento placentario (P/IGF), y el receptor de VEGF tipo 1 (VEGFR-1, también conocido como receptor fms-like tirosina cinasa-1 [Flt-1]) los cuales son regulados por el factor inducible por hipoxia (HIF). En las placentas de mujeres con preeclampsia se ha encontrado que la expresión de estos factores angiogénicos se encuentra incrementada (16).

Aunque los mecanismos patogénicos de este síndrome aún no son bien entendidos, se cree que la preeclampsia es el resultado de la isquemia útero-placentaria y de la disfunción de células endoteliales maternas (14–18). Es bien reconocido, que todos los signos y síntomas de la preeclampsia se resuelven rápidamente después de la remoción de la placenta, por lo que recientes estudios se han enfocado a este órgano como la fuente de la enfermedad. A este respecto, varios estudios han sugerido que hay un imbalance de factores angiogénicos circulantes antes y después del inicio de la

preeclampsia y que el origen para este imbalance de factores angiogénicos es la placenta. Varios estudios han mostrado que principalmente dos proteínas anti-angiogénicas que son secretadas por la placenta dentro de la circulación materna son las moléculas candidatas responsables para la hipertensión y la disfunción endotelial sistémica. Uno de ellos es la forma soluble del receptor fms-like tirosina cinasa-1 (sFlt-1), un inhibidor endógeno del VEGF y del P/IGF que regulan la angiogénesis placentaria; y el otro es la endoglina soluble (sEng), un correceptor circulante que puede inhibir el señalamiento del factor de crecimiento transformante β -1 en la vasculatura.

Factores circulantes angiogénicos y preeclampsia.

El VEGF es un potente factor angiogénico y mitogénico para las células endoteliales. Su efecto se ejerce principalmente por vía de dos receptores, VEGFR-1 y VEGFR-2, también conocidos como fms-like tirosin cinasa-1 (Flt-1) y el dominio de la región cinasa (Flk/KDR), respectivamente (19). Una forma soluble y endogenamente secretada de Flt-1 (sFlt-1) es producida por splicing alternativo y contiene el dominio de unión extracelular pero no la porción transmembranal y citoplasmática (19,20). sFlt-1 es capaz de bloquear los efectos de VEGF por inhibir su interacción con su receptor a nivel de la membrana celular. De forma similar, el sFlt-1 también inhibe el P/IGF, un miembro de la familia del VEGF y de los factores de crecimiento (21), el cual es producido principalmente por la placenta. El incremento de sFlt-1 durante la preeclampsia está asociado con la disminución en sangre de VEGF libre y P/IGF libre. Estudios *in vitro* han indicado que el estado antiangiogénico de la preeclampsia inducido por el exceso de la producción placentaria de sFlt-1 puede ser rescatado dando VEGF y P/IGF (22). La transferencia exógena del gene de sFlt-1 en ratas preñadas por medio de un vector adenoviral provoca hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular (la lesión renal clásica patológica de la preeclampsia) (22). Estos hallazgos también han sido vistos en animales no preñados, sugiriendo que los efectos de sFlt-1 sobre la vasculatura materna fueron directos y no dependientes de la presencia de la placenta. En cambio, cuando las ratas preñadas fueron tratadas con una forma soluble del receptor 2 de VEGF (sFlk-1), el cual no antagoniza al P/IGF, no desarrollaron manifestaciones de preeclampsia, indicando que el antagonismo tanto de VEGF y P/IGF fue necesario para desarrollar preeclampsia (22). Estos estudios llevan a concluir que el exceso de sFlt-1 producido por placentas de mujeres con preeclampsia provoca una disminución de VEGF y P/IGF, creando un estado antiangiogénico y el fenotipo de la preeclampsia (hipertensión y proteinuria presentes en el síndrome materno de preeclampsia).

El VEGF es bien conocido por sus propiedades proangiogénicas y vasodilatadoras, esta última ocurre por el incremento de la producción de óxido nítrico y prostaciclina, las cuales son moléculas de señalamiento disminuidas en la preeclampsia (23). En ratones transgénicos, incluso reducciones del 50% en la producción de VEGF provoca endoteliosis glomerular y proteinuria (24). Aún más, un gran porcentaje de pacientes que reciben anticuerpos anti-VEGF para el tratamiento de cáncer desarrollan hipertensión y proteinuria (25,26). Por consiguiente, al neutralizar el VEGF y P/IGF por un exceso de sFlt-1 puede tener un papel aditivo en la patogénesis de la preeclampsia.

Los resultados de varios estudios concuerdan en que la expresión placentaria y las concentraciones séricas de sFlt-1 están aumentados en mujeres con preeclampsia manifiesta en comparación a las mujeres con embarazo normal (22,26–40).

El P/IGF es un miembro principal de la familia del VEGF, es el ligando para el VEGFR-1 e incrementa la respuesta angiogénica de VEGF (41). En varios estudios el P/IGF se ha encontrado disminuido en el suero de mujeres con preeclampsia (22,26,29,31,38–40,42–

48), esto puede ser explicado por su unión a las elevadas concentraciones de sFlt-1, sin embargo, no se puede descartar que exista una producción disminuida por la placenta de mujeres con preeclampsia. En relación a esto último, se ha mostrado en estudios *in vitro* que la hipoxia regula la expresión de P/GF en el tejido placentario. El cultivo aislado de sinciotrofoblasto humano de término bajo condiciones de hipoxia reduce tanto la expresión de ARNm de P/GF un 75% (49) como su concentración en los sobrenadantes (50), por lo que este mecanismo también puede explicar las concentraciones séricas bajas de P/GF en mujeres con preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

El comportamiento en las concentraciones séricas del P/GF durante el embarazo es de una elevación paulatina durante los primeros dos trimestres, con un pico máximo entre las 29–32 semanas, y seguido de un descenso (29, 40, 44); se piensa que esta disminución se debe al incremento en las concentraciones de sFlt-1 entre las 33–36 SDG. Varios estudios han documentado que entre las 10–11 SDG, las concentraciones del P/GF son menores en las mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia que en las mujeres que permanecen normotensas al final del embarazo (29, 34, 42, 44, 51–56). En dos estudios que incluyeron a un gran número de pacientes, los niveles séricos del P/GF entre las 21–32 SDG fueron menores en las mujeres con preeclampsia de inicio temprano (<34 semanas) vs. de inicio tardío; en la preeclampsia severa vs. preeclampsia leve, y en la preeclampsia con RCIU vs. preeclampsia sin RCIU (29,40). Aunque el VEGF juega un papel muy importante en la angiogénesis y probablemente en la preeclampsia, los estudios actuales usando al VEGF como marcador de preeclampsia han mostrado poca utilidad debido a los niveles circulantes de VEGF libre extremadamente bajos en el embarazo (≤ 30 pg/ml) (34,44,55).

La endoglina (Eng, CD105) es una glicoproteína homodimérica transmembranal, considerado como el correceptor funcional para el factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1 y TGF- β 3 (57). El TGF- β induce la migración y proliferación de células endoteliales a través de la vía ALK1, pero también puede tener un efecto biológico opuesto si la vía activada es ALK5 (58) por lo que la Eng ha sido propuesta como el regulador de estas dos vías opuestas (58). La Eng es principalmente expresada en células endoteliales (59), pero también es producida por macrófagos y monocitos activados (60,61), precursores eritroides (62), y por el sinciotrofoblasto (63).

El mecanismo por el cual la forma soluble de la endoglina (sEng) se genera no es claro, sin embargo el fenómeno de “shedding” o de separación puede explicar su presencia en la circulación tanto en sujetos normales como en aquellos con condiciones patológicas asociadas con una angiogénesis anormal (64). Se ha propuesto que la forma soluble de la endoglina reduce la biodisponibilidad de TGF- β 1, y en consecuencia inhibe su vía de señalamiento (65).

La s-Eng es un factor anti-angiogénico que ha sido implicado en la fisiopatología de la preeclampsia por las siguientes observaciones: 1) La s-Eng inhibe la función endotelial *in vitro*, 2) la administración de endoglina induce hipertensión *in vivo*, 3) La expresión adenoviral combinada con los genes s-Eng y sFlt-1 en ratas preñadas induce hipertensión, proteinuria y restricción del crecimiento fetal, 4) el ARNm de endoglina esta sobregulado entre 3 a 5 veces en las placentas de mujeres con preeclampsia que de las mujeres sin preeclampsia (66).

En dos estudios que evaluaron las concentraciones séricas de factores anti- y angiogénicos a diferentes edades gestacionales antes del inicio de la preeclampsia reportaron que las concentraciones séricas de sEng se incrementan significativamente entre 2 a 3 meses previos del inicio de la preeclampsia, que su incremento es más marcado en aquellas mujeres que desarrollan preeclampsia antes de las 37 semanas de gestación y que el incremento de las concentraciones de sEng usualmente se acompaña

de un aumento en la relación sFlt-1/P/GF o de las concentraciones de sFlt-1. En adición, en uno de estos estudios también fue notado que las concentraciones de sEng fueron más elevadas a través del embarazo en aquellas mujeres con RCIU de sus infantes, comparada a las mujeres con un embarazo normal (67–70).

Recientemente, también ha sido demostrada la utilidad de los factores angiogénicos circulantes (principalmente de sFlt-1 y P/GF) en la predicción de la ocurrencia de eventos adversos maternos y perinatales en mujeres con la sospecha clínica de preeclampsia (71–73). Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la relación entre los factores angiogénicos y las manifestaciones clínicas y de laboratorio en la preeclampsia, especialmente con las concentraciones de sEng. Con respecto a esto último, en un estudio previo, aunque encontró diferencias en las concentraciones circulantes de sEng entre 43 pacientes con preeclampsia sin síndrome de HELLP y 23 pacientes con síndrome de HELLP (66.7 ± 62.0 pg/ml vs. 75.7 ± 48.0 pg/ml, respectivamente) no hubo diferencia significativa (74). Este estudio hay que tomarlo con precaución debido al reducido número de pacientes incluidas y a un posible error en las unidades de medición usadas (pg/ml en lugar de ng/ml). En otro estudio, se mostró que las pacientes con preeclampsia severa tienen concentraciones séricas más elevadas de sEng que las pacientes con preeclampsia leve (44.59 [19.01–60.49 ng/ml] vs. 17.26 [11.74–24.53 ng/ml], respectivamente) (75). Además, encontraron que las concentraciones de sEng tuvieron una correlación negativa y significativa con la edad gestacional ($r=-0.37$, $p=0.02$) y una correlación positiva y significativa con la creatinina sérica ($r=0.51$, $p=0.004$) y con la concentración de TGP ($r=0.49$, $p=0.03$). Finalmente, en un estudio que incluyó a un total de 170 mujeres con sospecha de preeclampsia (76), se encontró que las concentraciones elevadas de sEng se asoció a un evento adverso (incluyendo transaminasemia, trombocitopenia menor a $100,000/\mu\text{l}$ entre otros) dentro de los 14 días subsecuentes en comparación a aquellas que no lo presentaron (32.3 [18.1–55.8 ng/ml] vs. 4.8 [3.2–8.6 ng/ml], respectivamente). En adición, a un punto de corte de la sEng a 12 ng/ml, tuvo una sensibilidad de 80.4% y una especificidad de 88.6% para predecir un evento adverso en su población de estudio.

Justificación

Desde el punto de vista clínico, el uso de los marcadores angiogénicos ya sea solos o en su combinación pueden ser relevantes en el espectro clínico de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, ya sea para confirmar el diagnóstico, determinar su severidad, así como para la predicción de cursos maternos adversos o el eventual desarrollo de preeclampsia. Aunque ya existen evidencias que soportan la utilidad de algunos factores pro- y anti-angiogénicos para el diagnóstico o la predicción de la preeclampsia, pocos y con un reducido número de pacientes se han enfocado a evaluar su asociación de la concentración de sEng con las manifestaciones clínicas y de laboratorio al diagnóstico de preeclampsia. La presente propuesta corresponde directamente a la atención a la salud de acuerdo a las políticas en investigación por la Dirección de Prestaciones Médicas y de la Coordinación de Investigación en Salud sobre los temas prioritarios de investigación en salud, que incluyen: 1) **Enfermedad Cardiovascular** y 2) **Muertes Evitables (incluida muerte materna y perinatal)**.

En base a lo anterior, el estudio se dirigió principalmente en determinar la asociación de las concentraciones séricas de sEng y la presencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio en mujeres con el diagnóstico de preeclampsia.

Planteamiento del problema

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

Uno de los principales objetivos de la atención prenatal es disminuir la morbi-mortalidad materna y mejorar el resultado perinatal mediante la identificación temprana de las mujeres en riesgo de desarrollar preeclampsia y/o eventos adversos maternos y perinatales. Aunque ha habido una notable disminución en la morbilidad y mortalidad de la preeclampsia principalmente en las últimas décadas, no ha habido avances en el tratamiento de la preeclampsia. Recientes evidencias señalan que las alteraciones en los niveles circulantes de los factores angiogénicos derivados de la placenta de mujeres con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (tales como sFlt-1, sEng y P/GF) son responsables o contribuyen en la disfunción endotelial generalizada y del cuadro clínico de los desórdenes hipertensivos del embarazo, pero el origen de la placentación anormal y su papel específico en estos desordenes aún no son bien entendidos. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación de la concentración sérica de sEng con las manifestaciones clínicas y de laboratorio de severidad en mujeres con el diagnóstico de preeclampsia?

Objetivo(s)

General

Evaluar la relación de la concentración sérica de la sEng con las manifestaciones clínicas y de laboratorio en mujeres con el diagnóstico de preeclampsia.

Específicos

1. Determinar la relación entre las concentraciones séricas de la sEng y las manifestaciones clínicas de severidad de la preeclampsia de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) (77,78).
2. Determinar la relación entre las concentraciones séricas de la sEng y las alteraciones de laboratorio de severidad de la preeclampsia de acuerdo a los criterios del ACOG (77,78).

Hipótesis

Las concentraciones séricas de sEng se asocian a las manifestaciones clínicas y de laboratorio de severidad de la preeclampsia de acuerdo a los criterios del ACOG.

Hipótesis nula:

Las concentraciones séricas de sEng no se asocian a las manifestaciones clínicas y de laboratorio de severidad de la preeclampsia de acuerdo a los criterios del ACOG.

Pacientes, Material y Métodos

1. Lugar donde se realizó el Estudio.

El estudio se llevó a cabo en la UMAE de Ginecología y Obstetricia No. 3 "Dr. Victor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez" CMN La Raza, IMSS.

2. Diseño de la Investigación.

Tipo de Estudio.

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

Diseño:

Estudio transversal comparativo.

3. Diseño de la Muestra.

3.1 Población de estudio: se incluyeron mujeres embarazadas con ≥ 20 SDG que acudieron para recibir atención médica y en quienes se les diagnosticó preeclampsia.

3.2 Muestra: Mujeres embarazadas con ≥ 20 SDG y con diagnóstico de preeclampsia consecutivas (muestreo no aleatorio). Se incluyeron a todas las gestantes consecutivas de la población de estudio, en el periodo comprendido del 1° Marzo de 2015 al 31 de Mayo de 2015.

3.3 Grupo de estudio: A partir de la muestra y a su seguimiento se identificaron a dos grupos, uno con preeclampsia sin criterios clínicos y/o de laboratorio de severidad de acuerdo al ACOG y otro con criterios de severidad.

3.4 Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión para la muestra.

1. Mujeres embarazadas de cualquier edad, con ≥ 20 SDG y con el diagnóstico de preeclampsia.
2. Con o sin la presencia de factores de riesgo para preeclampsia (tales como: nuliparidad, antecedente de preeclampsia en embarazo anterior o historia familiar de preeclampsia).
3. Aceptar colaborar en el estudio.

b) Criterios de exclusión.

1. Mujeres con trombofilia (síndrome antifosfolípidos, factor V Leyden, entre otras).
2. Hipertensión arterial crónica descontrolada.
3. Enfermedad renal crónica de cualquier etiología.
4. Diabetes mellitus pregestacional o gestacional.
5. Enfermedades autoinmunes (tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, etc.).
6. Pacientes con cualquier tipo de cáncer.

c) Criterios de eliminación.

1. No haberse obtenido en forma completa la información clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio.

Tamaño de la Muestra

Se estudiaron a un total de 114 pacientes, divididas en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de criterios de severidad (39 sin criterios de severidad y 75 con criterios de severidad).

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable de clasificación de la población de estudio.

1. Pacientes con preeclampsia.

- Definición operativa. El diagnóstico de preeclampsia se basó en los criterios del Working group on high blood pressure in pregnancy y del American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)(77,78). La hipertensión se define como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en dos ocasiones por al menos 2-4 horas de diferencia: **Preeclampsia leve o sin hallazgos de severidad**, cuando presente hipertensión arterial y proteinuria significativa definida por una relación proteína:creatinina ≥ 0.3 (79) o ≥ 300 mg en la recolección de orina de 24 horas. **Preeclampsia severa o con hallazgos de severidad**, se define como una TA sistólica ≥ 160 mmHg y/o una TA diastólica de ≥ 110 mmHg aunado a la presencia de proteinuria significativa. Otros criterios es la presencia de trombocitopenia menor a 100,000/ μ l; deterioro de la función hepática indicado por elevación de enzimas hepáticas (TGO o TGP) dos veces el valor normal de referencia, dolor severo y persistente en hipocondrio derecho o en epigastrio y que no responde a los medicamentos y no debido a otros diagnósticos alternos, o ambo; daño renal progresivo, dado por una concentración de creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dL o el doble de la concentración de creatinina sérica basal en enfermedad renal; edema pulmonar; nuevo inicio de alteraciones cerebrales o visuales. También se considera como preeclampsia severa la presencia del síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) o eclampsia. Tanto la hipertensión arterial y la proteinuria deben de resolverse posterior al parto (<12 semanas).

Variables dependientes.

1. Criterios o hallazgos de severidad de la preeclampsia.

- Definición operativa. Los hallazgos o criterios de severidad de la preeclampsia se basaron en los criterios establecidos por el ACOG (78). La presencia de cualquiera de las siguientes condiciones o eventos se consideró como un hallazgo o criterio de severidad de la preeclampsia:

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

- Escala de medición: Nominal

- Categoría de las variables: 1. Con hallazgos o criterios de severidad.

2. Sin hallazgos o criterios de severidad.

Variables independientes.

1. Endoglina soluble.

- Definición operativa. La medición de la sEng circulante se realizó en suero por la técnica de ELISA empleando estuches comerciales y siguiendo las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, Minn, USA).
- Escala de medición: Intervalo
- Categoría de las variables: ng/ml.

Variables intervinientes.

1. Edad materna.

- Definición operativa. Edad cumplida en años al ingresar al estudio.
- Escala de medición: Intervalo
- Categoría de las variables: Número de años cumplidos.

2. Índice de masa corporal.

- Definición operativa. Se calculó de acuerdo a la talla y peso actual del embarazo. Se usó la siguiente fórmula convencional: $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2$ (metros).
- Escala de medición: Intervalo
- Categoría de las variables: Resultado de dividir el peso en Kg entre la talla en metros elevada al cuadrado.

3. Antecedente de preeclampsia en un embarazo anterior.

- Definición operativa. Cuando la paciente haya referido en sus antecedentes gineco-obstétricos haber cursado con uno o más cuadros de preeclampsia en embarazo(s) previos.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Si.
2. No.

4. Primigesta.

- Definición operativa. Cuando la paciente no refiera ningún embarazo previo al actual.
- Escala de medición: Nominal.
- Categoría de las variables: 1. Si.
2. No.

5. Edad gestacional al muestreo.

- Definición operativa. la edad gestacional al momento de ingreso al estudio y se tomó por el cálculo de la fecha de la última regla cuando la paciente haya presentado ciclos menstruales regulares y conocimiento exacto de la fecha de la última menstruación o por fecha traspolado por ultrasonido obstétrico al momento de ingresar al estudio y con un ultrasonido del primer trimestre.
- Escala de medición: Intervalo.
- Categoría de las variables: Número de semanas.

6. Uso de medicamentos anti-hipertensivos.

- Definición operativa. Cuando a la paciente se le haya indicado el uso de medicamentos anti-hipertensivos desde su ingreso al estudio hasta la resolución del embarazo (alfametildopa, hidralazina, nifedipina o prazosina). Se recabó la información tanto de su uso, como del número de medicamentos.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variables: 1. No.
2. Un anti-hipertensivo.
3. Dos anti-hipertensivos.
4. Tres anti-hipertensivos.
5. Cuatro o más anti-hipertensivos.

7. Cefalea.

- Definición operativa. Cuando a la paciente haya referido cefalea de novo o persistente.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variables: 1. No.
2. Si

8. Fosfenos

- Definición operativa. Cuando a la paciente haya referido sensación de “manchas brillantes ó luminosas” en ausencia de estimulación ocular.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variables: 1. No.
2. Si

9. Acufenos / tinitus.

- Definición operativa. Cuando a la paciente haya referido percibir un sonido (ruido o zumbido) que no existe en el entorno durante su estancia intra-hospitalaria.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variables: 1. No.
2. Si

10. Hiperreflexia ó aumento de los reflejos osteo-tendinoso (rotuliano).

- Definición operativa. Cuando a la exploración física de la paciente, el médico determine exaltación del reflejo rotuliano uni o bilateral, a la percusión del tendón del músculo cuádriceps.

- Escala de medición: Nominal.

- Categoría de las variables: 1. No.
2. Si (+), (++) , (+++) , (++++)

Descripción y Consideraciones Generales del Estudio

Una vez que la paciente aceptó participar en el estudio se obtuvo la información clínica de las variables a estudiar y en forma conjunta se tomaron muestra de orina y una de sangre por punción venosa periférica para realizar las determinaciones sEng. Una vez obtenida la información clínica y resultados de la sEng, se procedió a la etapa de análisis, la cual se llevó al cabo de acuerdo a la secuencia que se comentará en el siguiente apartado de este mismo documento

El análisis de los datos consistió de las siguientes etapas:

1. Análisis inicial. Se procedió a analizar la distribución de las frecuencias de las diferentes variables consideradas en el estudio, utilizando para ello las medidas de resumen apropiadas a cada variable de acuerdo al nivel de medición y tipo de distribución. La consistencia en la medición de los ensayos se realizó mediante el coeficiente de variación.

2. Análisis final. Una vez clasificadas a las pacientes (con o sin criterios de severidad de preeclampsia) se realizó: 1) Análisis bivariado: a) la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales, b) la prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney (según la distribución de los datos) para variables continuas.

Además se utilizó el coeficiente de correlación Pearson y/o Spearman (según correspondiera) para determinar la relación entre las variables de laboratorio de severidad con las concentraciones de sEng. El nivel de significancia estadística en todos los casos fue una $p < 0.05$ bimarginal para una hipótesis nula.

Aspectos Éticos

El presente protocolo empleó muestras biológicas (orina y sangre) provenientes de mujeres embarazadas con el diagnóstico de preeclampsia. Todas las pacientes fueron atendidas en la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 "Dr. Victor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez" CMN La Raza, IMSS.

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

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

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

Contribuciones y beneficio a los participantes. La participación de las mujeres embarazadas en este estudio, **NO** generó ningún beneficio económico para los participantes y como la intención del protocolo fue saber si las pruebas que aquí se proponen son útiles en la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo (preeclampsia) es probable que **NO** tenga una utilidad inmediata para el diagnóstico o manejo médico de la paciente. Sin embargo, se ha manifestado que la participación en el estudio fue de gran utilidad en el avance del conocimiento científico y contribuir de esta manera a que a corto o mediano plazo se puedan utilizar como métodos de predicción para establecer mejores planes en el manejo médico en las pacientes.

Balance riesgo/beneficio. El beneficio de participar en este estudio fue importante ya que podrá contribuir en la posibilidad de predecir complicaciones en el embarazo, especialmente en mujeres con preeclampsia que pueden poner en riesgo la vida de las propias mujeres con enfermedad hipertensiva del embarazo.

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

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

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

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

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

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

Resultados

Descripción general de la población

De un total de 132 pacientes con diagnóstico de preeclampsia reclutadas, 18 mujeres fueron excluidas del análisis final (6 por no contar con expediente completo, 4 con pródromos de trabajo de parto (dolor obstétrico y presión arterial no confiable), 2 con embarazo gemelar, 2 pacientes con hipertensión crónica preexistente, 2 pacientes por trombocitopenia gestacional y 2 con enfermedad crónica (lupus eritematoso sistémico y enfermedad renal crónica). Para fines del estudio, las 114 pacientes restantes fueron divididas en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de criterios de severidad (39 sin criterios de severidad [PE] y 75 con criterios de severidad [PES]). Hubo 5 casos con síndrome de HELLP, pero ninguna paciente presentó eclampsia y no ocurrieron muertes maternas.

Características clínicas y demográficas

La comparación de las características clínicas y demográficas entre las pacientes con PE y PES se muestra en la Tabla 1. No hubo diferencias en la edad materna, índice de masa corporal, o número de embarazos, abortos o cesáreas previos. La primiparidad fue mayor en el grupo de pacientes con PES 48.0%, respecto a las pacientes con PE (25.6%) ($p=0.02$). La edad gestacional y el peso de los recién nacidos fueron significativamente menores en el grupo de PES en comparación a las pacientes con PE ($p\leq 0.003$). Aunque la frecuencia de RCIU, feto PEG u oligohidramnios fue mayor en las pacientes con PES, no hubo diferencias significativas ($p\geq 0.09$). Finalmente, la vía de interrupción del embarazo prácticamente fue mayor del 90% en ambos grupos y sin diferencias entre ellos. De entre las complicaciones esperadas en esta patología, hubo dos casos de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) y tres óbitos, que se presentaron exclusivamente en las pacientes con PES. La TAS, como la TAD fueron significativamente mayores en las pacientes con PES, en comparación a las pacientes con PE ($p\leq 0.003$).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de las pacientes con Preeclampsia sin datos de severidad (PE) y con datos de severidad (PES).

Variable	PE sin severidad n=39	PES con severidad n=75	Valor de P
Edad materna, años (media \pm DE)	31.6 \pm 5.3	30.9 \pm 6.2	0.53
Índice de masa corporal (media \pm DE)	29.8 \pm 3.8	30.7 \pm 4.5	0.32
Gestas, mediana (amplitud)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)	0.1
Primiparas, n (%)	10 (25.6)	36 (48.0)	0.02*
Abortos, mediana (amplitud)	0 (0 – 3)	0 (0 – 3)	0.29
Cesárea previa, mediana (amplitud)	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0.35
Edad gestacional, semanas (media \pm DE)	35.3 \pm 3.0	32.4 \pm 4.3	<0.001
Peso del neonato, g (media \pm DE)	2,337 \pm 854.6	1,815 \pm 941.4	0.003
PEG, n (%)	5 (12.8)	14 (18.7)	0.60

RCIU, n (%)	8 (20.5)	23 (30.7)	0.35
Muertes óbitos, n (%)	0 (0.0)	3 (4.0)	0.55
Cesárea, n (%)	38 (97.4)	69 (92.0)	0.46
Oligohidramnios, n (%)	1 (2.6)	10 (13.3)	0.09
DPPNI, n (%)	0 (0.0)	2 (2.7)	0.78
TAS, mmHg (media ± DE)	148 ± 7	160 ± 16	<0.001
TAD,, mmHg (media ± DE)	97 ± 7	102 ± 8	0.003
<i>DPPNI: Desprendimiento prematura de placenta normoinsera, TAS: Presión arterial sistólica, TAD: presión arterial diastólica.</i>			

Concentración de Endoglina Soluble y datos de laboratorio

En la tabla 2 se muestran las comparaciones en las concentraciones séricas de sEng y otros parámetros de laboratorio entre las pacientes con PE y PES. No hubo diferencia entre las concentraciones de hemoglobina o de creatinina sérica ($p \geq 0.12$). En comparación a las pacientes con PE, las mujeres con PES tuvieron un conteo plaquetario significativamente menor ($p=0.02$), mientras que la concentración de ácido úrico y la relación proteína/creatinina urinaria fue significativamente mayor ($p \leq 0.026$). Los niveles de transaminasas y DHL en ambos grupos no mostraron diferencias (datos no mostrados). Las pacientes con PES tuvieron concentraciones más elevadas de sEng que las pacientes con PE (15.2 ± 4.2 ng/ml vs. 8.7 ± 3.0 ng/ml, respectivamente [$p < 0.001$])

Tabla 2. Comparación de los resultados de laboratorio entre las pacientes con PE (Preeclampsia sin criterios de severidad) Vs PES (Preeclampsia con criterios de severidad).

Variable	PE (n)	PES (n)	Valor de P
Hemoglobina, g/dL (media ± DE)	11.9 ± 1.7	12.5 ± 2.5	0.15
Plaquetas, $10^3/\mu\text{l}$, mediana (amplitud)	197 (128 – 420)	156 (69 – 309)	0.02
Creatinina, mg/dL (media ± DE)	0.68 ± 0.23	0.74 ± 0.21	0.12
Ac. Úrico, mg/dL (media ± DE)	5.2 ± 1.2	5.8 ± 1.4	0.026
RPC mediana (amplitud)	0.38 (0.34 – 3.34)	0.69 (0.13 – 15.92)	<0.001
sEng ng/ml (media ± DE)	8.7 ± 3.0	15.2 ± 4.2	<0.001

Relación entre las concentraciones de sEng y las manifestaciones clínicas.

La comparación entre las concentraciones séricas de sEng y las manifestaciones clínicas de severidad se muestran en la Tabla 3. De entre todas las manifestaciones clínicas presentes en nuestra población de estudio, no encontramos diferencias en las concentraciones de sEng ($p \geq 0.38$).

Tabla 3. Determinación de los niveles de sEng según la presencia de manifestaciones clínicas en pacientes con Preeclampsia con datos de severidad (PES).

Manifestación clínica	No	Si	Valor de P
Cefalea	12.8 ± 5.0 (DS) n= 45	13.1 ± 4.9 n= 69	0.77
Acufenos	13.1 ± 4.9 n= 100	11.9 ± 5.3 n= 14	0.38
Fosfenos	13.0 ± 4.8 n= 102	13.2 ± 5.9 n= 12	0.89
Epigastralgia	13.2 ± 4.7 n = 83	12.3 ± 5.4 n = 31	0.39

Hiperreflexia y niveles de endoglina

En la Tabla 5 se muestran las concentraciones séricas de sEng de acuerdo al grado de hiperreflexia evaluado por los médicos tratantes. Aunque las concentraciones de sEng fueran mayores en aquellas pacientes con ROTS 4+, no hubo diferencias entre ellas (p=0.33).

Tabla 5. Niveles de Endoglina soluble y la presencia de Reflejos osteotendinosos.

Reflejos osteo-tendinosos	sEng (rango)	N
0 Ausentes	12.00 (3.2 - 28)	112
1 (+)	12.35 (7.2 – 21.1)	10
2 (++)	13.70 (6.7 – 20.7)	2
3 (+++)	8.5 (6.1 – 16.9)	5
4 (++++)	18.05 (17.1 – 19.0)	2
		Valor de P 0.33
<i>Prueba de Kruskal Wallis</i>		

Relación entre las concentraciones de sEng y los datos clínicos y de laboratorio.

La relación entre los datos clínicos y de laboratorio con la concentración sérica de sEng se muestra en la Tabla 6. Las concentraciones de sEng mostraron una correlación positiva y significativa con las cifras de TAS y TAD, con las concentraciones séricas de creatinina y ácido úrico, y con la relación proteína/creatinina urinaria (p≤0.048); y una correlación negativa y significativa con el conteo plaquetario, semanas de gestación y peso del recién nacido (p≤0.031). Mientras que no hubo correlación entre la edad materna o IMC.

Tabla 6. Correlación entre las concentraciones de sEng y lo datos clínicos y de laboratorio.

Variable clínica	(r_s)	Valor de P
Tensión arterial Sistólica	0.24	0.012
Tensión arterial diastólica	0.19	0.048
Plaquetas	-0.20	0.031
Creatinina sérica	0.26	0.006
Ac. úrico	0.29	0.002
Deshidrogenasa láctica	0.19	0.05
TGO	0.10	0.30
TGP	0.08	0.38
Índice masa corporal	0.13	0.17
Relación Proteína Cr urinaria	0.41	<0.001
Edad materna	-0.18	0.053
Semanas de Gestación	-0.23	0.012
Peso RN	-0.22	0.018

DISCUSIÓN

Los grupos incluidos en el estudio mostraron similitud en cuanto a las características demográficas estudiadas, situación esperada debido a los criterios de selección de la muestra, mientras que la primiparidad fue mayor en el grupo de pacientes con PES 48.0%, respecto a las pacientes con PE (25.6%) ($p=0.02$), la edad gestacional y el peso de los recién nacidos fueron significativamente menores en el grupo de PES ($p\leq 0.003$) ambas reportadas previamente en otros estudios (5,82-84). En cuanto a los resultados perinatales, aunque la frecuencia de RCIU, feto PEG u oligohidramnios fue mayor en las pacientes con PES, no hubo diferencias significativas ($p\geq 0.09$), hubo dos casos de DPPNI y tres óbitos, en las pacientes con PES. (4,5, 11, 85-87)

Respecto a los parámetros clínicos observados, La TAS y la TAD fueron significativamente mayores en las pacientes con PES, en comparación a las pacientes con PE ($p\leq 0.003$). No hubo diferencia entre las concentraciones de hemoglobina o de creatinina sérica ($p\geq 0.12$). En comparación a las pacientes con PE, las mujeres con PES tuvieron un conteo plaquetario significativamente menor ($p=0.02$), El ácido úrico y la relación proteína/creatinina urinaria fue significativamente mayor ($p\leq 0.026$); mientras que las pacientes con PES tuvieron concentraciones más elevadas de sEng que las pacientes con PE (15.2 ± 4.2 ng/ml vs. 8.7 ± 3.0 ng/ml, respectivamente [$p<0.001$]), características esperadas para cada grupo.

En cuanto a los niveles de proteinuria significativa en las pacientes con preeclampsia determinado con el índice de proteinuria-creatinina (PCR) es un método aceptado por la ACOG y avalado por la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy en sus recomendaciones para el diagnóstico de trastornos hipertensivos durante el embarazo, ya que además existe una fuerte correlación entre el PCR y la proteinuria de 24 hrs. Por ello, la medida del PCR en una muestra aislada es una alternativa fiable frente a la recolección de 24 horas; ya descrito por diversos autores(78,79).

Se ha descrito que las pacientes con desórdenes hipertensivos durante el embarazo pueden presentar síntomas tales como la cefalea, y han sido considerados incluso como dato premonitorio de eclampsia o mal pronóstico materno, en el 2011 en el estudio PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimated od Risk), se determinó que el 52% de las pacientes estudiadas ($n= 2023$) presentaron algún síntoma, pero sólo en el 5.2 y 5.3% de las mismas presentaron un resultado perinatal adverso (96).

En la población estudiada, los síntomas clínicos que se presentaron fueron la cefalea, acúfenos, fosfenos y epigastralgia, no se documentó ningún caso de hematoma hepático, y se calcula que la cefalea está ausente en el 30 – 50% de las pacientes con eclampsia, por lo se ha considerado como un pobre predictor de eclampsia, mencionando el riesgo de normar conducta con estos síntomas, como interrupción del embarazo de forma prematura, por lo que se hace necesario un estudio más acucioso de cada caso, apoyo en marcadores como la sEng para realizar diagnósticos diferenciales(97). Entre todas las manifestaciones clínicas presentes en nuestra población de estudio, no encontramos diferencias en las concentraciones de sEng ($p\geq 0.38$) entre quienes las presentaron y quienes no las presentaron.

La hiperreflexia es de las manifestaciones clínicas que anteriormente se le dio una gran relevancia y llegó a ser considerada en la decisión del manejo con sulfato de magnesio. (3-8, 11), actualmente no se encuentra considerada como criterio diagnóstico o de relevancia clínica en las revisiones actuales. En las pacientes estudiadas se determinó si presentaron datos de hiperreflexia clínicamente. Se han descrito pocos estudios sobre la valoración objetiva de los reflejos, uno de estos estudios lo lleva a cabo Brussé y cols, quienes llevaron cabo una determinación del reflejo patelar medido por electromiografía en pacientes sin embarazo, otro grupo con embarazo normal y un grupo con preeclampsia, donde este último mostró una latencia de potencial de acción, sin embargo con valor clínico limitado. (98) En nuestra población las concentraciones de sEng aunque mayores en aquellas pacientes con ROTS 4+, no fueron significativas ($p=0.33$), lo anterior indica una falta de relación entre la sintomatología que se presenta y las concentraciones de sEng, mientras que las concentraciones de sEng sí mostraron una correlación positiva y significativa con las cifras de TAS y TAD, así como con las concentraciones séricas de creatinina y ácido úrico, y con la relación proteína/creatinina urinaria ($p\leq 0.048$), en este aspecto se reproducen los hallazgos encontrados en modelos murinos en los que se indujo la expresión adenoviral de sFlt-1 y sEng provocando un cuadro de PE, y podría decirse de manera indirecta, que la sintomatología no se relaciona con los parámetros clínicos de la entidad. (53-56, 99)

Por otra parte la proteinuria significativa (Relación proteína / creatinina); fue significativamente elevado en pacientes con PES en relación con el grupo de PE, por lo que la proteinuria a pesar de que actualmente no es un criterio necesario para establecer severidad según la Working Group, podrían tener una relación directa con la severidad de la enfermedad, así como resultados perinatales adversos en el embarazo. (73, 97, 100-102).

Las concentraciones de sEng indicarían un cuadro más severo al estar relacionadas de manera directa y significativa con las cifras de tensión arterial sistólica como diastólica, creatinina sérica, ácido úrico, así como al estar relacionadas de manera negativa y significativa con el conteo plaquetario, mientras las concentraciones de sEng podrían ser indicadoras de resultado perinatal al observar una correlación negativa y significativa entre las concentraciones de sEng y semanas de gestación y peso del recién nacido ($p\leq 0.031$), situación que respalda los hallazgos de concentraciones más elevadas de sEng a través del embarazo en aquellas mujeres con RCIU de sus infantes, comparada a las mujeres con un embarazo normal reportados en otros estudios (67-70, 103).

CONCLUSIONES

En nuestro grupo de pacientes no se encontró ningún tipo de relación entre la concentración sérica de la sEng con las manifestaciones clínicas de severidad en mujeres con el diagnóstico de preeclampsia, de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) (77,78). De acuerdo con nuestros hallazgos, no podemos asegurar que los síntomas a pesar de que son usados como criterios de severidad, tengan una verdadera utilidad o que esta sea limitada o no adecuada para definir dicha clasificación; sin embargo, se deberá de llevar a cabo un estudio con un mayor número de casos para mejorar el poder del estudio.

Mientras que las concentraciones de sEng podrían indicar un cuadro más severo y resultados perinatales adversos al estar relacionadas de manera directa y significativa con las cifras de tensión arterial sistólica como diastólica, creatinina sérica, ácido úrico, y al estar relacionadas de manera negativa y significativa con el conteo plaquetario, semanas de gestación y peso del recién nacido; el diseño de este estudio solo permite establecer la correlación aquí demostrada por lo que sería necesario realizar un estudio prospectivo que indicara la magnitud de la asociación entre la sEng y la severidad de la enfermedad, así como de los resultados perinatales.

BIBLIOGRAFIA

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;188:S1–S22.
2. Barton JR, O'Brian JM, Bergaver NK, Jacques DL, Sibai DM. Mild gestational hypertension remote from term: prognosis and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:979–983.
3. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181–192.
4. Myers JE, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:119-25.
5. Velasco V. Mortalidad materna por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS* 1997;35:451-56.
6. Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003;27:239-245.
7. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785–799.
8. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:981–984.
10. Roberts JM. Preeclampsia: What we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000;24:24–28.
11. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, et al. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta* 1988;19:67–72.
12. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br. J Obstet. Gynaecol* 1994; 101:669–674.
13. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004;114:744–754.
14. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99:2139–2151.
15. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152–2164.
16. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1416 –1423.
17. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998;16:5–15.
18. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C1358–C1366.
19. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10705–10709.
20. He Y, Smith SK, Day KA, Clark DE, Licence DR, Charnock-Jones DS. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Mol Endocrinol* 1999;13:537–545.
21. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669–676.
22. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental

soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649–658.

23. He H, Venema VJ, Gu X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through Flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem* 1999;274:25130–25135.

24. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111:707–716.

25. Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–65.

26. Zhou Y, McMaster MT, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpenen T, Alitalo K, Damsky C, Fisher SJ. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405–1423.

27. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Franckenne F, Foidart JM. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555–5563.

28. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348–2351.

29. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672–683.

30. Hertig A, Berkane N, Lefevre G, Toumi K, Marti HP, Capeau J, Uzan S, Rondeau E. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem* 2004;50:1702–1703.

31. Schlembach D, Beinder E. Angiogenic factors in preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2003;10:316A.

32. Bowers RW, Cooper KM, Gallaher MJ. Longitudinal analysis of serum sFlt-1 concentrations in normal pregnancy and preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11:187A.

33. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, Gomez R, Edwin S. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia: Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1541–1547.

34. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:770–775.

35. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1240–1246.

36. Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM, Crombleholme WR, Ness RB, Roberts JM, Hubel CA. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small for gestational age neonates: relationship to circulating placental growth factor (PlGF). *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4895–4903.

37. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, Bujold E, Goncalves L, Gomez R, Edwin S, Mazor M. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:3–18.
38. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:161.e1–11.
39. Ohkuchi A, Hirashima Ch, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, et al. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertension Research* 2010;33:422–427.
40. Leañós-Miranda A, Campos-Galicia A, Isordia-Salas I, Rivera-Leaños R, Romero-Arauz JF, Ayala-Méndez JA, et al. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens* 2012;30:2173–2181.
41. (46). Autiero M, Waltenberger J, Communi D, Kranz A, Moons L, Lambrechts D, Kroll J, Plaisance S, De Mol M, Bono F, et al. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003;9:936–943.
42. (47). Torry DS, Mukherjea D, Arroyo J, Torry RJ. Expression and function of placenta growth factor: implications for abnormal placentation. *J Soc Gynecol Invest* 2003;10:178–188.
43. (48). Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1539–1544.
44. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:177–182.
45. Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, Capello JJ, Duits AJ. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1019–1022.
46. Livingston JC, Chin R, Haddad B, McKinney ET, Ahokas R, Sibai BM. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1554–1557.
47. Livingston JC, Haddad B, Gorski LA, Neblett P, Ahokas RA, Ramsey R, Sibai BM. Placenta growth factor is not an early marker for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1218–1220.
48. Tjoa ML, van Vugt JM, Mulders MA, Schutgens RB, Oudejans CB, van Wijk IJ. Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;98:600–607.
49. Shore VH, Wang TH, Wang CL, Torry RJ, Caudle MR, Torry DS. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* 1997;18:657–665.
50. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, Momoeda M, Kozuma S, Taketani Y. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: An implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004;145: 4838–4845.
51. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1267–1272.

52. Bersinger NA, Odegard RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:37–45.
53. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet AI, Poston L. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127–136.
54. Krauss T, Pauer HU, Augustin HG. Prospective analysis of placenta growth factor (PIGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:101–111.
55. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, Mooney RA, Cox C, Miller RK. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:1266–1274.
56. Su YN, Lee CN, Cheng WF, Shau WY, Chow SN, Hsieh FJ. Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:898–904.
57. Barbara NP, Wrana JL, Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Biol Chem* 1999;274:584–594.
58. Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, Rosendahl A, Sideras P, ten Dijke P. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF-beta type I receptors. *EMBO J* 2002;21:1743–1753.
59. Gougos A, Letarte M. Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line. *J Immunol* 1988;141:1925–1933.
60. Lastres P, Bellon T, Cabanas C, Sanchez-Madrid F, Acevedo A, Gougos A, Letarte M, Bernabeu C. Regulated expression on human macrophages of endoglin, an Arg-Gly-Asp containing surface antigen. *Eur J Immunol* 1992;22:393–397.
61. O'Connell PJ, McKenzie A, Fisicaro N, Rockman SP, Pearse MJ, d'Apice AJ. Endoglin: A 180-kD endothelial cell and macrophage restricted differentiation molecule. *Clin Exp Immunol* 1992;90:154–159.
62. Buhning HJ, Muller CA, Letarte M, Gougos A, Saalmuller A, van Agthoven AJ, Busch FN. Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia* 1991;5:841–847.
63. Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'Connell PJ, d'Apice AJ, Buhning HJ, Bernabeu C, Van Mourik JA, Letarte M. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol* 1992;4:83–92.
64. Fonsatti E, Del Vecchio L, Altomonte M, Sigalotti L, Nicotra MR, Coral S, Natali PG, Maio M. Endoglin: An accessory component of the TGF-beta-binding receptor-complex with diagnostic, prognostic, and bioimmunotherapeutic potential in human malignancies. *J Cell Physiol* 2001;188:1–7.
65. Buhning HJ, Muller CA, Letarte M, Gougos A, Saalmuller A, van Agthoven AJ, Busch FN. Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia* 1991;5:841–847.
66. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642–649.
67. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating angiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355:992–1005.
68. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi

- SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:9–23.
69. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, Van Dorsten P, Hauth JC, Klebanoff MA, Lindheimer MD, Sibai B, Landon M, Miodovnik M, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), Endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLOS one* 2010;5:e13263
70. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum PLGF as a potential biomarker for predicting the onset of preeclampsia. *Archives of Gynecology & Obstetrics*. 2012;285:417–422.
71. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911–919.
72. Rana S, Hacker MR, Modest AM, Salahuddin S, Lim K-H, Verlohren S, et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension* 2012;60:451–458.
73. Leañós-Miranda A, Campos-Galicia I, Ramírez-Valenzuela KL, Chinolla-Arellano ZL, Isordia-Salas I. Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia. *Hypertension* 2013;61:1118–1125.
74. Hertig A, Fort J, Lefevre G, Chabbert-Buffet N, Uzan M, Rondeau E, Rozenberg P. Soluble endoglin in preeclamptic patients with or without HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:594.e1-4.
75. Perucci LO, Gomes KB, Freitas LG, Godoi LC, Alpoim PN, Pinheiro MB, Miranda AS, Teixeira AL, Dusse LM, Sousa LP. Soluble endoglin, transforming growth factor-beta 1 and soluble tumor necrosis factor alpha receptors in different clinical manifestations of preeclampsia. *PLoS One* 2014;9(5):e97632.
76. Plasma concentrations of soluble endoglin versus standard evaluation in patients with suspected preeclampsia. Rana S, Cerdeira AS, Wenger J, Salahuddin S, Lim KH, Ralston SJ, Thadhani RI, Karumanchi SA. *PLoS One* 2012;7(10):e48259.
77. ACOG. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin No. 33. *Obstet Gynecol* 2002;99:159–167.
78. ACOG. Hypertension in Pregnancy. Task Force on Hypertension in Pregnancy. 2013:1124.
79. Leañós-Miranda A, Márquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cárdenas-Mondragón MG, Rivera-Leañós R, Isordia-Salas I, Ulloa-Aguirre A. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chem* 2007;53:1623–1628.
80. Buchbinder et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66-71.
81. Hutcheon JA, Lisonkova s, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorder of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gynaecol*. 2011 (4): 391-403.

82. North RA, McCowan LM, Dekker GA, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMI* 2011; 342:D 1875.
83. Simon E, Caille A, Perrotin F, Giraudeau B. Mixing nulliparus and multiparous women in randomised controlled trials of preeclampsia prevention is debatable: evidence from a systematic review. *PLoS One* 2013; 8 (6): e66677.
84. Valarino G. et al. Eclampsia. Morbilidad y mortalidad maternal y perinatal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2009;69(3):152-161.
85. Thornton J. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJGO* 2014; 121 (4):507.
86. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125(7):911-9.
87. Harmon QE, Huag L, Umbach DM, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (3): 628- 35.
88. Sibai B, Anderson Gm Abdella T, et al. Eclampsia III. Neonatal outcome, growth and development. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146:307-315.
89. Morgan-Ortiz F, Calderón-Lara SA, Martínez-Felix JI y col. Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(3):153-159.
90. Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:90-94.
91. Koopmans C.M. et al. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 146 (2009):8-14.
92. Livingston JR, Payne B, Brown M. Uric Acid as a predictor of adverse maternal and perinatal outvomen in women hospitalized with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (10): 870-7.
93. Agarwal V, Gupta BK, Vishnu A. Association of Lipid Profile and Uric Acid with Pre-eclampsia of Third Trimester in Nullipara Women. *J Clin Diagn Res.* 2014 (7):CC04-7.
94. Yang S.W. et al. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 175 (2014):107-111.
95. Bouzari Z, Javadiankutenai M, Darzi A, Barat S. Does proteinuria in preeclampsia hace enough value to predict pregnancy outcome? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014; 41 (2): 163-8.
96. Yen TW, Payne B, Qu Z, et. al. Using clinical symptoms to predic adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: data from the PIERS (Pre-eclampsia integrated Estimate of Risk) study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33 (8): 803-9.
97. Sperling JD, Dahlke JD, Huber WJ, Sibai BM. The role of headache in the classification and management of hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015, 126 (2): 297-302.
98. Brussé IA, Visser GH, Van der Marel IC, and cols. Electromyographical recorder patellar réflex in normotensive pregnant women and patiens with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94 (4): 376-82.
99. Perucci LO, Gomes KB, Freitas LG, Alpoim PN, et al. Soluble Endoglin, transforming growth factor- beta 1 and factor alpha receptors in different clinical manifestations of preeclampsia. *PLos ONE* 9 (5): e9 7632.

100. Nikuei P. et al. The imbalance in expression of angiogenic and antiangiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia. *Iran J Reprod Med* 2015;13(5):251-262.
101. N. Raghuraman et al. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 4 (2014) 279-286.
102. Zhang LJ, Han YH, Han YZ. Serum soluble Endoglin, plasma endothelin-1 and coagulation function in early onset severe preeclampsia with organ dysfunction. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Xue*. 22: 371-374.
103. Bramham, Kate et al. "Association of Proteinuria Threshold in Pre-Eclampsia with Maternal and Perinatal Outcomes: A Nested Case Control Cohort of High Risk Women." Ed. Alexander G Obukhov. *PLoS ONE* 8.10 (2013): e76083. *PMC*. Web. 20 Aug. 2015.

ANEXOS

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA DE MUESTRA DE SANGRE PARA ESTUDIO.

México, D.F. a..... del mes de.....de 2015

Nombre _____ de _____ la _____ paciente:

No. Afiliación: _____

Información general:

Se me ha explicado sobre el estudio que se me propone participar que consiste en tomar una muestra de sangre de aproximadamente 4 ml, así como una muestra de mi orina de 5 ml aproximadamente.

En qué consiste la toma de muestra:

Se me ha explicado que la toma de muestra de sangre independiente de los análisis que yo requiera para mi estudio y manejo. Estas muestras no influirán en la evolución de mi embarazo, ni de mi enfermedad.

Riesgos de la toma de muestra:

La toma de muestra de sangre y recolección de orina no presenta ningún riesgo para la madre ni el producto así como tampoco afectará el curso del embarazo. De cualquier forma si ocurriera una complicación, debe saber que todos los medios técnicos de esta Unidad Médica de Alta Especialización están disponibles para intentar solucionarla.

Compensación:

Entiendo que no recibiré compensación de ningún tipo por participar en el estudio, así como no tendrá ningún costo las pruebas que se realicen con la orina que recolecte.

Confidencialidad: Comprendo que los resultados en caso de ser relevantes en mi padecimiento se me darán a conocer a la brevedad posible. Las pruebas se discutirán conmigo y será confidencial conforme lo señala la ley.

La participación es voluntaria: Me han explicado que la participación en este estudio es voluntaria. Si decido abandonar el estudio, esto no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará mis consultas médicas actuales o futuras en los servicios médicos que ofrece el IMSS.

Estoy satisfecha con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia yo..... doy mi consentimiento para la realización de estudio de niveles de endoglina soluble y niveles de proteínas.

.....
Firma de la paciente

.....
Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc.)

.....
Firma del representante legal

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha revoco el consentimiento prestado y no deseo proseguir con la realización de estudio de niveles de albuminuria vs. Prolactinuria en embarazos con enfermedad renal., procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

.....
Firma de la paciente
Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc)

.....
Firma del médico

.....
Firma del representante legal

En caso de tener cualquier duda acerca del estudio podré comunicarme con los investigadores responsables Dra. Laura Villar, Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano y Dr. Alfredo Leaños Miranda al teléfono 57245900 extensión 23610.

Anexo 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

NOMBRE DE LA PACIENTE	
NUM SEGURIDAD SOCIAL	
EDAD	
G P C A	
FUM	
MOTIVO DE INGRESO	
TELEFONO	

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS

Menarca	Ciclos	Eumenorrea	
Gesta	Para	Aborto /otro	Cesarea
MFP			
Descripción de gestas (Semana interrupción, antecedente de preeclampsia, motivo y vía de resolución)			

AHF		ALERGIAS	TOXICOMANIAS
HASC DM2 INMUNOLÓGICAS OTROS			Tabaco Alcohol Otros

ENFERMEDADES	TIPO	MANEJO	OBSERVACIONES
ENF. RENAL			
HASC			
LES			
OTRA			

PADECIMIENTO ACTUAL

SDG X FUM	TAS	Peso	Peso habitual
SDG X USG	TAD	Talla	
Lugar diagnóstico			
Antihipertensivos	SDG inicio	Dosis	

LABORATORIO

HB		Glucosa		Triglicéridos	
HTO		Urea		DHL	
Plaquetas		Creatinina		TGO	
Leucos		Ác. Úrico		TGP	
EGO		Proteínas		TP	
		Albúmina		TPT	
		Colesterol		Fibrinógeno	
Bil T		Bil. D		Bil. Ind.	

DATOS CLÍNICOS

Cefalea		Hepatalgia	
Fosfenos		ROTS (+)	
Tinnitus		Hepatalgia	
Epigastralgia		Otros	
Mareo			

RESULTADO PERINATAL

SDG interrupción		SDG capurro	
Criterio clínico		Criterio bioquímico	
Vía de interrupción			
Diagnóstico			

interrupcion			
EMP (dosis)		Manejo conservador	
Líquido		Placenta	
RN sexo		Peso / percentila	
Apgar		Silverman	
Morbilidad RN		Mortalidad RN	
UCIN / RN		UCIA / Madre (días)	
HELLP (criterios)			
Eclampsia			
EHIE (Clasificación)			
Observaciones			