



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SERGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA NO.4
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**“DIFERENCIAS ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE FACTORES
ANGIOGÉNICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA PRESENTADA POR**

DRA. KARLA MONTSERRAT VALLEJO URZÚA

ASESOR:

DR. JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA



México, DF

OCTUBRE 2015



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.

DR. OSCAR MORENO ÁLVAREZ
ENCARGADO DE DIRECCIÓN GENERAL
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. JUAN CARLOS MARTÍNEZ CHEQUER
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala
Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Porque sin él nada sería posible.

A mi madre

Por tu amor y comprensión infinitos, por enseñarme a caminar haciéndome saber que aunque un día soltara tu mano, siempre estarías ahí para mí. Por tu ejemplo y fortaleza para enfrentar la vida. Por tu existencia y la mía.

A mi padre

Por creer en mí y alentarme a ser mejor cada día. Porque a pesar de la distancia (ahora mayor), siempre estás conmigo. Porque ser tu hija ha sido toda una lección de vida, en la que entre miles de cosas me enseñaste a no seguir la seguridad de tus pasos, sino darle firmeza a los míos.

A mi esposo

Por tu existencia en mi vida, por conocerme y aceptarme como soy, por tus oídos pacientes y tu abrazo reconfortante. Por caminar junto a mí con amor cada día y ser mi estabilidad y desequilibrio al mismo tiempo.

A Mayra, mi hermana

Por tu calidad humana y cariño incondicional. Por ser la muñeca viviente que puso fin a mi soledad de niña y sigue llenando mi vida de luz. Por motivarme a ser mejor persona y sobre todo por ser mi cómplice en esta aventura llamada vida.

Al Dr. Juan Fernando Romero Arauz

Por su apoyo y orientación en la realización de este proyecto, por compartir su conocimiento y experiencia como asesor y especialista, por su paciencia tanto en mi formación de residente como en la culminación de esta tesis. Por invertir tiempo y esfuerzo extra para lograr el objetivo.

Al Dr. Alfredo Leños Miranda

Por compartir su experiencia y trayectoria en mis años de residente, por incitarme a buscar más allá de lo evidente. Por su asesoría y apoyo en la culminación de este proyecto.

A la **Dra. María Cristina Pérez Valdez**, jefa de laboratorio clínico y a su equipo de trabajo, por llevar a cabo el análisis de las muestras y dedicar tiempo extra en la obtención de datos para este estudio.

ÍNDICE

Resumen	1
Marco Teórico	2
Justificación	5
Planteamiento del problema	
Pregunta de investigación.....	6
Objetivos	
Objetivo General.....	7
Objetivos específicos.....	7
Hipótesis	8
Material y Métodos	9
Tipo y diseño de estudio e investigación	10
Selección de muestra	10
Análisis Estadístico	10
Criterios de selección	
Criterios de inclusión.....	11
Criterios de exclusión.....	11
Criterios de eliminación.....	11
Variables	12
Recursos	14
Aspectos éticos	16
Resultados	17
Discusión	21
Conclusiones	22
Anexos	
Hoja de recolección de datos.....	23
Cronograma de actividades.....	24
Bibliografía	25

RESUMEN

DIFERENCIAS ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE FACTORES ANGIOGÉNICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA

ANTECEDENTES

La preeclampsia es un síndrome sistémico de severidad variable caracterizada por disfunción endotelial y cuya expresión clínica consiste en la aparición de hipertensión asociada a proteinuria y/o disfunción de órgano diana en un embarazo mayor a 20 semanas. Se presenta en 5 a 8 % de todos los embarazos y constituye la principal causa de muerte materna en México y América Latina. [1-6]

Aunque las manifestaciones clínicas de la preeclampsia aparecen hacia el segundo trimestre, se piensa que la patogénesis inicia con la invasión deficiente del trofoblasto, que da origen a una alteración en la remodelación de las arterias en espiral con la consecuente liberación de sustancias angiogénicas y antiangiogénicas por la placenta hipóxica. [7-14]

Numerosos estudios han demostrado una fuerte asociación entre la alteración en los niveles de factores angiogénicos circulantes y la preeclampsia. La pérdida del balance entre las proteínas antiangiogénicas (sFlt-1 y sEng) y proangiogénicas (PlGF, VEGF) antecede a la presentación clínica de la preeclampsia por varias semanas. [15-27] Dicha alteración es mayor en las formas temprana y severa de la enfermedad, [28-31] y muestra asociación a resultado perinatal adverso. [34-40]

A pesar de los criterios ya establecidos para el diagnóstico y manejo de la preeclampsia, no existe hasta el momento, en la práctica clínica, ningún resultado de laboratorio que pueda predecir de manera confiable el riesgo de resultado materno y perinatal adverso en las mujeres con preeclampsia.

Objetivo: Determinar si existen diferencias entre las concentraciones de factores angiogénicos en suero de mujeres con preeclampsia leve y severa.

Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo y comparativo en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 4 del IMSS "Dr. Luis Castelazo Ayala" que incluyó a las pacientes con diagnóstico de preeclampsia con diferentes grados de severidad durante 1 año.

Se determinaron los niveles de sFlt-1 y PlGF en suero materno mediante inmunoensayo automatizado en el momento de la interrupción del embarazo (independientemente de la edad gestacional) y se calculó el cociente de sFlt-1/PlGF. Las pacientes se dividieron en tres grupos (preeclampsia leve, severa y preeclampsia severa complicada) y se registró el resultado materno y perinatal al término del embarazo.

El manejo y momento de la interrupción del embarazo se realizó con base en las guías de práctica clínica establecidas. Para el análisis estadístico la diferencia entre las variables continuas se determinó mediante el análisis de varianza de 1-vía (ANOVA). En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ bimarjinal como estadísticamente significativo.

Resultados y Conclusión: De las 80 pacientes incluidas el grupo I se conformó por 16 pacientes, el grupo II por 41 y el grupo III por 23. El sFlt-1 resultó alterado en sólo 1 de las pacientes del grupo I (6.25%) en comparación con 95.65% de las del grupo III ($p \leq 0.003$). El PlGF fue anormal en 37.5% de las pacientes del grupo I comparado con el 82.6% del grupo III ($p = 0.004$). Finalmente el índice sFlt-1/PlGF resultó anormalmente alto en 31.25% de las pacientes del grupo I vs 91.3% de las del grupo III ($p < 0.001$). Al igual que en estudios previos se observó mayor alteración en la concentración de factores angiogénicos conforme mayor fue la severidad de la enfermedad. Así mismo, la frecuencia de complicaciones tanto maternas como fetales y neonatales fue mayor en aquellas mujeres con niveles de sFlt-1 y/o sFlt-1/PlGF anormalmente altos y/o PlGF en los niveles más bajos.

MARCO TEÓRICO

La preeclampsia es un trastorno multisistémico de severidad variable caracterizado por la aparición de hipertensión asociada a proteinuria y/o disfunción de órgano blanco después de la semana 20 de gestación. Se presenta en 5 a 8% de los embarazos y se encuentra dentro de las tres primeras causas de muerte materna en países en vías de desarrollo como los de América Latina y el Caribe. En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas, siendo la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo. [1-6]

Aunque su etiología no está completamente definida, se ha establecido el papel principal de la placenta en la patogénesis de la preeclampsia, la cual inicia con la remodelación anormal de las arterias en espiral. [7-11]

La placentación normal requiere una extensa angiogénesis y vasculogénesis para el establecimiento de una red vascular suficiente que provea de oxígeno y nutrientes al feto. Para ello, la placenta mantiene un balance en su elaboración de factores proangiogénicos [VEGF (*factor de crecimiento endotelial vascular*), PIGF (*factor de crecimiento placentario*)] y antiangiogénicos [sFlt-1 (*fms soluble similar a tirosina cinasa-1*)] [12-16].

Anormalidades en el desarrollo de la vasculatura placentaria durante embarazo temprano pueden resultar en hipoperfusión, hipoxia e isquemia placentaria. La placenta hipóxica, incrementa la síntesis y liberación de factores antiangiogénicos hacia la circulación materna, ocasionando una pérdida en el balance entre proteínas angiogénicas y antiangiogénicas. La pérdida de este balance resulta en la disfunción endotelial vascular sistémica responsable de la hipertensión y las otras manifestaciones clínicas de la preeclampsia. [12-17]

La preeclampsia se caracteriza entonces por presentar una respuesta vascular anormal a la placentación que resulta en disfunción celular endotelial, incremento en la respuesta inflamatoria vascular sistémica, aumento en la agregación plaquetaria y activación del sistema de coagulación. [7-12]

Numerosos estudios han demostrado que existe un incremento en la circulación materna del receptor-1 del factor de crecimiento endotelial vascular soluble (sVEGFR-1 o sFlt-1) y endoglina soluble (sEng) así como una disminución en las concentraciones del factor de crecimiento placentario (PIGF) en mujeres con diagnóstico de preeclampsia. Más aún, se ha asociado esta alteración con un riesgo elevado de desarrollar preeclampsia varias semanas antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la misma. [14-25]

Hasta ahora, el diagnóstico de preeclampsia continúa basándose en los hallazgos no específicos de hipertensión y proteinuria detectados por primera vez durante el embarazo. Sin embargo, tanto su presencia como severidad han resultado poco predictores de resultado materno y perinatal adverso. [26,27] La existencia de un marcador específico que acertadamente prediga la aparición de complicaciones tanto maternas como fetales en mujeres con preeclampsia o sospecha de la misma, facilitaría el manejo individualizado determinando la necesidad de monitorización prenatal intensiva, uso de esteroides, sulfato de magnesio y tiempo de interrupción del embarazo. [27,28]

En las siguientes líneas, se otorga una breve descripción de los factores angiogénicos y antiangiogénicos mayormente implicados en el diagnóstico y predicción de preeclampsia, su severidad y el desarrollo de complicaciones maternas y perinatales.

La familia del VEGF se conforma por proteínas específicas del endotelio vascular que participan en la angiogénesis, vasculogénesis, crecimiento de las células endoteliales, disminución de la apoptosis e

incremento de la permeabilidad vascular; esto último, de manera directa e indirecta por mediación del óxido nítrico. Su principal estimulador es la hipoxia vía HIF-1a (*factor inducible de hipoxia-1a*). [18,20]

La activación del VEGF está mediada por la interacción con dos receptores tirosina quinasa de gran afinidad: VEGFR-1 (Flt-1) y el VEGFR-2 ([KDR]/Flk-1), los cuales son selectivamente expresados en la superficie celular del endotelio vascular. El VEGFR-1 tiene dos isoformas, una transmembrana y otra soluble (sFlt-1 o sVEGFR-1). [18,20]

El sFlt-1 es producido en la placenta y secretado a la circulación sistémica materna en donde se une con gran afinidad al VEGF y PIGF circulantes, evitando así su unión a los receptores de superficie de las células endoteliales y generando así la disfunción endotelial. [19-21,29-33] En el embarazo normal, la concentración de sFlt-1 permanece constante hasta la semana 33-36, a partir de la cual aumenta gradualmente cada semana. [29,30]

La endoglina es un correceptor para el factor de crecimiento transformador beta (β -TGF) y es altamente expresado en las membranas celulares del endotelio vascular y el sincitiotrofoblasto. Su forma soluble (sEng) deriva de la placenta y actúa como proteína antiangiogénica por lo que se considera otro mediador de la preeclampsia. [16,22,29-31]

El PIGF, miembro de la familia del VEGF, es un potente factor angiogénico, producido tanto por la placenta humana como por las células del trofoblasto extraveloso. [18,20] Durante el embarazo normal, las concentraciones de PIGF aumentan en los primeros dos trimestres, con un pico máximo entre las semanas 29-32 y posterior disminución hacia el final del mismo. [16,29,32]

El cociente sFlt-1/PIGF se ha propuesto como un índice de actividad antiangiogénica que refleja la alteración en ambos biomarcadores y es un mejor predictor de preeclampsia tanto temprana como tardía que cualquiera de las dos mediciones de manera aislada [14,16,19,21,29-33]

En pacientes sanas, el índice sFlt-1/PIGF es mayor entre las semanas 10-12, a partir de las cuales muestra una disminución progresiva hasta las 29-32 y un incremento lento y discreto hasta el término. [14,16]

Múltiples investigaciones han estudiado el comportamiento de estos factores tanto en embarazos normales como en los complicados por preeclampsia, demostrando su utilidad en el diagnóstico, predicción y severidad de la misma arrojando las siguientes conclusiones. [14-25, 27-33]

- Existe un incremento en la concentración sérica de proteínas antiangiogénicas (sEng, sFlt-1) aunado a la disminución de las angiogénicas (PIGF) en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia.
- En mujeres que posteriormente desarrollarán preeclampsia, puede observarse tanto el incremento de sFlt-1 y sEng como la disminución de PIGF desde 9-11 semanas antes de la fase clínica de la enfermedad, pero ésta alteración es más rápida y significativa durante las cinco semanas previas a la misma.
- El índice sFlt-1/PIGF es un mejor predictor de preeclampsia y su severidad que cualquiera de sus componentes medidos de manera aislada.
- Existe una correlación positiva entre la alteración de los factores angiogénicos/antiangiogénicos y la severidad de la enfermedad.
- El incremento en sFlt-1, sEng, sFlt-1/PIGF y la disminución del PIGF ocurren en mayor proporción y más tempranamente en pacientes con preeclampsia temprana que en la forma tardía de la misma (17-20 vs 25-32 semanas respectivamente).

- Se ha observado una relación entre la alteración de los factores angiogénicos/angiogénicos y el incremento en el riesgo de complicaciones tanto maternas como perinatales en mujeres con preeclampsia.

Factores angiogénicos y riesgo de resultado materno y perinatal adverso

El manejo expectante de la preeclampsia severa está indicado siempre que no haya una complicación que suponga un riesgo inminente para la salud de la madre y/o el feto. Aunque prolonga el embarazo con el fin de mejorar el pronóstico del recién nacido, no excluye la aparición de una complicación grave de forma súbita e impredecible. [34,35].

En nuestro país no se han realizado estudios que determinen si hay diferencias entre las concentraciones de factores angiogénicos y un resultado materno o perinatal adverso.

Hasta ahora, son pocos los estudios que se han enfocado a evaluar la asociación entre los factores angiogénicos y el riesgo de complicaciones maternas y perinatales, sin embargo, los resultados publicados parecen corroborar esta asociación [27,28,33,36-40].

- Mujeres con preeclampsia temprana y fetos pequeños para la edad gestacional presentan mayores alteraciones en los factores angiogénicos que aquellas con preeclampsia temprana y fetos con peso adecuado. [27,28,33,36]
- Se observó un incremento en el riesgo de hematoma y/o ruptura hepática en mujeres con preeclampsia y elevación importante de sEng (OR, 7.3; 95% CI, 1.5–34.4). [28]
- Se ha reportado mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, manejo avanzado de la vía aérea y uso de inotrópicos cuando el índice sFlt-1/PlGF está anormalmente elevado ($OR \geq 4.9$). [28]
- La alteración en el índice sFlt-1/PlGF es mayor en mujeres con interrupción de embarazo temprano indicado por complicaciones maternas o fetales asociadas a preeclampsia. [37,38-40]
- Los factores angiogénicos están mayormente alterados en los recién nacidos de madres con preeclampsia que desarrollaron síndrome de dificultad respiratorio. [38,40]
- El sFlt-1/PlGF es inversamente proporcional al tiempo entre la presentación clínica de la enfermedad y el tiempo de interrupción de embarazo. [38-40]

JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia no sólo es la principal causa de muerte materna en México y América Latina, [1,2,5] es también la principal causa de nacimiento pretérmino por indicación médica asociándose a una tasa de mortalidad perinatal cercana al 10%. [37]

En su espectro más severo puede desencadenar edema pulmonar, hemorragia cerebral, falla hepática, falla renal, eclampsia, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y muerte materna. Mientras que dentro de las complicaciones fetales se incluyen el parto pretérmino, óbito, restricción de crecimiento intrauterino y admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales por lo que numerosos esfuerzos se han hecho para predecir tanto la aparición de dicho síndrome, como su severidad y consecuencias maternas, fetales y neonatales. [4]

La predicción de la preeclampsia pudiera verse limitada porque ni el desarrollo de la misma ni su progresión se puede prevenir en la mayoría de los pacientes y su única solución sigue siendo la interrupción del embarazo. Sin embargo, la identificación oportuna de las mujeres en riesgo, el diagnóstico temprano y manejo apropiado (inductores de madurez pulmonar fetal, control de la hipertensión severa, neuroprotección y nacimiento oportuno) pueden mejorar el pronóstico materno y el resultado perinatal. [16,25,27,28]

Por otra parte, a pesar de los criterios ya establecidos para el diagnóstico, clasificación y manejo de la preeclampsia, la estratificación de las pacientes basada únicamente en los parámetros de laboratorio que utilizamos actualmente provee información limitada y sólo determina si la enfermedad es leve o severa. En otras palabras, no existe hasta el momento, en la práctica clínica cotidiana ningún resultado de laboratorio que pueda predecir, o se asocie de manera confiable a un riesgo de resultado materno y perinatal adverso en mujeres con preeclampsia.

En nuestro país y en este hospital existen pocos estudios que determinen si existe diferencia en la concentración de factores angiogénicos entre mujeres con preeclampsia con distintos grados de severidad, por lo que el objetivo general del presente estudio es determinar si existe esta diferencia y observar el resultado materno y perinatal de estas pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación

- ¿Existen diferencias entre las concentraciones de factores angiogénicos en suero de mujeres con diferente severidad de la preeclampsia?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar si existen diferencias entre las concentraciones de factores angiogénicos en suero materno en mujeres con preeclampsia leve y severa.

Objetivos específicos

- Determinar los niveles de sFlt-1 y PIGF en el suero de mujeres con preeclampsia leve y severa y calcular el índice sFlt-1/PIGF
- Conocer el resultado materno y perinatal de las pacientes con preeclampsia

HIPÓTESIS

H0: No existe una diferencia entre las concentraciones de factores angiogénicos séricos entre las pacientes con diferente severidad de la preeclampsia.

H1: Existe una diferencia entre las concentraciones de factores angiogénicos séricos entre las pacientes con diferente severidad de la preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo comparativo transversal durante 1 año en el servicio de “*Enfermedades Hipertensivas del Embarazo*” del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 del IMSS “Luis Castelazo Ayala”.

Pacientes: Mujeres con embarazo único entre las 20 y 40 semanas de gestación con diagnóstico de preeclampsia (leve y severa) exceptuando a aquellas con comorbilidad asociada que condicione un riesgo obstétrico adicional (Diabetes Mellitus, enfermedad renal crónica, anticuerpos antifosfolípidos, trombofilias, etc). Se definió preeclampsia como la presencia de una cifra de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg que se repite en al menos dos ocasiones con 4 horas de diferencia, asociada a proteinuria ≥ 300 mg/dL en una recolección de 24h o $\geq 1+$ determinada en tira reactiva en al menos dos muestras al azar con 4h de diferencia entre tomas y máximo 7 días sin evidencia de infección urinaria en un embarazo mayor a 20 semanas.

Se obtuvo una muestra de sangre materna cuando de acuerdo a los criterios establecidos en las guías de práctica clínica y decisión del médico tratante se decida interrumpir el embarazo. La muestra se centrifugará para obtener el componente sérico, el cual se almacenará a -20°C hasta su análisis, el cual se realizará mediante electroquimioluminiscencia utilizando los ensayos automatizados Elecsys® sFlt-1 y Elecsys® PIGF, de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Roche Diagnostics). Se calculará el índice sFlt-1/PIGF para cada estudio obtenido.

Se obtendrán del expediente clínico las características clínicas, demográficas y los antecedentes de importancia de cada paciente, así como el resultado del último análisis de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TGO, TGP, DHL, creatinina sérica, ácido úrico, tiempos de coagulación, fibrinógeno) y las pruebas de vigilancia materna y fetal realizadas durante el embarazo (Doppler de arterias uterinas, registro cardiotocográfico, ultrasonido obstétrico, perfil biofísico, etc). Se registrarán las complicaciones maternas y perinatales de acuerdo a las definiciones operacionales señaladas posteriormente.

Las pacientes se dividirán en tres grupos: Grupo I (preeclampsia leve), Grupo II (Preeclampsia severa no complicada) y Grupo III (Preeclampsia severa complicada). (Las definiciones de estas variables se presentan más adelante).

No se requiere en este estudio hoja de consentimiento informado, ya que la determinación de los factores angiogénicos se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica dentro del manejo médico integral de las pacientes con preeclampsia en nuestra unidad.

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO E INVESTIGACIÓN

Tipo de investigación: *Comparativa*

Tipo de estudio

- Según intervención: *observacional*
- De acuerdo a la interpretación: *comparativo*
- De acuerdo a la evolución: *longitudinal*
- Según la forma de recolección: *prospectivo*

Selección de muestra:

Espacio

Servicio de *Enfermedades Hipertensivas en el embarazo* de la Unidad Médica de Alta Especialidad no. 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Ginecología y Obstetricia: "Luis Castelazo Ayala"

Tiempo

1 año

Universo

Todas las pacientes hospitalizadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 4 del IMSS en el periodo de tiempo establecido que cursen con embarazo complicado por preeclampsia y en quienes se obtenga una determinación sérica de factores angiogénicos.

Análisis Estadístico:

Las diferencias entre las variables continuas fueron determinadas por análisis de varianza de 1-vía (ANOVA). En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ bimariginal como estadísticamente significativo.

Dado que no existe un punto de corte bien establecido en los niveles de factores angiogénicos, no es factible determinar un tamaño de muestra, por lo que se propone estudiar a todas las pacientes captadas durante el estudio y de no encontrar diferencias significativas se calculará el poder del estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico de preeclampsia (leve y severa) que cuenten con determinación sérica de factores angiogénicos en su proceso de atención médica.

■ Criterios de exclusión

- Pacientes que no concluyan el embarazo en la UMAE no. 4
- Pacientes con alguna condición obstétrica de alto riesgo: Diabetes Mellitus, enfermedad renal crónica, anticuerpos antifosfolípidos, etc.

■ Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con reporte de factores angiogénicos en expediente, ya sea porque se encuentren pendientes, error en la toma, muestra no procesada u otros.

<i>Variable</i>	<i>Nivel de medición</i>	<i>Nivel metodológico</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>
Semanas de Gestación	Cuantitativa Continua	Independiente	Semanas transcurridas desde el primer día del último periodo menstrual.	Embarazo mayor o igual a 20 semanas por amenorrea confiable o USG traspolado.
Hipertensión en el embarazo	Cuantitativa Continua	Independiente	Presencia de una presión arterial sistólica igual o superior a 140mmHg o presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg	Presencia de una presión arterial sistólica igual o superior a 140mmHg o presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg
Proteinuria	Cuantitativa Discontinua	Independiente	Excreción mayor o igual a 300 mg de proteínas en una colección de orina de 24 h, o 30 mg/dl ($\geq 1+$ en tira reactiva) en una muestra de orina al azar sin evidencia de infección urinaria.	Presencia de ($\geq 1+$) en tira reactiva en dos muestras de orina al azar sin evidencia de infección urinaria, con diferencia de 4-6h entre cada una en un periodo \leq a 7 días. Cuantificación \geq 300mg de proteínas en una muestra de orina recolectada por 24h
Preeclampsia	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Síndrome multisistémico de severidad variable, específico del embarazo que se presenta después de la semana 20 de la gestación, durante el parto o en las primeras 6 semanas después de éste. Se caracteriza por hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mm Hg) acompañada de proteinuria	Hipertensión asociada a proteinuria en un embarazo mayor a 20 semanas de gestación.
Eclampsia	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Presencia de convulsiones o estado de coma en pacientes con preeclampsia después de la semana 20 de gestación, parto o en las primeras 6 semanas después de éste, en ausencia de otras causas de convulsiones	Convulsiones o estado de coma en pacientes con preeclampsia sin otra causa atribuible para ello.
Síndrome de HELLP	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Síndrome caracterizado por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.	Se utilizará la clasificación de Mississippi: DHL >600 UI/L, AST y/o ALT < 40 UI/L y Trombocitopenia: PLQ: $<50'000$ cel/mm ³ (Clase I), PLQ: $< 100'000$ cel/mm ³ (Clase II), PLQ $<150'000$ cel/mm ³ (Clase III)
Complicaciones Maternas	Cualitativa Nominal Politómica	Dependiente	Edema pulmonar, hemorragia cerebral, falla hepática, falla renal, eclampsia, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y muerte materna.	Edema pulmonar, hemorragia cerebral, falla hepática, falla renal, eclampsia, coagulación intravascular diseminada, síndrome de HELLP, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y muerte materna.

Complicaciones Fetales	Cualitativa Nominal Politómica	Dependiente	Nacimiento pretérmino, óbito, restricción de crecimiento intrauterino y admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales.	Síndrome de dificultad respiratoria, nacimiento pretérmino, óbito, restricción de crecimiento intrauterino y admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales
Preeclampsia Leve	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Elevación de la presión arterial: $\geq 140/90$ pero $< 160/110$ mm Hg en al menos dos ocasiones, con diferencia de 6h acompañada de proteinuria (≥ 300 mg/dL en 24h)	Elevación de la presión arterial: $\geq 140/90$ pero $< 160/110$ mm Hg en al menos dos ocasiones, con diferencia de 6h acompañada de proteinuria (≥ 300 mg/dL en 24h o por criterio antes descrito en tira reactiva)
Preeclampsia Severa	Cualitativa Dicotómica	Dependiente	Presencia de uno o más de los siguientes criterios: Presión arterial ≥ 160 y/o 110 mmHg en al menos dos tomas con diferencia de 15 minutos. Proteinuria ≥ 2 g en orina de 24h. Oliguria: diuresis < 500 mL en 24h. Creatinina sérica ≥ 1.2 mg/dL. Alteraciones visuales o del SNC severos persistentes. Edema agudo pulmonar. Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen. AST ≥ 70 UI/L. Trombocitopenia ($< 100\ 000$ mm ³). Restricción del crecimiento intrauterino debido a insuficiencia uteroplacentaria.	Presencia de uno o más de los siguientes criterios: Presión arterial ≥ 160 y/o 110 mmHg Proteinuria ≥ 2 g en orina de 24 horas. Oliguria: diuresis < 500 mL en 24h. Creatinina sérica ≥ 1.2 mg/dL. Alteraciones visuales o del SNC persistente. Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen. TGO ≥ 70 UI/L. Trombocitopenia ($< 100\ 000$ mm ³). Restricción del crecimiento intrauterino debido a insuficiencia uteroplacentaria.
Preeclampsia Severa Complicada	Cualitativa Dicotómica	Dependiente		Hallazgo de preeclampsia severa con uno o mas de los siguientes complicaciones: Eclampsia, hemorragia cerebral, síndrome de HELLP, Coagulación intravascular diseminada, edema agudo pulmonar, insuficiencia renal, hematoma hepático, trombocitopenia.
sFlt-1	Cuantitativa Continua	Independiente	Proteína antiangiogénica: fms soluble similar a tirosina cinasa-1	Niveles séricos (pg/mL) de acuerdo a la edad gestacional.
PIGF	Cuantitativa Continua	Independiente	Proteína angiogénica: Factor de Crecimiento placentario	Niveles séricos (pg/mL) de acuerdo a la edad gestacional.
Índice sFlt-1/PIGF	Cuantitativa Continua	Independiente	Cociente que resulta de la relación del factor soluble similar a tirosina cinasa-1 y el factor de crecimiento placentario.	Niveles séricos de acuerdo a la edad gestacional.

RECURSOS

Recursos Humanos

Datos de identificación	Cargo en el proyecto de Investigación
<p>DR. JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ <i>Jefe de Servicio: Enfermedades Hipertensivas del embarazo</i> Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF jfromarauz@hotmail.com</p>	<p>Asesor de tesis</p>
<p>DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA <i>Unidad de investigación en Medicina Reproductiva</i> Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF alfredolm@yahoo.com</p>	<p>Asesor metodológico</p>
<p>DRA. MARÍA CRISTINA PÉREZ VALDEZ <i>Jefe del Laboratorio Clínico</i> Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF</p>	<p>Jefatura: Laboratorio Clínico</p>
<p>DRA. KARLA MONTSERRAT VALLEJO URZÚA <i>Residente de 4to año en Ginecología y Obstetricia</i> Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF karita130@gmail.com</p>	<p>Desarrollo del proyecto de investigación</p>

RECURSOS

Recursos Materiales

Analizador para inmunoensayos: Elecsys 2010 ® (Roche Diagnostics)
Ensayos automatizados Elecsys® sFlt-1 (Roche Diagnostics)
Ensayos automatizados Elecsys® PlGF (Roche Diagnostics)
Computadora
Jeringas desechables 3ml con aguja
Torundas alcoholadas
Torniquete
Tubos secos de laboratorio (rojo)
Máquina centrífuga de laboratorio
Refrigerador para laboratorio
Hojas Blancas
Bolígrafos

Recursos Financieros

Al tratarse de un análisis de laboratorio previamente aprobado en el presupuesto de la institución para la atención clínica rutinaria de las pacientes con preeclampsia, los insumos necesarios para la realización del presente proyecto de investigación no requieren ningún financiamiento adicional

ASPECTOS ÉTICOS

- La presente investigación se realizó de acuerdo a lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y los lineamientos de Helsinki.
- Fue aprobado por el comité local de ética e investigación de la UMAE no 4 del IMSS.
- No existe ningún conflicto de interés con empresas comerciales.

RESULTADOS

De las 85 pacientes que se muestrearon, se incluyeron 80 que cumplieron con los criterios de inclusión determinados en este estudio.

Las pacientes se dividieron en 3 grupos. Grupo I: preeclampsia leve (n=16); grupo II: preeclampsia severa (n=41); grupo III: preeclampsia severa complicada (n=23)

Entre las características demográficas, el grupo I se conformó por pacientes entre los 22 y 42 años de edad (29.6 ± 6.2) con una moda de 27 años, el IMC fue de 19.3 a 31.25 (23.1 ± 3.3), con un promedio de 2 gestas cada una (1-5), 6 primigestas (37.5%) y 1 multigesta (≥ 5 gestas). El antecedente de preeclampsia estuvo presente en 6 de las 16 pacientes (37.5%).

En el grupo II el rango de edad fue de los 19 a los 42 años (30.5 ± 6.6) y moda de 23 años. El IMC fue de 18.3-35.3 (24.8 ± 3.6), la mayoría primigestas 23/41 (56%), rango (1-5 gestas) y sólo 4 con el antecedente de preeclampsia (9.8%).

Entre las 23 pacientes del grupo III, el rango de edad fue de 18-42 años, con una moda de 21 años (29.7 ± 7.7). El IMC osciló entre los 18.1-34 (24.9 ± 4.8). 11/23 pacientes eran primigestas (47.8%) y 5 tenían el antecedente de preeclampsia (21.7%).

En general, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las características demográficas comparando los tres grupos.

Tabla 1: Características generales de la población

	Gpo I	Gpo II	Gpo III	p=
Edad (años)	29.6 \pm 6.2	30.5 \pm 6.6	29.7 \pm 7.7	0.87
IMC	23.1 \pm 3.3	24.8 \pm 3.6	24.9 \pm 4.8	0.36
Gestas	2 (1-5)	1 (1-5)	1 (1-4)	0.39
Abortos	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.23
Primigestas (%)	4 (25.0)	23 (56.1)	11 (47.8)	0.11
Antecedente Preeclampsia (%)	6 (37.5)	4 (9.8)	5 (21.7)	0.34

Entre los datos clínicos de las pacientes encontramos que en el grupo I la presión arterial sistólica (PAS) fue de 138 \pm 9mmHg y la diastólica (PAD) de 91 \pm 7mmHg. En el grupo II estas cifras fueron PAS 151 \pm 12mmHg y PAD 99 \pm 8mmHg y en el grupo III: PAS 158 \pm 21mmHg y PAD 100 \pm 12mmHg. La comparación entre las presiones arteriales tanto sistólicas como diastólicas entre los tres grupos arrojó diferencias significativas. PAS grupo I vs II p=0.015 mientras que entre el grupo I vs III el valor de p fue de 0.001. Al comparar la PAD se encontró una p=0.015 entre los grupos I y II y p=0.018 entre los grupos II y III.

La cefalea fue el síntoma más referido por las pacientes de los tres grupos, presentándose sólo de manera transitoria en 2 de los casos del grupo I, mientras que fue persistente y se presentó en 14 de las pacientes del grupo II (34%) y 10 de las del grupo III (43%). La epigastralgia y síntomas gastrointestinales se presentaron en 17% de las pacientes del grupo II y 30% de las del grupo III. Otros datos clínicos como fosfenos y acúfenos se presentaron en menor proporción.

Tabla 2: Datos clínicos

Datos clínicos	Cefalea (%)	Fosfenos (%)	Acúfenos (%)	Epigastralgia (%)	Síntomas GI (%)	Edema (%)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Grupo I	2 (12.5)	0	1 (6.2)	0	0	2 (12.5)	138±9	91±7
Grupo II	14 (34.14)	3 (7.3)	1 (2.4)	5 (12.2)	2 (4.8)	5 (12.2)	151±12	99±8
Grupo III	10 (43.5)	0	0	7 (30.4)	3 (13)	6 (26)	158±21	100±12
<i>p</i> =							0.001	0.007

Entre los datos de laboratorio se encontró en el grupo I una creatinina sérica de 0.61 ± 0.15 , 0.74 ± 0.18 y 0.92 ± 0.37 en los grupos II y III respectivamente. La diferencia de la creatinina sérica fue significativa entre los tres grupos: I vs III $p=0.001$ y II vs III $p=0.03$. El ácido úrico también mostró diferencia entre los grupos, siendo de 4.9 ± 1.4 , 5.9 ± 1.6 y 6.9 ± 2.7 en los tres grupos respectivamente, con un valor de $p=0.007$ entre los grupos I vs III. De las pacientes en las que se obtuvo cuantificación de proteínas en orina de 24h (grupo I: 10; grupo II: 27 y grupo III: 12), se encontraron cifras de anormalidad en 40%, 55,5% y 75% de las pacientes respectivamente, con un valor de “p” no significativo de 0.1.

Respecto a los niveles de factores angiogénicos, el sFlt-1 resultó alterado ($>pc$ 95 para la edad gestacional) en sólo 1 de las pacientes del grupo I (6.25%), 24 del grupo II (58.53%) y 22 del grupo III (95.65%). En promedio en el grupo I se obtuvo un valor de 6,333pg/mL (1,574-11,494); en el grupo II: 9,930pg/mL (2,276–16,255) y en el grupo III: 12,480pg/mL (6,203-85,000), con un valor de $p\leq 0.003$ en todas las comparaciones.

El PIGF fue anormal ($<pc$ 5 para la edad gestacional) en 6 de las pacientes del grupo I (37.5%); 25 (60.97%) y 19 (82.6%) de los grupos II y III respectivamente. El valor promedio fue de 71pg/mL (18-235) en el grupo I; 56pg/mL (22-160) en el grupo II y 34pg/mL (9-195) en el grupo III. No se encontró diferencia significativa estadísticamente al comparar los valores del PIGF entre los grupos I y II ($p=0.15$), pero la comparación entre los grupos II vs III y I vs III arrojó un valor de $p= 0.005$ y 0.004 respectivamente.

El índice sFlt-1/PIGF resultó alterado ($>pc$ 95 para la edad gestacional) en 5 (31.25%) de las pacientes del grupo I; 35 (85.36%) de las pacientes del grupo II y 21 (91.3%) de las del grupo III. En promedio el valor del índice sFlt-1/PIGF en los tres grupos fue de 89 (14-404); 167 (41-626) y 334 (67-1,252) respectivamente. La diferencia fue significativa entre los tres grupos, obteniendo un valor de p de 0.001 al comparar los grupos I vs II y II vs III y $p<0.001$ entre los grupos I y III.

Tabla 3: Niveles séricos de factores angiogénicos

	Grupo I	p= (gI vs gII)	Grupo II	p= (gII vs gIII)	Grupo III	p= (gI vs gIII)
sFlt-1 (pg/mL)	6,333 (1,574-11,494)	≤0.003	9,930 (2,276-16,255)	≤0.003	12,480 (6,203-85,000)	≤0.003
PIGF (pg/mL)	71 (18-235);	0.15	56 (22-160)	0.005	34 (9-195)	0.004
sFlt-1/PIGF	89 (14-404)	0.001	167 (41-626)	0.001	334 (67-1,252)	<0.001

La vía de interrupción de embarazo también mostró diferencias importantes; en el grupo I, la mayoría de las pacientes recibió un parto vaginal (56%), pero la cesárea fue la vía de elección en el 100% de las pacientes del grupo II y 22/23 pacientes del grupo III (95.65%) con un valor de $p < 0.001$ al comparar los tres grupos.

Dentro de los hallazgos perinatales, se observó que no hubo diferencia con significancia estadística al comparar la frecuencia de oligohidramnios y RCIU entre las pacientes de los tres grupos. Sólo se encontraron 4 pacientes con oligohidramnios en el grupo II (9.8%), mientras no se presentaron casos en el grupo I ni en las 18/23 pacientes estudiadas del grupo III ($p=0.93$). Los casos de restricción se presentaron en 3 (18.9%) de las pacientes del grupo I; 15 (36.6%) del grupo II y 10/18 (55.55%) del grupo III ($p=0.13$).

Los recién nacidos de las pacientes del grupo I en su mayoría fueron de término (81.25%), mientras que sólo 24.4% (10/41) y 4.3% (1/23) de los grupos II y III alcanzaron una edad \geq a 37 semanas al nacimiento. En el grupo I, la calificación de Capurro otorgada por pediatría fue de 37.5 ± 1.5 con una moda de 37 semanas; los recién nacidos de las pacientes del grupo II obtuvieron un capurro entre las 27 y 40 semanas (34.5 ± 3.0), predominando los recién nacidos de 35 semanas y en grupo III, las edades fueron de las 20 a las 37 semanas (30.5 ± 4.9) con una moda de 33 semanas. La diferencia en las edades al nacimiento mostró significancia estadística al comparar los tres grupos: I vs II $p=0.021$ y III vs I y II $p < 0.001$. El porcentaje de prematuridad por tanto se encontró 95.65% de las pacientes del grupo III; 75.6% del grupo 2 y sólo 3 de los RN del grupo I fueron menores a 37 semanas (18.75%).

Al igual que la edad al nacimiento, los pesos en los recién nacidos mostraron diferencias importantes entre los tres grupos ($p < 0.001$). Los recién nacidos de las pacientes del grupo I obtuvieron un peso de $2,781 \pm 280$ g; las del grupo II: $2,010 \pm 686$ g y las del grupo III: $1,306 \pm 542$ g.

Se analizó también la calificación de APGAR al minuto y a los 5 minutos en todos los recién nacidos, siendo de 8 (7-8) en el grupo I; 7 (5-9) en el grupo II y 7 (4-8) en el grupo III en el primer caso y de 9 (8-9); 8 (7-9) y 8 (7-9) en el segundo caso respectivamente. La comparación entre los tres grupos mostró significancia estadística con $p < 0.05$.

Además de la calificación de APGAR el otro hallazgo clínicamente importante en los recién nacidos fue el síndrome de dificultad respiratoria, el cual se presentó en 19 (46.3%) de los RN de las pacientes del

grupo II y 13/18 (72.22%) de las del grupo III. Ningún RN del grupo I presentó esta condición. ($p < 0.001$ en todos los grupos).

Tabla 4: Hallazgos en los recién nacidos por grupos

	Capurro	Peso (g)	APGAR 1'	APGAR 5'	Óbito (%)	RCIU (%)	SDR (%)	SAP (%)	TTRN (%)	TET (%)	MH (%)	Asfixia (%)
Grupo I	37.5±1.5	2,781±280	8 (7-8)	9 (8-9)	0	3 (18.9)		2 (12.5)	1 (6.25)	0	0	0
Grupo II	34.5±3.0	2,010±686	7 (5-9)	8 (7-9)	0	15 (36.6)	19 (46.3%)	7 (17)	0	4 (9.7)	0	0
Grupo III	30.5±4.9	1,306±542	7 (4-8)	8 (7-9)	5 (21.7)	10/18 (55.55)	13/18 (72.22)	1 (5.55)	1 (5.55)	4 (22.22)	1 (5.55)	1 (5.55)
p=	<0.001	<0.001	0.001	0.002		0.13	<0.001					

Por definición de variables, las pacientes de los grupos I y II no presentaron complicaciones atribuibles a la preeclampsia, y los tres casos que requirieron manejo en UCIA fueron por otras complicaciones propias del embarazo, principalmente hemorragia obstétrica.

Dentro de las complicaciones maternas del grupo III, encontramos 21 casos de síndrome de HELLP (91.30%), 2 casos de coagulación intravascular diseminada (8.7%), 2 desprendimientos prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), 2 casos de edema agudo de pulmón (EAP) y 3 pacientes requirieron ventilación asistida por tubo endotraqueal durante su estancia en UCIA (13.04%).

Tabla 5: Complicaciones maternas presentes en las pacientes del grupo III

	Eclampsia	HELLP	CID	DPPNI	EAP	ACV	TET	UCIA
Grupo I Casos/(%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.25%)
Grupo II Casos/(%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.87%)
Grupo III Casos/(%)	0	21 (91.3)	2 (8.7)	2 (8.7)	2 (8.7)	0	3 (13.04)	12 (52.17%)

CID *coagulación intravascular diseminada*; DPPNI *desprendimiento prematuro de placenta normoinsera*; EAP *edema agudo pulmonar*; ACV *Accidente Cerebro Vascular*; TET *Tubo endotraqueal*; UCIA *Unidad de Cuidados Intensivos Adultos*

Finalmente, los días de estancia intrahospitalaria (materna) también mostraron diferencias entre los grupos. Las pacientes del grupo I requirieron en promedio una estancia de 6.83 días (4-12); las del grupo II 9.75 días (3-25) y las del grupo III 9.65 días (5-24).

DISCUSIÓN

El presente estudio se enfocó a determinar la concentración de factores angiogénicos circulantes en suero de mujeres con preeclampsia en un hospital de tercer nivel, demostrando que la alteración en dicha concentración se asocia con la severidad de la enfermedad.

Existen múltiples estudios en los que se ha medido y observado la concentración de distintos factores angiogénicos y antiangiogénicos en suero tanto de mujeres sanas como con preeclampsia en distintas etapas de gestación. Esta investigación comparte los hallazgos encontrados por otros autores no sólo respecto a que existe una alteración en la concentración de dichos factores en mujeres con preeclampsia, sino que esta alteración es proporcional a la severidad de la enfermedad, sobre todo en la preeclampsia temprana.

Como ya se describió en los resultados, observamos cómo en las mujeres con preeclampsia sin datos de severidad el sFlt-1 sólo resultó anormalmente alto en una de las pacientes, mientras que en las pacientes del grupo III (preeclampsia severa complicada) 22 de las 23 pacientes incluidas en el estudio presentaron valores muy por encima del percentil 95 para la edad gestacional, datos que son acordes a los publicados anteriormente por otros autores.

Otro de los hallazgos relevantes es que en nuestra muestra se documentaron 5 casos de óbito (todos en segundo trimestre de gestación) y en las 5 pacientes en quienes se presentó esta condición los valores de sFlt-1, PIGF y el índice sFlt-1/PIGF estuvieron alterados; llama la atención que en 4 de estas 5 pacientes la concentración de PIGF resultó ser la más baja documentada entre todas las pacientes incluidas en el estudio, situación que también es compatible con datos ya publicados en los que se menciona la probable asociación de la disminución de PIGF con mal pronóstico fetal (óbito, RCIU).

Respecto a las complicaciones maternas, es de notar que la paciente que presentó el nivel más alto de sFlt-1 (85'000pg/mL) fue también quien presentó el mayor número de complicaciones maternas (HELLP, CID, EAP, DPPNI, necesidad de ventilación asistida por TET y manejo en UCIA). De igual manera las pacientes que presentaron las complicaciones maternas más severas, se encontraron entre las que obtuvieron las concentraciones séricas más altas de sFlt-1 y sFlt-1/PIGF, hallazgo que también fue descrito en otras publicaciones.

Al igual que en los estudios precedentes, también observamos la mayor correlación entre la alteración en el balance de factores angiogénicos y la preeclampsia severa temprana, pues en las pacientes incluidas en nuestro estudio los niveles más altos de sFlt-1 y sFlt-1/PIGF se encontraron en pacientes con embarazos menores a las 34 semanas. Por otra parte, en las pacientes con preeclampsia tardía y dichos niveles aumentados, la frecuencia de complicaciones tanto maternas como fetales fue menor en comparación con las de preeclampsia temprana.

CONCLUSIONES

La preeclampsia continúa siendo una de las principales causas no sólo de morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial sino también de complicaciones fetales a causa de nacimientos pretérmino.

El papel de los factores angiogénicos se ha estudiado desde hace ya algunos años con resultados promisorios respecto a su valor predictivo, diagnóstico y pronóstico.

El objetivo del presente estudio fue determinar las diferencias en las concentraciones de sFlt-1, PIGF y sFlt-1/PIGF entre pacientes con preeclampsia con distintos grados de severidad y conocer el resultado materno y perinatal de las mismas.

Se observó mayor frecuencia de complicaciones tanto maternas como fetales y neonatales en aquellas mujeres con niveles de sFlt-1 y/o sFlt-1/PIGF anormalmente altos y/o PIGF en los niveles más bajos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, proporcionan aún más evidencia que coincide con los hallazgos descritos por otros autores acerca de la relación proporcional que guarda la alteración en la concentración sérica de los factores angiogénicos con la severidad de la enfermedad (mayor alteración, mayor severidad).

El poder contar con una herramienta que pueda predecir de manera confiable un resultado materno y perinatal adverso sería de gran utilidad para orientar la toma de decisiones en busca del máximo beneficio fetal con el mínimo riesgo materno y así disminuir la morbi-mortalidad tanto materna como fetal y neonatal.

A pesar de las múltiples publicaciones que sugieren que la medición de factores angiogénicos en suero de mujeres con preeclampsia podría constituir esta herramienta, aún se requiere evidencia para recomendar su uso clínico en la toma de decisiones.

ANEXOS

UMAE 4 "LUIS CASTELAZO AYALA" HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS: FACTORES ANGIOGÉNICOS

Nombre:				Afiliaación:		Teléfono:		Cama:	
Edad:		G:	P:	C:		A:		FUM:	
Antecedente de preeclampsia:						Peso RN:		SDG:	
Factores de riesgo:									
Ocupación:			Escolaridad:		Estado civil:			Toxicomanías:	
Obesidad:		ICM:	Talla:		Peso:	Aumento de peso en emb.:			
Control prenatal:			No. Consultas:			No. Internamientos previos:			
Diagnóstico:						Fecha/SDG:			
Otras patologías:						Otros:			

Hospitalización Actual

Fecha de ingreso:			DX de ingreso:			SDG:			
Vasoespasma (especificar):						Fecha I:			
Motivo envío HGZ:									
T/A:			Labstix:			EGO:			
Dep. C:		Proteínas 24 horas:			CS:		Ácido úrico:		
Plaquetas:		TGO: /		TGP: /		DHL: /		BT: /	
Hb:		Fibrinógeno:		TP:		TPT:		Otro:	

Pruebas de Bienestar Fetal

RCTG:		Categoría:			Fecha:		PBF:		Fecha:	
MC:		MR:		TF:		Pool mayor:		Fecha USG:		DBP:
CA:		LF:		Peso:		Percentila:		Placenta:		ILA:
IP Arteria umbilical:			Percentila:			Flujo Diastólico Presente:			Ausente	Reverso
IP ACM		Percentila		ICP:		Percentila			Fecha:	
IP Ductus venoso:			Percentila:			Otro:			Fecha:	
Doppler uterinas Fecha:				Izq. IP:		Muesca:		Der. IP		Muesca
IP Medio		Percentila:			Score:			RCIU:		

Factores Angiogénicos

Fecha:		sFLT1:		PC:	PIGF:		PC:	sFLT1/PIGF:		PC:
--------	--	--------	--	-----	-------	--	-----	-------------	--	-----

Interrupción de embarazo

Fecha:		Diagnóstico:				SDG:		Días EIH:		
Cesárea:		Motivo:			Anestesia:			MPF:		
Complicaciones transquirúrgicas:							HTA:			
Parto:		Desgarros:			PGE2:		Número de dosis:			
No. EMP:		Fmco/Dosis:			Completo:		Latencia:		Sin EMP:	

Resultado Perinatal:

Sexo:		Peso:		Talla:		Capurro:		Apgar:		
RCIU:		Óbito:		Causa:			Malformaciones:			
Prematurez:		Meconio:		SDR:		SAP:		TTRN:		
HIV:		Enterocolitis necrotizante:			Sepsis:		Asfixia Perinatal:			
Otras:				Días intubación:		Días UCIN:		Días UTIN:		
Muerte Neonatal:		Fecha:		Causa:				Días VEU:		

Complicaciones Maternas:

Eclampsia:		SX HELLP:			IRA:		CID:			
ACV:		Hematoma hepático:			DPPNI:		%			
Oliguria:		Edema pulmonar:			Otros:					
Ingreso UCIA:		Días:	AVM:		Días:	Complicaciones en puerperio:				

Egreso:

Flta madre:		Días EIH:		Alta RN:		Peso:			
-------------	--	-----------	--	----------	--	-------	--	--	--



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mes	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4-5	Mes 6-7	Mes 8	Mes 9	Mes 10-11	Mes 12	Mes 13
	Planteamiento del problema		■								
Búsqueda de recursos bibliográficos		■	■	■	■						
Elaboración del protocolo de investigación				■							
Realización de Marco Teórico				■	■	■	■				
Revisión de protocolo de investigación								■			
Registro y autorización del protocolo de investigación									■		
Recolección de Datos		■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Análisis Estadístico										■	
Reporte y discusión de resultados										■	■
Impresión y presentación de tesis											■

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Lineamiento Técnico. Prevención, Diagnóstico y Manejo de la preeclampsia/eclampsia. México: Secretaría de Salud 2007. Disponible en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/PREECLAMPسيا_ECLAMPسيا_lin-2007.pdf
2. Romero-Arauz JF, Ortiz-Díaz CB, Leañós-Miranda A, Martínez-Rodríguez OA. Evolución de hipertensión gestacional a preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:229-235
3. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
5. Sánchez EN, Nava S, Morán C, Romero JF, Cerbón MA. Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Rev Invest Clin* 2010;62:252-60.
6. Romero-Arauz JF, Ortiz-Díaz CB, Leañós-Miranda A, Martínez-Rodríguez OA. Evolución de hipertensión gestacional a preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:229-235.
7. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51:970.
8. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:193.
9. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69:1.
10. 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.
11. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in preeclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151:1809.
12. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71:977.
13. Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24:565.
14. Silasi M, Cohen C, et al. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors and the Pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 37 2010; 239:253.
15. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285:1607.
16. Levine RJ, Maynard SE, et al. Circulating Angiogenic Factors and de Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672-83.
17. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. 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.
18. Andraweera PH, Dekker GA and Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human Reproduction Update* 2012; 18(4):436-457.
19. Maynard SE, Min JY, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111:649–658.
20. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5555.

21. Thadhani R, Mutter W, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb;89(2):770-5.
22. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12:642.
23. De Falco S, Gigante B, and Persico G. Structure and Function of Placental Growth Factor. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:241–246
24. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, Mc-Master 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;188:177-82.
25. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:732–9.
26. Menzies J, Magee LA, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:447–
27. Moore AG, Young H, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:2651-57
28. Leañós-Miranda A, Campos-Galicia I, et al. Circulating Angiogenic Factors and Urinary Prolactin as Predictors of Adverse Outcomes in Women With Preeclampsia Novelty and Significance. *Hypertension.* 2013;61:1118-1125.
29. Levine RJ, Lam C, et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992-1005.
30. Hagmann H, Thadhani R, et al. The Promise of Angiogenic Markers for the Early Diagnosis and Prediction of Preeclampsia. *Clinical Chemistry* 2012; 58:5837–845.
31. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077–85.
32. Leañós A, Campos I, 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* 30:2173–2181
33. Wikström AK, Larsson A, et al. Placental Growth Factor and Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 in Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:1368–74.
34. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:514.
35. Vigil-De Gracia P, Tejada OR, Minaca AC, et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a randomized, multicenter clinical trial: the MEXPRE Latin Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:425.e1-8.
36. Rana S, Powe CE, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia Clinical Perspective. *Circulation.* 2012; 125:911-919.
37. De Oliveira L, Peraçoli JC, et al. sFlt-1/PlGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2013; 3: 191-195
38. Masoura S, Kalogiannidis I, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 175: 119-123
39. Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(2) 132-144
40. Mijal RS, Holzman CB, Rana S, Karumanchi SA, Wang J, Sikorskii A. Mid-pregnancy levels of angiogenic markers as indicators of pathways to preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):1135-41.