



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**EVALUACIÓN DE MARCADORES CLÍNICOS,
ULTRASONOGRÁFICOS Y BIOQUÍMICOS
TEMPRANOS DE PREECLAMPSIA**

T E S I S

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

**PRESENTA
DRA. NAVID CLAUDIAN URAGA CAMACHO**

**ASESOR DE TESIS
M. EN C. OLIVIA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**

**ASESOR METODOLOGICO
M. EN C. ANDRÉS JACOBO RUVALCABA**



CIUDAD DE MÉXICO

GRADUACIÓN FEBRERO 2019



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.

Carta de aceptación del trabajo de tesis

Por medio de la presente informamos que la C. Navid Claudian Uruga Camacho, residente de la especialidad de Medicina Materno Fetal ha concluido la escritura de su tesis **“Evaluación de marcadores clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos tempranos de preeclampsia”** con No. de registro del proyecto R- 2018-3606-026, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

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

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

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

M. en C. Olivia Sánchez Rodríguez
Tutor de tesis
Médico de Base adscrita al Servicio de Medicina Materno Fetal
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Agradecimientos

Gracias Dios por permitirme realizar este sueño, espero cumplir su propósito en mi vida.

Gracias Padres, hermana y cuñado por su apoyo y siempre estar ahí, hacerme sentir que la distancia no existe, alentarme a dar mi mayor esfuerzo.

Gracias a mis Maestros por sus enseñanzas, en especial a la Dra. Olivia Sánchez por su interés en enseñarnos.

Gracias al Dr. Andrés Jacobo por su apoyo en la metodología de este estudio.

Gracias a las pacientes por la confianza que ponen en mí y porque han sido mis grandes maestras a lo largo de este viaje.

Gracias a Elvis y Rodolfo por su apoyo, por las risas y enseñanzas, por ser unos hermanos para mí y hacer más ligeros los días de trabajo.

Gracias Orlando Aguilar por ser mi motivación todos los días.

Navid Claudian Uruga Camacho

Índice

<i>I.</i>	<i>Resumen.....</i>	<i>4</i>
<i>II.</i>	<i>Antecedentes.....</i>	<i>6</i>
<i>III.</i>	<i>Justificación y planteamiento del problema.....</i>	<i>23</i>
<i>IV.</i>	<i>Objetivo.....</i>	<i>24</i>
<i>V.</i>	<i>Hipótesis.....</i>	<i>24</i>
<i>VI.</i>	<i>Pacientes, material y métodos.....</i>	<i>25</i>
<i>VII.</i>	<i>Resultados</i>	<i>34</i>
<i>VIII.</i>	<i>Discusión.....</i>	<i>38</i>
<i>IX.</i>	<i>Conclusiones.....</i>	<i>41</i>
<i>X.</i>	<i>Bibliografía.....</i>	<i>42</i>
<i>XI.</i>	<i>Anexos.....</i>	<i>44</i>

Resumen

Título: “Evaluación de marcadores clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos tempranos de preeclampsia”.

Antecedentes: Las enfermedades hipertensivas son consideradas una de las complicaciones más frecuentes que afectan al embarazo. Su importancia radica en el riesgo de morbi-mortalidad materna y fetal. Si bien se han estudiado pruebas clínicas y bioquímicas, que al evaluarlas como prueba global tienen una tasa de detección hasta de 95%. Son pocos los estudios evaluados en población mexicana, atendiendo sólo un 20% aproximadamente a partir de la semana 11 a 14 y el restante 80% a las 18a 22 semanas. Dado esto consideramos importante aplicar una prueba que permita saber sus capacidades en ambos períodos gestacionales y ofrecer los beneficios que en cada momento de la gestación se le pueden proporcionar.

Objetivo: Evaluar en pacientes con alto riesgo para preeclampsia, marcadores clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos que incrementan la presentación de la enfermedad.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 300 pacientes con embarazo entre la semana 11 a 14 de gestación, con factores de riesgo para preeclampsia, captadas en la consulta externa. A cada paciente se le realizaron las siguientes mediciones: peso y talla, presión arterial sistólica, diastólica y media, ultrasonido de arterias uterinas, cuantificación de marcadores bioquímicos (SFLT1/PIGF). Se realizó seguimiento clínico del embarazo para determinar la presencia ó no de preeclampsia.

Resultados: Se estudiaron a un total de 300 mujeres a quienes se les estaba llevando seguimiento de embarazo de alto riesgo en la UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”. Para fines del presente estudio, las pacientes fueron agrupadas dentro de dos categorías de acuerdo a la presencia o no de preeclampsia, grupo I, pacientes con preeclampsia (n = 177); y grupo II, pacientes sin preeclampsia (n = 123). En el grupo de pacientes hipertensas, la edad materna fue mayor y la enfermedad hipertensiva se presentó a una edad gestacional más temprana ($p < 0.01$). No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a peso, talla, IMC en ambos grupos. El índice de pulsatilidad de la arteria uterina fue mayor en las pacientes con preeclampsia, encontrándose por arriba del percentil 95 y fue un factor de riesgo independiente para la presencia de preeclampsia.

Conclusiones: La preeclampsia fue más frecuente en pacientes con mayor edad materna y se presentó a una edad gestacional más temprana. El índice de pulsatilidad de la arteria uterina mayor al percentil 95 fue un factor de riesgo independiente para la presencia de preeclampsia.

Palabras claves: preeclampsia, predicción, valoración fetal.

Summary

Title: "Evaluation of clinical, ultrasonographic and early biochemical markers of preeclampsia".

Background: Hypertensive diseases are considered one of the most frequent complications that affect pregnancy. Its importance lies in the risk of maternal and fetal morbidity and mortality. Although clinical and biochemical tests have been studied, when evaluated as a global test they have a detection rate of up to 95%. There are few studies evaluated in Mexican population, attending only about 20% from week 11 to 14 and the remaining 80% at 18 to 22 weeks. Given this we consider it important to apply a test that allows to know their abilities in both gestational periods and offer the benefits that can be provided at each moment of pregnancy.

Objective: To evaluate, in patients at high risk for preeclampsia, clinical, ultrasonographic and biochemical markers that increase the presentation of the disease.

Patients and Methods: We included 300 patients with pregnancy between weeks 11 to 14 of pregnancy, with risk factors for preeclampsia, captured in the outpatient clinic. The following measurements were made to each patient: weight and height, systolic, diastolic and mean blood pressure, ultrasound of uterine arteries, quantification of biochemical markers (SFLT1 / PIGF). Clinical follow-up of the pregnancy was carried out to determine the presence or absence of preeclampsia.

Results: A total of 300 women were studied, who were being followed for high risk pregnancy in the UMAE of the Hospital of Gynecology and Obstetrics No. 4 "Luis Castelazo Ayala". For the purpose of this study, patients were grouped into two categories according to the presence or absence of preeclampsia, group I, patients with preeclampsia (n = 177); and group II, patients without preeclampsia (n = 123). In the group of hypertensive patients, maternal age was higher and hypertensive disease occurred at an earlier gestational age ($p < 0.01$). There were no statistically significant differences regarding weight, height, BMI in both groups. The pulsatility index of the uterine artery was higher in patients with preeclampsia, being above the 95th percentile and was an independent risk factor for the presence of preeclampsia.

Conclusions: Preeclampsia was more frequent in patients with a higher maternal age and occurred at an earlier gestational age. The pulsatility index of the uterine artery greater than the 95th percentile was an independent risk factor for the presence of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, prediction, fetal assessment.

Antecedentes

Las enfermedades hipertensivas se encuentran dentro de las complicaciones más frecuentes que afectan al embarazo.

La expresión clínica es a través de un espectro de la enfermedad que va desde la hipertensión gestacional, preeclampsia leve, preeclampsia severa, hipertensión crónica, hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada. (1)

Su prevalencia oscila a nivel mundial entre 2-10%. La Organización Mundial de la Salud estima que la incidencia de preeclampsia es siete veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados. (2)

Su importancia radica en el riesgo de morbi-mortalidad materna y fetal, siendo responsable a nivel mundial, de aproximadamente 50.000 muertes maternas anuales.

Se ha informado que representan el 14% de las muertes maternas directas y el 18% de las muertes fetales o infantiles. (1,3)

La mortalidad materna en América Latina y el Caribe está liderada por los trastornos hipertensivos del embarazo. Siendo en América Latina y el Caribe de cada cuatro muertes maternas una es originada por esta patología.

Los reportes más recientes demuestran que los trastornos hipertensivos del embarazo causan 25.7% de las muertes maternas, este porcentaje es mayor que en cualquier otra región del mundo. (4)

En México, en el 2013 la tasa de mortalidad materna fue de 38.2 por cada 100,000 nacidos vivos, equivalente a 861 muertes maternas. Dentro de las principales causas se encontraron las enfermedades hipertensivas del embarazo con un 24.9%. (5)

Es importante mencionar que la preeclampsia es una complicación multifactorial y multisistémica del embarazo, que se presenta después de la semana 20 de gestación en

mujeres previamente normotensas, pero que puede desarrollarse antes en presencia de enfermedad trofoblástica. (6,7)

Se caracteriza por hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg) y proteinuria (> 300 mg/24 h), aunque para el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología desde el 2012 este dato clínico de proteinuria ya no es necesario para su diagnóstico. (8)

Se dice que esta enfermedad se vincula con la cobertura y calidad de los servicios de salud y afecta principalmente a poblaciones vulnerables desfavorecidas por su condición socioeconómica y social, que presentan alto riesgo de complicaciones en el embarazo, parto y puerperio entre las que destacan la insuficiencia cardíaca (9%), insuficiencia renal aguda (5%) y coagulopatía (2%), entre otras. (9)

Su fisiopatología radica en la mala placentación que se genera desde el primer trimestre con las oleadas trofoblásticas caracterizada por placentación poco profunda que se asocia con invasión anormal del citotrofoblasto. Lo que lleva a una remodelación incompleta de las arteriolas espirales uterinas maternas, que suministran sangre a la placenta en desarrollo. El estrés hipóxico resultante en la placenta se asocia con la liberación de factores endoteliales dañinos en la circulación materna. La excreción excesiva de la capa de sincitiotrofoblasto causa un daño extenso del endotelio vascular. Esto a su vez, resulta en una producción exponencial de múltiples citoquinas y factores de crecimiento, lo que conduce a las manifestaciones clínicas de preeclampsia. (10)

La forma en que la respuesta inmune puede activar el proceso en cascada es aún desconocida, pero se ha propuesto que actúa en sinergia con factores que exacerba y son adicionales como la predisposición materna y los factores ambientales. (11)

Se considera a la hipertensión una complicación propia del embarazo, sólo si ésta se presenta posterior a la semana 20 de gestación, esto se explica desde un punto de vista fisiopatológico debido a la mala placentación del trofoblasto que concluye entre las 20-22 semanas de gestación.

Se han descrito en la literatura factores de riesgo que influyen para generar algún tipo de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo; dentro de los más frecuentes, que en forma consistente reporta la literatura son los siguientes:

Tabla I. Factores de riesgo

Factores de riesgo	Riesgo relativo
Antecedente de preeclampsia	7.19
Anticuerpos antifosfolípidos	9.72
Diabetes pregestacional	3.56
Embarazo gemelar	2.93
Primer embarazo	2.91
Historia familiar de preeclampsia	2.90
Índice de masa corporal > 26.1	2.47
Edad materna avanzada	1.96
Presión arterial > 130/80 mmHg	1.38

Phyllis A, Baha MS. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Up to Date. 2017;p:20-24

Hablando de manera general de cada uno de estos, un antecedente de preeclampsia aumenta el riesgo de presentar pre eclampsia en un embarazo subsiguiente siete veces en comparación con las mujeres sin esta historia (riesgo relativo 7.19; IC del 95%: 5.85-8.83). La gravedad de la preeclampsia impacta fuertemente este riesgo. Las mujeres con características severas en el segundo trimestre están en mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo posterior en un 25%, en comparación con las que no presentaron características graves en su primer embarazo desarrollando preeclampsia en el 5% en los embarazos subsiguientes. (12)

Primer embarazo (nuliparidad) (RR 2.91; IC del 95%: 1.28-6.61). Aún no está claro por qué la nuliparidad es un factor predisponente. Una teoría es que el sistema inmune de las mujeres nulíparas ha tenido una exposición limitada a los antígenos paternos, y esta falta de sensibilización puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad.

Los datos epidemiológicos apoyan esta teoría: protección en embarazos posteriores se reduce o elimina si hay un cambio en la paternidad.

Una historia familiar de preeclampsia en un familiar de primer grado (RR 2.90; IC del 95%: 1.70-4.93) lo que sugiere un mecanismo hereditario en algunos casos.

Condiciones médicas preexistentes como la diabetes pregestacional (RR 3.56; IC del 95%: 2.54-4.99). Este aumento se ha relacionado con una variedad de factores, como la enfermedad renal o vascular subyacente, altos niveles de insulina y el metabolismo lipídico anormal. La presión arterial $\geq 130/80$ mmHg en la primera visita prenatal (RR 1.38 a 2.37). El riesgo es mayor en mujeres con presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg (RR 5.2) y ≥ 100 mmHg (RR 3.2) antes de las 20 semanas de gestación. Otros factores son anticuerpos antifosfolípidos (RR 9.72, IC del 95%: 4.34-21.75), índice de masa corporal ≥ 26.1 (RR 2.47; IC del 95%: 1.66-3.67), enfermedad renal crónica, el riesgo relativo varía dependiendo del grado de reducción de la tasa de filtración glomerular y de la presencia o ausencia de hipertensión.

En este aspecto, Phyllis y cols, demostraron que entre el 40 y el 60% de las mujeres con enfermedad renal crónica avanzada (estadios 3, 4, 5) fueron diagnosticadas con Preeclampsia en la segunda mitad del embarazo.

Embarazo gemelar (RR 2.93, 95% 2.04-4.21). Los estados hipertensivos son aún más frecuentes con gestaciones de alto orden fetal (trillizos, cuádruples).

Edad materna avanzada (edad materna ≥ 40 : RR 1.96; IC del 95%: 1.34-2.87 para las multíparas y RR 1.68; IC del 95%: 1.23-2.29 para las primíparas).

Debido a que las mujeres mayores tienden a tener factores de riesgo adicionales, como la diabetes mellitus y la hipertensión crónica, que los predisponen a desarrollar preeclampsia. (12)

Como en otras enfermedades la piedra angular del desenlace favorable del embarazo es la detección eficaz, ya que la preeclampsia de inicio precoz puede lograrse en el primer trimestre del embarazo con una tasa de detección de alrededor del 95% y una tasa de falsos positivos del 10%.

En un nuevo enfoque propuesto para la atención prenatal, la valoración integral a las 11-13 semanas de gestación en la que las características clínicas y la historia materna se combinan con los resultados de una serie de marcadores biofísicos y bioquímicos para evaluar el riesgo de una amplia gama de las complicaciones del embarazo ha sido ampliamente

documentada, como se muestra en la tabla 3 la gran cantidad de marcadores bioquímicos para la predicción de preeclampsia, la PAPP-A y PIGF son dos marcadores que han mostrado resultados prometedores en la predicción temprana de preeclampsia. (13)

Mencionando que la disfunción placentaria está involucrada en un espectro de condiciones obstétricas incluyendo preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y desprendimiento placentario. En los últimos años, una amplia evidencia apoya que el estado de insuficiencia placentaria desencadena un desequilibrio en la liberación placentaria de los factores reguladores de la angiogénesis a la circulación materna, caracterizada por concentraciones elevadas de factores anti-angiogénicos tales como la tirosina quinasa soluble en FMS 1 (sFlt - 1, también denominado sVEGFR-1), y disminución de las concentraciones de factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF), que participan directamente en una proporción sustancial de las manifestaciones clínicas asociadas a la disfunción placentaria, especialmente en el espectro de las formas más graves y precoces. A pesar de que nuestra comprensión de estos procesos ha aumentado sorprendentemente, nuestra capacidad para manejar estas enfermedades no ha mejorado, prueba de ello es que sus criterios diagnósticos todavía se basan en hallazgos clínicos, ecográficos y de laboratorio inespecíficos, más que en su origen patógeno, y estos criterios diagnósticos apenas se han modificado en las últimas décadas. Aunque la fisiopatología exacta sigue siendo desconocida, la predicción temprana permitiría el inicio oportuno de la terapia preventiva.

Una combinación de marcadores biofísicos y bioquímicos son superiores a otras pruebas para la predicción temprana del desarrollo de Preeclampsia. Así como características clínicas como lo son los pequeños cambios en la presión arterial nos indican un riesgo de desarrollar preeclampsia para las mujeres de alto riesgo, la presión arterial diastólica medida entre 13 y 20 semanas de gestación es el parámetro más predictivo para la preeclampsia (razón de verosimilitud positiva de 2.8). (14)

Sobre la base de los estudios mencionados, se ha propuesto una estrategia en dos etapas para la identificación de embarazos con riesgo de preeclampsia.

El objetivo de la primera etapa, a las 11-13 semanas, es predecir la preeclampsia temprana, ya que la prevalencia de esta afección puede reducirse sustancialmente con el uso profiláctico de dosis baja de aspirina antes de las 16 semanas de gestación.

La segunda etapa, a las 30-33 semanas, se centra en la predicción efectiva de la PE que requiere parto a las 34 semanas o después.

Marcadores bioquímicos

Una intensa investigación ha revelado importantes biomoléculas que desempeñan un papel importante en la vasculogénesis de la placenta temprana, los más estudiados son: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) y sus antagonistas, la tirosin quinasa 1 similar al tipo FMS (sFlt-1, también conocida como sVEGFR1) y la endoglina soluble (sEng).

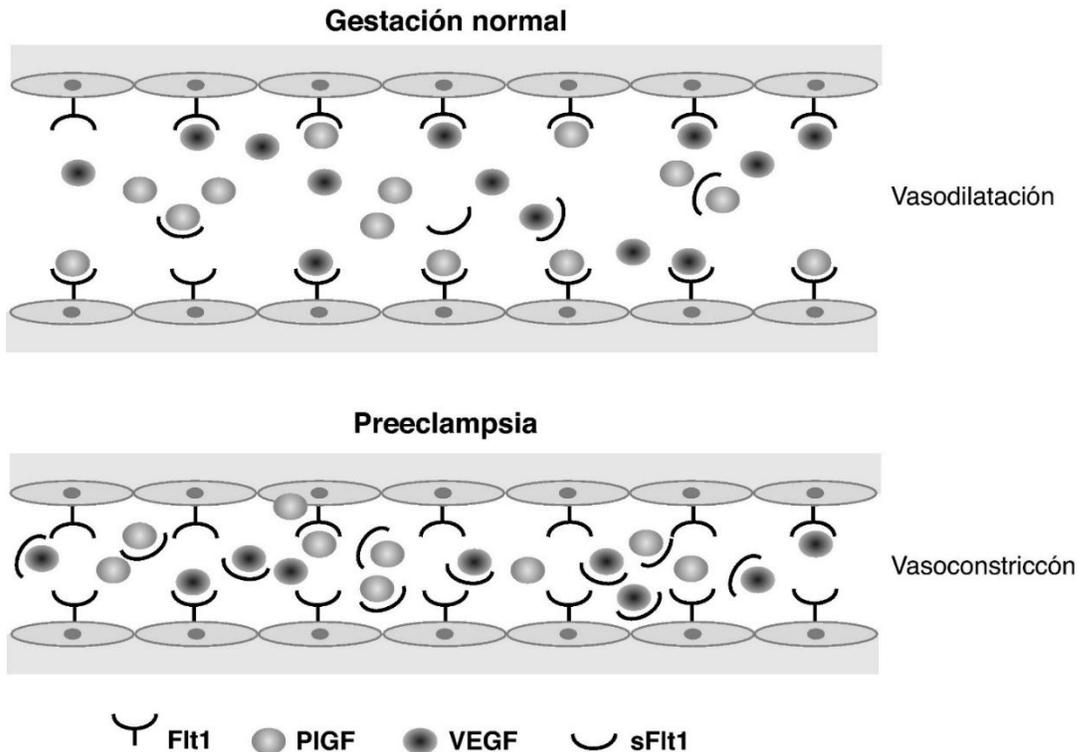


Figura 1: Factores angiogénicos y antiangiogénicos en preeclampsia.

Sin embargo la pregunta sigue siendo si un único conjunto de parámetros podría diagnosticar una entidad que es tan compleja como la preeclampsia. Por lo tanto, es imperativo diseñar un conjunto de pruebas predictivas y factibles utilizando múltiples biomarcadores.

Respecto a los marcadores bioquímicos el marcador antiangiogénico FLT-1 soluble (sFLT-1): es una variante de la Flt-1 unida a la membrana. Circula libremente en el suero, donde se une y neutraliza VEGF y PlGF. Varios estudios han demostrado la asociación entre el aumento de sFlt-1 y preeclampsia. Niveles de sFlt-1 comienzan a aumentar 5 semanas antes de la aparición de la preeclampsia y se mantienen elevados.

Los niveles de sFlt-1 se correlacionan directamente con la gravedad de la enfermedad y están inversamente relacionados con el tiempo hasta el inicio de la proteinuria y la hipertensión.

La endoglina soluble (sEng) es un factor antiangiogénico potencial que interfiere con la unión de TGF β 1 a su receptor, y que por tanto afecta a la producción de óxido nítrico, la vasodilatación y formación de capilares por células endoteliales in vitro. En el embarazo normal, los niveles de sEng en el suero caen entre el primer y el segundo trimestre. Sin embargo, se ha informado que sEng está elevado en el segundo trimestre en suero de pacientes que están destinados a desarrollar preeclampsia con severidad. (15)

Tanto el factor de crecimiento endotelial (VEGF) como PlGF, son factores clave en este proceso. El nivel de PlGF libre en la sangre se encontró que disminuía en preeclampsia. El nivel de PlGF en la orina se puede medir fácilmente, ya que se filtra fácilmente a través del riñón. Sin embargo, la baja concentración de VEGF libre en preeclampsia es difícil de medir por los kits de ELISA comercialmente disponibles. Por lo tanto, la disminución del nivel de PlGF y sFlt-1/PlGF visto durante la gestación se han propuesto como un modelo predictivo para el desarrollo de preeclampsia.

La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) es un complejo proteico altamente glucosilado, que es sintetizado por el trofoblasto, se adhiere a las proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), de modo que el IGF libre puede desempeñar sus funciones biológicas. Se informó que la disminución de los niveles plasmáticos de PAPP-A en el primer trimestre se asoció con preeclampsia. Sin embargo, se ha demostrado que PAPP-A es un marcador más útil para RCIU que para preeclampsia. Por lo tanto, es mejor combinar la estimación de la PAP-A sérica junto con estudios doppler de la arteria uterina. (16)

Doppler de uterinas

Hablando de estudios ultrasonográficos en la predicción de preeclampsia, la resistencia al flujo sanguíneo dentro de la circulación uteroplacentaria se transmite contracorriente de las arterias uterinas y se puede medir como un aumento del índice de pulsatilidad (IP) o índice de resistencia (IR).

Los valores del IP de la arteria uterina se ven afectados por el origen étnico y son más bajos en las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) alto. Los investigadores han determinado intervalos de referencia para los parámetros Doppler de la arteria uterina de 11-14 semanas de gestación a 41 semanas de gestación en varias poblaciones.

Los valores IP e IR de la arteria uterina disminuyen con el aumento de la edad gestacional, un cambio que se cree que es secundario a una caída en la impedancia en los vasos uterinos después de la invasión trofoblástica.

"Notching" o la muesca protodiastólica parece ser una característica común de la forma de onda doppler de la arteria uterina en el embarazo, ya que está presente en el 46-64% de las gestaciones normales en el primer trimestre.

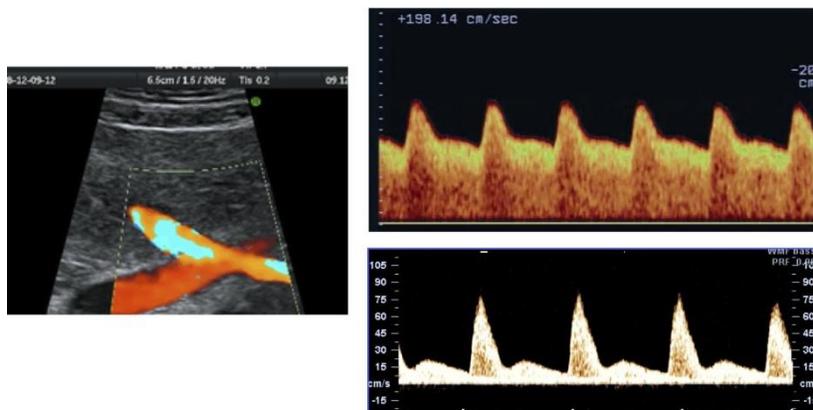


Figura 2: Doppler de arterias uterinas.

En los embarazos después de 20 semanas, una muesca diastólica se ha definido como una caída de al menos 50 cm/s de la velocidad diastólica máxima, pero la mayoría de los estudios han utilizado criterios subjetivos. (17)

Al igual que el IP de la arteria uterina, la prevalencia de muescas disminuye con el aumento de la edad gestacional hasta las 25 semanas de gestación y posteriormente permanece estable.

La muesca diastólica temprana en la arteria uterina representa velocidades diastólicas reducidas en comparación con las de diástole posterior y refleja la elasticidad del vaso.

Se cree que la muesca diastólica temprana persistente refleja un tono vascular materno anormal, mientras que la placentación defectuosa resulta en una impedancia persistentemente elevada de la arteria uterina.

En general, la muesca demuestra un valor predictivo positivo bajo para preeclampsia, en contraste con su valor predictivo negativo de 97% para estas condiciones en una población de estudio de alto riesgo. (17)

El análisis Doppler de la arteria uterina tiene el potencial de predecir las complicaciones del embarazo asociadas con la insuficiencia uteroplacentaria antes del inicio de las características clínicas.

El método transabdominal es el método preferido, ya que es menos invasivo con buena reproducibilidad interobservador.

Hoy en día se sabe que la precisión predictiva del doppler de la arteria uterina en el primer trimestre es mejor en la detección de la preeclampsia de inicio precoz.

Las sensibilidades y especificidades en poblaciones de bajo riesgo varían de 34% a 76% y 83% a 93%, respectivamente.

La baja sensibilidad de esta prueba limita su utilidad como marcador de enfermedad aisladamente.

Los algoritmos que combinan características maternas, velocimetría doppler de la arteria uterina y marcadores bioquímicos en el primer trimestre tienen el potencial de mejorar la tasa de detección de preeclampsia de inicio precoz a más del 90% a una tasa de falsos positivos del 10%. (17)

En cuanto a la utilidad de los marcadores angiogénicos, y en concreto del ratio sFlt-1/PlGF, para el diagnóstico de la preeclampsia, ésta se muestra incluso superior a su capacidad predictiva. Aunque el sFlt-1 no ha demostrado su eficacia en el primer trimestre, pero sí en la segunda mitad del embarazo²³. Entre las 20 y las 26 semanas de gestación, el empleo combinado de sFlt-1, PlGF y doppler de las arterias uterinas ha demostrado, en diferentes

estudios, un excelente rendimiento como prueba de cribado para la preeclampsia temprana (< 34 semanas), pero no para la tardía.

Es el momento de comenzar a aplicar estos conocimientos en la práctica clínica a partir de los datos obtenidos por los estudios existentes, para poder demostrar si estas herramientas diagnósticas nos ayudan a disminuir la importante morbilidad y mortalidad que todavía ocasiona la preeclampsia en nuestros tiempos. (18)

Los modelos predictivos combinados tienen el potencial de ser una herramienta importante para determinar el riesgo de preeclampsia temprana, por lo que se deben realizar estudios enfocados a estos marcadores diversos y su combinación como predictores de preeclampsia.

Tabla II: Características de rendimiento de los estudios que combinan marcadores bioquímicos y ultrasonográficos en la predicción de la preeclampsia

Estudios	Marcadores y cortes aplicados	Semanas o trimestre al estudio	Sensibilidad	Especificidad	VPP %	VPN %
Jauniaux et al (1996)	hCG > 2,5 MoM y IP > 95% o NOTCH bilateral de uterinas	2° trimestre. 20-24 SDG	72.7	90	72.7	90
Merviel et al (2001)	HGC > 2 MoM y NOTCH de uterina y la relación S/D disminuyó > 0,2	2° trimestre	54.5	93.5	50	98.9
Jauniaux et al (1996)	AFP > 2,5 MoM e IP > 95% o NOTCH bilateral de uterinas	2° trimestre. 20-24 SDG	72.7	70	47	88
Chung et al. (2000)	AFP > 2.5 MoM y NOTCH de uterinas o IR > 0.6	2° trimestre.	88.5	88.9	57.5	NA

Kuo et al (2003)	AFP > 2.5 MoM,	2° trimestre.	61.5	47.3	6.9	95.1
Williams et al. (1992)	AFP > 2.0 MoM y anomalías en la ecografía placentaria	2° trimestre.	7.9	91.7	8.8	90.7
Estudios	Marcadores y cortes aplicados	Semanas o trimestre al estudio	Sensibilidad	Especificidad	VPP %	VPN %
Spencer et al. (2008)	Inhibina A, corte no especificado, e IP, corte no especificado	Inhibina A, 1er o 2° trimestre; IP 2° trimestre.	68	95	NA	NA
Florio et al. (2003)	Inhibina A > 1.8 MoM y > 1 NOTCH de uterinas	2° trimestre.	38.9	92.5	70.0	77.1
Nicolaides et al. (2006)	PP-13 (Proteína placentaria) corte no especificado, e IP corte no especificado (datos de curvas ROC) (2006)	1er trimestre.	90	90	NA	NA
Stepan et al. (2007)	PIGF 118 pg/mL y	2° trimestre.				
Stepan et al. (2007)	IP 1.46 (todos los casos de preeclampsia)	2° trimestre.	77	68	45	NA
Stepan et al. (2007)	IP 1.64 (preeclampsia temprana)	2° trimestre.	83	76	36	NA

Diab et al. (2008)	IP > 1.45 y/o Notch bilateral y	2° trimestre.					
Diab et al. (2008)	PIGF 144 pg/mL (todos los casos de preeclampsia)	2° trimestre.	88	81	67	94	
Diab et al. (2008)	PIGF 134 pg/mL (preeclampsia temprana)	2° trimestre.	100	76	25	100	

Estudios	Marcadores y cortes aplicados	Semanas o trimestre al estudio	Sensibilidad	Especificidad	VPP %	VPN %
Stepan et al. (2007)	sFlt1 < 567.2 pg/mL e IP > 2.31 (todos los casos de preeclampsia)	2° trimestre.	77.0	73	50	NA
Stepan et al. (2007)	sFlt1 < 631.3 pg/mL e IP > 2.79 (preeclampsia temprana, < 34 SDG)	2° trimestre.	83	89	56	NA
Diab et al. (2008)	sFlt1 > 614 pg/mL (todos los casos de preeclampsia)	2° trimestre.	96	87	76	98
Diab et al. (2008)	sFlt1 > 978 pg/mL (PE temprana, < 34 SDG)	2° trimestre.	100	87	38	100
Stepan et al. (2008)	Endoglina soluble > 4.15 ng/mL e IP > 1.64	2° trimestre.			NA	NA
Stepan et al. (2008)	Todos los casos de preeclampsia	2° trimestre.	66.7	72.7	NA	NA
Stepan et al. (2008)	Preeclampsia temprana. < 34 SDG.	2° trimestre.	100	72.7	NA	NA
Spencer et al. (2008)	ADAM12, corte no especificado e IP	ADAM12, 1er	66	95	NA	NA

medio, corte no especificado	trimestre. IP 2° trimestre.
------------------------------	-----------------------------

Estudios	Marcadores y cortes aplicados	Semanas o trimestre al estudio	Sensibilidad	Especificidad	VPP %	VPN %
Jauniaux et al. (1996)	Ac. úrico > 4 mg/dL e IP > 95 % o notch bilateral	2do trimestre. 20-24 SDG	No es significante	No es significante	No es significante	No es significante
Audibert et al. (2005)	HGC Total hCG > 2 MoM y > 1 notch de uterinas o IP > 95 %	2° trimestre.	7.8	99.5	25	98.2
Audibert et al. (2005)	AFP > 1.5 MoM y > 1 notch uterina o IP > 95 %	2° trimestre.	7.8	99	13.8	98.2
Ay et al. (2005)	Inhibina A > 2.79 MoM y > 1 notch uterina	2° trimestre.	71.0	100	100	97.6
Spencer et al. (2007)	PP-13, punto de corte inespecífico e IP corte inespecífico (todos los casos de preeclampsia)	PP-13, 1er trimestre; IP 2° trimestre.	74	80	NA	NA
Spencer et al. (2007)	Preeclampsia temprana, < 35 SDG.		79	80	NA	NA
Spencer et al. (2007)	Preeclampsia tardía, > 35 SDG		70	80	NA	NA
Poon et al. (2009)	PAPP-A, punto de corte, e IP, punto de corte inespecífico (todos los casos de preeclampsia)	1er trimestre.	20.5	95	NA	NA
	Preeclampsia temprana, < 34 SDG.		46.9	95	NA	NA

Estudios	Marcadores y cortes aplicados	Semanas o trimestre al estudio	Sensibilidad	Especificidad	VPP %	VPN %
Liu et al. (2004)	HGC y PAPP-A y TN (Síndrome Down riesgo 1/270)	1er. trimestre.	6	91.8	2.1	97
Akolekaret al. (2009)	Inhibina A, punto de corte inespecífico e IP, punto de corte inespecífico, y factores de riesgo maternos	1er trimestre.				
Akolekaret al. (2009)	Preeclampsia temprana, < 35 SDG		84.6	95	NA	NA
Akolekaret al. (2009)	Preeclampsia tardía > 35 SDG		33.7	95	NA	NA
Akolekar et al. (2009)	PAPP-A, punto de corte inespecífico, y factores maternos (preeclampsia temprana, < 35 SDG)	1er trimestre.	61.5	95	NA	NA
Poon et al. (2009)	PAPP-A, punto de corte inespecífico e IP, inespecífico, y factores maternos (preeclampsia temprana < 34 SDG)	1er trimestre.	69	95	NA	NA

Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. Clin Chem 2010;56(3):361-74.

La gran variedad de combinaciones de marcadores observadas en los estudios refleja la complejidad y la heterogeneidad de la fisiopatología de preeclampsia, o la falta de ella, el

problema de tal heterogeneidad y el número limitado de estudios publicados para cada combinación impidió cualquier análisis comparativo adicional, como los metanálisis. (19) En este artículo se discute la oportunidad de trasladar a la clínica diaria el estudio doppler de arterias uterinas y los marcadores angiogénicos sFlt-1 y PIGF en función de los datos conocidos a través los estudios realizados recientemente, el rendimiento de esta combinación para la predicción de la preeclampsia temprana (< 34 semanas) en el segundo trimestre. (18)

Tabla III: Marcadores y tasa de detección de preeclampsia

Autores	Marcadores	Falsos positivos	Tasa de detección
Espinoza et al¹, Am J ObstetGynecol2007	Doppler AU, PIGF	27%	73% preeclampsia temprana
Stepan et al², Hypertension2007	Doppler AU, sFlt-1 y PIGF	17%	83% preeclampsia temprana
Crispi et al³, UltrasoundObstetGynecol 2008	Doppler AU, sFlt-1 y PIGF	10%	90% preeclampsia temprana
Diab et al⁴, Int J GynecolObstet 2008	Doppler AU, sFlt-1 y PIGF	2%	98% preeclampsia temprana
Audibert et al⁵ Am J ObstetGynecol 2010	Doppler AU, PAPP-A, Inhibina A, PIGF	10%	100% preeclampsia temprana 40% preeclampsia
Kenny et al⁶ Hypertension 2010	14 metabolitos	10%	73% preeclampsia temprana
Odibo et al⁷ Placenta 2011	Doppler AU, PAPP-A, PP13	5%	35% preeclampsia 68% preeclampsia temprana
Akolekar et al⁸ Prenatal diagn 2011	Doppler AU, TA, PAPP-A, PIGF, PP13, Inhibina A, Activina A, sEng, Pentaxina 3, P-selectina	5%	91% preeclampsia temprana 79% preeclampsia intermedia 61% preeclampsia tardía
Akolekar et al⁹ Fetal Diagn 2013	TA, doppler AU, PAPP-A, PIGF	10%	96% preeclampsia temprana 77% preeclampsia intermedia 53% preeclampsia tardía
Baschat et al¹⁰	Características maternas, TA,	10%	55% preeclampsia

Am J ObstetGynecol 2014	doppler AU, PAPP-A, bHCG.		temprana 49% preeclampsia total
Poon, Nikolaidis et al¹¹ Prenatal diagn 2014	TA, doppler AU, PAPP-A, PIGF	5-10%	93-96% preeclampsia temprana 61-77% preeclampsia intermedia 38-54% preeclampsia tardía
Croveto et al² Fetal Diagn Ther 2015	Características maternas, TA, doppler AU, PIGF, sFlt1, Formas LHCGR	10%	83% preeclampsia temprana 75% preeclampsia tardía

Herraiz GI, López JAE, Gómez API, et al Diagnóstico Prenatal 2011;22(2):32-40.

El estudio realizado por Poon L y Nicolaidis K, reportado en el 2014, demuestra la capacidad diagnóstica con su tasa de falsos positivos, de los diferentes parámetros clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos en forma individual y de manera conjunta.

Tabla IV. Tasa de detección de preeclampsia a las 34, 37 y 42 SDG, porcentajes de falsos positivos al 5 y 10%

Prueba	FPR(%)	PE < 34 SDG	PE < 37SDG	PE < 42 SDG
Características maternas	5.0	36	33	29
	10.0	51	43	40
Índice pulsatilidad arteria uterina (IP Art Ut)	5.0	59	40	31
	10.0	75	55	42
Presión arterial media (TAM)	5.0	58	44	37
	10.0	73	59	54
Proteína A asociada al embarazo (PAPP-A)	5.0	44	37	32
	10.0	55	48	42
Factor de crecimiento placentario (PIGF)	5.0	59	41	29
	10.0	72	54	40
TAM y IP Art Ut	5.0	80	55	35
	10.0	90	72	57
PAPP-A y PIGF	5.0	60	43	30
	10.0	74	56	41
IP Art Ut , TAM, PAPP-A	5.0	82	53	36
	10.0	93	75	60

IP Art Ut, TAM,	5.0	87	61	38
PIGF	10.0	96	77	53
IP Art Ut, TAM,	5.0	93	61	38
PAPP-A, PIGF	10.0	96	77	54

Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014;p:297-397.

Tabla V: Propuesta de marcadores bioquímicos maternos para la predicción de Preeclampsia

Desintegrina y metaloproteasa 12 (ADAM12)	Hematocrito
Activina A	Homocisteína
Adiponectina	Gonadotropina coriónica humana
Adrenomedulina	HGC
Alfafetoproteína	Inhibina A
Alfa 1 microglobulina	Factor de crecimiento similar a la insulina
Acs antifosfolípidos	L- Arginina
Antitrombina III	Leptina
Péptido Natriurético Atrial	Magnesio
Beta 2 microglobulina	Microalbuminaria
Proteína C reactiva	Neuropéptido Y
Calcio	Selectina-P
Moléculas de adhesión celular	Factor de crecimiento placentario
Trofoblasto circulante	Proteína placentaria 13
Hormona liberadora de Corticotropina	Inhibidor del activador del plasminógeno-2
Citocinas	Activación plaquetaria
Endotelinas	PAPP-A
Estriol	Prostaciclina
DNA fetal	Resistina
RNA fetal	Endoglina soluble
Hemoglobina fetal libre	Tirosina quinasa soluble
Proteínas totales	Acido úrico
Isoprostanos	Vitamina D

Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014;p:297-397.

Justificación y planteamiento del problema

A pesar de contar en la literatura médica con estudios que demuestran una buena capacidad predictiva para determinar riesgo de preeclampsia en etapas tempranas del embarazo, al utilizar la combinación de parámetros clínicos (factores de riesgo, peso, talla y presión arterial) ultrasonográficos (doppler de uterinas) y bioquímicos, contamos con pocos estudios realizados en población mexicana, población con una prevalencia alta de preeclampsia, representado la segunda causa de muerte materna.

Siendo la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4, un hospital de concentración donde acuden pacientes de alto riesgo para preeclampsia, es importante evaluar estos parámetros de manera individual y en forma conjunta, en etapas tempranas del embarazo y de esta manera identificar a las pacientes con mayor probabilidad de presentar preeclampsia, con el objetivo de mantener una vigilancia más estrecha al respecto así como ofrecerles las medidas terapéuticas oportunas. La preeclampsia es la causa de mayor morbilidad y mortalidad materna en el mundo. Su etiología es compleja, pero tiene como fisiopatología principal, la alteración en el proceso de placentación, al final del primer trimestre de gestación. Si la enfermedad se manifiesta previo a la semana 34, ésta se considera de aparición temprana e implica mayor morbilidad materna y fetal, y si se manifiesta posterior a éste período se denomina tardía. Aunque contamos con diferentes parámetros para evaluar el riesgo de preeclampsia (clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos), cada uno de estos por sí solo, tiene una capacidad diagnóstica limitada, que no es mayor de 50 -70%; sin embargo la combinación de dos ó más de éstos incrementan la capacidad diagnóstica hasta en un 70-95%. Es por esto que hoy en día se recomienda identificar a la población de riesgo a través de parámetros clínicos (peso, talla, presión arterial), doppler de uterinas y marcadores bioquímicos desde el primer trimestre de la gestación lo que permitirá conocer con mayor probabilidad aquéllas mujeres que desarrollarán preeclampsia y por ende controlar mejor la enfermedad. El identificar a las pacientes con alto riesgo para desarrollar preeclampsia, en especial de comportamiento temprano, permitirá tomar las medidas necesarias respecto a cuidados y acciones terapéuticas que potencialmente disminuyan la severidad de la enfermedad y con esto la morbi-mortalidad materno-fetal.

Pregunta de investigación

¿Qué parámetros clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos identificados en etapa temprana del embarazo aumentan la probabilidad de presentar preeclampsia?

Objetivo(s)

General

Evaluar parámetros clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos en etapa temprana del embarazo que aumentan el riesgo de preeclampsia.

Específicos

- 1.- Medir peso, talla y presión arterial entre la semana 11-14 de gestación, en población de alto riesgo para preeclampsia.
- 2.- Medir doppler de arterias uterinas entre la semana 11-14 de gestación en población de alto riesgo para preeclampsia.
- 3.- Cuantificar la relación tirosin quinasa-1 (sFlt-1)/ factor de crecimiento placentario (PIGF) sFlt-1/PIGF en población de alto riesgo para preeclampsia.
- 4.- Estimar el porcentaje de pacientes que desarrollaron preeclampsia y que tuvieron uno ó más marcadores positivos.

Hipótesis

Las pacientes con marcadores clínicos como peso, talla, presión arterial, ultrasonográficos (doppler de arterias uterinas) y bioquímicos (marcadores angiogénicos) positivos en etapa temprana del embarazo, aumentan la probabilidad de presentar preeclampsia.

Pacientes, material y métodos

1. Lugar donde se realizó el estudio

El estudio se llevó a cabo en los servicios de consulta externa, perinatología, y en laboratorio del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social.

2. Diseño de la investigación

Tipo de estudio. Observacional, descriptivo, transversal.

3. Diseño de la muestra

3.1 Población de estudio: se incluirán pacientes embarazadas entre la semana 11 a 14 de gestación, con *factores de riesgo para preeclampsia*, captados de la consulta externa de perinatología, del Hospital de Alta Especialidad No. 4, IMSS.

3.2 Muestra: mujeres embarazadas con factores de riesgo para preeclampsia (tipo de muestreo no probabilístico a través de casos consecutivos). Total de pacientes a evaluar 290 a 300 pacientes para obtener las 29-30 requeridas en el grupo de las que desarrollaran preeclampsia, en el periodo comprendido del 1º agosto de 2017 al 30 de julio de 2018.

3.3 Grupo de estudio: a partir de la muestra y a su seguimiento para las características generales de la población con variables cualitativas se efectuaron tablas de frecuencias y porcentaje. Para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión correspondientes. Se evaluaron diferencias de las variables de estudio entre las pacientes que desarrollaron o no preeclampsia mediante prueba T de Student o U de Mann Whitney para las variables cuantitativas (según la distribución de los datos) y prueba χ^2 de Pearson o exacta de Fisher (según frecuencia) para las variables cualitativas.

3.4 Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión para la muestra

- Embarazo único entre la semana 11-14 de gestación.
- Control del embarazo en la UMAE No. 4, IMSS.
- Con uno ó más factores de riesgo que a continuación se mencionan:
 - Preeclampsia temprana ó tardía en algún embarazo previo.

- Sobrepeso / obesidad
- Diabetes pregestacional (tipo 1 y 2)
- Hipertensión arterial crónica.
- Enfermedad renal crónica
- Lupus eritematoso sistémico o Síndrome antifosfolípidos
- Trombofilias hereditarias
- Primer embarazo
- Embarazo con un intervalo de más de 10 años
- Embarazo por reproducción asistida
- Historia familiar primer orden con preeclampsia (madre, hermana)
- Edad materna avanzada mayor 40 años
- Presión mayor de 130/80 mm Hg en el primer trimestre.

b) Criterios de eliminación

- Embarazo que no se resuelva en la UMAE No. 4.

Tamaño de la Muestra

Tomando en cuenta la media y DE del IMC en controles vs preeclampsia según Odibo, et al. 2011.

Con base en los siguientes valores:

- Prevalencia de la enfermedad (Preeclampsia) 10%
- Potencia 80%
- Intervalo de confianza (bilateral)
- Razón del tamaño de la muestra (grupo 2/grupo 1) 1
- La n calculada según el IMC, es de 29 para cada grupo (con y sin Preeclampsia).

Tabla VI: Media, desviación estándar y varianza

Valor	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia
Media	28	34	-6
Desviación estándar	7.2	8.9	
Varianza	52.84	79.21	

- Tamaño de muestra del grupo 1 29

- Tamaño de muestra del grupo 2 29
- Tamaño total de la muestra 58
- Diferencia entre medias.

Tabla VII: Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población:

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp) (N):	5000
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	10% +/- 5
Límites de confianza como % de 100(absolute +/- %)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

Intervalo Confianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	135
80%	59
90%	96
97%	165
99%	229
99.9%	362
99.99%	492

Ecuación

Tamaño de la muestra $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2)_{1-\alpha/2} * (N-1) + p*(1-p)]$

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

Total de pacientes a evaluar 290 a 300 pacientes para obtener las 29-30 requeridas en el grupo de las que desarrollaran Preeclampsia.

- **Número de pacientes requeridas 300**

Definición de las variables

Variables en estudio

Variable predictora

- Marcadores clínicos (Peso, talla, IMC, tensión arterial)
- Marcadores ultrasonográficos (doppler de arterias uterinas)
- Marcadores angiogénicos [(Tirosina quinasa 1(sFlt-1), Factor de crecimiento placentario (PIGF)]

- **Variable de desenlace.**
- Con presencia de preeclampsia.
- Sin presencia de preeclampsia.

Tabla VIII: Definición de variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Presión arterial elevada	Aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular que conduce a elevación de la presión arterial sistémica.	Elevación de la presión arterial sistémica $\geq 140/90$ mmHg por lo menos en dos ocasiones con un intervalo mínimo de 4 horas de diferencia	Cualitativa dicotómica	No: $< 140 / 90$ mm de Hg Si: $> 140 / 90$ mm de Hg
Clasificación de la OMS del Índice de masa corporal (Kg/m²)	Resultado de la división del peso entre la talla al cuadrado expresada en metros	Relación del peso materno dividido por el cuadrado de la talla expresado en kg	Ordinal	Peso bajo: < 18.5 Peso normal: $18.5-24.9$ Kg/m ² Sobrepeso: $25-29.9$ Kg/m ² Obesidad grado I: $30-34.9$ Kg/m ² Obesidad grado II: $35-39.9$ Kg/m ² Obesidad grado III: > 40 Kg/m ²
Doppler de uterinas	Onda de velocidad de flujo, obtenida a través del ultrasonido doppler pulsado de las arterias uterinas	Índice de pulsatilidad (IP) medio: $IP \text{ derecha} + IP \text{ izquierda} / 2$ y valorarlo según percentilas.	Cualitativa dicotómica	Percentil de acuerdo a edad gestacional: $<$ Percentil 95 p/ edad gestacional actual $>$ Percentil 95 p/edad gestacional actual.
Angiogénicos	Proteínas que actúan a nivel de las células endoteliales induciendo cambios, incrementa la permeabilidad vascular, promueve la vasculogenesis y la angiogénesis	Relación entre el cociente de diferentes proteínas séricas.	Cuantitativa continua	pg/ml
Gestas	Número de embarazos	Número de embarazos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Número de embarazos
Edad gestacional	Edad del feto desde el primer día de la última menstruación en semanas	Semanas transcurridas desde el día de la última menstruación hasta el día de la prueba	Cuantitativa continua	Semanas y días
Edad materna	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación	Cualitativa continua	Años

Diabetes mellitus gestacional y pregestacional	Gestacional: intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo, pregestacional: diagnóstico previo de la patología que se embarazan o se diagnostican durante el primer trimestre	CTG 75 gr: ayuno > 92mg/dl, 1 hora pos carga > 180 mg/dl, 2 horas pos carga > 153mg/dl. CTG 100 gr: Ayuno 95, 1 hora: 180, 2 hrs: 155, 3 hrs: 140, Diabetes pregestacional: ayuno > 126 mg/dl, al azar > 200 mg/dl, 2 horas pos carga oral de 75 grs > 200mg/dl, HbA1C >6.5%	Cualitativa nominal	Diabetes gestacional Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y de causa desconocida	Inmunológico: anticuerpos anti-DNA de doble cadena, niveles de complemento (C3, C4, CH50), Anticoagulante lúpico, IgG e IgM de anticuerpos anticardiolipina y anti-β2 glicoproteína I positivos, Clínica: alt. cutáneas, úlceras orales, sinovitis, serositis, alteraciones renales, neurológicas o hematológicas. 4 criterios, 1 debe de ser inmunológico.	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Síndrome antifosfolípidos	Enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por la aparición de trombosis, venosas y arteriales, complicaciones obstétricas y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos.	Trombosis vascular, complicaciones obstétricas, criterios de laboratorio: anticoagulante lúpico, IgG e IgM de anticuerpos anticardiolipina y anti-β2 glicoproteína en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas.	Cualitativa nominal	Presente o ausente

Tabla IX. Criterios de preeclampsia tomados en cuenta en el presente estudio

<p>Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en dos ocasiones al menos cuatro horas después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa.</p>	<p>Si la presión arterial sistólica es ≥ 160 mmHg o la presión arterial diastólica es ≥ 110 mmHg, la confirmación dentro minutos es suficiente y proteinuria ≥ 0.3 g en una muestra de orina de 24 horas o una relación proteína/creatinina ≥ 0.3 (mg/mg) (30 mg / mmol) o tira reactiva $\geq 1 +$.</p>
<p>Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en dos ocasiones con al menos cuatro horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa con la nueva aparición de cualquiera de los siguientes (con o sin proteinuria):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas $< 100,000$ / microL • Creatinina sérica > 1.1 mg / dL o el doble de la concentración de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal. • Transaminasas hepáticas al menos el doble del límite superior de las concentraciones normales para el laboratorio local. • Edema pulmonar. • Síntomas cerebrales o visuales (p. Ej., Cefaleas persistentes que no responden a las dosis habituales de analgésicos, visión borrosa, fosfenos, escotomas)

Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31.

Descripción y consideraciones generales del estudio

Se recabaron un total de 300 pacientes las cuales cumplían los criterios de inclusión del estudio. Los expedientes fueron revisados para capturar la información en hoja de datos, así también se realizó medición de peso, talla y presión arterial en la consulta de medicina materno fetal, aquellas pacientes que se encontraban hospitalizadas con factores de riesgo para preeclampsia fueron a las que se les tomo muestra para factores angiogénicos, misma muestra que fue llevada a laboratorio de la unidad correspondiente, se solicitó números telefónicos y se les dio seguimiento en el tiempo para detectar quienes desarrollaron preeclampsia.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentaje; las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar. La diferencia de significación estadística entre variables categóricas se determinó con la prueba χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher, y entre variables cuantitativas con la prueba U de Mann Whitney o t de Student para muestras independientes en base al tipo de distribución (normal o no).

El riesgo independiente se estimó con odds ratio (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95% entre los factores de riesgo para preeclampsia. Se consideró diferencia estadística significativa si el valor de p fue ≤ 0.05 . El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 20.

Aspectos éticos

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, este proyecto está considerado como investigación con riesgo mínimo ya que se realizará ultrasonido y toma de muestra para medición de moléculas bioquímicas.

3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

b. Este protocolo será sometido a evaluación por el comité local de investigación y ética en investigación en salud 3606 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmarán una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.

e. Este protocolo se suspenderá si se comprueba que los riesgos superan los posibles beneficios.

f. La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

g. Al tratarse de un estudio prospectivo con riesgo mínimo, requiere consentimiento informado por escrito, misma que se anexa.

4. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

Consentimiento informado

Debido a que el presente estudio tiene un riesgo mínimo, amerita hoja de consentimiento informado el cual se agrega en el anexo.

Bioseguridad

Para asegurar el buen manejo de las muestras de sangre, que nos permitieron determinar los factores angiogénicos (PIGF/sFlt-1) se tomaron las siguientes acciones de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana Nom-087-Ecol-Ssa1-2002, Protección Ambiental-Salud Ambiental-Residuos Peligrosos Biológico-Infeciosos- Clasificación y Especificaciones de Manejo.

- 1.- La muestra fue tomada por la tesista: Dra. Navid Claudian Uruga Camacho residente del segundo año de Medicina Materno Fetal quién fue la encargada de invitar a las pacientes al estudio y de conseguir el consentimiento informado explicándoles a las pacientes en un lenguaje claro de lo que se trata el proyecto.
- 2.- Se tomó una muestra de 5 ml, en un tubo, sin anticoagulante, asegurándose de cerrarlo adecuadamente y rotularlo con los datos de la paciente.
- 3.- Las muestras se colocaron en un contenedor vertical resistente e impermeable para transportarlas hasta el laboratorio.
- 4.- Las muestras obtenidas se llevaron de inmediato al laboratorio clínico de esta unidad, cuando se tuvo el recurso, y se realizó su correspondiente procesamiento, las que no se trabajaron de inmediato se mantuvieron en refrigeración a una temperatura de -40 °C.
- 5.- La técnica que se utilizó fue de inmuniquimioluminiscencia.
- 6.- Una vez trabajada la muestra se desecho inmediatamente, se inactivaron con cloro para posteriormente enviarla al basurero municipal.

Resultados

Se incluyeron un total de 300 pacientes que tuvieron seguimiento en el servicio de Perinatología de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”. La muestra fue dividida en dos grupos: I) con preeclampsia: 177 pacientes (59%) y II) sin preeclampsia: 123 pacientes (41%).

En el grupo con preeclampsia se observó que la edad fue mayor y la enfermedad hipertensiva se presentó a edad gestacional más temprana en comparación a pacientes sin preeclampsia (ver tabla 1).

Tabla 1: Características generales de la población estudiada

Variable	Total n: 300	Sin preeclampsia	Con preeclampsia	P
Edad	33.4 ± 0.8	32.5 ± 5.5	34.0 ± 6.0	0.01 ^b
Número de gestaciones	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.9	0.878 ^b
Edad gestacional	37.1 ± 1.9	38.2 ± 0.9	36.3 ± 2.0	< 0.0001 ^b
Edad gestacional < 34 SDG	20 (6.7)	0	20 (11.3)	< 0.0001 ²
34.1-36.6 SDG	80 (26.7)	10 (8.1)	70 (39.5)	
> 37 SDG	200 (66.7)	113 (91.9)	87 (49.2)	
Peso	79.6 ± 12.0	80.3 ± 11.8	79.2 ± 12.1	0.428 ^c
Talla	1.57 ± 0.06	1.6 ± 0.06	1.6 ± 0.06	0.530 ^b
Indice de masa corporal	32.27 ± 4.4	32.14 ± 4.1	32 ± 4.6	0.687 ^c
TAS primer trimestre	111.9 ± 13.9	109.1 ± 12.8	113.8 ± 14.3	0.003 ^b
TAD primer trimestre	72.2 ± 7.7	71.6 ± 7.6	72.6 ± 7.7	0.210 ^b
TAS tercer trimestre	123.8 ± 16.1	115.6 ± 12.3	129.5 ± 16.0	< 0.0001 ^b
TAD tercer trimestre	81.9 ± 10.9	75.7 ± 6.9	86.3 ± 11.0	< 0.0001 ^b
Indice de pulsatilidad de arteria uterina	1.7 ± 0.6	1.3 ± 0.4	2.0 ± 0.6	< 0.0001 ^b
Indice de pulsatilidad de arteria uterina ≥ P 95	128 (42.7)	117 (66.1)	128 (42.7)	< 0.0001 ^a
SFLT 1/PIGF anormal	51 (17)	0	51 (28.8)	D

- Prueba χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher según el caso.
- Prueba U de Mann-Whitney.
- t de Student para muestras independientes.
- No comparable porque la prueba no se realizó en todas las pacientes.

Respecto al peso, talla e índice de masa corporal, no se encontró diferencia significativa en ambos grupos (ver tabla 1). Se observó mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad, pero la diferencia entre grupos no fue estadísticamente importante (figura 1). La presión arterial se elevó de forma significativa en el tercer trimestre del embarazo en el grupo con preeclampsia.

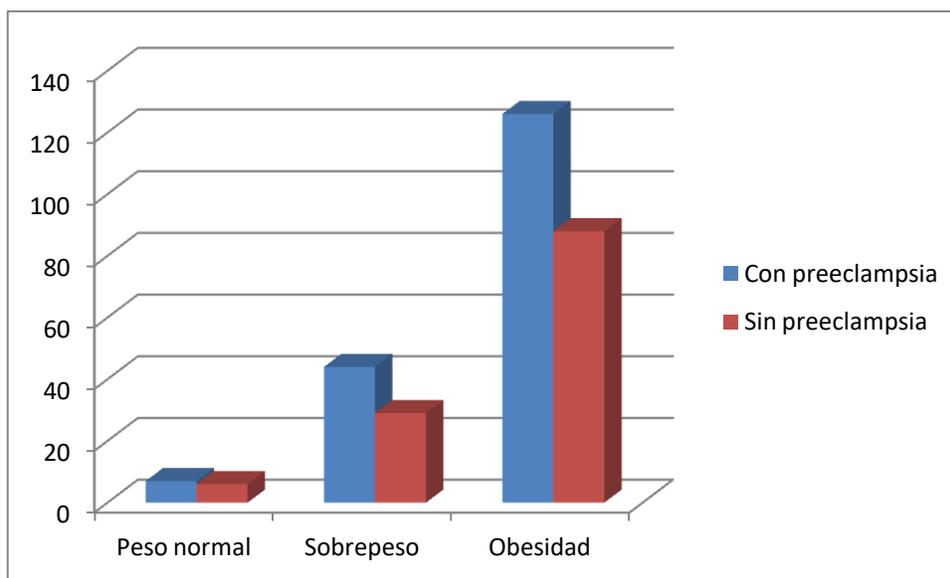


Figura 1. Peso de pacientes con y sin preeclampsia.

El índice de pulsatilidad de la arteria uterina fue mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia y situándose por arriba de la percentila 95, con diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo de no hipertensas. La cuantificación de marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF) solo fue posible realizarla en 51 pacientes del grupo con preeclampsia y se encontró alterada.

La diabetes mellitus fue más frecuente en el grupo con preeclampsia y el tipo 2 fue el que predominó, seguido por la diabetes pregestacional (figura 2). Respecto a la presencia de obesidad, lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpo antifosfolípidos, no se observó diferencia significativa entre ambos grupos (tabla 2).

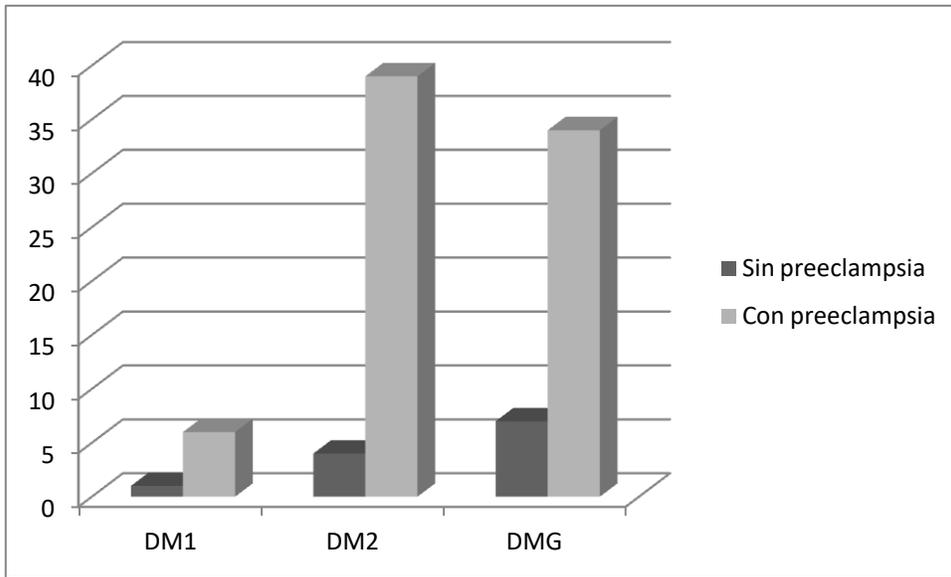


Figura 2. Tipos de diabetes en pacientes con y sin preeclampsia

Tabla 2. Comorbilidades maternas

Variable	Total n: 300	Sin preeclampsia n: 123 (41)	Con preeclampsia n: 177 (59)	p
Diabetes mellitus	91 (30.3)	12 (9.8)	79 (44.6)	< 0.0001 ^a
Tipo de diabetes				
diabetes tipo 1	7 (2.3)	1 (0.8)	6 (3.4)	0.143 ^a
diabetes tipo 2	43 (14.3)	4 (3.3)	39 (22)	< 0.0001 ^a
diabetes gestacional	41 (13.7)	7 (5.7)	34 (19.2)	< 0.0001 ^a
Obesidad	217 (77.3)	89 (72.4)	128 (72.3)	0.550 ^a
Lupus eritematoso sistémico (les)	3 (1)	0	3 (1.7)	0.204 ^a
Síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos (SAAF)	3 (1)	1 (0.8)	2 (1.1)	0.634 ^a

a. Prueba χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher según el caso.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para estimar el riesgo independiente para preeclampsia.

Las variables incluidas fueron: índice de pulsatilidad de la arteria uterina igual o mayor al percentil 95, diabetes mellitus, obesidad, lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. En el presente estudio, solo el índice de pulsatilidad de la arteria uterina igual o mayor al percentil 95 fue un factor de riesgo independiente para la presencia de preeclampsia, con OR de 19.8, $p < 0.0001$ e IC 95% de 9.9 a 39.7.

Discusión

En el presente estudio analizamospacientes con alto riesgo para preeclampsia, marcadores clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos que incrementan la presentación de la enfermedad, se estudiaron a un total de 300 mujeres a quienes se les estaba llevando seguimiento de embarazo de alto riesgo en la UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”.

La mortalidad materna en América Latina y el Caribe está liderada por los trastornos hipertensivos del embarazo. Siendo en América Latina y el Caribe de cada cuatro muertes maternas una originada por esta patología. (4)

Es importante mencionar que la preeclampsia es una complicación multifactorial y multisistémica del embarazo, que se presenta después de la semana 20 de gestación en mujeres previamente normotensas, pero que puede desarrollarse antes en presencia de enfermedad trofoblástica (6-7). Se caracteriza presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg) y proteinuria (> 300 mg/24 h), aunque para el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología desde el 2012 este dato clínico de proteinuria ya no es necesario para su diagnóstico.(8)

Su fisiopatología sigue siendo incierta sin embargo es conocido que una de las probables causas es la insuficiencia placentaria, la inadecuada placentación que se genera desde el primer trimestre con las oleadas trofoblásticas caracterizada por placentación poco profunda que se asocia con invasión anormal del citotrofoblasto. Lo que lleva a una remodelación incompleta de las arteriolas espirales, el estrés hipóxico resultante en la placenta se asocia con la liberación de factores endoteliales dañinos en la circulación materna, causando un daño extenso del endotelio vascular. (10)

Para poder demostrar los factores de riesgo asociados a esta enfermedad las pacientes fueron agrupadas dentro de dos categorías de acuerdo a la presencia o no de preeclampsia,

la cual consideraremos la variable de agrupación: grupo I, pacientes con preeclampsia (n = 125); y grupo II, pacientes sin preeclampsia (n = 175).

En nuestro estudio hubo diferencias significativas en cuanto a la edad materna ya que se presentó preeclampsia a mayor edad con una P de 0.01, como lo menciona la literatura ≥ 40 : RR 1.96; IC del 95%: 1.34-2.87 para las multíparas y RR 1.68; IC del 95%: 1.23-2.29 para las primíparas (12), mayor preeclampsia a menor edad gestacional con una P de < 0.0001 .

No hubo diferencia significativa en cuanto a número de gestaciones, peso talla, índice de masa corporal en su forma cuantitativa ni en su forma ordinal, presencia de lupus eritematoso sistémico ni síndrome antifosfolípidos, a diferencia de lo que dice la literatura en cuanto a factores de riesgo: **anticuerpos antifosfolípidos** (RR 9.72, IC del 95%: 4.34-21.75), **índice de masa corporal ≥ 26.1** (RR 2.47; IC del 95%: 1.66-3.67), **primer embarazo** (nuliparidad) (RR 2.91; IC del 95%: 1.28-6.61). (12)

Como se menciona en el artículo de Phyllis A, la **presión arterial $\geq 130/80$ mmHg** en la primera visita prenatal tiene un RR 1.38 a 2.37 y el riesgo es mayor en mujeres con presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg (RR 5.2) y ≥ 100 mmHg (RR 3.2) antes de las 20 semanas de gestación (12), lo cual se demostró en este estudio donde tuvieron presión sistólica mayor en primer y tercer trimestre con una $p < 0.0001$.

La presentación de diabetes fue más frecuente en el grupo de preeclampsia, predominando el tipo 2, seguido por la diabetes gestacional, con significancia estadística respecto al grupo de pacientes no hipertensas. De acuerdo a lo descrito en artículos: presencia de diabetes (RR 3.56; IC del 95%: 2.54-4.99). (12)

En nuestro estudio el único factor que demostró ser un factor de riesgo independiente para preeclampsia fue el índice de pulsatilidad mayor a percentil 95. Como lo dicen Khong SL y cols el análisis doppler de la arteria uterina tiene el potencial de predecir las complicaciones del embarazo asociadas con la insuficiencia uteroplacentaria antes del inicio de las

características clínicas. Hoy en día se sabe que la precisión predictiva del doppler de la arteria uterina en el primer trimestre es mejor en la detección de preeclampsia de inicio precoz (17), a diferencia de lo que antes se pensaba, ilustrado en una revisión sistemática que incluyó 74 estudios realizada en 2008 donde se concluyó una predicción más precisa cuando se realizó en el segundo que en el primer trimestre. (20)

Los factores angiogénicos (sFlt-1/PIGF) se encontraron alterados en 51 pacientes con preeclampsia (17%), no fue posible realizar esta prueba en el resto de las pacientes por disminución de la disponibilidad en el laboratorio del hospital.

Herraiz-García y cols demostraron la utilidad de los marcadores angiogénicos, y en concreto del ratio sFlt-1/PIGF, para el diagnóstico de PE. Aunque El sFlt-1 no ha demostrado su eficacia en el primer trimestre, pero sí en la segunda mitad del embarazo. Entre las 20 y las 26 semanas de gestación, el empleo combinado de sFlt-1, PIGF y Doppler de las arterias uterinas ha demostrado, en diferentes estudios, un excelente rendimiento como prueba de cribado para la preeclampsia temprana (< 34 semanas), pero no para la tardía. (18)

Llegando a considerarse según un meta análisis 2017 por Swati Agrawal como la mejor prueba para predecir preeclampsia sin embargo no se considera útil al principio del embarazo, con una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 92%. (22)

Conclusiones

La preeclampsia fue más frecuente en pacientes con mayor edad materna y se presentó a una edad gestacional más temprana. El índice de pulsatilidad de la arteria uterina mayor al percentil 95 fue un factor de riesgo independiente para la presencia de preeclampsia.

Bibliografía

1. Da Silva Costa F, Murthi P, Keogh R et al. Early screening for preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011;33(11):367-75.
2. Vargas VM, Acosta G, Moreno MA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(6):471-476.
3. Thangaratnam S, Coomarasamy A, Sharp S, O' Mahony F. Tests for predicting complications of preeclampsia: A protocol for systematic reviews. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2008; 8(38). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694494>.
4. Federación Latinoamericana de Sociedad de Obstetricia y Ginecología 2012 Disponible en: <http://www.sogiba.org.ar/novedades/Eclampsia.pdf>
5. Freyermuth G, Luna M. Observatorio de Mortalidad Materna en México. OMM: México, D.F. 2012;p:14.
6. González R, Requejo JH, Nien JK, et al. Tackling health inequities in Chile: Maternal, newborn, infant, and child mortality between 1990 and 2004. *Am J Public Health* 2009;99(7):1220-6.
7. Ali A, Adam I. Lack of antenatal care, education, and high maternal mortality in Kassala hospital, eastern Sudan during 2005-2009. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(8):1077-8.
8. Lambert G, Brichant J, Hartstein G, et al. Preeclampsia: An update. *Acta Anæsthesiol Belg*. 2014;65(4):137-149
9. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino M, Muñoz-Bono J, et al. Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos Gineco-obstétrica. *Med Intensiva* 2011;35(8):478-3.
10. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009;30:S32-7.
11. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.

12. Phyllis A, Baha MS. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Up to Date. 2017;p:20-24.
13. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014;p:297-397.
14. Herraiz GI, López JAE, Gómez API, et al *Diagnóstico Prenatal* 2011;22(2):32-40.
15. Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined screening for early detection of preeclampsia, *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17952-74.
16. Kar M. Role of biomarkers in early detection of preeclampsia. *J Clin Diagn Res* 2014;8(4):BE01-4.
17. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP et al. First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications, *Dis Markers.* 2015 Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2015/679730/>
18. Herraiz-García I, López-Jiménez AE, Gómez-Arriaga PI, et al. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagn prenatal* 2011;22(2):32-40.
19. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem* 2010;56(3):361-74.
20. Cnosse JS, Morris RK, Ter Riet G, et al, Use of uterine artery doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178(6):701-11.
21. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):103.e1.
22. Agrawal S, Cerdeira A. Meta Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of preeclampsia, *Hypertension AHA* 2017;71(2):306-16.

Anexos

Hoja de recolección de datos

Evaluación de marcadores clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos tempranos de preeclampsia

de paciente: _____

Semanas al ingreso estudio _____

FUM: _____

FPP: _____

Antecedentes previos.

	Presente	Ausente	Uso de fármaco (si, no)	No uso fármaco
Antecedente Preeclampsia temprana				
Antecedente preeclampsia tardía				
Preeclampsia en más de 1 embarazo previo				
Sobrepeso/obesidad (especificar grado)				
Diabetes pregestacional (especificar tipo)				
Hipertensión arterial crónica				
Enfermedad renal crónica (especificar)				
Lupus eritematoso sistémico				
Síndrome Antifosfolípidos				
Trombofilia hereditaria (especificar)				
Primer embarazo				

Embarazo con un intervalo 10 ó más años				
Embarazo por reproducción asistida				
Edad materna avanzada mayor 40 años				
Tensión arterial \geq 130/80 mmHg primer trimestre				
Primer embarazo				
Historia familiar de madre ó hermana con preeclampsia				

Parámetros clínicos en el primer trimestre (11-14 SDG)

Parámetros clínicos

Parámetros	Medida
Peso	
Talla	
IMC pregestacional	
Presión arterial	BD BI
Presión arterial media	

Parámetros ultrasonográficos de primer trimestre

Parámetro		
DBP		
CC		
Fetometría promedio		

Doppler de arterias uterinas en primer trimestre e inicio de ácido acetil salicílico

Doppler uterinas (IP)	Valor	Percentil	No	Si	Dosis	Inicio	Término
Uterina derecha							
Uterina izquierda							
IP medio							

Evaluación de parámetros bioquímicos

Parámetro	Medida	Interpretación
Factor de crecimiento placentario (PIGF)		
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)		
Tirosinas quinasa 1		

Evaluación a las 34 SDG

	Presenta enfermedad hipertensiva	Tipo de enfermedad hipertensiva
Si		
No		

Evaluación a las 37 SDG

	Presenta enfermedad hipertensiva	Tipo de enfermedad hipertensiva
SI		
NO		

Datos maternos

Tipo de enfermedad hipertensiva a la resolución	
---	--

Datos de resolución

Vía resolución	Parto	Cesárea
Parto eutócico		
Parto distócico		
Cesárea		
Indicación cesárea		
Semanas de gestación		
Peso		
Talla		
Apgar		
Capurro ó Ballard		

Anexos

Hoja de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

Nombre del estudio: Evaluación de marcadores clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos tempranos de preeclampsia.

Patrocinador externo: No aplica.

Lugar y Fecha: _____

Número de registro: _____.

Justificación y objetivo del estudio: Se le está invitando a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad No.4, Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social sobre preeclampsia; ésta es una enfermedad, que se puede presentar en el embarazo y se caracteriza por elevación de la presión arterial además de retener más líquidos y alterarse algunas sustancias de su cuerpo. Existen diferentes grados de severidad y su importancia radica en los potenciales riesgos que se generan en la madre, como lo son mayor riesgo de sangrado, que se desprenda la placenta y convulsiones a corto plazo y si la presentación es de comportamiento severo hasta la muerte materna y por ende fetal. También se pueden generar complicaciones a largo plazo como son daño renal ó quedar con hipertensión arterial crónica. En el caso de su bebe existe mayor riesgo de que sea prematuro, presente desnutrición ó el líquido amniótico disminuya

Por lo anterior, el evaluar a una persona con riesgo de preeclampsia, en una etapa temprana del embarazo, permitirá tomar las medidas necesarias para mantener una vigilancia más estrecha y atender en un momento oportuno las potenciales complicaciones.

Procedimientos: Si usted acepta participar en el presente estudio, se citará durante el período que curse de 11 a 14 semanas de gestación y se realizarán 4 acciones en el consultorio: Primera: unas preguntas con el objetivo de indagar acerca de sus antecedentes, si usted tiene riesgo de complicarse con más probabilidad con preeclampsia. Segunda: Se tomará peso, talla y presión arterial. Tercera: Se realizará ultrasonido en el sexto piso de esta unidad para medir a su bebé y se valorarán las arterias uterinas, que corresponden a los vasos sanguíneos que nutren a su matriz. Cuarta: Se tomará una muestra de sangre en los consultorios de Medicina Materno Fetal 1,6 y 7 de lunes a viernes en el horario de consulta 8 a 14 hrs por el médico encargado del proyecto (Dra. Navid Claudian Uraga Camacho Residente de segundo año de Medicina Materno Fetal), la cantidad de sangre que será tomada será lo correspondiente a una cucharadita (5 ml), tendrán el procesamiento habitual del laboratorio clínico de esta unidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 y serán desechadas después de su análisis, esto con la finalidad de medir sustancias en sangre que se relacionan con la enfermedad si se encuentran elevadas. Posterior a ésta cita, se dará seguimiento de su embarazo hasta la resolución del mismo para documentar si presentó Preeclampsia, complicaciones referentes a su embarazo y los datos de su bebé.

Posibles riesgos y molestias: El ultrasonido no representa riesgo para la paciente o el bebé, pero que puede haber algunas molestias como dolor a la presión del aparato de ultrasonido, lo cual es poco probable ya que se realiza con delicadeza, con relación a la toma de muestra de sangre puede presentar dolor por el pinchazo y podría aparecer un moretón que desaparecerá en pocos días.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: No recibirá dinero o pago por su participación en esta investigación, ni le causará gastos. Su participación en el estudio tendrá beneficios en el futuro, ya que son poco los estudios evaluados en población Mexicana, y sería importante aplicar una prueba que permita saber sus capacidades en diferentes trimestres del embarazo y ofrecer los beneficios que en cada momento de la gestación se le pueden proporcionar.

Posibles beneficios No recibirá un beneficio directo, incluyendo algún pago por su participación en esta investigación, ni le causará ningún gasto. Su participación en el estudio tendrá beneficios en el futuro, ya que son poco los estudios evaluados en población Mexicana, y la información que se genere del estudio permitirá tener un mejor control para identificar en un momento oportuno si se presenta preeclampsia y dar el manejo adecuado y oportuno para disminuir el mayor número de complicaciones.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Los resultados serán integrados en una base de datos y no tendrán uso clínico.

Participación o retiro: Su participación en esta investigación es *voluntaria*. Usted puede decidir libremente si participa o no en esta investigación, ya que la atención médica y el tratamiento que amerite serán los mismos independientemente de su decisión y estarán de acuerdo a los procedimientos establecidos en el IMSS. Si usted inicialmente decide participar en esta investigación y posteriormente cambia de opinión y quiere retirar su autorización, puede hacerlo sin ningún problema y en cualquier momento.

Privacidad y confidencialidad: La información que se obtenga de esta investigación es estrictamente confidencial. Sus datos personales serán guardados de forma confidencial. Los médicos de Medicina Materno Fetal de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 sabrán que usted está participando en este estudio. Los resultados finales de esta investigación serán presentados en conferencias, congresos o artículos científicos, sin embargo, su identidad será protegida, ya que sólo se presentarán resultados globales de todas las participantes en este estudio. En la base de datos que contendrá los resultados, su nombre será abreviado y vinculado a un número de folio. Las bases de datos serán guardadas en equipos de cómputo a los cuales se tiene acceso mediante una contraseña. Toda su información será destruida cinco años después de concluir el estudio.

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

No autorizo que se tome la muestra.

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

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

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes: no aplica.

Beneficios al término del estudio: Posible uso en un futuro de los valores obtenidos y evaluados en la detección y tratamiento oportuno de enfermedades hipertensivas del embarazo.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante de esta investigación podrá dirigirse a: Comisión de Ética de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330, 4to piso, Bloque B de la Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Colonia Doctores, México, D.F., C.P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00, Extensión 21230. Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Horario y lugar donde puede localizarse al investigador responsable: Dra. Olivia Sánchez Rodríguez, Médico adscrito del servicio de Medicina Materno Fetal con número de celular: 5554026137 y correo: olisanchez@gmail.com, o a la Tesista: Nombre: Dra. Navid Claudian Uraga Camacho residente del Servicio de Medicina Materno Fetal de segundo año con número de celular: 6441323958, correo n_a_v_i_d_19@hotmail.com, ambas podrán localizarse en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 quinto piso norte de 8:00 am a 14 hrs, celular: 6441323958, correo n_a_v_i_d_19@hotmail.com

Nombre y firma de la paciente

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

24/9/2018

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3606 con número de registro 17 CI 09 010 024 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 026 2016121.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

FECHA Lunes, 24 de septiembre de 2018.

DRA. OLIVIA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ
PRESENTE

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

Evaluación de marcadores clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos tempranos de preeclampsia

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

No. de Registro
R-2018-3606-026

ATENTAMENTE

DR. OSCAR MORENO ALVAREZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS