



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**MEDICINA MATERNO FETAL**

*HOSPITAL GENERAL DE MEXICO*

*“DR. EDUARDO LICEÁGA”*

**FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO SERICO EN PACIENTES  
DEL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”: EFECTO DE LAS  
CARACTERISTICAS MATERNAS E HISTORIAL MEDICO**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA:**

**Dra. Ana Rosy Velasco Santiago**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dr. Johnatan Torres Torres**

**Cd. de México, Julio 2020**



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.



# CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>1</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
Marco de referencia y antecedentes.....	5
Justificación.....	13
Objetivos.....	13
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos.....	13
Hipótesis.....	13
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
Tipo de estudio .....	15
Población en estudio y tamaño de la muestra .....	15
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	16
Variables y escala de medición.....	17
Recolección de datos y análisis de los resultados.....	18
Implicaciones éticas del estudio.....	19
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>29</b>
<b>REFERENCICAS.....</b>	<b>31</b>

# AGRADECIMIENTOS

A Dios por las bondades en mi vida.

A mi madre por su amor y apoyo incondicional, por ser mi mejor ejemplo de  
fortaleza.

A mi padre por su recuerdo constante.

A mis hermanos: Juan José, Vero y Arturo por su apoyo y complicidad de siempre.

Al Hospital General de Mexico por acogerme estos dos años y abrirme las puertas al aprendizaje, a mis maestros por su dedicación y paciencia. Principalmente a las pacientes por enseñarme tanto cada día y exigir lo mejor de mí.

A mi amado esposo por ser pieza fundamental en mi crecimiento profesional y personal, por el apoyo, la paciencia y amor incondicional.

## ***ABREVIATURAS***

HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
IP	Índice de pulsatilidad
$\beta$ hCG	Subunidad $\beta$ de la gonadotropina coriónica humana
ATI	Receptor I de la angiotensina II
CIR	Restricción del crecimiento intrauterino
FIV	Fecundación in vitro
Flt-1	Receptor de la tirosin kinasa 1
MoM	Múltiplo de la mediana
NO	Óxido nítrico
PA	Presión arterial
PAPP-A	Proteína plasmática A asociada al embarazo
sEng	Endoglina soluble
sFlt-1	Forma soluble de la tirosín kinasa 1
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante $\beta$
THE	Trastornos hipertensos del embarazo
PE	Preeclampsia
PFE	Peso fetal estimado
PIGF	Factor de crecimiento placentario
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

## RESUMEN

En México y América Latina, la muerte materna sigue siendo un problema de salud pública que demuestra la inequidad en el acceso, la disponibilidad y la calidad de los servicios de salud, tanto que se considera un indicador del desarrollo a nivel mundial.

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo, en los últimos años se ha evidenciado la necesidad de realizar un control prenatal en la que se combine la historia materna con los datos de diferentes marcadores biofísicos y bioquímicos a fin de ser capaces de definir el riesgo específico de cada paciente. El examen de preeclampsia a las 11 + 0 a 13 + 6 semanas de gestación se realiza aplicando el teorema de Bayes para combinar el riesgo a priori de las características maternas y el historial médico con los resultados de varias combinaciones de mediciones biofísicas y bioquímicas, para obtener un riesgo específico en cada paciente y realizar acciones que mejoren el resultado perinatal y materno. En PE, existe un desequilibrio en la producción y liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis desde la placenta en situación de isquemia. En un estudio prospectivo realizado con 38002 pacientes observó que en el embarazo, las características y variables maternas del historial médico proporcionan contribuciones independientes significativas a la concentración medida de PIGF en suero materno.

**OBJETIVO:** Definir el efecto de las características maternas sobre el factor de crecimiento placentario sérico (PIGF) en las pacientes que fueron atendidas en el servicio de medicina materno- fetal del Hospital General de México “DR. Eduardo Liceaga” en la semana 11.0 a 13.6 en la detección de preeclampsia y complicaciones del embarazo.

**MATERIAL Y METODOS:** estudio observacional descriptivo .Se registraron las características maternas y el historial médico y se midieron los niveles séricos de PIGF en mujeres con un embarazo único que asistieron a una visita de rutina al servicio de medicina materno fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” a las 11 + 0 a 13 + 6 semanas de gestación. Para las mujeres que desarrollaron preeclampsia, las variables de las características demográficas maternas y el historial médico importante en la predicción de PIGF se determinaron a partir de una regresión múltiple lineal de efectos mixtos en el programa GraphPad prism 6.

**RESULTADOS:** los niveles séricos de PIGF se midieron en 430 pacientes en el primer trimestre del embarazo, se utilizó el análisis de regresión múltiple de efectos aleatorios para definir la contribución de las variables maternas que influyen en el PIGF sérico medido. Es estadísticamente significativo el peso materno y por consiguiente el IMC en el marcador bioquímico PIGF, así también influye el antecedente familiar de DM y el padecer ovario poliquístico.

**CONCLUSION:** la concentración de PIGF tiene correlación con el peso materno, índice de masa corporal, antecedente de morbilidades familiares de primer grado como DM, características que deben incluirse para poder realizar un adecuado tamizaje de preeclampsia en todas las pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** preeclampsia; cribado del primer trimestre; factor de crecimiento placentario, historial médico, complicaciones del embarazo.



# INTRODUCCIÓN

En México y América Latina, la muerte materna sigue siendo un problema de salud pública que demuestra la inequidad en el acceso, la disponibilidad y la calidad de los servicios de salud, siendo la preeclampsia la principal causa de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.<sup>1</sup> Alrededor de 585,000 mujeres mueren cada año de causas relacionadas con el embarazo, el 95% de ellas en países en desarrollo. El trece por ciento de estas muertes maternas se deben a trastornos hipertensivos del embarazo, particularmente la eclampsia. En algunos países latinoamericanos como Colombia, Brasil, Venezuela y México, se estima que entre el 22% y el 35% de todas las muertes maternas están asociadas con preeclampsia. En el Hospital General de México se reportan 1942 casos de preeclampsia durante los años 2014-2019, de estos casos 757 casos (38.9%) se trataron de preeclampsia con criterios de severidad y 229 (61.1%) casos sin criterios de severidad. Es importante monitorear de cerca a las mujeres embarazadas y las acciones que tienen un impacto positivo mejorando la calidad de vida de la madre y el recién nacido.<sup>2</sup>

Los trastornos hipertensivos del embarazo son de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo.<sup>3</sup> La preeclampsia es un trastorno del embarazo asociado con la hipertensión de inicio reciente, que ocurre con mayor frecuencia después de las 20 semanas de gestación y a menudo a corto plazo. <sup>3,5</sup> En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud y publicado en 2014, los trastornos hipertensivos son responsables de aproximadamente el 22% de la mortalidad materna en América Latina.<sup>4</sup> En México, los trastornos hipertensivos se encuentran entre las principales causas de mortalidad materna. Actualmente, la tasa de mortalidad materna calculada es de 27.4 muertes por 100,000 nacimientos estimados, lo que representa una disminución del 17.0% en comparación con lo que se registró en la misma fecha del año pasado, de estas enfermedades hipertensivas, edema y proteinuria en el embarazo, el parto y el puerperio representan 21.6 % En los estados de: México, Jalisco, Chiapas, Chihuahua, Ciudad de México, Puebla y Nuevo León representan el 54.7% de las muertes maternas del país. <sup>3</sup> En 2019, los trastornos hipertensivos ocuparon la segunda causa de muerte materna en México. En lo que va de año, las enfermedades hipertensivas son la principal causa de mortalidad materna con 35 muertes, lo que representa el 22.2 % del total de muertes maternas, reportadas en la semana epidemiológica 15 de 2020. <sup>3</sup>

## **Definición de preeclampsia**

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo.<sup>6</sup> El diagnóstico clásico de preeclampsia generalmente se basa en el cumplimiento de 3 criterios:

embarazo > 20 semanas de gestación, proteinuria (2+ en tira reactiva o > 300 mg / 24 h) e hipertensión arterial 140/90 mmHg.<sup>6,7,8,9</sup> Las nuevas pautas estadounidenses sugieren el nuevo límite de 130/80, en lugar de 140/90, para comenzar a tratar la presión arterial alta con cambios en el estilo de vida y medicamentos. La hipertensión en etapa 1 ahora es 130/80, mientras que 140/90 se convierte en etapa 2 bajo las nuevas pautas. Las nuevas pautas ACC / AHA no dan ninguna indicación específica para el embarazo, por lo que continuamos con las cifras 140/90 como punto de corte.<sup>10</sup> Es una enfermedad característica y propia del embarazo de la que se pueden tratar los síntomas, pero sólo se cura con la finalización del mismo y si no se trata adecuadamente puede ser causa de graves complicaciones tanto para la mujer embarazada como para el feto. La PE, junto con la hemorragia y la infección, forma la triada de complicaciones más temibles del embarazo, asociándose intensamente con el parto pretérmino, CIR y la mortalidad perinatal.<sup>11</sup>

## **Clasificación de preeclampsia**

- Hipertensión crónica: hipertensión presente antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación, ya sea esencial (primaria) o derivada de alguna enfermedad preexistente (secundaria). Persiste después del embarazo.
- Hipertensión gestacional: hipertensión transitoria que es diagnosticada después de la semana 20 de gestación en ausencia de proteinuria y sin anomalías bioquímicas o hematológicas y desaparece después de 12 semanas posparto.
- Preeclampsia: hipertensión y proteinuria o alteraciones hematológicas “de novo” a partir de la semana 20 de gestación y que se normalizan dentro de los tres primeros meses tras el parto.
- Hipertensión crónica con preeclampsia agregada: aumento brusco de hipertensión y proteinuria y/o trombocitopenia y/o elevación de enzimas hepáticas después de la semana 20 de gestación en una mujer con hipertensión preexistente.<sup>12</sup>

La preeclampsia con criterios de severidad es una entidad clínica que aumenta la morbimortalidad materno fetal, la cual presenta una o varias de las siguientes características así también aunque la hipertensión y la proteinuria se consideran los criterios clásicos para diagnosticar la preeclampsia, otros criterios también son importantes.<sup>13,14</sup> En este contexto, es recomendó que las mujeres con hipertensión gestacional en ausencia de proteinuria, se les diagnostica preeclampsia si presentan alguno de las siguientes características de severidad: Cifras tensionales igual o mayor a 160/110 mmHg, trombocitopenia <100 000 , falla hepática con valores duplicados de enzimas hepáticas, dolor epigástrico no explicado por otra alternativa diagnóstica, insuficiencia renal con creatinina > 1.1 mg/dl, edema pulmonar, cefalea que no responde a acetaminofén y no explicada por otro diagnóstico.<sup>6</sup>

En 2013, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos eliminó la proteinuria como criterio esencial para el diagnóstico de preeclampsia (la hipertensión más los signos de disfunción significativa del órgano terminal son suficientes para el diagnóstico). También eliminaron la proteinuria masiva (5 g / 24 horas) y la restricción del crecimiento fetal como posibles características de la enfermedad grave porque la proteinuria masiva tiene una pobre correlación con el resultado, y la restricción del crecimiento fetal se maneja de manera similar independientemente de si se diagnostica preeclampsia o no. La oliguria también se eliminó como característica de la enfermedad grave.<sup>15</sup>

## **Factores de Riesgo**

**Historia previa de preeclampsia:** aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo posterior de ocho veces en comparación con las mujeres sin esta historia (RR 8.4, IC 95% 7.1-9.9). Las mujeres con características graves de preeclampsia en el segundo trimestre tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo posterior: se han informado tasas de 25 a 65 por ciento.<sup>17</sup>

### **Condiciones médicas preexistentes:**

- **Diabetes pregestacional:** (RR 3.7, IC 95% 3.1-4.3), este aumento se ha relacionado con una variedad de factores, como enfermedad renal o vascular subyacente, niveles elevados de insulina en plasma / resistencia a la insulina y metabolismo anormal de los lípidos.<sup>18</sup>
- **Hipertensión crónica** (RR 5.1, IC 95% 4.0-6.5) aumenta cinco veces el riesgo de preeclampsia en comparación con las mujeres sin este factor de riesgo, la hipertensión crónica es poco común en mujeres en edad reproductiva y, por lo tanto, representa solo del 5 al 10 por ciento de los casos de preeclampsia.
- **Lupus eritematoso sistémico** (RR 1.8, IC 95% 1.5-2.1)<sup>18</sup>
- **Síndrome antifosfolípido** (RR 2.8, IC 95% 1.8-4.3)
- **Índice de masa corporal antes del embarazo > 25** (RR 2.1, IC 95% 2.0-2.2) e índice de masa corporal (IMC) > 30 (RR 2.8, IC 95% 2.6-3.1). El riesgo de preeclampsia se duplica con cada 5 a 7 kg / m<sup>2</sup> de aumento en el IMC antes del embarazo.<sup>18</sup>
- **Enfermedad renal crónica (ERC)** (RR 1.8, IC 95% 1.5-2.1): el riesgo varía según el grado de reducción de la tasa de filtración glomerular y la presencia o ausencia de hipertensión.

**Embarazo multifetal** (RR 2.9, IC 95% 2.6-3.1) El riesgo aumenta con el número creciente de fetos.<sup>18</sup>

**Primer embarazo** (nuliparidad) (RR 2.1, IC 95% 1.9-2.4) No está claro por qué el estado nulíparo es un factor predisponente significativo para la preeclampsia. Una teoría es que el sistema inmune de las mujeres nulíparas ha

tenido una exposición limitada a los antígenos paternos, y esta falta de desensibilización puede desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad.<sup>19</sup>

**Historia familiar de preeclampsia** en un pariente de primer grado (RR 2,90, IC del 95% 1,70 a 4,93), lo que sugiere un mecanismo heredable en algunos casos.<sup>19</sup>

**Complicaciones previas del embarazo asociadas con insuficiencia placentaria:** restricción del crecimiento fetal (RR 1.4, IC 95% 0.6-3.0), desprendimiento (RR 2.0, IC 95% 1.4-2.7) o muerte fetal (RR 2.4, IC 95% 1.7-3.4)

**Edad materna avanzada** ( $\geq 35$  RR 1.2, IC 95% 1.1-1.3 y  $\geq 40$  RR 1.5, IC 95% 1.2-2.0) Las mujeres mayores tienden a tener factores de riesgo adicionales, como diabetes mellitus y crónica hipertensión, que los predispone a desarrollar preeclampsia.<sup>(19)</sup>

**Uso de tecnología de reproducción asistida** es un factor de riesgo en grandes estudios de cohortes (tasa combinada de 6.2 por ciento, IC 95% 4.7-7.9; RR 1.8, IC 95% 1.6-2.1).<sup>19</sup>

## **Fisiopatología de la preeclampsia**

Se han propuesto varios mecanismos de enfermedad en preeclampsia, que incluye lo siguiente: isquemia uteroplacentaria crónica, inadaptación inmune, toxicidad por lipoproteínas de muy baja densidad, impresión genética, aumento de la apoptosis del trofoblasto o necrosis y una respuesta inflamatoria materna exagerada a los trofoblastos deportados, más observaciones recientes sugieren un posible papel para los desequilibrios de los factores angiogénicos en la patogénesis de la preeclampsia. Es posible que una combinación de algunos de estos supuestos mecanismos pueden ser responsables para desencadenar el espectro clínico de preeclampsia.<sup>(15)</sup> A pesar de la gran cantidad de estudios para identificar los factores que permiten el desarrollo de PE, no se ha logrado establecer aún de forma precisa su etiología ni su fisiopatología. Desde hace tiempo se acepta que la presencia de la placenta es un requisito indispensable para la aparición de PE. No así el feto, ya que la PE puede aparecer en gestaciones molares, ni tampoco el útero ya que se ha descrito la existencia de PE en gestaciones abdominales.<sup>(20-22)</sup>

## **Establecimiento de una deficiente circulación placentaria**

Las arterias espirales son ramas terminales de la circulación materna en el embarazo, que suministran al lago placentario la sangre y los nutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo fetal. Durante el proceso de implantación, son invadidos por trofoblasto, lo que lleva a cambios morfológicos y funcionales conocidos como "cambio fisiológico del embarazo". Una consecuencia final de la invasión trofoblástica de las arterias espirales es el reemplazo de la capa muscular por material fibrinoide. Esto provoca una pérdida de elasticidad y un aumento en el ancho luminal de las arterias espirales. Se convierten en canales vasculares de baja resistencia y su flujo sanguíneo se vuelve independiente del control de la vasculatura local.<sup>23</sup>

En la preeclampsia, el trofoblasto endovascular no invade los segmentos miometriales de las arterias espirales y el cambio fisiológico está restringido a sus segmentos deciduales. En estos vasos, la capa muscular permanece y no se transforma en vasos vasculares de baja resistencia canales que es la adaptación fisiológica normal de las arterias espirales para el embarazo.<sup>23</sup>

El factor de inicio en preeclampsia sería la reducción de la perfusión útero-placentaria, como resultado de la invasión anormal de las arterias espirales por el citotrofoblasto. Las células citotrofoblásticas invasoras se diferencian anormalmente a sincitio, que pierden su poder de penetración. La segunda invasión trofoblástica no ocurre o es incompleta. Esto se expresa por la persistencia de vasoconstricción uterina e hipoxia, con aumento de la peroxidación lipídica y de la relación tromboxano A2/prostaciclina, lo cual acentúa la vasoconstricción y la agregación de plaquetas.<sup>17</sup> Por lo tanto la PE se caracteriza por aumento en la resistencia vascular sistémica, presencia de reactividad vascular y modificación en la distribución del flujo sanguíneo en la pelvis, todo lo cual precede al inicio de la hipertensión.<sup>24-25</sup>

La hipoperfusión también es el resultado de un desarrollo placentario anormal. La hipoperfusión se vuelve más pronunciada a medida que avanza el embarazo ya que la vasculatura uterina anormal no puede acomodar el aumento normal del flujo sanguíneo al feto / placenta con el aumento de la edad gestacional.<sup>27</sup> Los cambios placentarios tardíos compatibles con isquemia incluyen aterosclerosis (células cargadas de lípidos en la pared de la arteriola), necrosis fibrinoide, trombosis, estrechamiento esclerótico de las arteriolas e infarto placentario. Aunque todas estas lesiones no se encuentran de manera uniforme en pacientes con preeclampsia, parece haber una correlación entre el inicio temprano y la gravedad de la enfermedad y la extensión de estas lesiones.<sup>28</sup> La hipoperfusión, la hipoxia y la isquemia son componentes críticos en la patogénesis de la preeclampsia porque la placenta isquémica hipoperfundida elabora una variedad de factores en el torrente sanguíneo materno que alteran la función de las células endoteliales maternas y conducen a los signos y síntomas sistémicos característicos de la preeclampsia.<sup>28</sup>

## Factores angiogénicos en preeclampsia

Los efectos de una alteración en el desarrollo trofoblástico se manifiestan en un tiempo posterior de la gestación, cuando los requerimientos nutricionales para el desarrollo fetal comienzan a superar la capacidad placentaria para suministrar la cantidad de flujo sanguíneo necesario. Llegado este momento, se produce una situación de progresiva hipoxia placentaria en la que se cree que la placenta reacciona liberando a la circulación una serie de sustancias responsables de la disfunción endotelial sistémica materna que caracteriza a la PE. En PE, existe un desequilibrio en la producción y liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis desde la placenta en situación de isquemia. Se cree que la isquemia placentaria produce estrés oxidativo, restos placentarios, activación inmune, citocinas, eicosanoides y desequilibrio angiogénico. Los factores angiogénicos en la preeclampsia son la tirosina quinasa-1 soluble similar a fms (sFlt-1), Endoglina, factor de crecimiento placentario (PIGF) y factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFs).<sup>29</sup>

Hay siete miembros de la familia VEGF: PIGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y VEGF-F. VEGF-E y VEGF-F no se expresan en mamíferos, y PIGF comparte 53% de homología con VEGF-A. El VEGF de mamíferos tiene tres tipos de receptor tirosina quinasa: VEGFR-1 (también llamado Flt-1), VEGFR-2 (también llamado quinasa inserte el receptor de dominio [KDR] / murino Flk-1) y VEGFR-3 (también llamado Flt-4). VEGF-A, VEGF-B y PIGF se unen a Flt-1; solo VEGF-A se une a Flk-1; y VEGF-C y VEGF-D se unen a Flt-4, que se expresa principalmente en el endotelio linfático.<sup>30-31</sup> Los receptores VEGF comprenden dominios intracelular, transmembrana y extracelular, sin embargo una variante de empalme soluble de VEGFR-1 conocida como sVEGFR-1 o sFlt-1 carece de dominios transmembrana e intracelular. sFlt1 previene la interacción de VEGF y PIGF con receptores endógenos y por lo tanto actúa como un antagonista, sFlt1 es producido por diferentes tejidos; incluida la placenta, su expresión está regulada por el factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF).<sup>40</sup> Notablemente la isquemia placentaria conduce un aumento en la secreción de sFlt1, es decir es un marcador de desequilibrio angiogénico. Dado que la salud endotelial es promovida por factores pro-angiogénicos, los niveles aumentados de sFlt1 en preeclampsia antagoniza el VEGF y provoca daño endotelial.<sup>30-31</sup> El efecto del sFlt-1 ya ha sido observado en los estadios preclínicos de pacientes con PE, en los que existe un aumento de las concentraciones de sFlt-1 y descenso de las concentraciones libres de VEGF y PIGF. El gen que codifica el sFlt-1 se ha localizado en el cromosoma 13, por lo que se planteó la hipótesis de que en fetos afectados del síndrome de Patau, (trisomía del cromosoma 13) se deberían sintetizar mayores concentraciones de sFlt-1 que en sus equivalentes disómicos. Esta hipótesis se ha visto respaldada por el hallazgo de que la incidencia de PE en madres portadoras de fetos con trisomía 13 está aumentada respecto a madres portadoras de otras trisomías o respecto a un grupo control de embarazadas <sup>32-33</sup>

El factor de crecimiento placentario (PIGF) es un miembro de la familia del factor de crecimiento endotelial vascular y está implicado en la angiogénesis y la invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas, promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos. Se estudió por primera vez en tejido placentario y más tarde en corazón y en pulmón. En numerosos estudios, se ha demostrado una disminución del PIGF en las pacientes preeclámpticas. Esto es probable por su unión al sFlt-1, que se encuentra elevado, más que por una disminución en su síntesis por la placenta preeclámptica. La tendencia esperada de las concentraciones de PIGF en gestaciones normales es un aumento ininterrumpido durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo en 29-32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente. Su disminución, se piensa que se produce por un aumento del sFlt-1 entre la semana 33-36 hasta final del embarazo y de hecho, las concentraciones de ambos son recíprocos, es decir, cuanto mayor son los valores de sFlt-1 menores son los de PIGF. Numerosos estudios han documentado que el descenso de PIGF se puede iniciar al principio del segundo trimestre, incluso en semana 10-11 en pacientes que van a desarrollar PE, en comparación con las pacientes control. En embarazos normales, la concentración sérica de PIGF se ve afectada por la edad gestacional y las características maternas, incluida la edad, el peso, origen racial y el tabaquismo.<sup>33</sup>

En un estudio prospectivo realizado con 38002 pacientes observó que en el embarazo, las características y variables maternas del historial médico proporcionan contribuciones independientes significativas a la concentración medida de PIGF en suero materno. El PIGF tiene una relación curvilínea con la edad gestacional, disminuye con el peso materno, aumenta en mujeres de origen racial afrocaribeño, del sur de Asia y del este asiático y en los fumadores de cigarrillos y disminuye en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 y en aquellas con enfermedad tipo 2 que requiere tratamiento con insulina. En el primer y segundo trimestre, hay un aumento en los niveles séricos de PIGF con el aumento de la edad materna pero, en el tercer trimestre, los niveles disminuyen con el aumento de la edad. En mujeres multíparas, PIGF es más alto que en mujeres nulíparas y el nivel está relacionado con el resultado del embarazo anterior.<sup>34</sup>

Un estudio con diseño de control de casos basado en la población para identificar casos y controles de origen blanco, hispano y negro de una cohorte de nacidos vivos del 2000 al 2007 en cinco condados del sur de California. Los casos incluyeron 197 mujeres (90 blancas, 67 hispanas y 40 negras) con preeclampsia de inicio temprano definida como hipertensión y proteinuria con inicio antes de las 32 semanas según los registros hospitalarios. Los controles incluyeron una muestra aleatoria de 2,363 mujeres sin preeclampsia de inicio temprano. Se observaron diferencias raciales y étnicas en la distribución de los niveles maternos a mediano plazo del factor de crecimiento placentario y la endoglina soluble y en las asociaciones con preeclampsia de inicio temprano.<sup>36-39</sup>

## Consecuencias fetales

Entre las mujeres con preeclampsia, las manifestaciones clínicas que se derivan de esta isquemia uteroplacentaria incluyen restricción del crecimiento fetal, oligohidramnios, desprendimiento placentario y estado fetal no seguro demostrado en la vigilancia anteparto. En consecuencia, los fetos de las mujeres con preeclampsia tienen un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo o indicado.<sup>40-43</sup> Algunas formas de RCIU se han relacionado etiológicamente con preeclampsia, con base en enfermedad placentaria similar descrita como implantación anormal y caracterizada por falla de trofoblastos para diferenciar, invadir y remodelar la espiral arterias. Estas similitudes subyacen a la hipótesis que preeclampsia y RCIU secundaria a la insuficiencia placentaria comparte causa pero tiene diferente clínica manifestaciones.<sup>43-45</sup>

## Diagnóstico de preeclampsia

### Presión arterial

- Presión arterial sistólica de 140mmHg o más o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más en dos ocasiones al menos con 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con una presión arterial previamente normal.
- Presión arterial sistólica de 160mmHg o mas o presión arterial diastólica de 110mmHg o mas (la hipertensión severa puede confirmarse en un corto intervalo, minutos)

### Proteinuria

- 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas.
- Relación proteína/ creatinina de 0.3mg/dl o mas.
- Lectura con tira reactiva de 2+ (usando solo si otros métodos cuantitativos no están disponibles).

### **O en ausencia de proteinuria, hipertensión de nueva aparición con cualquiera de los siguientes datos**

- Trombocitopenia :recuento de plaquetas inferior a 100 000/L
- Insuficiencia renal: concentración sérica de creatinina superior a 1.1mg/dL o una duplicación de la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal.
- Función hepática alterada: concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas a dos veces la concentración normal.
- Edema pulmonar
- Dolor de cabeza de nueva aparición que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos o síntomas visuales.



## **JUSTIFICACIÓN**

Determinar las características maternas que influyen en los valores medidos de factor de crecimiento placentario (PGLF) en la detección de preeclampsia en primer trimestre, permite intervenir oportunamente en las variables modificables y aumentar la detección de esta enfermedad en la población de alto riesgo, disminuyendo así las complicaciones materno fetal con el diagnóstico y manejo oportuno.

## **OBJETIVO GENERAL**

Definir el efecto de las características maternas sobre el factor de crecimiento placentario sérico (PIGF) en las pacientes que fueron atendidas en el servicio de medicina materno- fetal del Hospital General de México “DR. Eduardo Liceaga” en la semana 11.0 a 13.6 en la detección de preeclampsia y complicaciones del embarazo.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Análisis de variables maternas como: peso, talla, IMC, TAM y su influencia en el valor medido de factor de crecimiento placentario (PGLF) en primer trimestre en la detección de preeclampsia.
- Análisis de características demográficas de las pacientes y su relación con la medición del factor de crecimiento placentario en la detección de primer trimestre.
- Análisis de la relación entre los antecedentes médicos más relevantes como: diabetes mellitus e hipertensión arterial crónica y los niveles de factor de crecimiento placentario en el primer trimestre.

## **HIPÓTESIS**

Con la determinación del efecto de las características maternas e historial médico sobre el factor de crecimiento placentario como predictor temprano de preeclampsia se pueden realizar acciones prevenibles en aquellas que son modificables y aumentar la detección temprana en quienes sean población de riesgo. Lo que permitiría un manejo temprano y la disminución de la morbilidad y mortalidad materna-perinatal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes embarazadas que acuden al servicio de Medicina Materno Fetal en la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se les ofrece evaluación del primer trimestre (semanas 11-13<sup>+6</sup>). Después de obtener un consentimiento informado completo, las participantes serán evaluadas. En este momento, la paciente se someterá a una historia clínica detallada, ecografía de primer trimestre, medición de tensión arterial y extracción de muestra sanguínea para determinación de factor de crecimiento placentario, durante el periodo de estudio marzo 2019 a mayo 2020. Los datos recolectados se analizaron en el programa GraphPad prism 6.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MARZ 2019	ABRIL 2019	MAYO 2019	JUNIO 2019	JUL 2019	AGOS 2019	SEP 2019	OCT 2019	NOV 2019	ENE 2020	FEB 2020	MAR 2020	ABR 2020	MAYO 2020	JUNIO 2020	
Ajuste del anteproyecto, elaborar instrumentos para la recolección de información, elaborar marco teórico	X															
Ultrasonidos 11-13.6		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Toma y procesamiento de muestras sanguínea para marcadores bioquímicos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Historia clínica materna detallada		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Toma de tensión arterial sistólica y diastólica, calculo de TAM		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Descripción de resultados															X	
Análisis de resultados															X	
Informe final																X

## **MATERIAL**

1. Publicaciones y libros de obstetricia y medicina materno fetal relacionados con el tema.
2. Instalaciones del servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
3. Pacientes del servicio de Medicina Materno Fetal de la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
4. Equipos de ultrasonido de alta definición del área de Medicina Materno Fetal del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
5. Reactivos para marcadores bioquímicos Delfia de PerkinElmer (PIGF).
6. Delfia ® PIFG kit. El factor de crecimiento placentario (PIGF) se aisló por primera vez en la placenta humana en 1991. El PIGF es un factor angiogénico que pertenece a la familia proteica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Para ejercer su actividad, el PIGF se une al receptor 1 del VEGF (VEGFR1), también denominado tirosina quinasa 1 similar a fms (Flt1). Hoja de recolección de datos.
7. Historia clínica de cada una de las pacientes en estudio.
8. Equipo de oficina
9. Programa GraphPad prism 6
10. Manejo del desecho de residuos de las pruebas de laboratorio: los desechos debidamente clasificados se colocan en recipientes específicos para cada tipo, de color y rotulación adecuada, los cuales están localizados en el área de consulta externa de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, identificados para desechos generales, infecciosos y punzocortantes, realizando de esta manera almacenamiento primario.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo observacional

## **POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El grupo de estudio consiste en pacientes que acudieron a consulta de primera vez entre las semanas 11 y 13.6 de gestación al servicio de Medicina Materno Fetal de la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. La muestra se calculó en relación a los nacidos vivos durante un año 2019, los cuales fueron 3472 nacidos vivos, por lo que la muestra de población se calculó utilizando un índice de confianza de 95%, con un margen de error de 5% y una probabilidad de ocurrencia de 50%.

$$n = \frac{(Z^2)(p)(q)N}{(N)(E^2) + (Z^2)(p)(q)} \quad Z = 1.96 \quad q = 0.5 \quad E = 0.05$$

$$p = 0.5 \quad N = 3472$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.5) (0.5) 3472}{(3472)(0.05)^2 + (1.96)^2 (0.5)(0.5)} = \frac{3334.5088}{9.6404} = 345.8$$

**n= 346 pacientes**

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

### **Inclusión**

Pacientes con embarazo de 11 a 13.6 semanas, por FUM y por USG

Paciente con feto único vivo

Pacientes que acudan a control prenatal por primera vez en el Hospital General de México” Dr. Eduardo Liceaga.”

### **Exclusión**

Embarazos menores de 11sdg y mayores de 14 semanas de gestación

Embarazo múltiple

Pacientes que no acudan a sus citas de manera regular

Pacientes con Historia clínica incompleta

### **Eliminación**

Pacientes que decidan por modo propio abandonar el estudio

## VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
PREECLAMPSIA (P)	Elevación de cifras tensionales (>140/90) con la presencia de proteinuria después de la semana 20 de gestación.	Riesgo individual de cada paciente para preeclampsia en embarazo actual.	Cualitativa nominal.	si/ no
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Edad de la paciente embarazada durante la primera consulta prenatal	Cuantitativa Continua	Años
ESTADO DE NACIMIENTO	Lugar ,entidad federativa o ciudad del nacimiento de cada individuo	Estado de nacimiento de la paciente embarazada	Cualitativa	Lugar
ESTADO DE RESIDENCIA	Lugar en que la persona vive y que tiene la intención de permanecer por algún tiempo	Estado donde permanecerá la paciente durante todo su embarazo o la mayor parte de él.	cualitativa	Lugar
INDIGENA	Aquel individuo que pertenece a un pueblo originario de una región o territorio donde su familia, cultura y vivencias son nativas del lugar donde nacieron y han sido transmitidas por generaciones.	Grupo indígena al que pertenece la paciente embarazada	Cualitativa nominal	si/no
GESTAS	Número de ocasiones en que la mujer lleva en el útero un embrión o el resultado de la fecundación.	Numero de gestaciones previas en la paciente embarazada incluyendo el embarazo actual	Cuantitativa continua	numérico
TABAQUISMO	Adicción a la nicotina del tabaco	Consumo de tabaco previo y durante la gestación actual	Cualitativa nominal	si/ no
CONSUMO DE ALCOHOL	ingesta de bebidas alcohólicas	Ingesta de cualquier bebida alcohólica en cualquier cantidad durante el embarazo	Cualitativa nominal	si/no
DIABETES TIPO1	Enfermedad crónica caracterizada por la ausencia de síntesis insulina	Diabetes mellitus tipo 1 en la paciente embarazada	Cualitativa nominal	si/no
DIABETES TIPO 2	Enfermedad crónica donde el cuerpo tiene la incapacidad de utilizar eficazmente la insulina resultando en niveles elevados de glucosa	Diabetes mellitus tipo 2 en la paciente embarazada	Cualitativa nominal	si/no
DIABETES GESTACIONAL	Hiper glucemia detectada por primera vez durante el embarazo	Diagnóstico de diabetes en el embarazo actual	Cualitativa nominal	si/no
INDICE DE MASA CORPORAL	Es un indicador de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos, por el cuadrado de su talla en metros (OMS, 2014)	IMC de la paciente embarazada durante la primera consulta prenatal.	Cuantitativa continúa	Kilogram o/m <sup>2</sup>
HIPERTENSION CRONICA	Presión arterial crónica de 140/90 previo al embarazo o antes de las 20 semanas de la gestación actual.	Cifras tensionales 140/90 o más ,diagnosticada previamente o antes de las 20 semanas gestación actual o	Cualitativa nominal	Si/no
SOP	Trastorno hormonal que ocasiona ovarios de mayor tamaño con pequeños quistes	Antecedente de diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico en la gestante	Cualitativa nominal	Si/no
ANTECEDENTE DE PEG	Recién nacido con peso entre la percentil 3 a 10 en la curva de crecimiento, sin afección hemodinámica	Antecedente de RN con peso entre la percentil 3 a 10 sin afección hemodinámica.	Cualitativa nominal	Si/no

<b>ANTECEDENTE DE ABORTO</b>	Perdida del embarazo menor a 20 sdg, peso menor a 500g o menor a 25 cm.	Antecedente de aborto en el historial médico	Cualitativa nominal	Si/no
<b>ANTECEDENTE DE PARTO PRETERMINO</b>	Parto entre la 20.0 y 36.1 sdg o con un peso mayor a 500 gr	Antecedente de parto pretérmino en el historial médico	Cualitativa nominal	Si/no
<b>TAM</b>	Presión promedio de un ciclo cardiaco. Se calcula 2 diastólicas + 1 sistólica entre 3	Antecedente de cifras tensionales elevadas ( $\geq$ 140/90 mmHg)	Cualitativa nominal	Si/no
<b>HIPERTENSION GESTACIONAL</b>	Hipertensión transitoria que es diagnosticada después de la semana 20 de gestación en ausencia de proteinuria y sin anomalías bioquímicas o hematológicas y desaparece después de 12 semanas posparto.	Antecedente de cifras tensionales elevadas ( $\geq$ 140/90 mmHg) en embarazos previos o en el actual.	Cualitativa nominal	Si/no
<b>PIGF</b>	<p>El PIGF es un factor angiogénico que pertenece a la familia proteica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Para ejercer su actividad, el PIGF se une al receptor 1 del VEGF (VEGFR1), también denominado tirosina quinasa 1 similar a fms (Flt1).</p> <p>En un embarazo normal y sin complicaciones, los niveles de PIGF libre o sin unir aumentan durante el primer y segundo trimestres de gestación y, después, descienden. En el caso de las mujeres que desarrollan PE en estadios tardíos del embarazo, parece que los niveles de PIGF durante el primer y segundo trimestres de gestación son inferiores. Asimismo, se ha observado que en los casos graves de PE los niveles de PIGF en las semanas 10–13 de gestación son inferiores a los de los casos leves.</p>	Medición obtenida mediante toma de muestra de 5ml y proceso con Reactivos y equipo Delfia	Cuantitativa Continua	Pg/ml

## RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

- Historial médico completo
- Toma de Tensión arterial en ambos brazos con equipo automatizado
- Una muestra de suero materno 5cc se obtiene a través de la extracción de sangre. Los niveles séricos maternos de PLGF se analizarán con los reactivos Delfia de PerkinElmer.
- Se realizó el estudio de los marcadores bioquímicos (PLGF) a 430 pacientes embarazadas a fin de evaluar las variaciones respecto al historial médico de cada una de ellas.

## IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

No hay riesgos maternos ni fetales secundarios al estudio; los beneficios a obtener tienen aplicación de carácter preventivo para preeclampsia. Los riesgos asociados con la extracción de sangre son leves, pero se deben considerar:

- Sangrado excesivo
- Lipotimia, vértigo o mareo
- Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)
- Infección (un riesgo leve)

Precauciones para el manejo y transporte y desecho de componente sanguíneo

- Las muestras estarán etiquetadas de manera correcta, con número de expediente y nombre completo de la paciente, así como la fecha de toma de muestra.
- El transporte de las muestras se realizara de manera interna, del consultorio de Medicina Materno Fetal al laboratorio de fármaco vigilancia dentro del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en recipiente hermético y a prueba de fugas de líquidos, los cuales se colocaran en gradillas en posición vertical.
- El transporte eficiente de las muestras de diagnostico estará coordinado de manera eficiente entre el servicio de Medicina Materno Fetal y la unidad de fármaco vigilancia.

## RESULTADOS

**Tabla 1.** Características maternas en mujeres con embarazo único que asisten a visitas de rutina entre marzo de 2019 y mayo de 2020.

<i>características</i>	<i>11.0 a 13.6 semanas (n=430)</i>
Edad (años)	27 ± 7
Peso materno (kg)	66.37 ±14.87
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.97± 5.40
Indígena (%)	15 (3.40)
NO indígena (%)	415 (96.60)
Antecedente de macrosomía fetal (%)	8 (1.83)
Alcoholismo (%)	6 (1.39)
Otras drogas (%)	8(1.84)
DM tipo 1 (%)	2 (0.46)
DM tipo 2 (%)	10 (2.32)
Antec. Diabetes gestacional (%)	4 (0.93)
Familiar de 1er grado con DM (%)	129 (30)
Familiar de 2 grado con DM (%)	207 (48.13)
SOP (%)	11(2.55)
Antec. Hipertensión crónica (%)	10 (2.32)
Antec. Preeclampsia (%)	28(6.51)
Antec. PEG (%)	37 (8.60)
Madre con antecedente de PE (%)	23(5.34)
Antec. De aborto (%)	4(0.93)
Desarrollo de PE (%)	15 (3.40)
Desarrollo de hipertensión gestacional (%)	5(1.16)
Antec. Parto pretérmino (%)	32(7.44)

## Características del estudio de la población

Las características maternas y el historial médico en las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión se presentan en la Tabla 1. Los niveles séricos de PIGF se midieron en 430 casos en el primer trimestre de la gestación. Se realizó interrogatorio completo a cada paciente sobre las características clínicas y antecedentes de importancia, mediciones antropométricas maternas y TAM, así como la extracción de muestra sanguínea para determinar valores de PLGF.

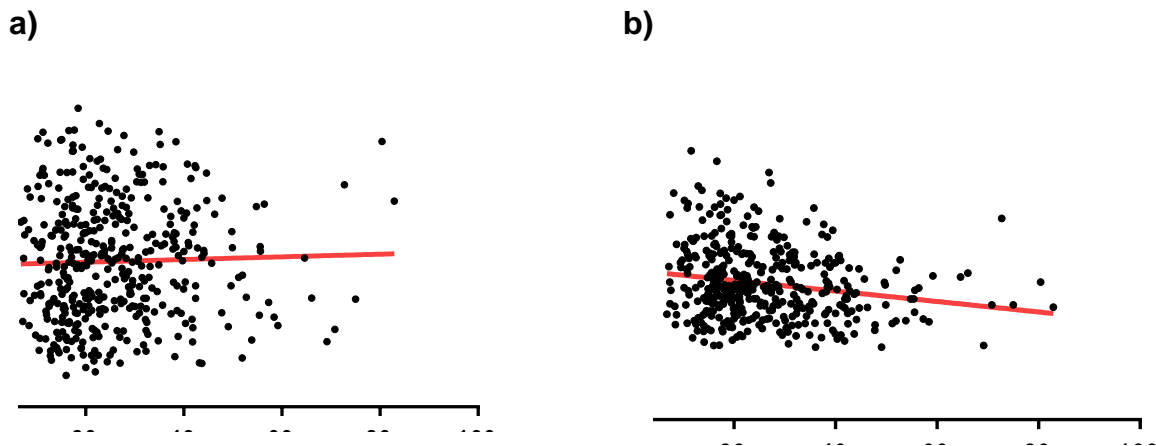


Figura 1. a) Correlación de la concentración del factor de crecimiento placentario (PIGF) con respecto a la edad materna entre las 11.0 y 13.6 sdg (con un IC del 95%) la media es de  $27.80 \pm 7.29$  de desviación estándar. La edad mínima es de 13.84 años y la máxima de 46.55. La edad no influye en la cantidad de PLGF y viceversa con un valor de  $p=0.55$ . b) Existe una relación entre el peso materno y PLGF con una  $p=0.001$ , peso mínimo es 40 y el máximo 121.4. La media está en  $66.37 \pm 14.87$  de desviación estándar. La mayor parte de los datos se encuentran entre 56 y 75 kg.

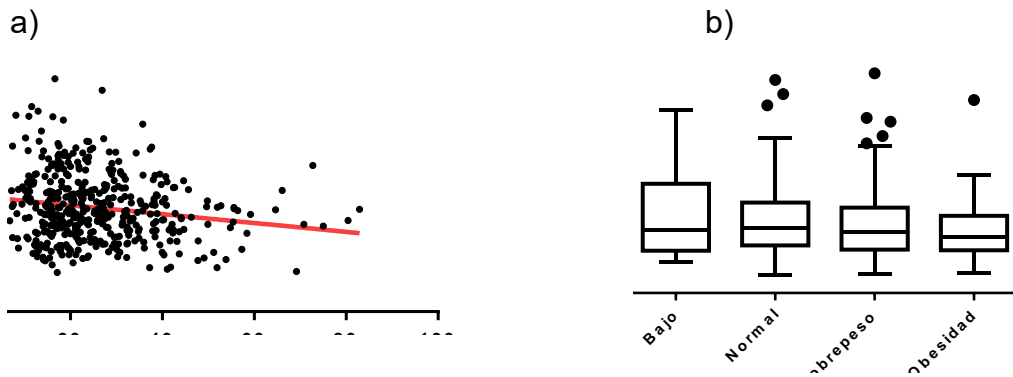


Figura 2. a) la relación entre el IMC y PLGF es significativo con valor de  $p=0.004$ , valor mínimo es 16.38 y el máximo 48.08 la media está en  $26.97 \pm 5.407$ . b) El peso es inversamente proporcional al nivel de PLGF observando una disminución de éste al aumentar el peso, existiendo una significancia estadística entre las gestantes con peso normal y las que se encuentran en obesidad.



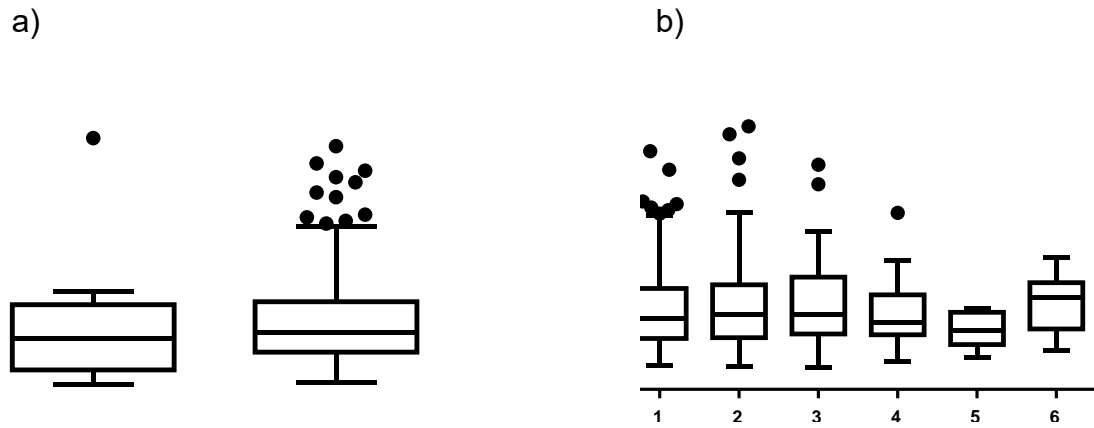


Figura 3. a) Existen pocas pacientes indígenas  $n=15$ , no se encontró relación con el valor medido de PLGF con un valor de  $p=0.84$ , se aplicó una Chi cuadrada y una prueba de Fisher resultando ambas NO significativas,  $p=0.88$  y  $p=0.59$  respectivamente, por lo tanto ser indígena no representa un factor de riesgo para desarrollar preeclampsia. b) El número de gestas tiene un valor de  $p=0.52$  por lo tanto no es significativa, la mayor cantidad de pacientes tiene una (182) y dos gestas (120).

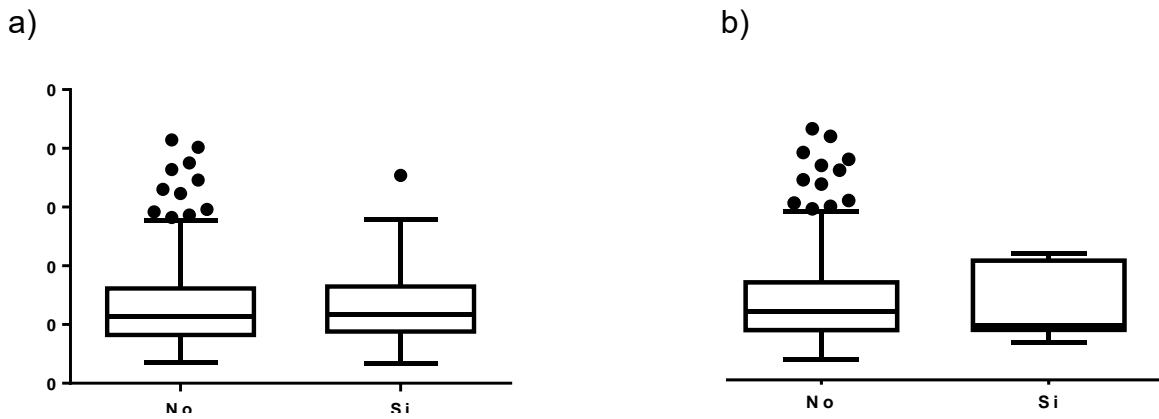
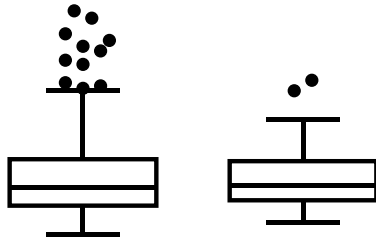


Figura 4. a) El antecedente de PEG no es significativo para este estudio ya que tiene un valor de  $p=0.83$  con 37 casos reportados contra 393 que no cuentan con éste antecedente. b) El antecedente de macrosomia fetal no es significativo para éste estudio con un valor de  $p=0.84$ , 392 pacientes no cuentan con este antecedente. Por lo tanto ni el antecedente de PEG ni macrosomia son factores de riesgo para preeclampsia.

a)



b)

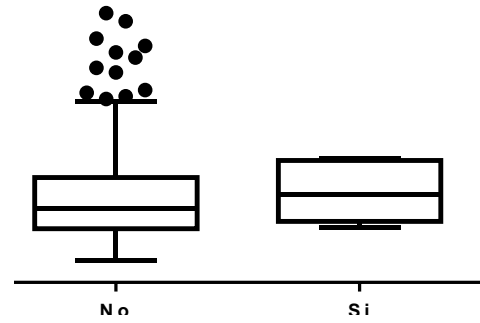
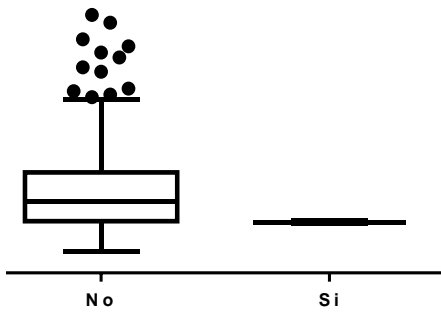


Figura 5. a) Correlación entre el consumo de tabaco y PLGF con 36 pacientes fumadoras no se encuentra relación con éste marcador bioquímico teniendo un valor de  $p=0.63$  por lo tanto no se considera un factor de riesgo para éste fin. b) el consumo de alcohol se presentó únicamente en 6 pacientes no teniendo relación con el valor medido de PLGF con una  $p$  no significativa de 0.72.

a)



b)

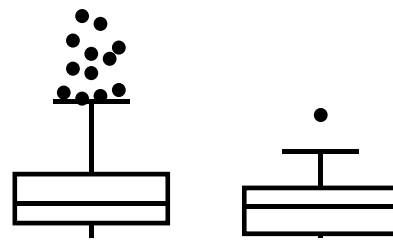
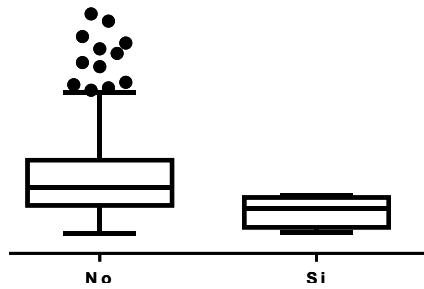


Figura 6. a) Correlación del antecedente de pacientes con DM tipo 1 y niveles de PLGF, éste antecedente no se correlaciona con los niveles de PLGF, encontrando una  $p$  no significativa con un valor de 0.28 por lo que no se considera como factor de riesgo para influir en los niveles de éste marcador angiogénico y de manera indirecta con el desarrollo de preeclampsia. b) la relación con DM tipo 2 fue más frecuente con 10 casos sin embargo tampoco guarda relación con el valor medido de PLGF con un valor de  $p=0.55$

a)



b)

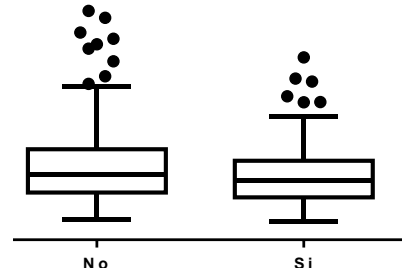
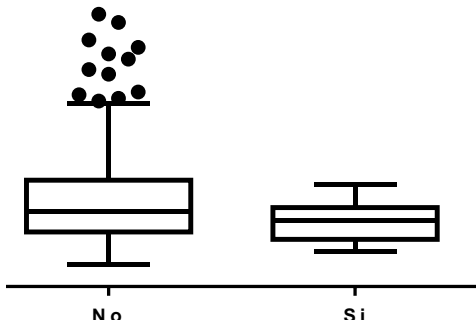


Figura 7. a) Se correlacionaron los niveles de PLGF y antecedente de diabetes gestacional, 4 pacientes reportaron este antecedente sin embargo no se encuentra relación con el marcador bioquímico con una  $p$  estadísticamente no significativa con valor de 0.07. b) El antecedente de familiar de primer grado con DM se presenta en 129 de los casos, lo cual es significativo con un valor de  $p=0.03$  por lo tanto se puede considerar esta variable como un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia.

a)



b)

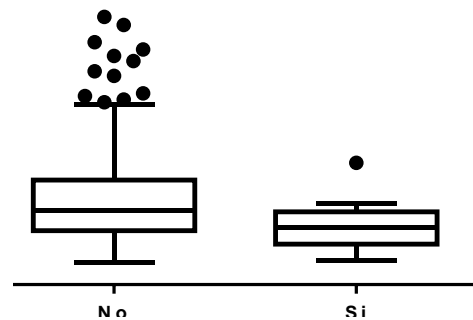


Figura 8. a) El antecedente de hipertensión crónica no presenta correlación con PLGF en este estudio, con 10 pacientes positivas se obtuvo una  $p$  estadísticamente no significativa con un valor 0.12. b) El síndrome de ovario poliquístico se puede considerar un factor de riesgo para preeclampsia, en una prueba de T se obtuvo un valor de  $p=0.045$  con 11 casos reportados.

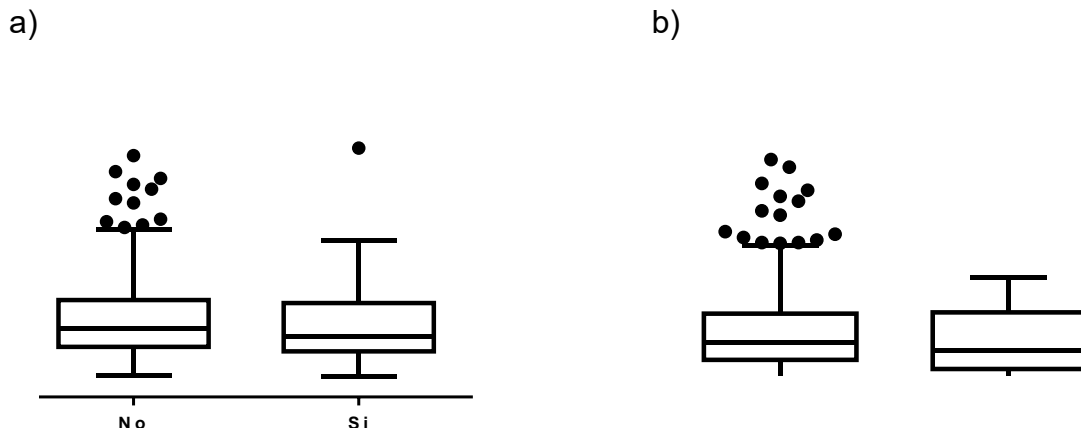


Figura 9. a) Correlación de preeclampsia en embarazos previos con el nivel de PLGF, no es significativo valor de  $p=0.8836$  en una prueba de T, 28 pacientes presentaron este antecedente y 402 no lo presentaron. b) La relación de PLGF con el antecedente de madre con preeclampsia no es significativo valor de  $p=0.1739$ , por lo tanto ambos no se pueden considerar como factor de riesgo en este estudio.

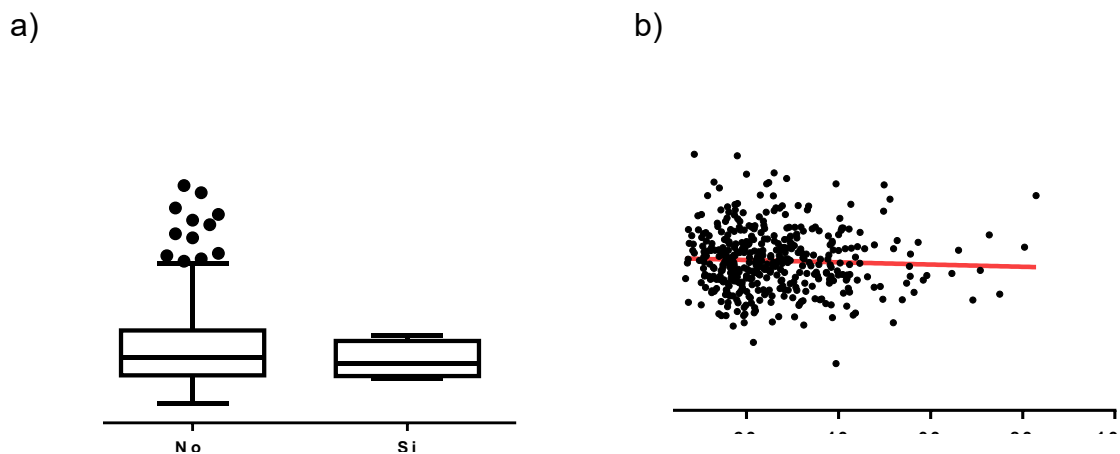
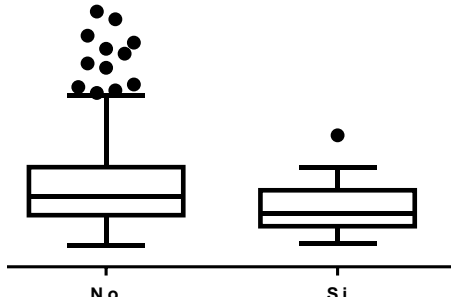


Figura 10. a) No existe correlación entre el antecedente de aborto y los niveles de PLGF con un valor de  $p=0.5348$  en una prueba de T, por lo tanto no puede considerarse un factor de riesgo. b) La relación de la tensión arterial media y los valores de PLGF no son significativos con un valor de  $p=0.53$  presenta una media de 78.6mmHg, mínima de 52.2 mmHg y máxima de 106.9mmHg.

a)



b)

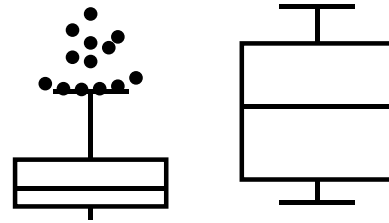
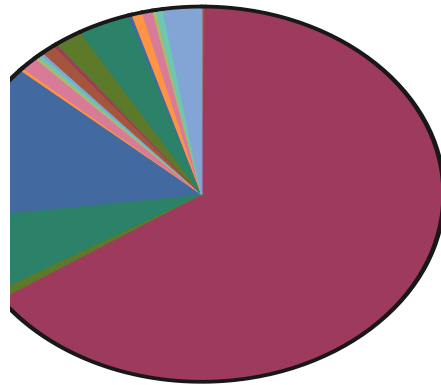


Figura 11. a) Existe una correlación entre los niveles de PLGF y el desarrollo de preeclampsia con una  $p=0.04$  por lo tanto se confirma en este estudio que este factor angiogénico es predictor del desarrollo de preeclampsia. b) Así mismo esta relación entre los valores de PLGF también se encuentra con el desarrollo de hipertensión gestacional con una  $p=0.001$  la cual es estadísticamente significativa.

**Variables que afectan el nivel de PIGF:** las variables con efecto sustancial en los valores medidos de PIGF fueron: peso materno, IMC, antecedente de síndrome de ovario poliquístico, antecedente de DM en familiar de primer grado (padres, hermanos) así como el desarrollo de hipertensión gestacional o preeclampsia. Existe una correlación inversa entre el peso materno y PIGF observando los valores más bajos del factor angiogénico en pacientes con mayor peso corporal, por lo tanto esta relación también se encuentra reflejada en el índice de masa corporal con una disminución en el valor de PIGF en pacientes que se encuentran en obesidad. El antecedente de diabetes gestacional tiene un valor de  $p$  no significativo pero está muy cerca de serlo, probablemente aumentando el número de pacientes podría encontrarse alguna correlación. El desarrollo de hipertensión gestacional y/o preeclampsia tiene correlación con los valores encontrados de PIGF en el primer trimestre por lo tanto se corrobora que ésta es una herramienta útil de predicción temprana de preeclampsia.

## DISTRIBUCION DE PACIENTES DE ACUERDO A LUGAR DE NACIMIENTO



**Total=430**

- Carolina del Norte
- CDMX
- Chiapas
- Desconoce
- Estado de México
- Guerrero
- Hidalgo
- Honduras
- Jalisco
- Peru
- Michoacan
- Morelos
- Oaxaca
- Puebla
- Republica dominicana
- San Luis Potosi
- Sinaloa
- Tlaxcala

Número de pacientes	Tabla de porcentajes
---------------------	----------------------

Carolina del Norte	1.	Carolina del Norte	0.2325581
CDMX	281.	CDMX	65.34884
Chiapas	3.	Chiapas	0.6976745
Desconoce	29.	Desconoce	6.744186
Estado de México	58.	Estado de México	13.48837
Guerrero	1.	Guerrero	0.2325581
Hidalgo	5.	Hidalgo	1.162791
Honduras	1.	Honduras	0.2325581
Jalisco	1.	Jalisco	0.2325581
Peru	1.	Peru	0.2325581
Michoacan	4.	Michoacan	0.9302326
Morelos	1.	Morelos	0.2325581
Oaxaca	8.	Oaxaca	1.860465
Puebla	15.	Puebla	3.488372
Republica dominicana	1.	Republica dominicana	0.2325581
San Luis Potosi	3.	San Luis Potosi	0.6976745
Sinaloa	3.	Sinaloa	0.6976745
Tlaxcala	1.	Tlaxcala	0.2325581
Venezuela	2.	Venezuela	0.4651163
Veracruz	11.	Veracruz	2.55814

## DISCUSIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo son de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. La semana 14 de vigilancia epidemiológica en México 2020 la reporta como la principal causa de mortalidad materna, aunado a ello, la asociación con resultados perinatales adversos hace de ésta enfermedad uno de los principales objetivos en el sistema de salud del país. La preeclampsia (PE) debe cumplir 3 criterios para su diagnóstico: embarazo > 20 semanas de gestación, proteinuria (2+ en tira reactiva o > 300 mg / 24 h) e hipertensión arterial 140/90 mmHg. Si bien no se conoce de manera exacta la fisiopatología de la preeclampsia, múltiples estudios han encontrado factores de riesgo y han propuesto múltiples teorías para el desarrollo de la enfermedad, estos estudios han permitido la introducción de marcadores predictivos de riesgo para el desarrollo de preeclampsia de manera individual, en caso de riesgo alto el uso de aspirina de manera profiláctica está justificado. En preeclampsia, existe un desequilibrio en la producción y liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis desde la placenta en situación de isquemia, uno de ellos es el factor de crecimiento placentario (PIGF), los niveles de éste factor angiogénico tiene variaciones de acuerdo a las semanas de gestación, encontrando los niveles más bajos en el embarazo temprano y con aumento progresivo conforme avanza la gestación hasta declinar al término de éste. La circulación de PIGF durante todo el embarazo se debe principalmente a la placenta. En múltiples estudios la fluctuación robusta de las concentraciones de PIGF en suero materno de 10 a 40 semanas de gestación apoyó PIGF como un marcador útil para la placentación patológica, así también se describe en la literatura disponible la disminución de los niveles séricos de PIGF en las mujeres que presentan proteinuria gestacional tan pronto como de 10 a 12 semanas de gestación, también se ha demostrado la influencia de variables maternas como: la raza, el peso, índice de masa corporal, tabaquismo ,etc.; en los niveles medidos del factor de crecimiento placentario, lo que tiene un impacto en la evaluación personalizada del riesgo de preeclampsia. Los resultados de este estudio demuestran que la concentración de PIGF en suero materno a las 11.0-13.6 sdg en embarazos normales y únicos disminuyó con el peso materno, el IMC por arriba de 30kg/m<sup>2</sup>, el antecedente de síndrome de ovario poliquístico, antecedente de familiar de primer grado con DM. Se observa la tendencia de mayor peso menores concentraciones de factor de crecimiento placentario. En los embarazos que desarrollaron hipertensión gestacional o preeclampsia la concentración de PIGF a las 11.0-13.6 sdg fue menor que en las pacientes normotensas. Esto es particularmente importante porque es una enfermedad temprana, más que tardía, que se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal y complicaciones maternas tanto a corto como a largo plazo.

La identificación de mujeres con alto riesgo de PE podría potencialmente mejorar los resultados del embarazo porque la monitorización materna y fetal intensiva en tales pacientes conduciría a un diagnóstico más temprano de los signos clínicos de la enfermedad y la restricción del crecimiento fetal asociada y evitaría el desarrollo de complicaciones graves a través de tales intervenciones como la administración de medicación antihipertensiva y parto prematuro. En este estudio se encontró correlación con el antecedente de síndrome de ovario poliquístico así como antecedente de familiar en primer grado (padres y hermanos) de DM, no se encontró en la literatura disponible relación con estas dos variables, sin embargo valdría la pena que las pacientes que presenten estos antecedentes y que no tengan algún otro factor de riesgo se incluyan en el tamizaje temprano de preeclampsia por la tendencia a tener valores disminuidos de PIGF, también coincide con la literatura internacional respecto a la correlación entre peso materno, IMC, desarrollo de preeclampsia e hipertensión gestacional y las concentraciones de PIGF, sin embargo en nuestro estudio no se encontró relación con el tabaquismo, origen racial y edad materna como se describen en otras bibliografías. El antecedente de diabetes gestacional no resultó significativa sin embargo puede ser por la limitante del tamaño de muestra.

## **CONCLUSIONES**

Las concentraciones de PIGF parecen tener correlación con el peso materno y por lo tanto con el IMC, características que pueden modificarse para disminuir la prevalencia de preeclampsia, otras variables como antecedente familiar de DM y síndrome de ovario poliquístico se correlacionan con niveles más bajo de PIGF por lo que estas características deben incluirse para poder realizar un adecuado tamizaje de preeclampsia en nuestra población.



## ANEXOS

A. Medición de la Presión Arterial de la embarazada (PAM)

B. Cuestionario de Estudio (CE)

**A.-Medición de la Presión Arterial de la embarazada (PAM):** se mide usando un dispositivo automatizado (3BTO-A2, Microlife, Taipei Taiwan), que se calibra a intervalos regulares durante el estudio y en el inicio de la evaluación de cada paciente. El paciente está sentado con sus brazos a la altura del corazón y, o bien una pequeña (<22cm), normal (22-32cm) o grande (33-42cm) manguito para adultos se utilizan en función de mediados de la circunferencia del brazo. Después de descansar durante 10 minutos, se mide la PA en ambos brazos al mismo tiempo y se repite aproximadamente un minuto más tarde. La presión arterial media (MAP) de cada brazo y se calcula una media de los cuatro se utiliza para la evaluación del riesgo.

**B. Cuestionario de Estudio:** incluirá preguntas relacionadas con la siguiente información:

- Edad materna/Fecha de nacimiento, origen racial (caucásico, afroamericano, indio, asiático, mezclado, otros) estado de nacimiento y residencia.
- Consumo de cigarrillos, alcohol y otras sustancias (si/no, cuántos por día en caso afirmativo),
- Método de la concepción (espontánea, fertilización in vitro, uso de drogas de la ovulación, donación de óvulos),
- Historial médico (crónica hipertensión, hipo o hipertiroidismo, diabetes mellitus, síndrome anti-fosfolípido, trombofilia, inmunodeficiencia humana (VIH), otros problemas médicos significativos)
- Medicamentos (antihipertensivos, antidepresivos, antiepilépticos, medicamentos anti-inflamatorios, a la aspirina, beta-miméticos, insulina, antidiabéticos orales, esteroides, medicamentos para la tiroides)
- Antecedentes obstétricos: embarazos anteriores y sus resultados, incluyendo la edad gestacional al momento del parto, peso al nacer, y la presencia de diabetes gestacional, la hipertensión, la preeclampsia
- Historial médico familiar de relevancia (diabetes, hipertensión, antecedente de madre con preeclampsia).

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

fecha:

Nombre: \_\_\_\_\_ ECU \_\_\_\_\_  
 Fecha y lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ estado de residencia: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Fecha última menstruación: \_\_\_\_\_ Edad gestacional por FUM: \_\_\_\_\_  
 Gestas: \_\_\_\_\_ Para \_\_\_\_\_ Aborto \_\_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES	
Antecedentes personales patológicos (hipertensión/ diabetes, etc.)	
Antecedentes heredofamiliares	
Antecedente de madre con preeclampsia	
Preeclampsia previa	
Peso de hijos previos	
Antecedente de hijos con malformaciones	
Edad gestacional de nacimiento de hijos previos	
Tabaquismo, alcohol, otras	
Antecedente de PEG	
Indígena	
Antecedente de preeclampsia	
EMBARAZO ACTUAL	
Método de concepción	
Medicamentos	
Desarrollo de hipertensión o preeclampsia	

MARCADORES BIOFISICOS		
Peso		
Talla		
IMC		
Tensión arterial sistólica	Der.	Izq.
Tensión arterial diastólica	Der.	Izq.
Tensión arterial media		
ULTRASONIDO FECHA		
Longitud cráneo cauda (sdg)		

MARCADORES BIOQUIMICOS	FECHA
PIGF	

## BIBLIOGRAFIA

- 1-.Mauricio La Rosa, Jack Ludmir. Manejo de preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: Nuevos conceptos. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2014; 373-377.
- 2-. Agustín Conde-Agudelo. José C M. Belizh. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. BJOG 2000,107(1), pp. 75-83
- 3-. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiologica. SINAVE/DGE/Salud/Sistema de Notificación Inmediata de MM 2019
- 4-. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Implications and actions. Geneva, 2014
- 5-. Swati Agrawal, Shiri Schinar. Predictive performance of PLGF for the detection of preeclampsia in asymptomatic women: a systematic review and meta-analysis. AHA. 2019; 74: 1124–1135. DOI: org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360
- 6-. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice bulletin: Gestational hypertension and preeclampsia: Number 202, January 2019. ObstetGynecol 2019, 133:e1-25
- 7-.Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin M, et al. Hypertension in pregnancy: Executive summary. Obstet Gynecol. 2013; 3.
- 8-. Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertension in Pregnancy. 2001;
9. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertension. 201
- 10-. SistiG, Colombil, New bloodpressure cutoff for preeclampsia definition: 130/80 mmHg, European Journal of Obstetrics and amp; Gynecology and Reproductive Biology (2019), <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.019>

- 11-. Sibai BM, Caritis S, Hauth J: What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27:239-246
- 12-. Mark A. Brown, Laura A. Magee. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice: 24-31. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
- 13-. Sarka Losonkova. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes asociated with early versus late. Onset disease. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 27 (2013). 884-887
- 14-. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Villas P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Ostet Gynecol* 2013; 41:491-499.
- 15-. Phyllis August, MD, MPH, Baha M Sibai, MD. Preeclampsia: características clínicas y diagnóstico. Febrero 2020
- 16-. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Estimaciones globales y regionales de preeclampsia y eclampsia: una revisión sistemática. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170.
- 17-. Duckitt K, Harrington D. Factores de riesgo de preeclampsia en la reserva prenatal: revisión sistemática de estudios controlados. *BMJ*. 2005; 330 (7491): 565. Epub 2005 2 de marzo.
- 18-. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG Factores de riesgo clínico para la preeclampsia determinados al inicio del embarazo: revisión sistemática y metaanálisis de grandes estudios de cohortes. *BMJ*. 2016; 353: i1753. Epub 2016.
- 19-. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. Epidemiología de la hipertensión inducida por el embarazo. Elsevier, 2014. p.37.
- 20-. Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181-192.

- 21-. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S .Epidemiología y mecanismos de Novo e hipertensión persistente en el posparto. 2015; 132
- 22-. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. Las arterias espirales uterinas en el embarazo humano: hechos y controversias. Placenta. Septiembre de 2006; 27-32.
- 23-. Ratko Matijevic Clinical kcturer, Tracey Johnston Consultant. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. British Journal of Obstetrics and Gynaecology JNUIWY 1999, VOI 106, pp. 78-82
- 24-. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaidis KH: The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18:383-396
- 25-. S. Ananth Karumanchi, Kee-Hak Lim, Phyllis August, Preeclampsia: patogénesis. Septiembre 2019: 3-6.
- 26-. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ .Implantación y la placenta: piezas clave del rompecabezas del desarrollo. 1994; 266-269
- 27-. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, Waugh .La isquemia uterino placentaria produce hipertensión proteínúrica y elevación de sFLT-1. 2007: 71-77
- 28-. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Papel de las citocinas inflamatorias y reguladoras producidas placentariamente en el embarazo y la etiología de la preeclampsia. 2007:71-82
- 29-.Harihana N, Shoemker A, Wagner S, Pathophysiology of hypertension in preeclampsia. Clin Pract 2016; 13:33-7.
- 30-. Silasi M, Cohen B, Karumanchi S, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Clin North Am 2010; 37(2):239-53.
- 31-. Maynard SE, Karumanchi A. Angiogenic factors and preeclampsia. Semin Nephrol 2011; 31(1):33-46

- 32-.Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH: The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:383-396
- 33-. Silasi M, Cohen B, Karumanchi S, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(2):239-53
- 34-. A. Tsiakkas, N. Duvdevani, A. Wright. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 591–598
- 35-. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12(6):642-9
- 36-. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and lateonset pre-eclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40:373–82.
- 37-. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011;39: 641–52.
- 38-. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:731–4
- 39-. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004; 31:807–33
- 40-. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fmslike tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145:4838–45
- 41-. Espinoza J. Recent biomarkers for the identification of patients at risk for preeclampsia: the role of uteroplacental ischemia. *Expert Opin Med Diagn* 2012; 6:121–30

- 42-. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, Buhl KB, Moller Frederiksen B, Andersen H, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 207:536–45
- 43-. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16:134–43
- 44-. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and lateonset pre-eclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40:373–82
- 45-. Jose´ Villar, MD,a, Guillermo Carroli. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 194, 921–31
- 46-. Yang J, Pearl M, DeLorenze GN, et al. Diferencias étnico-raciales en los niveles séricos maternos a medio trimestre de factores angiogénicos y antiangiogénicos. *Soy J. Obstet Gynecol.* 2016; 215 (3): 359.e1-359.e3599. doi: 10.1016 / j.ajog.2016.04.002.