



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DEL COMPORTAMIENTO DE LOS FACTORES
ANGIOGÉNICOS (PLGF Y SFLT1) EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
PREECLAMPSIA”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTA

DRA. GRISELDA YADIRA MARTÍNEZ ARAGÓN

DR. MARIO RODRÍGUEZ BOSCH

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA**

DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA

ASESOR DE TESIS

DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**"ANÁLISIS COMPARATIVO DEL COMPORTAMIENTO DE LOS FACTORES
ANGIOGÉNICOS (PLGF Y SFLT1) EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
PREECLAMPSIA"**



DRA. VIRIDIANA CORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Dedicatoria

A mis papás: **Teresa y Felipe** por darle vida a la persona que soy en este momento, por sus valores, gracias por dejarme soñar y por hacer hasta lo imposible para permitirme cumplir cada uno de ellos, por siempre mostrarme el camino correcto, gracias por darme soporte a la distancia, por siempre orar por mí y por aconsejarme con su amor incondicional, todo logro es por ustedes.

A mi hermano: **Marcelo** por compartir nuestro inicio, y nuestras metas, por acompañarme en el camino recorrido, y saber todo lo que nos ha costado; porque sólo tú y yo sabemos lo mucho que nos ha costado. Gracias por la complicidad, por confiar en mí, y por ser el mejor hermano del planeta.

A mi compañero de vida: **Rodrigo** por tu amor infinito e incondicional, por cuidar de mí, por tu calidez y nobleza eterna. Gracias por inspirarme día con día, por sostener mi mano en todo en las buenas, y en las no tan buenas. Gracias por ser mi equipo siempre y mi fan número uno. Sin ti nada de esto sería posible, gracias por entrar en mi vida, tu apoyo constante y tu fe me motivan a esforzarme y dar siempre lo mejor de mí. Todo mi amor y agradecimiento siempre para ti.

A mi mejor amigo: **Carlos Fernando** por ser motivación para mí, por ser tan perseverante, por tu disciplina que se refleja en todos tus proyectos, gracias por impulsarme al alto rendimiento. Eres un ejemplo para mí. Gracias por compartir camino conmigo, por acompañarme a crecer, y permitirme verte crecer de cerca, y sobre todo gracias por ser mi hermano.

A mi amiga y hermana; **Nicté**, por todo el apoyo en este proyecto, por asumirlo como tuyo, y dar todo de ti como siempre, gracias por tu disciplina, lealtad y confianza; y por ser una amiga en este camino.

A mi asesor metodológico y asesor de tesis; **Dr. Mario Guzmán y Dr. Víctor Ramírez** por ser tan apasionados y amar lo que hacen en tal medida que este proyecto se disfrutó en todo momento. Gracias por ser ejemplo de vida, y motivarme a alcanzar todos mis sueños.

A mis hermanos de residencia; **Omar y Javier**, gracias por compartir las risas del R1 hasta el R4, por la complicidad, y la comunicación constante, por no dejarnos sentir solos en ningún momento. Gracias por la lealtad.

Índice

Resumen en español.....	3
Resumen en inglés.....	4
Antecedentes.....	5
Material y Métodos	10
Resultados.....	12
Discusión.....	13
Conclusiones.....	15
Referencias.....	15
Anexos	
Anexo 1.....	19
Anexo 2.....	19
Anexo 3.....	20
Anexo 4.....	20
Anexo 5.....	21
Anexo 6.....	21

Título: "Análisis comparativo del comportamiento de los factores angiogénicos (PLGF y sFlt1) en pacientes con diagnóstico de preeclampsia"

Resumen

Antecedentes: la preeclampsia es una condición médica grave que afecta a mujeres embarazadas y se caracteriza por hipertensión y proteinuria. En su fisiopatogenia está la disfunción placentaria y en ella están involucrados diversos factores angiogénicos y antiangiogénicos; entre los más importantes están el factor de crecimiento placentario (PLGF) y la tirosin quinasa 1 en su forma soluble (sFlt1), su desequilibrio, puede indicarnos el desencadenamiento de mecanismos que, en cascada, darán origen al daño en órganos y sistemas que llevarán a la hipertensión y la proteinuria. Las alteraciones de estos marcadores pueden ser utilizados para predecir y diagnosticar el inicio de la etapa clínica de la preeclampsia.

Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo de septiembre 2022 a junio 2023, Se analizaron 39 casos de preeclampsia y 31 controles sanos. Se recopilaron datos clínicos y se midieron los niveles séricos maternos de sFlt-1 y PLGF, se compararon los resultados individuales y el índice de sFlt1/PLGF entre los grupos. El análisis estadístico incluyó pruebas para comparar diferentes parámetros de precisión diagnóstica.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en general. El promedio de PLGF en el grupo de preeclampsia fue de 315.1 pg/ml, mientras que en el grupo control fue de 341.0 pg/ml. Los valores de sFlt1 fueron significativamente más altos en el grupo de preeclampsia (15,909.0 pg/ml) en comparación con el grupo control (1500.3 pg/ml). El índice sFlt1/PLGF también fue significativamente más alto en el grupo de preeclampsia. El área bajo la curva para sFlt1, PLGF e índice sFlt1/PLGF fue de 0.916, 0.110 y 0.952, respectivamente. Usando un punto de corte de índice sFlt1/PLGF > 85, se obtuvo una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de preeclampsia. En el subgrupo de gestación menor a 34 semanas, el índice sFlt1/PLGF fue significativamente más alto en el grupo de preeclampsia en comparación con el grupo control. En el subgrupo de gestación igual o mayor a 34 semanas, la sensibilidad fue del 66% y la especificidad se mantuvo en 100%.

Conclusión: Nuestro estudio demuestra que los factores angiogénicos, como el PLGF y el sFlt1, muestran diferencias significativas entre los casos de preeclampsia y los controles. Estos resultados indican que los factores angiogénicos son herramientas útiles que deben ser consideradas en el diagnóstico y la toma de decisiones relacionadas con la preeclampsia.

Abstract

Background: preeclampsia is a serious medical condition that affects pregnant women and is characterized by hypertension and proteinuria. Its pathophysiology involves placental dysfunction, with various angiogenic and anti-angiogenic factors being involved. Among the most important ones are placental growth factor (PLGF) and soluble tyrosine kinase 1 (sFlt1). An imbalance between these factors can indicate the triggering of cascading mechanisms that will lead to organ and system damage, resulting in hypertension and proteinuria. Alterations in these markers can be used to predict and diagnose the onset of the clinical stage of preeclampsia.

Methods: a prospective study was conducted from September 2022 to June 2023. Thirty-nine cases of preeclampsia and 31 healthy controls were analyzed. Clinical data were collected, and maternal serum levels of sFlt-1 and PLGF were measured. Individual results and the sFlt1/PLGF index were compared between the groups. Statistical analysis included tests to compare different parameters of diagnostic accuracy.

Results: no significant differences were found between the groups overall. The average PLGF level in the preeclampsia group was 315.1 pg/ml, while in the control group it was 341.0 pg/ml. sFlt1 values were significantly higher in the preeclampsia group (15,909.0 pg/ml) compared to the control group (1500.3 pg/ml). The sFlt1/PLGF index was also significantly higher in the preeclampsia group. The area under the curve for sFlt1, PLGF, and sFlt1/PLGF index was 0.916, 0.110, and 0.952, respectively. Using a cutoff point of sFlt1/PLGF index > 85, a sensitivity of 76% and specificity of 100% were obtained for the diagnosis of preeclampsia. In the subgroup with gestation less than 34 weeks, the sFlt1/PLGF index was significantly higher in the preeclampsia group compared to the control group. In the subgroup with gestation equal to or greater than 34 weeks, the sensitivity was 66% and the specificity remained at 100%.

Conclusion: our study demonstrates that angiogenic factors, such as PLGF and sFlt1, show significant differences between cases of preeclampsia and controls. These results indicate that angiogenic factors are useful tools that should be considered in the diagnosis and decision-making related to preeclampsia.

Título: "Análisis comparativo del comportamiento de los factores angiogénicos (PIGF y sFLT1) en pacientes con diagnóstico de preeclampsia"

Antecedentes

La preeclampsia es una condición médica que se define como la aparición de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de gestación o 6 semanas después del parto ¹. Para su diagnóstico, se requiere la presencia de dos mediciones de presión arterial iguales o superiores a 140/90 mm Hg, separadas por un intervalo de 4 horas, acompañadas de una excreción de proteínas igual o mayor a 300 mg en un periodo de 24 horas o una relación proteína/creatinina igual o mayor a 0.3 mg/dL, o una lectura en la tira reactiva de 2+². Esta condición afecta aproximadamente al 2-3% de las mujeres embarazadas a nivel mundial y se caracteriza por ser un trastorno multisistémico que se manifiesta mediante la presencia de hipertensión y disfunción de varios órganos ^{3,4}.

La hipertensión durante el embarazo presenta un impacto significativo en la salud materna y fetal a nivel mundial, con un estimado de al menos 27,800 muertes maternas ⁵. La preeclampsia afecta aproximadamente del 2 al 5% de los embarazos a nivel global, lo que se traduce en 76,000 muertes maternas y más de 500,000 muertes fetales cada año⁶. Es importante destacar que, en países de ingresos bajos y medianos, las tasas de prevalencia son aún más elevadas, llegando hasta un 12% de los embarazos afectados en estos contextos⁷. Un metaanálisis realizado en países de América Latina y el Caribe reveló una prevalencia estimada de preeclampsia del 6.6% (IC del 95%: 4.9%, 8.6%)⁸.

En México, durante el año 2022, se registraron 644 muertes maternas, con una razón de mortalidad materna general de 30.4, de las cuales las enfermedades hipertensivas representaron la segunda causa de mortalidad, con un porcentaje del 17.2%. La tasa de mortalidad materna por enfermedades hipertensivas fue de 5.2 defunciones por cada 100 mil nacimientos. Estas enfermedades también encabezan la lista como la principal causa de ingreso de mujeres embarazadas a unidades de terapia intensiva. Los estados de Veracruz, Jalisco, Puebla, Chiapas y Estado de México en conjunto concentran el 40.4% de los casos de muertes maternas relacionadas con enfermedades hipertensivas⁹. Hasta la semana epidemiológica número 23 del año en curso (segunda semana de junio de 2023), se ha calculado una razón de mortalidad materna de 24.0 defunciones por cada 100 mil nacimientos estimados. Entre las causas de muerte materna, los trastornos hipertensivos han sido responsables del 13% de defunciones, siendo superados

únicamente por la hemorragia obstétrica, con un 22.9%¹⁰.

De acuerdo con la nueva clasificación de la Sociedad Internacional para el estudio de la Hipertensión en el embarazo publicada en el 2022, la hipertensión crónica se define como el diagnóstico previo a la semana 20 de gestación, pudiendo ser esencial, secundaria, por bata blanca o enmascarada. Por otro lado, la hipertensión diagnosticada después de la semana 20 de gestación, sin proteinuria u otros hallazgos indicativos de preeclampsia, se clasifica como hipertensión gestacional. En cuanto al término "preeclampsia grave", se recomienda evitar su uso en la práctica clínica, ya que todas las mujeres con preeclampsia tienen el riesgo de desarrollar características graves. En cambio, la ISSHP clasifica la preeclampsia como "de novo", lo cual implica hipertensión detectada después de las 20 semanas de gestación junto con la presencia de proteinuria o disfunción orgánica materna (neurológica, pulmonar, hematológica, renal o hepática), así como disfunción uteroplacentaria (desprendimiento de placenta normoinserta, desequilibrio en la relación sFLT1/PIG, restricción del crecimiento intrauterino, análisis anormal del flujo de la arteria umbilical Doppler o muerte fetal intrauterina). En el caso de mujeres con hipertensión crónica que presentan preeclampsia agregada, se debe tener en cuenta la aparición de proteinuria reciente, disfunción en órganos maternos adicionales o pruebas que indiquen un deterioro en la función uteroplacentaria, según se mencionó previamente¹¹.

Se cree que el origen de la enfermedad está asociado con un deterioro en el desarrollo placentario temprano, principalmente debido a una invasión defectuosa del trofoblasto y una remodelación insuficiente de las arteriolas espirales. Durante la implantación de un embarazo normal, el citotrofoblasto extra vellosos de la placenta invade las arterias de la decidua materna, lo que conduce a una remodelación de las arterias espirales en el miometrio uterino. Esto resulta en un suministro sanguíneo de alto flujo y baja resistencia al compartimento materno, lo cual es crucial para una adecuada perfusión de la placenta y el mantenimiento del embarazo¹².

Durante el proceso de invasión vascular, los citotrofoblastos experimentan una diferenciación fenotípica de un estado epitelial a un estado endotelial, conocido como pseudovasculogénesis o mimetismo vascular. La insuficiente invasión de citotrofoblasto, que resulta en una implantación placentaria deficiente, constituye el evento patogénico inicial asociado con la preeclampsia. Esta alteración en la placentación temprana del embarazo conduce a una hipoxia persistente en la placenta, así como a una lesión ocasionada por la isquemia-reperfusión y al estrés oxidativo placentario. Además, las arterias espirales estrechas son susceptibles a la aterosclerosis, caracterizada

por la acumulación de macrófagos cargados de lípidos en la luz arterial, necrosis fibrinoide en la pared arterial y un infiltrado perivascular mononuclear, lo cual resulta en un mayor deterioro en el flujo sanguíneo placentario. Durante el embarazo normal, la homeostasis vascular se mantiene mediante los niveles fisiológicos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) que señalan en la vasculatura al unirse a su receptor tirosina quinasa 1 similar a fms (FLT1) y otros receptores de señalización^{13,14}.

Tanto estudios experimentales como epidemiológicos respaldan la hipótesis de que un desequilibrio en los factores angiogénicos circulantes desempeña un papel patológico en la etiología del síndrome materno. Se ha observado que niveles elevados del factor antiangiogénico sFLT1, producido en la placenta y liberado al torrente sanguíneo materno, inducen disfunción endotelial en la madre, lo cual se traduce clínicamente en la aparición de los signos y síntomas característicos de la preeclampsia. El sFLT1 es una variante de empalme soluble del receptor VEGFR, que normalmente se encuentra unido a la membrana celular. Sin embargo, en esta forma soluble, el sFLT1 actúa como un "cebo" para las proteínas proangiogénicas VEGF y el factor de crecimiento placentario (PIGF), antagonizando así la señalización angiogénica mediada por estos ligandos a través de los receptores de la superficie celular¹⁵.

En el contexto de la preeclampsia, se observa una secreción excesiva de FLT1 soluble (sFLT1) por parte de la placenta. Este sFLT1 se une tanto a las formas locales como circulantes del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), lo que ocasiona una inhibición de la señalización de VEGF y PIGF en la vasculatura. Como consecuencia de esta inhibición, se produce disfunción en las células endoteliales, caracterizada por una reducción en la producción de prostaciclina y óxido nítrico, así como una liberación aumentada de proteínas procoagulantes¹⁶.

Inicialmente, no se comprendía completamente cómo el sFLT1 placentario accedía a la circulación sistémica, dado que se encuentra fuertemente unido a la matriz placentaria¹⁵. Sin embargo, se ha identificado que los nódulos sincitiales que se desprenden y se liberan en la circulación materna constituyen una fuente importante de sFLT1 circulante en la preeclampsia. Estos nódulos sincitiales contribuyen significativamente a la disfunción endotelial materna asociada con la enfermedad¹⁷.

La endoglina soluble (sENG), una proteína antiangiogénica que actúa como inhibidor endógeno del factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), ha sido ampliamente investigada en el

contexto de la preeclampsia. Los niveles de sENG se encuentran elevados en el suero de mujeres con preeclampsia aproximadamente dos meses antes de que aparezcan los signos clínicos de la enfermedad, y existe una correlación entre los niveles de sENG y la gravedad de la preeclampsia, los cuales disminuyen después del parto. En estudios realizados en ratas preñadas, se ha observado que la sENG potencia los efectos vasculares del sFLT1, lo que resulta en una preeclampsia grave que incluye trombocitopenia y restricción del crecimiento fetal. Además, cuando se combina con el sFLT1, la sENG parece inducir un edema cerebral similar a la leucoencefalopatía posterior reversible observada en pacientes con eclampsia. Sin embargo, hasta la fecha, los factores angiogénicos utilizados en la toma de decisiones clínicas se limitan a la medición del PIGF y el sFLT1^{18, 19}. Fue en el año 2004 cuando Levine y sus colaboradores informaron por primera vez sobre los niveles elevados de sFLT1 y las concentraciones reducidas de PIGF en mujeres embarazadas con preeclampsia²⁰.

La implementación de pruebas automatizadas para la evaluación de sFlt-1 y PIGF ha permitido un acceso generalizado a la medición de estos marcadores en la práctica clínica, ayudando a la toma de decisiones en cuanto a la predicción, diagnóstico, seguimiento y toma de decisiones de preeclampsia.

Material y métodos

Diseño de estudio y participantes

Se llevó a cabo un estudio prospectivo en el Instituto Nacional de Perinatología desde septiembre de 2022 hasta junio de 2023. Se reclutó de manera consecutiva a un total de treinta y nueve mujeres con embarazos únicos en el tercer trimestre que fueron diagnosticadas con preeclampsia. Estas mujeres presentaban datos clínicos o bioquímicos que eran consistentes con el diagnóstico de preeclampsia según los criterios establecidos por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG). Se excluyeron a las pacientes con embarazos gemelares y a aquellas que se encontraban en el segundo trimestre de gestación. Para la comparación, se seleccionaron treinta y uno pacientes sanas emparejadas por edad gestacional con las pacientes diagnosticadas con preeclampsia, las cuales conformaron el grupo control.

Datos clínicos

Se registraron diversas variables durante el estudio, las cuales incluyeron la edad materna, la edad gestacional, la paridad, el peso, la talla, el IMC, el número de fetos, la edad gestacional en el momento del diagnóstico, el tratamiento antihipertensivo, la edad en la que se resolvió el

embarazo, el índice de Apgar al nacimiento y el peso al nacer. En relación con los criterios de diagnóstico de preeclampsia, se tomaron en cuenta el recuento de plaquetas, los niveles de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, creatinina, así como el índice proteína/creatinina urinaria en una muestra al azar, además de las proteínas y la depuración de creatinina en orina durante un período de 24 horas.

Recopilación de muestras y análisis bioquímico

Se tomaron muestras de sangre venosa para determinar niveles séricos de sFLT1 y PLGF, al momento de su toma rutinaria de exámenes de laboratorio, la muestra se colocó en tubo libre de anticoagulante (tapón amarillo), se traslado al laboratorio de Medicina Traslacional para centrifugar por 10 minutos a 3000 revoluciones por minuto, el suero sobrenadante se transfiere a tubos Ependorf, para su medición. Las mediciones de los factores angiogénicos se realizaron en equipo automatizado Kripton Thermo Fisher, y los resultados obtenidos se agregan al expediente electrónico de el mismo día de su medición.

Análisis Estadístico

Para la descripción de la población se utilizó estadística no inferencial de acuerdo con el tipo y características de cada variable. Se efectuaron pruebas de normalidad de los datos mediante los test de *Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Willk*, para decidir el tipo de estadística a aplicar. Para la búsqueda de diferencia entre los casos y controles, de encontrar que los datos son paramétricos se utilizará T-students para variables independientes, en caso de una distribución no paramétrica se utilizará U. Mann-Whitney.

Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, se obtuvieron áreas bajo la curva (ROC) y razones de verosimilitud. Como parte del análisis descriptivo se obtuvieron los histogramas de distribución y gráficas de caja para cada variable analizada.

Resultados

Se seleccionaron para el análisis 39 casos de Preeclampsia y 31 controles sanos. La Tabla 1 presenta las características de las pacientes en los grupos de casos y el grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la edad (29.49 años en el grupo de casos y 29.26 años en el grupo control, $p < 0.893$), peso (70.26 kg en el grupo de casos y 72.75 kg en el grupo control, $p < 0.301$), talla (1.56 m en el grupo de casos y 1.59 m en el grupo control, $p < 0.056$), índice de masa corporal (IMC) (29.2 en el grupo de casos y 29.16 en el grupo control, $p < 0.96$), número de gestaciones (2.46 en el grupo de casos y 2.55 en el grupo control, $p < 0.796$), y semanas de gestación en el momento de la inclusión en el estudio (32.162 semanas en el grupo de casos y 20.219 semanas en el grupo control, $p < 0.60$). Lo que demuestra similitud entre los grupos de estudio. Es importante destacar que solo se incluyeron embarazos únicos en el análisis del número de fetos.

El valor promedio de PLGF en el grupo con diagnóstico de preeclampsia fue de 315.1 pg/ml, con un límite inferior y superior (IC 95% 44.6-674.9) para el grupo control de fue de 341.0 pg/ml, con un límite inferior y superior (IC 95%, 232.8-449.1). Al encontrar que la distribución fue no paramétrica se uso U de Mann Whitney encontrando diferencias significativas entre los dos grupos ($p 0.00$).

Los valores de sFlt1 en el grupo de casos fue de 15,909.0 pg/ml (IC 95% 9286-22531), y para los controles el valor fue de 1500.3 pg/ml (IC 95% 1173.4-1827.3) ($p 0.00$). En el caso del índice sFlt1/PLGF el valor obtenido en los casos de preeclampsia fue de 871.6 con límites inferior y superior (IC 95% 398.4-1244.8) para el caso de los controles el índice fue de 10.0 (IC 95% 4.40-15.59) la diferencia entre los grupos, (U-Mann Whitney) con una $p 0.000$ (Tabla 2.)

El área bajo la curva para sFlt1, PLGF e Índice sFlt1/PLGF fue de .916, .110 y .952, respectivamente (Fig 1). Considerando un punto de corte en el índice sFlt1/PLGF > 85 , se encontró una sensibilidad de 76% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de preeclampsia; el LR+ fue de 99 y el LR- fue de 0.23.

En un análisis por subgrupos, el segmento < 34 semanas de gestación, Los valores del índice sFlt1/PLGF fue de 993.2 ng/ml con un límite Inferior y superior (IC 95% 212-1773) y en el grupo control una media de 5.83 pg/ml (IC 95% 3.64-8.03). La diferencia entre grupos fue significativa ($p 0.00$) En el caso de sF It1 el grupo de preeclampsia fue de 13,702 pg/ml (IC95% 7921-19483); y

en el caso de los controles de 1314ng/ml (IC95% 1046-1582). Las diferencias de medias (U de Mann Whitney) se mantiene con una p significativa de 0.00. El área bajo la curva para sFlt1, PLGF, y sFlt1/PLGF fue de .94, .05 y .99, respectivamente (Fig 2), la sensibilidad aumento a 81% y la especificidad se mantuvo en 100%. El LR+ 99 y el LR- 0.18 (Fig 3).

En el subgrupo de \geq de 34 semanas, la sensibilidad bajo a 66% y la especificidad se mantiene en 100%. El LR+99 y el LR- 0.33 (Tabla 3).

Discusión

En las últimas décadas se ha registrado un descenso importante en la mortalidad materna dependiente de preeclampsia²¹. Los principales avances han sido la incorporación de medidas sanitarias y cuidados prenatales en la década de los 70, los antihipertensivos en los 80, el sulfato de magnesio en los 90, y la incorporación de la aspirina en la primera década del presente siglo²².

A pesar de esto en América latina 1 de cada 5 muertes es debido a preeclampsia, y en nuestro país junto a las hemorragias, continúan siendo las dos primeras causas de muerte materna^{8,10}.

Los marcadores angiogénicos, participan de forma importante en el fenómeno fisiopatológico de la PE. De manera ideal, su medición (PLGF) en suero materno durante el primer trimestre del embarazo, junto a factores maternos, presión arterial media y arterias uterinas, (tamizaje secuencial del primer trimestre) permite detectar con una tasa de detección del 97% y un 10% de falsos positivos, las mujeres que presentarán preeclampsia²³. La razón fundamental para este tamizaje es la posibilidad de la prevención. El estudio ASPRE reporta una reducción en el riesgo de presentar preeclampsia de 89% en embarazos menores 32 semanas; 82% en menores de 34 semanas y de 62% en embarazos menores de 37 semanas, con la administración de 150mg/ día, entre la semana 12 a la 36²⁴.

Nuestro estudio exploró el comportamiento de los marcadores angiogénicos (sFlt1 y PLGF) y el índice formado por ellos. 70 pacientes entre 28 semanas y el término, fueron incluidos; 39 de ellos con diagnóstico de preeclampsia y 31 controles, el comportamiento de manera individual de los marcadores mostró una diferencia significativa entre las pacientes con PE vs los controles. El PLGF (315.1 pg/ml en PE y 341.0 pg/ml en controles) factor angiogénico responsable del proceso de remodelación arterial y de la angiogénesis, principalmente, fue menor en PE; por el contrario, el factor antiangiogénico sFlt1, que es liberado ante procesos de disfunción placentaria,

fue mayor en pacientes con PE (15,909.0 pg/ml vs 1500.3 pg/ml) en relación a los controles. El índice sFlt1/PLGF fue mayor en los casos con PE (871.6) comparado con los controles (10.0) en los tres casos (PLGF, sFlt1 y Sflt1/PLGF) las diferencias fueron significativas, con P 0.00 (U-Mann Whitney). El comportamiento de los factores angiogénicos muestra un desbalance de estos factores, con predominio del componente antiangiogénico, que favorece la lesión del endotelio sistémico materno, que es descrito como el precursor fundamental de la disfunción endotelial en los órganos blanco afectados en la preeclampsia (riñón, hígado y cerebro) que conllevan a la proteinuria e hipertensión y a las alteraciones bioquímicas y clínicas que caracterizan a la preeclampsia. Al conocer el proceso fisiopatológico que coloca el desbalance angiogénico previo a la aparición de los síntomas, nos permite entender la importancia de los FA en la predicción de la enfermedad y en el diagnóstico, previo a la aparición de las complicaciones y resultados perinatales adversos.

El Dr. Herraiz y cols, describieron un punto de corte del índice sFlt1/PLGF de 85, para el diagnóstico de PE, reportó una sensibilidad del 89% y una especificidad del 97% en embarazos menores de 34 semanas; en nuestro estudio, la sensibilidad y la especificidad en embarazos menores de 34 semanas fueron de 81% y 100% respectivamente²⁵.

En el grupo de embarazos mayores de 34 semanas Herraiz y cols, reportaron una sensibilidad de 74% y especificidad de 89%²⁵. En nuestro estudio, dentro del mismo grupo de edad gestacional, se observó una sensibilidad del 66% y una especificidad del 100%. Nuestros resultados respaldan la evidencia de que la sensibilidad del índice es más alta cuando se utiliza antes de las 34 semanas de gestación para el diagnóstico de preeclampsia temprana en comparación con la preeclampsia de presentación tardía. Además, tanto en los casos de preeclampsia temprana como de presentación tardía, la especificidad es mayor que la sensibilidad. Así mismo, el área bajo la curva tuvo un rendimiento mejor para el índice sFlt1/PLGF con 0.95 que para sFlt1 que fue de 0.91. En el análisis por grupos de edad gestacional en los menores a 34 semanas de gestación el índice tuvo un área bajo la curva de 0.99 y 0.94 para el sFlt1 solo. Estos hallazgos sugieren que el índice sFlt1/PLGF puede ser una herramienta más precisa en el diagnóstico de la preeclampsia, especialmente en los embarazos menores de 34 semanas de gestación.

Es persistente en el área de la medicina materno fetal la incógnita de si el uso de los factores angiogénicos puede impactar en la reducción de las tasas de mortalidad y morbilidad dependientes de preeclampsia. Al igual que en nuestro estudio, otras investigaciones han

demostrado la eficacia de los factores angiogénicos en el diagnóstico de preeclampsia en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Los valores obtenidos en la sensibilidad, especificidad y likelihood en nuestra investigación, demuestran que la incorporación de esta herramienta funciona de manera eficaz en el diagnóstico, actuando como un auxiliar que pueden acortar el tiempo de diagnóstico y permitir un plan de acción temprano que limite las complicaciones y secuelas de la enfermedad²⁶.

Conclusión

Los factores angiogénicos son parte esencial de la cascada de eventos que desencadenan la preeclampsia, nuestro estudio demuestra que de manera individual PLGF y sFlt1, muestran diferencias significativas entre el grupo de preeclampsia y controles, así como también el índice que integra las dos mediciones. El punto de corte de 85 del índice sFlt1/PLGF nos muestra una sensibilidad del 80% una especificidad del 100% y un área bajo la curva de 0.99. Los factores angiogénicos son una herramienta útil que debe ser incorporada en el diagnóstico y toma de decisiones en la preeclampsia.

Referencias

1. 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). *Hypertens Pregnancy*. 2001.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jul;13:291-310.
3. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:476.e1-5.
4. Thornton C, Tooher J, Ogle R, von Dadelszen P, Makris A, Hennessy A. Benchmarking the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2016;6:279-84.

5. Wang W, Xie X, Yuan T, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21:364.
6. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145:1–33.
7. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1–7.
8. Blanco E, Marin M, Nuñez L, et al. Adverse pregnancy and perinatal outcomes in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2022 May 2;46:e21.
9. Informe semanal de vigilancia epidemiológica. Semana 52. Secretaria de prevención y promoción de la salud; Dirección General de Epidemiología, 2022.
10. Informe semanal de vigilancia epidemiológica. Semana 23. Secretaria de prevención y promoción de la salud; Dirección General de Epidemiología, 2023
11. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:148-169
12. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975; 123:164–174.
13. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112
14. Sela, S. et al. A novel human- specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell- type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ. Res*. 102, 1566–1574 (2008).
15. Karumanchi, S. A. Angiogenic factors in preeclampsia: from diagnosis to therapy.

Hypertension 67, 1072–1079 (2016).

16. Tannetta, D. S., Dragovic, R. A., Gardiner, C., Redman, C. W. & Sargent, I. L. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PLOS ONE* 8, e56754 (2013).
17. Rajakumar, A. et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension* 59, 256–264 (2012).
18. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E; EBM CONNECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012;119:778–787.
19. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12:642–649.
20. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350(7):672–683.
21. Lawrence ER, Klein TJ, Beyuo TK. Maternal Mortality in Low and Middle-Income Countries. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022 Dec;49(4):713–733.
22. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130–7.
23. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):743–750
24. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613–622

25. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gomez-Montes E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(5):631-8.
26. Cerdeira AS, Agrawal S, Staff AC, Redman CW, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? *BJOG.* 2018 Oct;125(11):1389-1395.

Anexos

Tabla 1. Caracterización de la población de estudio.			
Grupo de casos: 39 pacientes, Grupo de controles: 31 pacientes			
Variable	Grupos	Media	Significancia
Edad	Caso	29.49 ± 7.23	.893
	Control	29.26 ± 6.78	.892
Peso	Caso	70.267 ± 12.73	.292
	Control	73.758 ± 14.77	.301
Talla	Caso	1.562 ± 0.56	.052
	Control	1.591 ± 0.63	.056
IMC	Caso	29.214 ± 4.93	.967
	Control	29.161 ± 5.55	.967
Gestaciones	Caso	2.46 ± 1.33	.794
	Control	2.55 ± 1.43	.796
Número de fetos	Caso	1.0	
	Control	1.0	
Semanas de gestación	Caso	32.16 ± 4.54	.064
	Control	30.21 ± 2.82	.060

Tabla 2. Valores comparados de factores angiogénicos.			
Factor angiogénico	Grupo	Media	Significancia
PLGF	Casos	315.1 pg/ml (IC 95% 44.6-674.9)	p 0.00
	Controles	341.0 pg/ml (IC 95%, 232.8-449.1).	p 0.00
sFLT 1	Casos	15 909 pg/ml (IC 95% 9286-22531),	P 0.00
	Controles	1500.3 pg/ml (IC 95% 1173.4-1827.3)	P 0.00
Índice sFLT1/PLGF	Casos	871.6 (IC 95% 398.4-1244.8)	p 0.00
	Controles	10.0 (IC 95% 4.40-15.59)	p 0.00

Tabla 3. Rendimiento de las pruebas de predicción.			
	Población general	<34 SDG	>34 SDG
Sensibilidad	76%	81%	66%
Especificidad	100%	100%	100%
Área bajo la curva	*0.91,0.11, 0.95	0.94, .05, .99	0.83, 0.56, 0.76
LR positivo	99	99	99
LR negativo	0.23	0.18	0.33

Los valores se obtuvieron con un punto de corte > de 85 en el índice sFLT1/ PLGF.

*El área bajo la curva corresponde con sFLT1, PLGF e índice SFLT1/PLGF

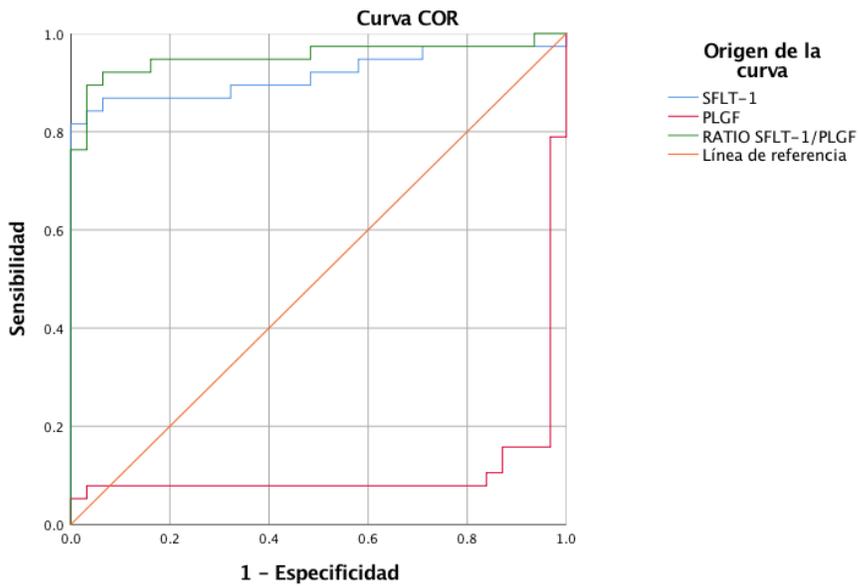


Figura 1. Curvas receiver operating characteristic (ROC) para los modelos de predicción de preeclampsia. El área bajo la curva para sFlt1, PLGF e índice sFlt1/PLGF fue de .916, .110 y .952, respectivamente.

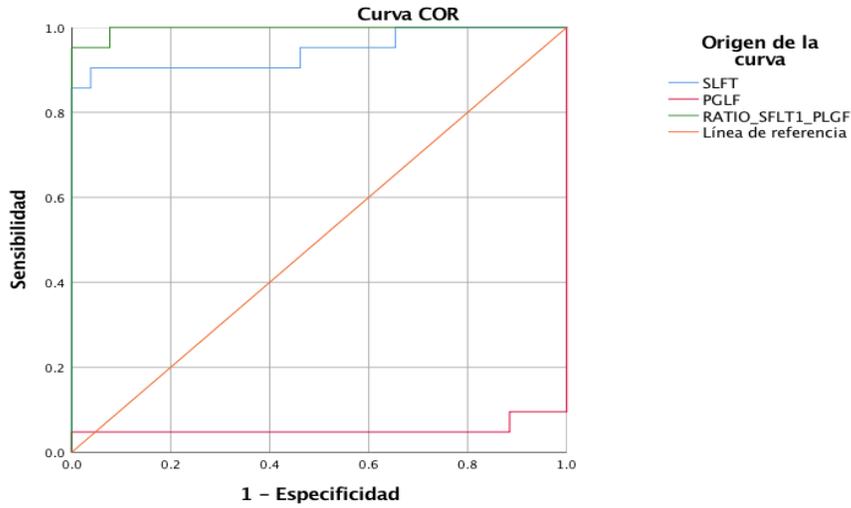


Figura 2 Curvas receiver operating characteristic (ROC) para los modelos de predicción de preeclampsia. El área bajo la curva para sFlt1, PLGF, y sFlt1/PLGF fue de .94, .05 y .99, respectivamente

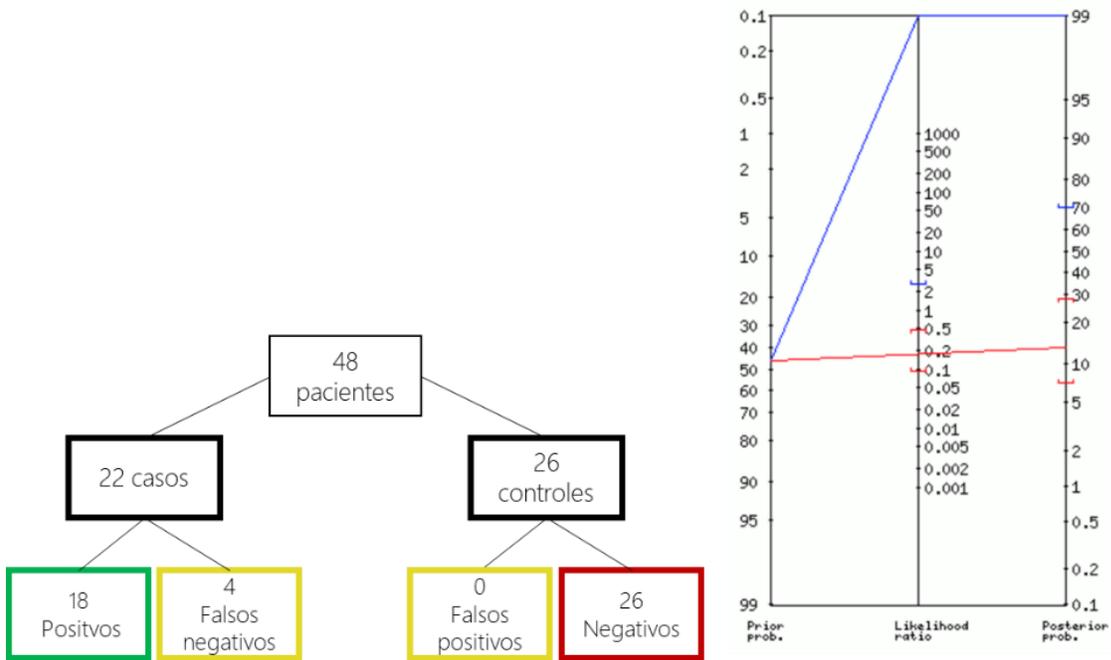


Figura 3. Obtención de LR, en embarazos <34 semanas de gestación.