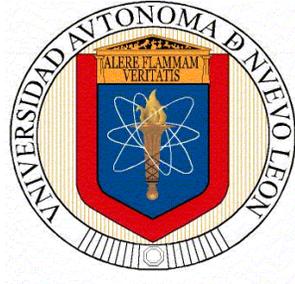


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS

**DETERMINACIÓN SÉRICA DE PIGF, s-Eng, sFlt-1 Y
ULTRASONIDO DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA EN EL
SEGUNDO TRIMESTRE PARA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA.**

PRESENTADA POR:

JESÚS JAVIER RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

Para obtener el grado de:

DOCTORADO EN MEDICINA

FEBRERO 2022

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**DETERMINACIÓN SÉRICA DE PIGF, s-Eng, sFlt-1 Y ULTRASONIDO DOPPLER
DE LA ARTERIA UTERINA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE PARA PREDICCIÓN
DE PREECLAMPSIA.**

Por

JESÚS JAVIER RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

FEBRERO, 2022

**“DETERMINACIÓN SÉRICA DE PIGF,s-Eng, sFlt-1 Y ULTRASONIDO
DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE
PARA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA.”**

Aprobación de la tesis:

Dra. med. Laura Elia Martínez Garza

Director de la tesis

Dr. med. Abel Guzmán López

Miembro

Dr. med. Valdemar Abrego Moya

Miembro

Dr. med. Alma Rosa Marroquín Escamilla

Miembro

Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas

Miembro

Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ

Subdirector de Estudios de Posgrado

**“DETERMINACIÓN SÉRICA DE PIGF,s-Eng, sFlt-1 Y ULTRASONIDO
DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE PARA
PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA.”**

Por:

Jesús Javier Rodríguez Fernández

Este trabajo se realizó en el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (U.A.N.L.), bajo la dirección de la Dra. med. Laura Elia Martínez Garza.

Firma:

Dra. med. Laura Elia Martínez Garza
Director de la tesis

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y haberme permitido llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi esposa Olivia, por ser el pilar más importante de mi familia y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional sin importar las adversidades. A mis hijos Fernando, Ana Sofía y Abigail, que son mi motor y mi inspiración para mejorar cada día. A mis padres Jesús e Isabel quienes me apoyan en todos mis planes, y a mis hermanas Deyanira, Karina e Ileana por estar siempre dispuestas a escucharme y ayudarme en cualquier momento.

Agradecimiento:

Me van a faltar páginas para agradecer a las personas que se han involucrado en la realización de este trabajo, sin embargo, merece reconocimiento especial mi directora de Tesis, Dra. med. Laura Elia Martínez Garza, quien acepto ser mi asesora sin haberme conocido previamente; quien con su dedicación y esfuerzo siempre busco la manera de como sucedieran las cosas; quien con sus palabras de ánimo me motivó para seguir insistiendo en publicar el artículo; y quien gracias a sus consejos y correcciones hoy puedo culminar este trabajo.

A los doctores de las instituciones participantes, Dr. Valdemar Ábrego y Dra. Alma Rosa Marroquín, directivos del Hospital Matero Infantil. Dr. Fidel Cisneros jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno Infantil. El Dr. Gerardo

Sepúlveda por ser el enlace con los directivos del Hospital Universitario para la realización de la tesis. El doctor Marco Vinicio Gómez Meza, quien fue el asesor estadístico de este trabajo.

A todos los doctores que me permitieron realizar capacitaciones y reclutamiento de pacientes en sus jurisdicciones. Las doctoras Socorro Rodríguez y Leonor Reyes de la Jurisdicción Sanitaria #2. El Doctor Héctor Garza de la Jurisdicción Sanitaria # 1. La Dra. Leticia Garza y el Dr. José Elizaldi de la Jurisdicción Sanitario #4.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Capítulo I	
1. RESÚMEN	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	13
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	31
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	32
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	33
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	40
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	56
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	64
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA	66
Capítulo X	
10. ANEXOS	75

INDICE DE TABLAS

TABLA		PÁG
1	Comparación de datos clínicos y antropométricos de mujeres con PE y sanas y sus neonatos.	44
2	Comparación del índice de pulsatilidad del ultrasonido Doppler y biomarcadores séricos entre mujeres con y sin preeclampsia.	45
3	Contraste estadístico de las pacientes con preeclampsia, al respecto de sus variables cualitativas.	46
4	Contraste estadístico de las pacientes con preeclampsia, al respecto de sus variables cuantitativas.	47
5	Contraste estadístico de las variables cuantitativas de los neonatos según inicio de PE.	48
6	Regresión de las variables bioquímicas y ultrasonográficas.	50
7	Regresión de las variables clínicas.	50
8	Regresión para Preeclampsia severa.	51
9	Regresión para preeclampsia temprana.	52
10	Utilidad de las tres calculadoras de predicción de riesgo para PE.	53

INDICE DE FIGURAS

FIGURA		PÁG.
1	Número de muestra.	41
2	Gráfico de caja de la variable edad.	41
3	Gráfico de caja de la variable IMC.	42
4	Distribución porcentual de la presencia de los factores de riesgo.	42
5	Diagrama de regresión para preeclampsia severa.	51
6	Diagrama de regresión para preeclampsia temprana	52
7	Resultados positivos y negativos de las pruebas de la calculadora de la Fundación de Medicina Fetal para mujeres <32 y <36 semanas de embarazo.	54

LISTA DE ABREVIATURAS

EHAE: Enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.

PE: Preeclampsia.

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial.

VEFG: Factor de crecimiento endotelial vascular.

PIGF: Factor de crecimiento placentario.

s-ENG Endoglina soluble

sFit-1 factor soluble similar a la tirosina quinasa 1 tipo fms

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

AHF: Antecedentes heredofamiliares.

FMF: Fundación de Medicina Fetal

ACOG: Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

NICE: Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención

RM Razón de momios

VPP Valor predictivo positivo

VPN Valor predictivo negativo

LR + Razón de verosimilitud positiva

RESUMEN

Introducción.

El estudio de la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo (EHAE) es fundamental y de suma importancia, porque se estima que este conjunto de patologías son la principal causa de muerte materno infantil en el mundo, se reporta que mueren más de 50000 mujeres y más de 900000 niños al año. Las principales causas de muerte materna en México son la preeclampsia (29.5%), la hemorragia durante el embarazo, parto y/o puerperio (22.1%), el aborto (8.1%) y la sepsis puerperal (2.4%). En conjunto, estas causas concentraron el 62 por ciento de las defunciones maternas en 2006. En Nuevo León en el 2002 las enfermedades hipertensivas fueron las responsables del 36 % de las muertes maternas para el año 2008 esta cifra disminuyó al 20%, sin embargo, la preeclampsia sigue siendo la principal causa de muerte materna.

Para identificar a las mujeres que están en riesgo de desarrollar PE e iniciar medidas preventivas, se han informado varias estrategias. Estos van desde factores de riesgo clínicos hasta biomarcadores de ultrasonido y suero, combinados con información clínica. El enfoque tradicional para la identificación de mujeres con alto riesgo de PE sigue las recomendaciones de organizaciones

profesionales, como el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG); las cuales clasifican a las mujeres en alto o bajo riesgo de predicción de preeclampsia utilizando exclusivamente factores clínicos.

La Fundación de Medicina Fetal (FMF) elaboró otro modelo para determinar el riesgo específico de desarrollar PE prematura (<32 semanas y <36 semanas) y PE a término (> 37 semanas). Esta calculadora utiliza el teorema de Bayes para combinar datos clínicos, ultrasonográficos y biomarcadores séricos para determinar el riesgo.

Hipótesis.

La combinación de la medición de biomarcadores (sFlt-1 Tirocinasa 1 soluble tipo fms; PIGF Factor de crecimiento placentario humano, sENG endoglina soluble) y US Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre, predice el riesgo de preeclampsia.

Objetivo.

Determinar la utilidad de los biomarcadores bioquímicos (s-Flt, s-Eng, PIGF) y el US doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre para la predicción preeclampsia.

Material y Métodos.

Se realizó la historia clínica completa, el índice pulsátil Doppler de la arteria uterina media (PI) y se obtuvieron muestras de sangre venosa para las

determinaciones séricas del factor de crecimiento placentario (PIGF), tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFLT-1) y de s-Endoglina en 214 mujeres con embarazos de entre 20-24 semanas.

Resultados.

La frecuencia de preeclampsia (PE) encontrado fue del 8,4%. La sensibilidad y especificidad fueron 94.4% y 37.2% y 44.4% y 74.5% para ACOG y NICE respectivamente para embarazos de < 36 semanas de gestación. La sensibilidad para FMF fue del 66.7 % y el 44.4 % en <32 semanas y <36 semanas, respectivamente, y la especificidad fue del 97.2 % y el 98.1 %. El cociente de verosimilitud positivo más alto, 22, se obtuvo para FMF en comparación con 1.49 y 1.76 para ACOG y NICE

Conclusión.

Estos hallazgos sugieren que la adición de biomarcadores séricos y el ultrasonido Doppler de las arterias uterinas en la calculadora de FMF aumenta la precisión para la predicción de PE en mujeres en el segundo trimestre.

INTRODUCCIÓN

2.1 - ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EN EL EMBARAZO.

Bajo la denominación de enfermedad hipertensiva asociada en el embarazo (EHAE) se engloban una extensa variedad de procesos que tienen en común la existencia de hipertensión arterial durante la gestación; siendo la complicación médica de mayor frecuencia, es importante mencionar que esta enfermedad en los países desarrollados tiene una mortalidad del 16%, mientras que en países de América Latina tiene una mortalidad del 26% (1). La preeclampsia afecta del 2 al 8% de los embarazos (1) y es la entidad más común de la enfermedad hipertensiva del embarazo (3).

2.1.1 - Clasificación.

La EHAE del embarazo comprende la siguiente clasificación (2):

1. Hipertensión crónica: definida como presión sistólica ≥ 140 mm Hg o presión diastólica ≥ 90 mm Hg diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación.
2. Hipertensión gestacional: hipertensión que se desarrolla en el embarazo

después de la semana 20 de gestación sin proteinuria y la cual regresa a lo normal después de 12 semanas postparto.

3. Preeclampsia (PE) es un síndrome que se caracteriza por hipertensión (presión diastólica > 90mm Hg) y proteinuria (\geq 300 mg en 24 h) después de la semana 20 de embarazo y se resuelve con el nacimiento del producto y el alumbramiento.
4. Hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta: se diagnostica cuando una mujer con hipertensión crónica desarrolla proteinuria, trombocitopenia o alguna otra complicación del síndrome de preeclampsia.
5. Eclampsia: Aparición de convulsiones generalizadas tónico-clónicas en mujeres con preeclampsia y si las convulsiones no son secundarias a alguna otra causa como epilepsia, infección cerebral, tumor o ruptura de aneurisma.
6. Síndrome de HELLP: cuando se agrega hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo conteo de plaquetas.

2.1.2 - Factores de riesgo.

Como se mencionó previamente, de entre los diversos sucesos adversos que conforman la EHAE, la preeclampsia es uno de los principales y por ende más preocupantes fenómenos patológicos que la conforman; de entre los factores de riesgo para desarrollar preeclampsia destacan los siguientes (2):

1. Factores familiares/ genéticos: la historia familiar de madre con preeclampsia aumenta considerablemente el riesgo.
2. Nuliparidad: las mujeres nulíparas tienen 3 veces más riesgo de desarrollar PE comparado con las multíparas.
3. Primipaternidad: la hipótesis de primipaternidad sugiere que las mujeres que tienen limitada exposición al semen de su pareja tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia.
4. Condiciones médicas pre-existentes: hipertensión, diabetes, síndrome antifosfolípidos, enfermedades autoinmunes, trombofilias, enfermedades renales e infertilidad.
5. Factores maternos/fetales: obesidad, edad materna avanzada, embarazo múltiple.
6. Antecedente de PE en embarazo anterior. En cuanto a la recurrencia podemos mencionar que después de presentar PE una mujer tiene de 7-15 % de posibilidades de volverla a presentar en su siguiente embarazo comparado con el 1% de riesgo de una mujer que no tiene el antecedente. Cuando se ha presentado PE en dos embarazos anteriores el riesgo aumenta hasta un 30%.

Por otro lado, en un estudio de casos y controles realizado en México se concluyó que los factores de riesgo asociados a PE en nuestra población fueron: alcoholismo, nivel socioeconómico bajo, primigravidez y antecedente de PE en embarazo previo; dichos factores son similares a los reportados en la literatura mundial (4).

2.1.3 - Epidemiología.

El estudio de la EHAE es fundamental y de suma importancia, ya que se estima que este conjunto de patologías son la principal causa de muerte materno- infantil en el mundo, ya que se ha reportado que mueren más de 50.000 mujeres y más de 900.000 niños al año (5). Dentro de la atención a la salud materna en nuestro país el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) desempeña un papel fundamental, ya que en sus instalaciones médicas se atienden el 50% del total de los nacimientos hospitalarios. En el período comprendido entre 1991 y 2005, se reportaron 3.553 defunciones maternas en las unidades médicas del IMSS; en los 15 años analizados la mortalidad materna hospitalaria en esta institución se redujo 40.45 %, al pasar de 45.3 a 27 por 100,000 nacidos vivos. A pesar de la disminución, las principales causas de muerte continuaron siendo preeclampsia-eclampsia, hemorragia obstétrica y tromboembolia pulmonar (6).

En nuestro país en los 90's se estableció la meta de reducir la mortalidad materna hasta en un 75% en el periodo 1990-2015, constituyendo un gran reto. En México, se estima que en 1990 la razón de muerte materna ascendía a 89 por cien mil nacidos vivos, cifra que había disminuido a 72.6 en 2000 y a 60.0 en 2006, esto es una reducción de 32% en 17 años, por lo que, para alcanzar la meta del 2015 se debía registrar una razón de muerte materna no mayor de 22 por cien mil nacidos vivos, lo cual requirió de la implementación de nuevas políticas para la prevención y manejo de las principales enfermedades responsables de la

mortalidad materna. En números absolutos, se ha logrado disminuir de 2203 defunciones maternas en 1990 a 1 166 en 2006, y se esperaba, de alcanzar la meta, que esta cifra no fuera mayor de 417 defunciones maternas en 2015 (7). En el año 2014, la tasa de mortalidad fue de 38.9 defunciones por 100,000.

Las principales causas de muerte materna en México son la preeclampsia (29.5%), la hemorragia durante el embarazo, parto y/o puerperio (22.1%), el aborto (8.1%) y la sepsis puerperal (2.4%). En conjunto, estas causas concentraron el 62 por ciento de las defunciones maternas en 2006. En Nuevo León en el 2002 las enfermedades hipertensivas fueron las responsables del 36 % de las muertes maternas para el año 2008 esta cifra disminuyó al 20%, sin embargo, la preeclampsia sigue siendo la principal causa de muerte materna (7).

Todas las enfermedades antes mencionadas, al igual que la mayoría de las causas directas de muerte materna tienen la característica de ser complicaciones obstétricas cuyo efecto letal puede ser prácticamente eliminado mediante el uso oportuno de la tecnología adecuada.

2.2 – PREECLAMPSIA.

La preeclampsia se origina por una interacción compleja de factores maternos, anormalidades metabólicas, productos derivados de la placenta y mecanismos adaptativos exagerados del embarazo; algunos de estos factores también se observan en las enfermedades cardiovasculares. La disfunción endotelial juega un papel crítico en la patogénesis de PE y de la enfermedad cardiovascular (8).

Por lo tanto, además del impacto en la salud de la mujer embarazada, la PE puede traer consigo consecuencias crónicas que afectarían económicamente al sistema de salud de nuestro país.

2.2.1 – Factores de riesgo.

En 1986 Sibai y cols. reportaron que había una incidencia significativamente mayor de hipertensión en pacientes con historia de preeclampsia o eclampsia en su primer embarazo comparado con pacientes normotensas en su primer embarazo. Este riesgo fue más alto en pacientes con enfermedad hipertensiva recurrente o en las que tuvieron PE antes de la semana 30 (9).

Otros reportes han demostrado una alta prevalencia de hipertensión en pacientes con historia de preeclampsia comparados con pacientes normotensas durante su embarazo (48.5% VS 22%), aproximadamente 25 años después de haber terminado su embarazo (10). Otros autores han encontrado que el antecedente de preeclampsia da un riesgo relativo (RR) de 3.7 de padecer hipertensión (11).

Además de ser factor de riesgo para hipertensión, el antecedente de preeclampsia lo es también para enfermedad cardiovascular. Jonsdottir y cols demostraron que existe un incremento de la mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica en pacientes con historia de hipertensión durante el embarazo (12). El riesgo relativo de morir por una enfermedad cardíaca isquémica es mayor en pacientes que desarrollaron eclampsia contra las que solo desarrollaron hipertensión (2.61 vs 1.90) (13).

El sobrepeso y la obesidad como se mencionó anteriormente son factores de riesgo para desarrollar PE. En una revisión sistémica de 13 estudios de cohorte de aproximadamente 1 millón de mujeres, O'Brien y col. Encontraron que el riesgo de desarrollar PE aumenta al doble por cada 5-7 unidades que incrementa el IMC antes del embarazo (14). En otro estudio, se revisaron las complicaciones del embarazo en 96.801 mujeres y su relación al sobrepeso u obesidad pre-embarazo, la razón de momios para el desarrollo de PE si la paciente tenía sobrepeso (IMC 25-29) fue de 2 y de 3.3 si tenía obesidad (IMC \geq 30) comparado con pacientes con IMC normal (15).

2.2.3 – Fisiopatología y etiopatogenia.

La implantación es un fenómeno que involucra la interacción entre el embrión y el endometrio; el endometrio es receptivo al blastocisto en un tiempo limitado llamado ventana de implantación. Aunque las vellosidades placentarias están eventualmente bañadas con sangre materna en la placenta hemocorial, antes de la semana 10 el flujo materno hacia la placenta está bloqueado por tapones endovasculares trofoblásticos. Por lo tanto, el desarrollo temprano placentario y embrionario ocurre en un ambiente de bajo oxígeno, los nutrientes en estas etapas provienen del plasma materno y secreciones de las glándulas endometriales. Estudios con Doppler confirman la ausencia de flujo sanguíneo hacia los espacios intervelllosos antes de la semana 10 en embarazos normales, algunos estudios reportan una $pO_2 < 20$ mmHg como normal. Se ha reportado

un incremento del riesgo de pérdida fetal cuando existe una perfusión prematura, antes de la semana 10 (16).

Este ambiente de hipoxia activa el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) el cual se une a su receptor en el núcleo e inicia la transcripción de genes para que las células se adapten al estado de hipoxia, por ejemplo, incrementa la captación de glucosa, activa la glucólisis, aumenta la producción de eritropoyetina en el riñón, regula la proliferación celular y apoptosis, y aumenta la síntesis de enzimas antioxidantes (17). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es la principal molécula proangiogénica, su expresión se debe al HIF-1 (18).

La pérdida de los tapones trofoblásticos en las arterias espirales después de la semana 10-12 de gestación permite la perfusión de los espacios intervillosos por la sangre materna por lo cual la pO₂ aumenta en un rango de 40-80 mmHg (19). El correcto remodelado de las arterias espirales da como resultado un sistema de alto flujo y baja resistencia en el espacio intervilloso, otro efecto del remodelado arterial es reducir la velocidad del flujo que entra al espacio intervilloso.

En cuanto a la patogénesis de la PE se han descrito diferentes teorías, sin embargo, se ha demostrado que una disminución del flujo placentario es un factor fundamental en el inicio de la enfermedad (20). Los principales factores que contribuyen a esta alteración del flujo placentario son: una implantación anormal en el primer trimestre y/o defecto en el remodelado vascular (21). Durante la implantación las células del trofoblasto extraembrionario sufren una

transdiferenciación de ectodermo a mesodermo vascular, durante esta etapa dichas células adquieren diferentes moléculas de superficie y además expresan factores como el factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento placentario y sus receptores, los cuales regulan de forma paracrina y autocrina la vasculogénesis y angiogénesis (22).

El factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) son miembros de la familia de proteínas de factor de crecimiento endotelial vascular que también incluye VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y VEGF-E (23).

El VEGF y el PIGF promueven la angiogénesis a través del receptor fms tirosin-quinasa 1 (VEGFR-1), mientras que el VEGF también estimula el receptor VEGFR-2 (24). El VEGF-A es una citosina multifuncional que es necesaria para el desarrollo vascular normal. Tiene una actividad vascular permeabilizante potente, estimula la migración de células endoteliales, es mitogénico para las células endoteliales en concentraciones séricas muy bajas y es un factor que ayuda a la supervivencia de las células endoteliales (25).

El PIGF es un factor angiogénico, quimiotáctico y de supervivencia para las células endoteliales y monocitos; al igual que el VEGF-A induce la permeabilidad vascular (25).

Otra señal que favorece la angiogénesis es la unión del TGF- B con su receptor, dicha señal es aumentada por un co-activador llamado endogлина, el cual facilita la unión del TGF –B con su receptor (26). Las señales del VEGF y del TGF-B

estimulan que se produzca óxido nítrico endotelial lo cual es la base para la vasodilatación y el apropiado flujo placentario en un embarazo normal (26).

En la PE se ha observado un incremento de las formas solubles de los receptores sFlt-1 (factor soluble similar a la tirosina quinasa 1 tipo fms) y del receptor de endoglina lo cual neutraliza la acción de dichos factores evitando su acción de regular y promover la angiogénesis. Por lo tanto, la conversión de los vasos espirales a un sistema de alto flujo, ausencia del vaso control materno y baja resistencia no se logra, manteniendo las arterias espirales de diámetro pequeño y alta resistencia lo que conlleva a una perfusión uterina anormal y episodios de perfusión placentaria irregular (27). Este evento de isquemia- reperfusión provoca daño endotelial y un estado de hiperinflamación los cuales generarán los síntomas y signos de la preeclampsia (28).

En los últimos años las formas solubles de los receptores de los factores vasculares y el factor de crecimiento placentario han sido utilizados como biomarcadores para la predicción de preeclampsia. Existen diversos estudios que han demostrado consistentemente una elevación de los niveles séricos de la tirosina quinasa 1 soluble tipo fms, también conocida como receptor 1 del factor de crecimiento vascular (sFlt- 1), en pacientes con preeclampsia comparado con pacientes con embarazo normal, existen estudios en donde se ha demostrado que la forma soluble del receptor de sFlt-1 se eleva 5 semanas previas al inicio de la enfermedad (29).

Una disminución significativa del valor del PIGF en pacientes con preeclampsia

comparadas con pacientes normo evolutivas ha sido reportada (30). En pacientes con preeclampsia se ha observado la disminución del nivel sérico de PIGF de 9 a 11 semanas antes del inicio de la hipertensión y la proteinuria, con una disminución considerable 5 semanas antes del inicio de la enfermedad (31).

2.2.4 – Diagnóstico: biomarcadores y flujometría Doppler.

En la patogénesis de PE se observa un desequilibrio de los factores angiogénicos por lo tanto se ha propuesto utilizar la relación de los niveles sFlt-1/ PIGF como la medida más relevante para la predicción o diagnóstico de PE en lugar de la medición sola de cada factor (32). Se han propuesto diferentes valores de corte para dicha relación, se ha reportado una especificidad y sensibilidad de 88.5% utilizando un punto de corte de la relación sFlt-1/PIGF 38.46 (33). En un reciente estudio en donde se utilizó un sistema automatizado Elecsys/Coba®, utilizando un punto de corte de la relación sFlt-1/PIGF de 85, se reportó una sensibilidad de 82% y una especificidad del 95% (34).

El poder diagnóstico de la relación sFlt-1/PIGF parece ser mayor en pacientes con PE de inicio temprano comparado con pacientes con inicio tardío. En un estudio previo utilizando un punto de corte de 85, se obtuvo una sensibilidad de 89% y una especificidad del 97%, en pacientes con PE de inicio temprano, mientras que en pacientes con inicio tardío la sensibilidad fue del 74% y la especificidad del 89% (34).

Además de los biomarcadores séricos, actualmente se ha estado utilizando la

flujometría Doppler de las arterias uterinas como predictor de PE. Las arterias basales no muestran cambios, pero las arterias espirales son invadidas por células citotrofoblásticas y convertidas en arterias uteroplacentarias. Estas arterias son tortuosas, dilatadas, con ausencia completa del tejido muscular y tejido elástico, endotelio no continuo, trombos murales y depósito de fibrina. Estos cambios ocurren en dos etapas en el primer trimestre se convierten los segmentos deciduales de las arterias espirales y en el segundo trimestre se convierten los segmentos miometriales. Estos cambios aumentan el diámetro de las arterias de 15-20 mm a 300-500 mm con lo que se reduce la resistencia al flujo y permite un mejor intercambio materno-fetal en el espacio intervilloso (35).

La impedancia del flujo en las arterias uterinas disminuye a través de la gestación. La disminución inicial hasta la semana 24-26 se debe a la invasión trofoblástica de las arterias espirales, pero la caída continua de la impedancia pudiera ser explicada por un efecto hormonal persistente en la elasticidad de las paredes arteriales.

Si recordamos la patogénesis de la PE existe una deficiencia del reemplazo de las células endoteliales de las arterias espirales lo cual conlleva a disminución de la perfusión placentaria lo cual puede ser valorada al medir los flujos y la resistencia de los vasos uterinos. La persistencia de una escotadura diastólica después de la semana 24 y una relación de la velocidad de flujos anormal han sido asociadas a una inadecuada invasión trofoblástica (36).

2.3 –FLUJOMETRÍA DOPPLER.

El primer reporte del escrutinio de PE con US Doppler en el segundo trimestre en gran escala fue en 1990. En donde revisaron 1014 pacientes con una edad gestacional media de 18 semanas. A las pacientes que habían presentado un índice de resistencia >0.58 regresaron a la semana 24, 118 pacientes (11.6%) tuvieron persistencia de un US Doppler anormal. La persistencia del índice de resistencia >0.58 tuvo 63% de sensibilidad para PE (37).

En los embarazos complicados con preeclampsia la impedancia al flujo en las arterias uterinas está incrementada. Estudios de mujeres con enfermedad hipertensiva del embarazo que tuvieron un incremento en la impedancia (incremento del índice de resistencia o la presencia de escotadura diastólica) comparadas con mujeres hipertensas con estudios de flujos normales, tuvieron una alta incidencia de PE, restricción del crecimiento intrauterino, cesárea de emergencia, desprendimiento de placenta, duración corta del embarazo y pobre resultado neonatal. En otros estudios de embarazos con un ultrasonido Doppler de las arterias uterinas anormales (índice de pulsatilidad alto y/o presencia de escotadura bilateral diastólica) se han asociado con 6 veces mayor riesgo para desarrollar preeclampsia (36).

En el 2000 se estudiaron pacientes con escotadura bilateral o índice de pulsatilidad elevado en la semana 23; los autores reportaron una tasa de detección del 90% para las pacientes que desarrollaron PE y que requirieron terminar el embarazo antes de la semana 34, con lo cual concluyeron que las

pacientes con escotadura bilateral e índice de pulsatilidad elevado deben de tener un seguimiento estrecho (38).

Existe otro estudio en donde se revisaron las arterias uterinas en 2058 embarazos entre las 18- 22 semanas de gestación. Un resultado anormal, definido como un índice de resistencia por encima del percentil 95 o la presencia de escotadura diastólica temprana en cualquiera de las dos uterinas, fue encontrado en el 16% de los embarazos. La sensibilidad de la prueba fue del 75% para preeclampsia y 46% para restricción del crecimiento intrauterino, y la especificidad fue de 86% para ambas patologías. Este estudio reflejó el hecho de que un Doppler anormal da un valor predictivo para complicaciones severas del embarazo porque la sensibilidad para preeclampsia leve fue del 29% mientras que para severa fue del 82% (39).

En otro estudio se revisaron las arterias uterinas en 272 primigrávidas en la semana 22 de gestación. Un resultado anormal, definido como incremento en la impedancia (índice de resistencia mayor a 0.58) fue encontrado en 9.6 % de los pacientes. La sensibilidad de la prueba en predicción de PE fue de 89% y la sensibilidad del 93% (40).

Otros autores revisaron las arterias uterinas entre las semanas 19-24 en 457 mujeres nulíparas y encontraron una impedancia incrementada (índice de resistencia mayor a 0.57) en el 11% de los casos. La sensibilidad de la prueba para PE fue del 27% y la especificidad del 90%. La prueba detectó PE severa con una sensibilidad del 83% y especificidad del 88% (41).

Diversos autores han utilizado la revisión de las arterias uterinas como indicadores de riesgo para PE en diversos periodos de la gestación. En un estudio realizado en la semana 20 de gestación, en 334 mujeres con factores de riesgo para PE, reportaron un resultado positivo (índice de resistencia por arriba del percentil 90 y presencia de escotadura diastólica en ambas arterias), en el 4.2% de los casos. La sensibilidad para PE fue del 22% con una especificidad del 97% y un valor predictivo positivo del 35.7% (42).

En otro reporte se examinaron las arterias uterinas en 1159 nulíparas en la semana 26. Un incremento de la impedancia al flujo (índice de resistencia mayor a 0.57) fue encontrada en el 13% de los casos y la sensibilidad para riesgo de PE fue del 26% (43).

Otros autores revisaron las arterias uterinas en 946 mujeres entre las semanas 19- 21 de gestación. En el 12.4% de los casos se encontró escotadura bilateral y la razón de momios para desarrollar PE fue de 12.8 y para PE severa, que requirió de interrupción del embarazo antes de la semana 37, fue de 52.6. Cuando el Doppler fue normal la razón de momios para desarrollar PE fue de 0.11. En mujeres con escotadura bilateral y un índice de resistencia mayor a 0.55 la sensibilidad para PE fue de 62%. En este estudio se concluyó que mujeres con Doppler normal en la semana 20 de gestación constituyen un grupo de bajo riesgo para desarrollar una complicación obstétrica relacionada con insuficiencia placentaria, mientras que mujeres con escotadura bilateral tienen un riesgo incrementado de desarrollar estas complicaciones. Un resultado anormal del Doppler en la semana 20 de gestación nos puede determinar el tipo y el nivel de

cuidados prenatales que se le van a ofrecer a la paciente (44).

En base a la literatura actual podemos mencionar que el US Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre (incremento del índice de pulsatilidad y presencia de escotadura) es más efectiva en identificar pacientes en riesgo de resultados finales adversos y no es una herramienta útil para detectar PE leve.

Existen estudios que demuestran que la combinación del ultrasonido Doppler y la relación sFlt-1/PIGF tienen una sensibilidad del 83% y especificidad del 95% para predicción de PE sobre todo en inicio temprano (45).

Algunos otros estudios demuestran que la combinación del Doppler anormal y un valor < 280 pg/ml del PIGF tiene una relación de momios de 8.6 (95% CI, 5.35-13.74) para el desarrollo de preeclampsia; esta misma combinación para el desarrollo de preeclampsia de inicio temprano tiene una relación de momios de 43.8 (95% CI, 18.48- 103.89) (46).

La literatura nos indica que la combinación del US Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre y los biomarcadores séricos es de utilidad para la detección de PE severa de inicio temprano, lo cual es muy importante porque en estas pacientes es en donde se manifiestan la mayoría de las complicaciones tanto maternas como neonatales.

Para identificar a las mujeres que están en riesgo de desarrollar PE e iniciar medidas preventivas, se han informado varias estrategias. Estos van desde factores de riesgo clínicos hasta biomarcadores de ultrasonido y suero, combinados con información clínica. El enfoque tradicional para la identificación

de mujeres con alto riesgo de PE sigue las recomendaciones de organizaciones profesionales, como el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia(ACOG) (47).

ACOG y NICE recomiendan el uso de características clínicas, con pequeñas diferencias entre ellas, para determinar el riesgo de desarrollar PE. Los criterios clínicos incluyen los siguientes: 6 factores de alto riesgo (preeclampsia en un embarazo anterior, gestación multifetal, hipertensión crónica, diabetes tipo 1 o 2, enfermedad renal y enfermedad autoinmune) y 9 factores de riesgo moderado (nuliparidad, obesidad, embarazo materno o hermana que hayan preeclampsia, etnia afroamericana, nivel socioeconómico bajo, edad > 35 años, antecedente de producto con bajo peso al nacer o pequeño para la edad gestacional, resultado adverso previo del embarazo e intervalo entre embarazos de más de 10 años) (48). Otro modelo fue desarrollado por la Fundación de Medicina Fetal (FMF) para determinar el riesgo específico de desarrollar PE prematura (< 32 semanas y < 36 semanas) y PE a término (> 37 semanas). Esta calculadora utiliza el teorema de Bayes para combinar datos clínicos, ultrasonográficos y biomarcadores séricos para determinar el riesgo (49-50).

En salud pública existen diversos niveles de prevención de enfermedades:

Primaria: evita la adquisición de la enfermedad (vacunación, eliminación y control de riesgos ambientales, educación sanitaria, etc.), Secundaria: va encaminada a detectar la enfermedad en estadios precoces en los que el establecimiento de medidas adecuadas puede impedir su progresión, terciaria: que comprende aquellas medidas dirigidas al tratamiento y a la rehabilitación de una enfermedad

para ralentizar su progresión y, con ello la aparición o el agravamiento de complicaciones e invalidades e intentando mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Por desgracia en nuestro país, no es frecuente que las mujeres acudan a la consulta obstétrica durante el primer trimestre de la gestación, una proporción muy importante acude en el segundo trimestre. La ventaja de la detección de riesgo en el primer trimestre es que se puede hacer una intervención y evitar que se desarrolle la PE (prevención primaria), sin embargo, la detección del riesgo en el segundo trimestre servirá para hacer una detección temprana y tener un seguimiento más estrecho de las mujeres que presenten riesgo para PE (prevención secundaria) y de esa manera limitar las complicaciones materno-fetales.

El contar con una herramienta que nos ayude a determinar las probabilidades que tiene una paciente de desarrollar preeclampsia nos ayudaría en poder referirla a un centro especializado para un seguimiento estrecho y un manejo multidisciplinario antes de que aparezcan las complicaciones de la enfermedad, con lo cual disminuiríamos la morbi-mortalidad materna. El solo hecho de referir a la paciente a un centro especializado disminuye la mortalidad neonatal en un 20 % (51).

III

HIPÓTESIS

- A) **Hipótesis de trabajo:** La combinación de la medición de biomarcadores (sFlt-1 Tirosincinasa 1 soluble tipo fms; PIGF Factor de crecimiento placentario humano, sENG endoglina soluble) y US Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre, predice el riesgo de preeclampsia.
- B) **Hipótesis nula:** La combinación de la medición de biomarcadores (sFlt-1 Tirosincinasa 1 soluble tipo fms; PIGF Factor de crecimiento placentario humano, sENG endoglina soluble) y US Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre, no predice el riesgo de preeclampsia.

IV

OBJETIVOS

4.1 - Objetivo general:

Determinar la utilidad de los biomarcadores bioquímicos (s-Flt, s-Eng, PIGF) y el US Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre para la predicción preeclampsia.

4.2 - Objetivo (s) particular (es):

- 4.2.1. Determinar la relación de momios (OR) para los biomarcadores bioquímicos y el US Doppler para el riesgo de presentar PE.
- 4.2.2. Identificar los principales factores de riesgo clínicos de las pacientes con PE.
- 4.2.3. Identificar los factores de riesgo clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos en las pacientes con PE temprana.
- 4.2.4. Identificar los factores de riesgo clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos en las pacientes con PE severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 - Diseño metodológico del estudio.

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y prospectivo en mujeres con embarazo entre 20- 24 semanas de gestación determinada por última menstruación o por un ultrasonido temprano, tomando en cuenta la longitud craneocaudal.

Una vez que aceptaron participar y firmaron un consentimiento informado, fueron enviadas al Departamento de Embarazo de Alto Riesgo del Hospital Materno Infantil (SSNL) o al Servicio de Perinatología del Hospital Universitario para la elaboración del eco Doppler de las arterias uterinas y toma de muestra sérica. Se registraron todos los datos sociodemográficos y clínicos relevantes, así como las evaluaciones de flujometría Doppler y medición de los biomarcadores séricos, en una base de datos desarrollada en Excel 2010 y posteriormente analizados en el programa estadístico SPSS 22.

5.2 - Población de Estudio.

Mujeres en el segundo trimestre de la gestación, atendidas para su control prenatal en los centros de salud de las Jurisdicciones Sanitarias #1, #2, #3 y #4 del área metropolitana de la Ciudad de Monterrey, N.L. México. Algunos de los centros de salud participantes son: San Rafael, 21 de enero, Fomerrey VII, Nueva Morelos, Clínica de atención integral Tierra y Libertad, Granja Sanitaria, Alianza A y Fraile.

5.3 - Criterios de selección

5.3.1 - Criterios de inclusión:

- Mujeres con embarazo cursando embarazo entre 20- 24 semanas de gestación, de cualquier edad, con embarazo simple y/o múltiple.

5.3.2 - Criterios de exclusión:

- Fetos con malformaciones congénitas
- Pacientes con diagnóstico de oligohidramnios
- Pacientes con ruptura de membranas prematura pretérmino
- Pacientes con producto óbito
- Pacientes con tratamiento con aspirina.

5.3.3 - Criterios de eliminación:

- Pacientes atendidas en otro hospital
- Pacientes que no se tengan datos de la finalización del embarazo
- Pacientes con expedientes incompletos

5.4 - Lugar de referencia y método de reclutamiento:

Las pacientes acudirán a su control prenatal en los siguientes centros de salud: San Rafael, 21 de enero, Fomerrey VII, Nueva Morelos, Clínica de atención integral Tierra y Libertad, Granja Sanitaria y Alianza A. Posteriormente entre la semana 20- 24 de gestación por última menstruación o por un ultrasonido temprano fueron enviadas al Departamento de Embarazo de Alto Riesgo del Hospital Materno Infantil (SSNL) o al Servicio de Perinatología del Hospital Universitario.

5.5 – Descripción del diseño.

Previo consentimiento informado y firmado, se realizó una historia clínica. Se obtuvo muestra de sangre (EDTA), la cual previa centrifugación se almacenó a -20 C para la determinación de los biomarcadores utilizando los estuches Quantikine Human PIGF Immunoassay®, Quantikine Human Endoglin/CD105 Immunoassay® y Quantikine Human Soluble VEGF R1/Flt-1 Immunoassay®. Se establecieron los valores de corte para la población control y se compararon con los pacientes que desarrollaron preeclampsia.

Evaluación por ultrasonido:

- Número de fetos, presentación y frecuencia cardiaca
- Placenta
- Líquido amniótico y cordón umbilical

- Fetometría
- Excluir malformaciones congénitas
- Se realiza Doppler en ambas arterias uterinas para obtener el índice de pulsatilidad (IP), índice de resistencia (IR) y presencia o ausencia de escotaduras. Se considerará anormal el resultado al tener un IP por arriba del percentil 90 y/o al tener la presencia de escotaduras.

Para la calculadora en línea FMF, los valores de PIGF y sFlt-1, se utilizaron para evaluar el riesgo antes de las semanas 32 y 36 de gestación. (<https://www.fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/second-trimester>),

Un valor < 1 en 100 se consideró de alto riesgo. Asimismo, las pacientes fueron clasificadas como de bajo y alto riesgo según los criterios clínicos de las guías ACOG (1994) y NICE (2019).

Las mujeres continuaron su control prenatal en el centro de salud, solamente aquellas pacientes con ultrasonido anormal continuaron su control en el hospital correspondiente. Se dio un seguimiento hasta finalizar su embarazo y se vigiló la aparición de preeclampsia.

Se definieron como:.

A.-Criterios de éxito:

1. Realizar el ultrasonido Doppler entre la semana 20-24 de gestación

2. Realizar la medición de los biomarcadores entre la semana 20-24 de gestación
3. Conocer el resultado final del embarazo de cada participante.

B.-Criterios de fracaso:

1. No tener un reporte completo del ultrasonido
2. No contar con los resultados completos de la medición de los biomarcadores.
3. Desconocer el resultado final del embarazo de cada una de las participantes.

Una vez realizados la medición de los biomarcadores séricos y el ultrasonido Doppler de las arterias uterinas, las pacientes regresaron a su centro de salud para seguir con su control prenatal y ni ellas ni los médicos que las atendieron conocieron los resultados de los exámenes. Además, el investigador principal no consultó a las pacientes ni atendió a las pacientes en la resolución del embarazo.

5.4 - Muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra utilizamos la fórmula de prueba de hipótesis para medir la diferencia de proporciones de una proporción de referencia.

Para el tamaño de muestra se utilizó un nivel de significancia de 0.05, en contrastes bilaterales, con una potencia de 90%, proporciones de éxito de 10

(adecuada según lo revisado en la literatura), razón de momios de 2.5 y el coeficiente r^2 de 2.1 con el objetivo de alcanzar un tamaño de muestra de efecto ubicado entre mediano y grande.

El tamaño de muestra obtenido fue de 214 pacientes.

Test significance level, α	0.050
1 or 2 sided test?	2
Proportion, p_M , at mean μ of covariate x	0.100
At $x_T = \mu + \sigma$, Proportion, p_T	0.217
Odds ratio = $p_T (1 - p_M) / [p_M (1 - p_T)]$	2.500
Coefficient, $B = \ln(\text{odds ratio})$	0.916
$\rho^2 = \text{squared corr. of x with included covariates}$	0.150
Power (%)	90
n	214

5.5 - Plan de análisis

Se realizaron comparaciones entre mujeres que desarrollaron preeclampsia versus embarazos normales. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Se obtuvieron sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para los tres sistemas de clasificación de riesgo. También se obtuvo una razón de verosimilitud positiva (LR+) para los tres modelos. Para el análisis de datos se utilizó el SPSS versión 22.

5.6 - Aspectos éticos

Este tipo de investigación no pone en riesgo a las personas ya que el abordaje que se realizó a las pacientes es el indicado internacionalmente, y las tomas de sangre o la evaluación ultrasonográfica no ponen en riesgo a la misma; sin embargo, es de gran beneficio porque probablemente los resultados de la investigación ayudaran a los pacientes participantes y posiblemente contribuirán al alivio del sufrimiento o a la prolongación de la vida de los demás seres humanos. Por otro lado, de acuerdo con lo reportado, las mujeres que tuvieron datos de riesgo para desarrollar PE fueron vigiladas estrechamente.

Los datos y documentos fuente se encuentran en el expediente clínico; la información contenida en el expediente fue manejada con discreción y confidencialidad, sólo podrá ser dada a conocer a terceros mediante orden de la autoridad competente (México). Los documentos esenciales serán conservados por el investigador del estudio hasta al menos dos años desde la terminación formal del estudio clínico.

Se prevalece el criterio de respeto, dignidad y confidencialidad en los derechos de los pacientes, de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki, y con la Ley General de Salud. Título Segundo, de los aspectos Éticos de la investigación en Seres Humanos Capítulo 1, disposiciones comunes artículo 13 y 14, además se cuenta con el aval del Comité de Ética de la institución a través del registro GN12-001 (anexo 1).

VI

RESULTADOS

De un total de 240 mujeres evaluadas se excluyeron 10 al no cumplir con los criterios de edad gestacional, de las 230 restantes 16 fueron eliminadas (13 mujeres por expedientes incompletos y 3 pacientes por haber sido atendidas en otro nosocomio) dando un grupo final de estudio de 214 mujeres (figura 1) ; la edad promedio fue de 23.98 años, con una moda de 22 años de edad , mientras que el 50% de las participantes eran de edad de 22.5 años o menores, esto con una variabilidad en lo que respecta a la media de 6.7 años. La edad gestacional (promedio= 22.25 DE=1.27) e IMC (promedio= 26.11 DE=4.98) de las mujeres se muestran las figuras 2 y 3 respectivamente. El análisis de factores de riesgo del total de la población (antecedente de preeclampsia, embarazo múltiple, primigesta, hipertensión crónica, diabetes gestacional, obesidad, ser mayor de 35 años, ser menor de 19 años, Síndrome Antifosfolípidos, antecedente familiar de PE, tabaquismo, trombofilias, primipaternidad e infertilidad), se muestra en la figura 4, donde resalta el porcentaje de madres adolescentes (25.2%), y mujeres con obesidad en el momento del estudio (22.9%), el 41% eran primigestas.



Figura 1. Número de muestra

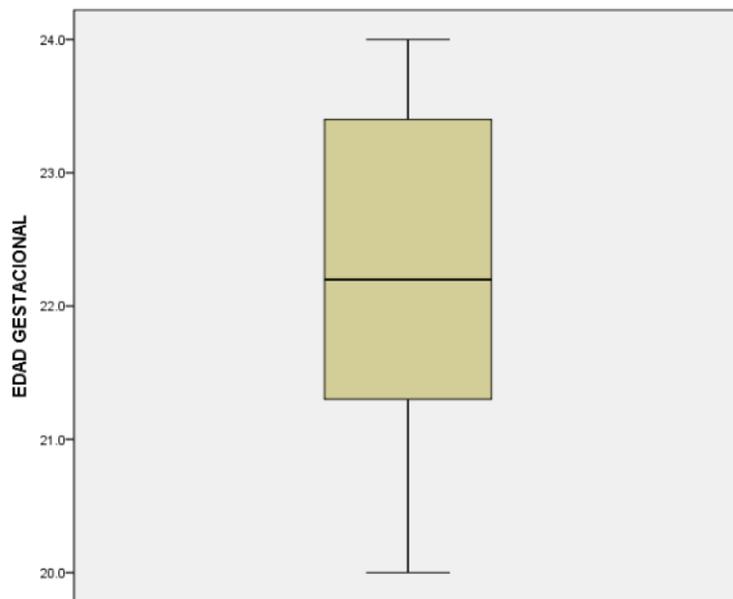


Figura 2. Gráfico de caja de la variable edad

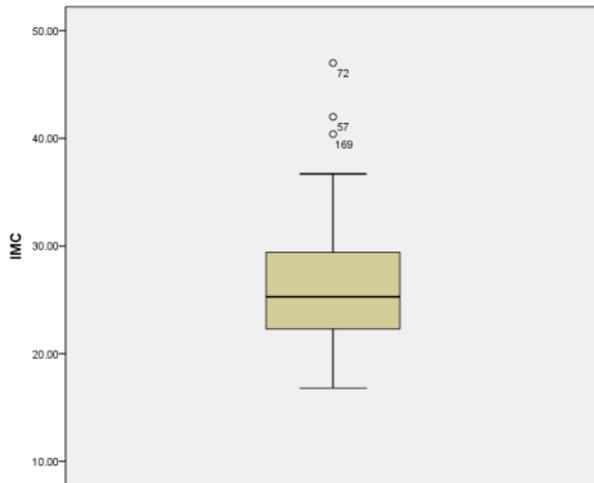


Figura 3. Gráfico de caja de la variable IMC

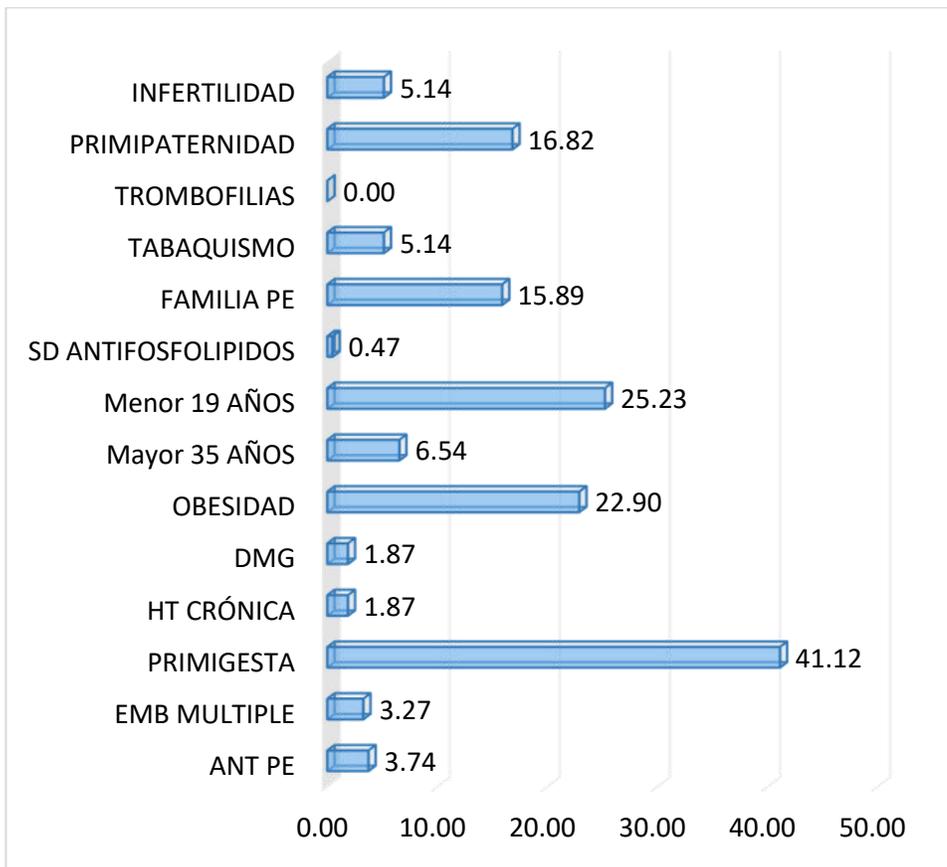


Figura 4. Distribución porcentual de la presencia de los factores de riesgo

La prevalencia de PE fue del 8,4%. Según la edad gestacional, el 44,4% de las mujeres desarrollaron PE antes de la semana 36, de las cuales el 38,8% presentaron síntomas o signos de enfermedad grave. La comparación de los datos clínicos y antropométricos entre los grupos se muestra en la Tabla 1 (Sanos vs PE). El IMC y los antecedentes familiares positivos de PE fueron significativamente mayores en las mujeres con PE ($p=0.04$) El porcentaje de recién nacidos con Apgar <7 al nacer, de mujeres con PE, fue significativamente mayor ($p=0.002$), y el peso del recién nacido fue significativamente menor en el mismo grupo ($p=0.002$). También los valores del IP ($p=0.01$), sFlt-1 ($p=0.02$) y s-Endoglin ($p=0.02$) fueron significativamente más altos en el grupo PE (Tabla 2).

Posteriormente al realizar un subanálisis de las pacientes con preeclampsia ($n=18$) y estudiarlas de acuerdo con su inicio como tempranas y tardías ($n=3$ y 15 respectivamente) observamos los comportamientos mostrados en las tablas 3 y 4 en donde solamente el biomarcador s-Eng tuvo significancia estadística. En la tabla 5 encontramos que los productos de las madres con PE temprana tenían menor peso y menor talla.

TABLA 1.

Comparación de datos clínicos y antropométricos de mujeres con PE y sanas y sus neonatos.

Variable	Sanas (196)	PE[†] (18)	P
Edad* (media ± SD)	24.11 ± 6.75	22.61± 6.61	0.33
>35 años (%)	13 (6.6)	1(5.6)	1.00
<19 años (%)	50 (25.5)	4 (22.2)	1.00
Antecedente de PE (%)	7 (3.6)	1(5.6)	0.51
Primipara (%)	77 (39.3)	11 (61.1)	0.08
Embarazo múltiple (%)	5 (2.6)	2 (11.1)	0.10
Historia familiar de PE (%)	28 (14.3)	6 (33.3)	0.04
HT (%) ^{††}	3 (1.5)	1(5.6)	0.29
DM (%) ^{†††}	3 (1.5)	1 (5.6)	0.29
IMC* (mean ± SD)	25.9± 4.9	28.3± 4.9	0.04
Tabaquismo (%)	11 (5.6)	0 (0)	0.60
Apgar <7 (%)^{††††}	1 (0.5)	3 (16.7)	0.002
Peso fetal* (mean ± SD)	3183.7± 497	2688.94 ± 690	0.001
Talla fetal* (mean ± SD)	49.99 ± 2.38	48.89 ± 3.32	0.34

†PE, preeclampsia; ††HT, Hipertensión; ††† DM, Diabetes Mellitus 1,2; ††††Recién nacido. *Prueba de Mann Whitney

TABLA 2.

Comparación del índice de pulsatilidad del ultrasonido Doppler y biomarcadores séricos entre mujeres con y sin preeclampsia.

Variable	Sanas (196)		PE† (18)		p
	Media ± SD¶	Mediana	Media ± SD¶	Mediana	
IP	1.01 ± 0.14	–	1.61 ± 0.38	–	0.01
PIGF (pg/ml)	405.47 ± 369.5	202.89	397.27 ± 210.13		0.877
s-FLT1‡ (pg/mL)	759.29 ± 659.5	402.05	958.66 ± 869.5	434.82	0.02
s-FLT1‡ /PIGF§ ratio	2.45 ± 2.89	2	3.77 ± 4.63	2	0.09

s-Endoglin 5.15 ± 1.21 5 6.16 ± 1.91 5.5 **0.02**
(ng/mL)

†PE, pre-eclampsia; ‡s-FLT1, factor soluble tirosin kinasa -1; §PIGF, factor de crecimiento placentario; ¶SD, desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para determinar los valores de p.

TABLA 3.

Contraste estadístico de las pacientes con preeclampsia, al respecto de sus variables cualitativas.

	PE TEMPRANA	PE TARDÍA	p
	Frec.	Frec.	
Antecedente de PE	1	0	0.167
Emb Múltiple	1	1	0.314
Primigesta	1	10	0.528
HT crónica	1	0	0.167
DMG	1	0	0.167
Obesidad	1	4	1
> 35 años	1	0	0.167

< 19 años	0	4	1
Familiar PE	1	5	1
Primipaternidad	1	1	0.314

TABLA 4.

Contraste estadístico de las pacientes con preeclampsia, al respecto de sus variables cuantitativas.

	PE TEMPRANA			PE TARDÍA			p
	Media	Mediana	DE	Media	Mediana	DE	
Edad	26.33	22	9.29	21.87	21	6.1	0.321
IMC	29.66	29	2.08	28	28	5.29	0.52
IP medio	1.3	-	0.57	1.13	-	0.35	1
s ENG	8.6	10	2.3	5.66	5	1.44	0.039
s FLT-1	1096	877	816.82	931.2	862	359.75	0.912
Rel s FLT-1/PIGF	8.66	3	10.69	2.8	2	1.89	0.281

TABLA 5.

Contraste estadístico de las variables cuantitativas de los neonatos según inicio de PE.

	PE TEMPRANA			PE TARDÍA			p
	Media	Mediana	DE	Media	Mediana	DE	
Peso RN	1470.67	1600	575.01	2932.6	2980	385.9	0.002
Talla RN	43.33	45	2.88	50	50	2.07	0.001

Finalmente, al relacionar los indicadores mediante modelos de regresión logística, podemos observar para variables bioquímicas y ultrasonográficas, variables clínicas, preeclampsia severa y preeclampsia temprana, el comportamiento de las tablas. En la tabla 6 se observa que el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas tiene una RM de 9.806 para presentar preeclampsia mientras que el biomarcador s-Eng tiene una RM de 1.529 para desarrollar PE.

En la tabla 7 se muestra la RM de las variables clínicas, aquí encontramos que si la mujer presenta un embarazo múltiple su RM para presentar PE es de 9.021 mientras que si la mujer es nulípara su RM es de 3.631

Cuando observamos las pacientes que desarrollarlo PE severa, tenemos que el antecedente personal de PE tiene una RM de 14.2 para desarrollar PE, mientras que el índice de pulsatilidad tiene una RM de 16.9 y por último observamos al biomarcador s-Eng con una RM de 1.9 (tabla 8).

En la figura 5 observamos la representación de que a mayor cantidad de s-Eng es mayor la probabilidad de padecer PE.

En la tabla 9 se muestran las pacientes de PE temprana, aquí solamente encontramos que el biomarcador bioquímico s-Eng tiene una RM de 3.19, La representación gráfica se muestra en la figura 6, entre mayor cantidad de s-Eng mayor la probabilidad de tener PE temprana.

Los datos de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y LR+, utilizando los tres modelos en mujeres con <32 semanas y <36 semanas de gestación, se muestran en la Tabla 10. No hubo diferencias en la sensibilidad y especificidad para ACOG (94.4% y 37.2%) y NICE (44.4% y 74.5%) entre <32 y <36 semanas de gestación. La sensibilidad y especificidad para FMF fue del 66.7 % y el 44.4 % en <32 semanas, respectivamente, y del 97.2 % y el 98.1 % en <36 semanas, respectivamente. Se obtuvo un LR+ de 13.5 con el FMF cuando se incluyó IP (US) junto con datos clínicos (<36 semanas) y aumentó hasta 22 cuando se analizaron adicionalmente biomarcadores séricos. LR + para ACOG y NICE fueron 1.49 y 1.76, respectivamente. Cuando usamos la calculadora FMF tanto

para PE <32 como para 36 semanas, se obtuvo un 67% de probabilidad de enfermedad posterior a la prueba. (Figura 7).

TABLA 6.

Regresión de las variables bioquímicas y ultrasonográficas.

	RM (OR)	IC 95%	p
IP medio	9.806	1.598 – 60.176	0.014
s ENG	1.529	1.107- 2.111	0.010

TABLA 7.

Regresión de las variables clínicas.

	RM (OR)	IC 95%	p
Embarazo Múltiple	9.021	1.330 – 61.181	0.024
Nulípara	3.631	1.192 – 11.059	0.023

TABLA 8.

Regresión para Preeclampsia severa.

	OR	95% IC	P
Antecedente de Preeclampsia	14.2	1.173 – 172.3	0.037
IP medio	16.9	1.6 – 173.2	0.017
s ENG	1.9	1.18 – 3.07	0.008

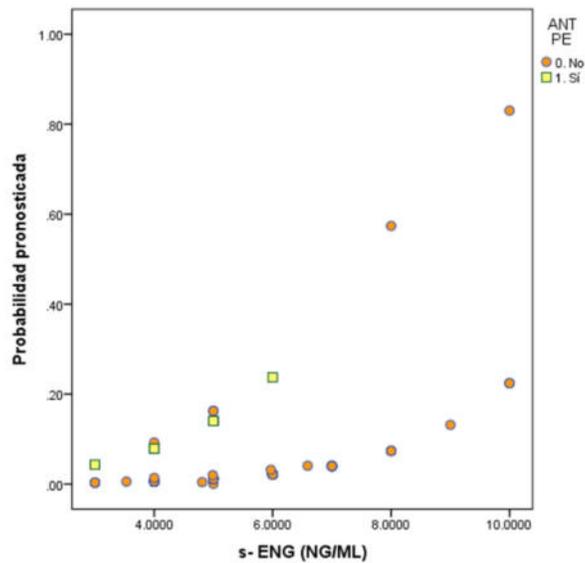


Figura 5.

Diagrama de regresión para preeclampsia severa

TABLA 9.

Regresión para preeclampsia temprana.

	OR	IC 95%	p
s ENG	3.19	1.5 – 6.7	0.002

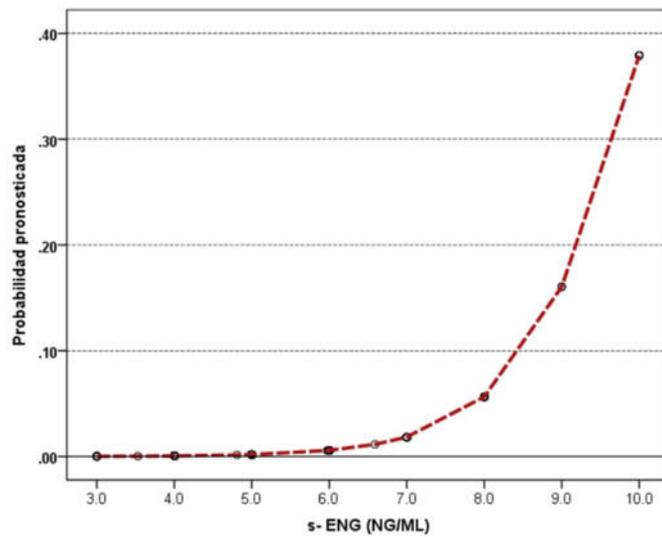


Figura 6.

Diagrama de regresión para preeclampsia temprana

TABLA 10.

Utilidad de las tres calculadoras de predicción de riesgo para PE.

	ACOG	NICE	FMF US+BS <32	FMF US <36	FMF US+BS <36
Sensibilidad %	94.4	44.4	66.7	27.7	44.4
Especificidad %	37.2	75.5	97.2	98.5	98.1
VPP %	12.1	14.3	25	62.5	50
VPN %	98.7	93.7	99.5	93.7	97.6
Índice de probabilidad positivo	1.4	1.7	22	13.6	22

†VPP, valor predictive positivo; ‡VPN, valor predictive negativo; §ACOG, Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia; ¶NICE, Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención. FMF Fundación de Medicina Fetal; (US) ultrasonido Doppler y biomarcadores séricos (BS).

†ACOG, Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia; ‡NICE, Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención; §FMF, Fundación de Medicina Fetal.

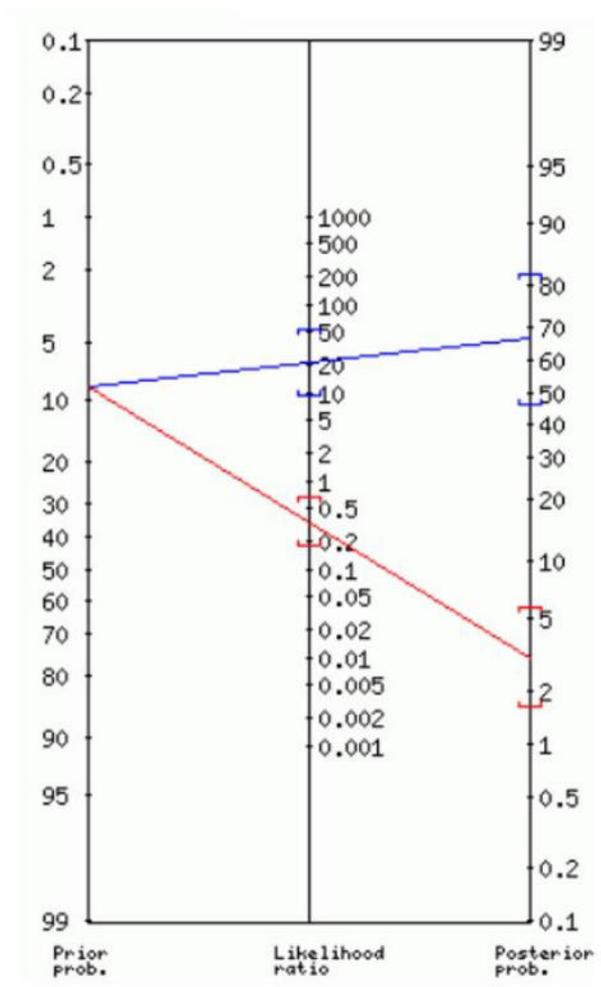


Figura 7.

Resultados positivos y negativos de las pruebas de la calculadora de la Fundación de Medicina Fetal para mujeres <32 y <36 semanas de embarazo.

PRUEBA POSITIVA:

Razón de verosimilitud positiva: 22; Intervalo de confianza del 95 %: [9,28,51]; Probabilidad posterior (odds): 67% (2.0); Intervalo de confianza del 95 %: [46 %, 82 %]

PRUEBA NEGATIVA:

Razón de verosimilitud negativa: 0,34 Intervalo de confianza del 95 %: [0,18; 0,66]; Probabilidad posterior (odds): 3% (0.0); Intervalo de confianza del 95 %: [2 %, 6 %]

VII

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, la frecuencia de PE fue del 8,4%, similar a la reportada en países en vías de desarrollo, aunque superior a la de países desarrollados como Estados Unidos (2,3%) y Australia (4,5%) (52). A la hora de evaluar un método diagnóstico, la frecuencia de una enfermedad es un factor determinante en sus valores predictivos.

En cuanto a la patogenia de la PE, se han descrito diferentes teorías, sin embargo, se ha demostrado que la disminución del flujo placentario es un factor fundamental en la aparición de la enfermedad (52). Por esta razón, la flujometría Doppler de las arterias uterinas se utiliza como predictor de PE. En embarazos complicados con PE, la impedancia, o resistencia al flujo, en las arterias uterinas está aumentada, lo que se evidencia en la ecografía Doppler debido al alto índice de pulsatilidad (IP) y/o la presencia de muesca diastólica bilateral. Estudios anteriores informaron un aumento de 6 veces en el riesgo de desarrollar preeclampsia en mujeres que se sometieron a una ecografía Doppler de arterias uterinas anormales (53). En la EP existe un desequilibrio entre los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y los factores antiangiogénicos, como

sFlt-1 (factor soluble similar a la tirosina quinasa 1 tipo fms) y s-Eng (endoglina soluble), provocando un estado de vasoconstricción generalizada. Por este motivo, recientemente se han utilizado como biomarcadores angiogénicos para la predicción de la EP. Hay varios estudios que han demostrado consistentemente una elevación en los niveles séricos de sFlt-1 y una disminución significativa en PIGF, en etapas tempranas del embarazo, en pacientes con preeclampsia en comparación con mujeres con embarazos normales, y la relación sFlt-1/PIGF también ha sido propuesto como un marcador temprano de riesgo de EP (54). En nuestro estudio no encontramos diferencias en PIGF entre grupos, y aunque sFlt-1 fue significativamente mayor en mujeres PE, la relación sFlt-1/PIGF no fue significativamente diferente, a diferencia de s-Endoglina, que también fue significativamente diferente lo cual concuerda con lo reportado en otras series de casos en donde las pacientes con preeclampsia temprana (55) y preeclampsia severa tienen niveles elevados de este biomarcador (56-57).

En cuanto a los factores de riesgo clínico se puede mencionar la nuliparidad como un factor importante de riesgo, la literatura menciona que este factor casi triplica el riesgo de PE (OR 2.91, 95% IC 1.28-6.61) (52), esto es similar a lo encontrado en el presente estudio (OR 3.6, 95% IC 1.1 – 11.05). Otro factor de riesgo importante es el embarazo múltiple, ya que cuando se reportado que a mayor cantidad de tejido placentario mayor riesgo de PE, este riesgo se incrementa a medida que aumenta el número de fetos en el embarazo (58).

El antecedente de PE ya sea en la misma paciente o en algún familiar es otro

factor de riesgo importante, existen reporte en la literatura en donde se menciona que el porcentaje de recurrencia de esta enfermedad varía entre el 7 y 20%, en nuestro estudio encontramos un porcentaje de recurrencia del 12.5%.

El riesgo de recurrencia varía dependiendo de la gravedad del cuadro de la PE previa, reportándose de 25 a 65% en pacientes con PE severa previa y de 5 a 7% en pacientes con PE leve. En un estudio previo realizado en población mexicana, se encontró que el riesgo de PE se incrementaba significativamente (OR 14.81, IC 95%:1.77 – 123.85) si existía el antecedente de PE severa (4), estos datos son muy similares a los que encontrado en este estudio (OR 14.2, IC 95%: 1.17- 172.3).

En la actualidad nos encontramos 3 herramientas que toman en cuenta características clínicas y/o ultrasonográficas y biomarcadores serológicos para evaluar el riesgo de PE. Los criterios ACOG y NICE, y la calculadora de riesgo FMF son los tres métodos más utilizados. El estudio del Programa de Detección de Preeclampsia (SPREE) demostró que el rendimiento de la detección de PE en el primer trimestre mediante una combinación de factores maternos y biomarcadores es superior al rendimiento de los métodos recomendados por las guías NICE actuales (59).

Cuando se utilizan pruebas de cribado, es conveniente evaluar el rendimiento a lo largo de la obtención de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. La sensibilidad a veces se considera sinónimo de la tasa de detección; por otro lado, las razones de probabilidad (LR) incorporan tanto la sensibilidad como la especificidad y

brindan una estimación directa de cuánto cambiará el resultado de una prueba las probabilidades de tener una enfermedad. Los valores de LR positivos más grandes indican una mayor precisión de la prueba de detección para obtener resultados positivos en la prueba de detección en pacientes diagnosticados en comparación con aquellos sin diagnóstico (60).

En nuestro estudio, al utilizar la calculadora FMF y agregar biomarcadores ultrasonográficos y séricos para predecir PE en <32 semanas de gestación, se obtuvo una sensibilidad del 66,7 % y una especificidad del 97,16 %, con un VPP del 25 % y un VPN del 99,51 %. La predicción de PE en embarazos <36 semanas de gestación, la sensibilidad fue menor y la especificidad fue similar a <32 semanas, pero se obtuvo un VPP superior al 50%. La sensibilidad y la especificidad fueron del 94,4 % y el 37,2 %, y del 44,4 % y el 74,5 % para ACOG y NICE, respectivamente.

De acuerdo con estos datos, el LR+ de la calculadora FMF fue significativamente mayor cuando se utilizó información de US (13,6), y aumentó significativamente (hasta 22) tanto en PE temprana como tardía cuando se agregaron biomarcadores séricos al análisis, en comparación con el LR+ obtenido de las calculadoras ACOG (1.49) y NICE (1.76). Esto era de esperarse, ya que el LR+, tiene en cuenta la sensibilidad y la especificidad, e indica el número de sujetos que obtienen un diagnóstico, por lo que la proporción de pacientes no diagnosticados con la calculadora FMF es menor.

Nuestros resultados concuerdan con el estudio de Zhu et al. (61), quienes informaron que los modelos de predicción de EP, incluidas las mediciones

clínicas y ecográficas y los biomarcadores séricos, se asociaron con mejores resultados; encontraron una buena capacidad predictiva para la EP de inicio temprano, pero no para la EP de inicio tardío. Más recientemente, Al-Almin et al (62), en una población australiana, informaron que al usar los criterios FMF (clínicos y ecográficos) para PE en <34 y <37 semanas de gestación, la tasa de detección fue significativamente mayor (100 %) en comparación con NICE, cuya tasa de detección fue del 33 % para PE <34 semanas y del 75 % para PE <37 semanas, y para los criterios del ACOG, cuya tasa de detección fue del 66 % y el 87 % para PE <34 y <37 semanas, respectivamente. La principal diferencia entre nuestro estudio y el de Al-Almin et al (62) es la edad media de la población (23,9 años frente a 35). La edad es un factor importante cuando se utilizan calculadoras de predicción. La mayoría de los estudios han incluido pacientes de Europa y Australia; en general, las mujeres embarazadas de estos países tienen una media de edad más alta. Por lo tanto, las calculadoras de riesgo deben ajustarse de acuerdo con las características de las diferentes poblaciones.

Sebastian A et al (63) informaron recientemente un buen desempeño de IP y biomarcadores séricos para la predicción del riesgo de PE durante el segundo trimestre del embarazo. Sin embargo, este estudio se realizó en mujeres de alto riesgo, a diferencia del nuestro.

Es bien sabido que el primer trimestre es el momento más ideal para predecir PE u otras condiciones de EHAE; esto se debe a que es posible proporcionar profilaxis con ácido acetilsalicílico durante este tiempo. El modelo revisado de atención prenatal enfocada de la Organización Mundial de la Salud (2002)

recomienda al menos cuatro visitas de atención prenatal (APN) para embarazos sin complicaciones, con la primera visita antes de las 16 semanas de gestación. Sin embargo, un análisis de las Encuestas Demográficas y de Salud (DHS, por sus siglas en inglés) mostró que las mujeres de 45 países en desarrollo, como los del África subsahariana, comienzan la atención prenatal considerablemente más tarde que las mujeres de otras regiones, generalmente después de más de cinco meses de gestación (64). También en países desarrollados, algunos grupos de población no llegan a su primera visita prenatal en el primer trimestre. En los Estados Unidos de América, ha habido cierto éxito en el aumento de la atención prenatal en el primer trimestre en mujeres de bajos ingresos y de minorías étnicas, sin embargo, estas poblaciones aún están rezagadas con respecto a las tasas nacionales (65). En 2012, alrededor del 69% de las mujeres hispanas que viven a lo largo de la frontera con México tuvieron atención prenatal en el primer trimestre, en comparación con el 79% de las mujeres blancas no hispanas (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., 2005). Esto demuestra que existe un grupo de pacientes que se beneficiarán de una detección temprana del riesgo de desarrollar PE en el segundo trimestre del embarazo.

Como demostramos en el presente estudio, es posible predecir el riesgo de desarrollar PE en el segundo trimestre, embarazos de bajo riesgo con mayor precisión cuando se obtienen IP y biomarcadores séricos. Nuestros hallazgos son similares a los de Monte (66), quien informa que los recién nacidos de madres PE tienen menor peso al nacer y puntuaciones de Apgar menores. Por lo tanto,

la predicción del riesgo en el segundo trimestre permitiría un seguimiento estrecho de estas pacientes para detectar signos y síntomas precoces de PE, así como una pronta derivación a un hospital adecuado para un seguimiento estrecho, reduciendo la morbimortalidad materna y neonatal (prevención secundaria).

Debido a los datos mencionados, proponemos la calculadora FMF (que incluye IP y biomarcadores séricos) como una herramienta útil para la detección de riesgo de PE durante el segundo trimestre del embarazo. Es importante mencionar que este estudio no se limitó a una población de riesgo específica; por lo tanto, también se incluyeron pacientes de bajo riesgo.

Las fortalezas del estudio son: 1) es un estudio en población mexicana con lo cual es posible establecer si los factores de riesgo reportados en la literatura son similares en nuestro país, 2) es un estudio multicéntrico, se trabajó en dos hospitales de alta especialidad que se tienen en el área metropolitana, 3) La medición del US Doppler fue realizada por tres médicos con subespecialidad de Materno-Fetal, egresados de la misma escuela con lo que se disminuye la variabilidad del estudio, 4) se incluyeron pacientes de todos los municipios del área metropolitana, y 5) las pacientes en que se encontró un US Doppler alterado, continuaron su control prenatal en un hospital de tercer nivel, con la finalidad de dar una atención más estrecha.

La principal limitación de este estudio es su pequeño tamaño de muestra. Para confirmar nuestros hallazgos y evaluar con mayor precisión la utilidad de la

calculadora FMF como herramienta predictiva de PE en nuestro país, son necesarios estudios multicéntricos más amplios.

Con lo que encontrado en el presente estudio se pueden proponer las siguientes acciones con la finalidad de disminuir la morbi- mortalidad de la PE en nuestro estado; 1) capacitar a los médicos para identificar los factores de riesgo de la enfermedad; 2) realizar cursos de ultrasonido para poder realizar el Doppler de las arterias uterinas; y 3) crear unidades de evaluación de riesgo obstétrico ambulatorias o que existan diferentes unidades distribuidas en puntos estratégicos en el área metropolitana, dichas unidades consistirían en equipos de ultrasonido de última generación, médico materno-fetal y personal de apoyo ya que por lo general las mujeres no acuden a los centros de salud o a los hospitales en el primer trimestre y por lo tanto inician tarde su control prenatal o acuden a los servicios de salud al presentar alguna complicación. Otras propuestas derivadas del presente estudio es seguir trabajando con biomarcadores bioquímicos para identificar alguno específico de la población mexicana o implementar, como parte del seguimiento en la consulta prenatal, la determinación de biomarcadores como una política de salud dirigida a poblaciones de alto riesgo para PE y a aquellas que habitan en lugares alejados del área metropolitana, para la detección temprana y referencia oportuna de la paciente a hospitales de tercer nivel lo cual ayudaría a disminuir la morbi- mortalidad materna y neonatal.

VIII.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo en nuestro estudio fue del 8.4 %.
- Con relación a los biomarcadores bioquímicos en nuestro grupo de estudio el de mayor utilidad fue la endoglina soluble (s-Eng); al encontrarse elevada las pacientes tuvieron un mayor riesgo de presentar PE severa y PE temprana.
- En cuanto a los biomarcadores ultrasonográficos, encontramos que el índice de pulsatilidad (IP) alterado de las arterias uterinas en el segundo trimestre, se asocia con un mayor riesgo de presentar PE severa.
- Las pacientes que cursaban embarazo múltiple o eran nulíparas tuvieron mayor riesgo de presentar EHAE
- Las pacientes con antecedente de PE tienen un mayor riesgo de desarrollar PE severa.
- La inclusión de IP y biomarcadores séricos en la calculadora FMF es una mejor herramienta para la predicción de PE que las calculadoras ACOG y NICE en el segundo trimestre del embarazo.

- Este es el primer estudio multicéntrico en población latinoamericana que compara los tres sistemas de predicción de riesgo, incluidos los biomarcadores séricos.

IX.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steegers, E., Dadelszen, P., Duvekot, J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010; 376, 631-44.
2. Hutcheon JA, et al., Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2011; doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006
3. Silasi, M., Cohen, B., Karumanchi, S., Rana, S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 2010; 37, 239-253.
4. Morgan-Ortiz, F. Calderón-Lara, S. Martínez-Félix, J. González-Beltrán, A. Quevedo-Castro, E. Factores de riesgo asociados con preeclampsia estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex*, 2010; 78, 153-159.
5. Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*, 2009;33, 130-137.
6. Sánchez, E. Nava,S. Morán, C. Romero, J.Cerbón M. Estado actual de la preeclampsia en México de lo epidemiológico a los mecanismos moleculares. *Revista de investigación clínica*, 2010;62,252-260.
7. <http://sinais.salud.gob.mx/muertesmaternas/index.html>.
8. Craici, I., Wagner, S., Garovic, V. Preeclampsia and the future

cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2008; 4, 249- 259.

9. Sibai, BM., el Nazer, A., Gonzalez-Ruiz, A. Severe preeclampsia-eclampsia in Young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obst Gynecol*, 1986; 155 (5), 1011-6.
10. Diehl, CL., Brost, BC., Hogan, MC., y col. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular disease later in life: validation of a preeclampsia questionnaire. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008; 198(5), e11-e3.
11. Bellamy, L., Casas, JP., Hingorani, AD., Williams, DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007; 335 (7627), 974.
12. Jonsdottir, LS., Arngrimsson, R., Geirsson, RT., Sigvaldason, H., Sigfusson, N. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1995; 74, 772-6.
13. Smith, GC., Pell, JP., Walsh, D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*, 2001; 357, 2002-6
14. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14, 368–374.
15. Callaway L., O'Callaghan M. Obesity and the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*, 2009; 28, 473–493.

16. Tuuli, M., Longtine M., Nelson D. Review: oxygen and trophoblast biology- a source of controversy. *Placenta*, 2011; 25, s109-1118.
17. Tranquilli, A., Landi, B. The origin of pre-eclampsia: from decidual “hiperoxia” to late “hiperoxia”. *Medical Hypotheses*, 2010; 75, 38-46
18. Semenza, G. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol*, 2002; 64, 993-8
19. Schaaps, JP., Tsatsaris, V., Goffin, F., Brichant JF., Delbecq, K., Tebache, M., et al. Shunting the intervillous space: new concepts in human uteroplacental vascularization. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192 (1), 323-32
20. Redline, RW., Patterson, P. Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediated trophoblast. *Hum Pathol*, 1995; 26, 594-600.
21. Meekins, JW., Pijnenborg, R., Hanssens, M., y col. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994; 101, 669-674.
22. Zhou, Y., McMaster, M., Woo, K., y col. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Am J Pathol*, 2002; 160, 1405-1423.
23. Nagy, J., Dvorak, A., Dvorak, H. TCM. VEGF-A 164/165 and PlGF Roles in Angiogenesis and Arteriogenesis, 2003; 13, 169-175.
24. Tjwa, M., Luttm, A., Autiero, M., y col. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct role in development and homeostasis. *Cell Tissue Res*, 2003; 314, 5-14.

25. Clauss, M. Functions of the VEGF Receptor-1 (FLT-1) in the Vasculature. *TCM*, 1998; 8 (6) , 241-245.
26. Lebrin, F., Deckers, M., Bertolino, P., y col. TGF-beta receptor function in the endothelium. *Cardiovasc. Res*, 2005; 65, 599-608.
27. Papageorghiou, AT., Roberts, N. Uterine artery doppler screening for adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gyn*, 2005; 17, 584-590.
28. Redman, CW., Sacks, GP., Sargent, IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180, 499-506.
29. Levine, RJ., Maynard, SE., Qian, C., y col. Circulating angiogenic factor and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004; 350, 672-83.
30. Kim, SY., Ryu, HM., Yang, JH., y col. Increased sFlt-1 to PIGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *J Korean Med Sci*, 2007; 22, 873-7.
31. Levine, RJ., Thadhani, R., Qian, C., y col. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA*, 2005; 293(1), 77-85.
32. Lapaire, O., Shennan, A., Stepan, H. The preeclampsia biomarkers soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor: current knowledge , clinical implications and future application. *Eur J Obstet Gynecol*, 2010; doi:10.1016/j.ejogrb.2010.04.009
33. De Vivo, A., Baviera, G., Giordano, D., y col. PIGF and sFlt-1 as a markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008; 87(8), 837-42.
34. Verlohren, S., Galindo, A., Schlemback, D., y col. An automated method for

- the determination of the s Flt1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 202(2), 161 e1-161 e11.
35. Kanasaki, K., Kalluri, R. The biology of preeclampsia. *Kidney International*, 2009; 76, 831-837.
 36. Cnossen, J., Morris, R., Riet, G., et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 2008; 178, 701-11
 37. Steele, SA., Pearce, JM., Mc Parland, PM., et al. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet*, 1990; 335, 1548-1551.
 38. Albaiges, G., Missfelder-Lobos, H., Lees, C., et al. One stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks gestation. *Obstet Gynecol*, 2000; 96, 559-564.
 39. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(11):989-94.
 40. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* , 1993;3, 18–22
 41. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol*, 1994;83, 378–86

42. Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo J, Lee CP, Lam YH. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry – which criterion performs best? *Obstet Gynecol* 1995, 85 , 596–602
43. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998;105, 422–9
44. KurdiW, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998;12, 339–45
45. Stepan, H., Unversucht, A., Wessel, N., Faber, R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusión. *Hypertension*, 2007; 49(4), 818-24.
46. Espinoza, J., Romero, R., Nien, JK., y col. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196, 326-413.
47. Poon, L.C. and Sahota, D., 2019. Screening and prevention of preeclampsia. *Maternal-Fetal Medicine*, 1(1), pp.25-30.
48. Combs, C.A. and Montgomery, D.M., 2020. SMFM Special Statement: Checklists for Preeclampsia Risk-Factor Screening to Guide Recommendations for Prophylactic Low-Dose Aspirin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
49. O’Gorman, N., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., Wright, A., Poon, L.C.

- and Nicolaides, K.H., 2016. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(1), pp.103-e1.
50. Wright, A., Maclagan, K. and Poon, L.C., 2018. 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 in Obstetrics & Gynecology*, 51(6), pp.743-750.
51. Sanderson, M., Sappenfield, WM., Jespersen, KM., Liu, Q., Baker, SL. Association between level of delivery hospital and neonatal outcomes among South Carolina Medicaid recipients. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183, 1504-11.
52. Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A.L., Chou, D. and Say, L., 2013. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170(1), pp.1-7.
53. Crossen, J.S., Morris, R.K., Ter Riet, G., Mol, B.W., Van Der Post, J.A., Coomarasamy, A., Zwinderman, A.H., Robson, S.C., Bindels, P.J., Kleijnen, J. and Khan, K.S., 2008. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Cmaj*, 178(6), pp.701-711.
54. Levine, R.J., Maynard, S.E., Qian, C., Lim, K.H., England, L.J., Yu, K.F., Schisterman, E.F., Thadhani, R., Sachs, B.P., Epstein, F.H. and Sibai, B.M., 2004. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New England journal of medicine*, 350(7), pp.672-683.

55. Perucci LO, Gomes KB, Freitas LG, Godoi LC, Alpoim PN, et al. (2014) Soluble Endoglin, Transforming Growth Factor-Beta 1 and Soluble Tumor Necrosis Factor Alpha Receptors in Different Clinical Manifestations of Preeclampsia. PLoS ONE 9(5): e97632. doi:10.1371/journal.pone.0097632.
56. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, et al. (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 12: 642–649.
57. Kim YN, Lee DS, Jeong DH, Sung MS, Kim KT (2009) The relationship of the level of circulating antiangiogenic factors to the clinical manifestations of preeclampsia. Prenat Diagn 29: 464–470.
58. Day MC, Barton JR, O'Brien JM, et al. The effect of fetal number on the development of hypertensive conditions of pregnancy. Obstet Gynecol. 2005;106(5 pt1):927-931.
59. Tan, M.Y., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Greco, E., Wright, A., Maclagan, K. and Poon, L.C., 2018. 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 in Obstetrics & Gynecology, 51(6), pp.743-750.
60. Sedgwick, P., 2011. Screening tests: likelihood ratios. Bmj, 342.
61. Zhu, X.L., Wang, J., Jiang, R.Z. and Teng, Y.C., 2015. Pulsatility index in combination with biomarkers or mean arterial pressure for the prediction of pre-eclampsia: Systematic literature review and meta-analysis. Annals of medicine, 47(5), pp.414-422.

62. Al-Amin, A., Rolnik, D.L., Black, C., White, A., Stolarek, C., Brennecke, S. and da Silva Costa, F., 2018. Accuracy of second trimester prediction of preterm preeclampsia by three different screening algorithms. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 58(2), pp.192-196.
63. Sebastian, A., Raj, T.S., Yenuberi, H., Job, V., Varuhghese, S., Jayaseelan, L. and Regi, A., 2019. Angiogenic factors and uterine artery Doppler in predicting preeclampsia and associated adverse outcomes in a tertiary hospital in south India. *Pregnancy hypertension*, 16, pp.26-30.
64. AbouZahr, C. and Wardlaw, T., 2003. Antenatal care in developing countries: promises, achievements and missed opportunities-an analysis of trends, levels and differentials, 1990-2001. In *Antenatal care in developing countries: promises, achievements and missed opportunities-an analysis of trends, levels and differentials, 1990-2001* (pp. 32-32).
65. Luecken, L.J., Purdom, C.L. and Howe, R., 2009. Prenatal care initiation in low-income Hispanic women: Risk and protective factors. *American journal of health behavior*, 33(3), pp.264-275.
66. Monte, S., 2011. Biochemical markers for prediction of preeclampsia: review of the literature. *Journal of prenatal medicine*, 5(3), p.69.

X.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y Fecha: _____

Después de recibir la información de manera clara y con un lenguaje sencillo, yo la Sra. _____ autorizo participar en el protocolo de investigación titulado: **Determinación sérica de PIGF,s-Eng, sFlt-1 y ultrasonido doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre para predicción de preeclampsia**. El cual tiene como objetivo tratar de identificar ciertos factores que nos ayuden a predecir una complicación del embarazo, llamada preeclampsia.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en acudir al Departamento de Alto riesgo en el Hospital Materno Infantil de Alta Especialidad o al Servicio de Perinatología en el Hospital Universitario José E. González, cuando tenga entre 20 y 24 semanas de embarazo; para que se me realice un ECO de mi embarazo y además me sacarán sangre de uno de los brazos para medir unas sustancias llamadas biomarcadores.

También me comprometo acudir a las consultas de control prenatal de forma regular en donde me indiquen los doctores y además acepto que el investigador principal me localice para preguntarme como y en donde fue la terminación del embarazo.

Declaro que se me ha informado ampliamente y he entendido los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: dolor en el sitio de punción, hematoma (moretón) en el sitio de punción, dificultad en la punción para extraer la sangre e infección en el sitio de punción. Síntomas al momento de realizar el ECO del embarazo como: dolor de cabeza, mareo y sensación de falta de aire, dichos síntomas como consecuencia de la posición al momento de realizar el eco.

Al aceptar participar en el estudio tengo el beneficio de que los estudios que me van a realizar pueden detectar en forma temprana algunas complicaciones del embarazo tales como presión alta (Preeclampsia) y disminución del crecimiento del bebé (Restricción del crecimiento intrauterino).

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información en cualquier momento del desarrollo de esta, contactando al Dr. Jesús Javier Rodríguez Fernández en el número telefónico 811.22.16.918 o en

la siguiente dirección: Ave. Morones Prieto # 3000 Cons 404 Col. Los Doctores
Monterrey, N.L

Además, entiendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee
y si tomo esta decisión no me afectará en futuros tratamientos que requiera en el
Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y/o en el Hospital Materno
Infantil de Alta Especialidad.

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada en forma
confidencial y que en ningún momento se violará mi privacidad.

Además, el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL y el
Hospital Materno Infantil de Alta Especialidad, estarán en la disposición de
brindarme tratamiento médico o quirúrgico sin costo, en caso de que resultara
dañado directamente por cualquiera de los procedimientos del anteproyecto de
investigación, y en caso de daño permanente, tendré derecho a ser indemnizado
de acuerdo con el daño sufrido.

Paciente

Testigo

Nombre:

Nombre:

Dirección:

Dirección:

Testigo

Investigador

Nombre:

Nombre: Dr. Jesús J. Rodríguez Fdz

Dirección:

Dirección: