



Universidad De Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas: Ginecología Y Obstetricia

**“FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO MARCADORES PREDICTIVOS DE  
PREECLAMPSIA EN EL EMBARAZO EN PACIENTES HIPERTENSAS CRÓNICAS  
DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE JULIO 2024 A ABRIL 2025.”**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas para optar por el grado y título de Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Sustentante:

Dra. Raquel Elizabeth Quirós Abarca.

Tutor:

Dr. Rodrigo Azofeifa Soto.

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.

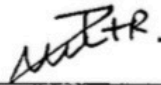
2025.

**Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Ginecología y Obstetricia**



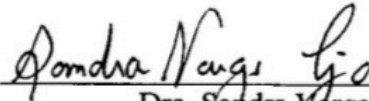
---

**Dr. Rodrigo Azofeifa Soto**  
**Especialista en Ginecología y Obstetricia y Medicina Materno Fetal**  
**Tutor**



---

**Dra. Rita Peralta Rivera**  
**Especialista en Ginecología y Obstetricia**  
**Lectora 1**



---

**Dra. Sandra Vargas Lejarza**  
**Especialista en Ginecología y Obstetricia**  
**Lectora 2**



---

**Dra. Virya Castro Acuña**  
**Especialista en Ginecología y Obstetricia**  
**Coordinadora Programa de Posgrado en Especialidad en Ginecología y Obstetricia**



---

**Dra. Raquel Elizabeth Quirós Abarca**  
**Sustentante**

## DEDICATORIA

A mis padres y a mi hermana, por su amor sin medida, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, y por ser siempre luz en los momentos más oscuros.

A Felipe y Aurora, por los silencios compartidos y por ser consuelo en los días largos y las noches interminables.

Con todo mi amor, este logro es para ustedes.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser la guía de mi camino.

Agradezco a la Universidad de Costa Rica por brindarme una formación académica y humana que ha sido pilar en mi desarrollo como profesional de la Salud.

Al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Juan de Dios, por acogerme durante tantos años y permitirme crecer como persona y profesional.

Gracias a mis jefes, profesores, y compañeros por su guía, paciencia y dedicación, que han marcado mi formación académica y personal.

A los doctores Carlos Leitón y Adrián Montealegre, mi más profunda gratitud por ser el sostén en los momentos más desafiantes de este proceso, sin su ayuda la culminación de esta etapa no habría sido posible.

A mis amigos y a Diana, por sostener mi mano en los momentos difíciles, por su apoyo incondicional y por estar siempre presentes con cariño, paciencia y fortaleza.

**TABLA DE CONTENIDOS**

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
LISTA DE CUADROS Y GRÁFICOS.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA.....	11
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29

## RESUMEN

**Introducción:** La preeclampsia representa una complicación frecuente y grave del embarazo, especialmente en mujeres con hipertensión crónica. Los factores angiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el receptor soluble de tirosina quinasa tipo 1 (sFlt-1) han sido propuestos como herramientas para la predicción de esta entidad. Sin embargo, su valor diagnóstico en esta población específica sigue siendo incierto.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de los biomarcadores angiogénicos PIGF, sFlt-1 y la razón sFlt-1/PIGF para predecir el desarrollo de preeclampsia en pacientes con hipertensión crónica gestacional.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo en 76 gestantes con hipertensión crónica. Se recolectaron datos clínicos, obstétricos y bioquímicos, incluyendo determinaciones de PIGF y sFlt-1 en dos momentos del embarazo: semanas 11–14 y 24–38. Se compararon los niveles de biomarcadores entre los grupos con y sin preeclampsia, y se calculó el área bajo la curva ROC (AUC) para evaluar su capacidad predictiva.

**Resultados:** El 21,0% de las pacientes desarrollaron preeclampsia. En la determinación inicial (semana 13), los biomarcadores angiogénicos no mostraron capacidad discriminativa adecuada (AUC para PIGF: 0,54; sFlt-1: 0,57; razón sFlt-1/PIGF: 0,54). En contraste, en la determinación subsecuente (semana 32), se observó una alta capacidad predictiva, especialmente para la razón sFlt-1/PIGF (AUC: 0,915; sensibilidad: 87,5%; especificidad: 85,0%).

**Conclusión:** En pacientes con hipertensión crónica, la determinación tardía de biomarcadores angiogénicos, especialmente la razón sFlt-1/PIGF, demuestra un alto valor predictivo para el desarrollo de preeclampsia. Estos hallazgos respaldan su uso como herramienta diagnóstica complementaria en el seguimiento de embarazos de alto riesgo.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Preeclampsia is a common and severe pregnancy complication, particularly in women with chronic hypertension. Angiogenic biomarkers such as placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) have been proposed as predictive tools for this condition. However, their diagnostic value in this specific population remains uncertain.*

**Objective:** *To assess the predictive utility of the angiogenic biomarkers PlGF, sFlt-1, and the sFlt-1/PlGF ratio for preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension.*

**Methods:** *A prospective observational study was conducted in 76 pregnant women with chronic hypertension. Clinical, obstetric, and biochemical data were collected, including measurements of PlGF and sFlt-1 at two time points: weeks 11–14 and 24–38 of gestation. Biomarker levels were compared between women who developed preeclampsia and those who did not. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and Area Under the Curve (AUC) values were calculated to evaluate predictive performance.*

**Results:** *Preeclampsia occurred in 21.0% of the patients. During the first measurement (week 13), angiogenic biomarkers showed poor discriminatory ability (AUC for PlGF: 0.54; sFlt-1: 0.57; sFlt-1/PlGF ratio: 0.54). In contrast, the second measurement (week 32) demonstrated high predictive capacity, especially for the sFlt-1/PlGF ratio (AUC: 0.915; sensitivity: 87.5%; specificity: 85.0%).*

**Conclusion:** *In pregnant women with chronic hypertension, late pregnancy determination of angiogenic biomarkers—particularly the sFlt-1/PlGF ratio—shows strong predictive value for preeclampsia. These findings support their use as complementary diagnostic tools in the monitoring of high-risk pregnancies.*

## LISTA DE CUADROS Y GRÁFICOS

**Cuadro 1.** Características generales de pacientes gestantes hipertensas crónicas elegidas para el estudio.

**Cuadro 2.** Distribución de pacientes gestantes hipertensas crónicas en control según antecedentes obstétricos y desarrollo de preeclampsia.

**Cuadro 3.** Distribución de pacientes gestantes hipertensas crónicas en control según determinación inicial de factores angiogénicos.

**Cuadro 4.** Distribución de pacientes gestantes hipertensas crónicas en control según determinación subsecuente de factores angiogénicos.

**Cuadro 5.** Distribución de pacientes gestantes hipertensas crónicas en control según edad gestacional al momento de interrupción del embarazo y el motivo de interrupción.

**Gráfico 1.** Estimación de Curva ROC y AUC del PIGF en la primera muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.

**Gráfico 2.** Estimación de Curva ROC y AUC para sFLT-1 en la primera muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.

**Gráfico 3.** Estimación de Curva ROC y AUC para la relación sFLT-1/PIGF en la primera muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.

**Gráfico 4.** Estimación de Curva ROC y AUC del PIGF en la segunda muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.

**Gráfico 5.** Estimación de Curva ROC y AUC para sFLT-1 en la segunda muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.

**Gráfico 6.** Estimación de Curva ROC y AUC para la relación sFLT-1/PIGF en la segunda muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.

**Figura 1.** Algoritmo para el uso de marcadores angiogénicos como tamizaje en pacientes hipertensas crónicas.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AA: Acontecimientos adversos  
ARO: Alto riesgo obstétrico  
CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social  
CEC: Comité Ético Científico  
EG: Edad gestacional  
HSJD: Hospital San Juan de Dios  
HTA-C: Hipertensión arterial crónica  
PAD: Presión arterial diastólica  
PAS: Presión arterial sistólica  
P/C: Proteína/Creatinina  
PE: Preeclampsia  
PIGF: Factor de crecimiento placentario  
sFlt-1: Factor soluble de la tirsoinkinasa-1  
THIE: Trastorno hipertensivo inducido en el embarazo  
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular  
ROC: *Receiver Operating Characteristics*  
AUC: Estimación del área bajo la curva

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un síndrome multisistémico específico del embarazo caracterizado por el diagnóstico de novo de un trastorno hipertensivo (presión mayor a 140/90 mmHg) en pacientes previamente conocidas normotensas, asociado a proteinuria (excreción urinaria de más de 3 gramos de proteína en 24 horas o una relación de proteína y creatinina mayor o igual a 30 mg/mmol) posterior a las 20 semanas de edad gestacional. Otra definición es el diagnóstico de hipertensión junto con otros síntomas sistémicos secundarios a disfunción hepática, hemólisis, trombocitopenia o restricción de crecimiento fetal (1, 2).

Se desconoce con certeza la etiología de esta patología, sin embargo se cree que está íntimamente relacionada con factores placentarios que entran a la circulación materna y ocasionan disfunción endotelial, resultando en las manifestaciones clásicas del cuadro de hipertensión y proteinuria (3).

En el 2003 se describió por primera vez que las pacientes con preeclampsia presentan un aumento en la expresión placentaria del factor soluble de la fms-similar a tirosin quinasa-1 (sFlt-1) y una disminución de factor de crecimiento placentario (PlGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por otro lado, se demostró una elevación de la concentración de sFlt-1 y una disminución de PlGF en el suero materno y además que los valores de los mismos se correlacionan con el nivel de severidad de la enfermedad (2).

Los factores previamente mencionados, se consideran angiogénicos y antiangiogénicos, por tanto son importantes en el proceso de angiogénesis, es decir en la formación y mantenimiento de los vasos sanguíneos.

Se ha demostrado que la preeclampsia sobreagregada se presenta en 20% de las pacientes hipertensas crónicas. Además, el riesgo de preeclampsia sobreagregada prematura es de 5 a 6 veces mayor en las mujeres con hipertensión crónica que en las mujeres sanas. La preeclampsia sobreagregada, en comparación a la preeclampsia sola o como única entidad, presenta mayor incidencia de resultados maternos y perinatales adversos, incluyendo parto prematuro, recién nacido pequeño para edad gestacional, parto operatorio, admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales y edema pulmonar (4) (2).

El diagnóstico de preeclampsia (como descrito tradicionalmente basándose en hipertensión y proteinuria) es complicado en pacientes hipertensas crónicas, ya que las

pacientes hipertensas de base tienen presiones elevadas desde antes del embarazo y 10% de ellas pueden tener proteinuria de manera coexistente (5, 6, 8). Por lo tanto, el diagnóstico de preeclampsia sobreagregada se basa en el desarrollo de novo de trombocitopenia, disfunción hepática, insuficiencia renal y síntomas sugestivos de preeclampsia en pacientes ya hipertensas (4, 6, 7, 9).

En Costa Rica el único estudio relacionado al uso de factores angiogénicos es el realizado por el servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Calderón Guardia (10). El estudio plantea un algoritmo que se enfoca a los posibles manejos en mujeres portadoras de un trastorno hipertensivo o hipertensión arterial crónica (descompensada o con preeclampsia sobreagregada), gestando un único producto, y que comprenden entre las 24.0 a las 36.6 semanas de gestación.

Cabe destacar que los valores de los factores angiogénicos son una guía de probabilidad de complicaciones a corto plazo en este tipo de pacientes y no representan un criterio estricto para interrumpir el embarazo en esta población.

Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con ningún estudio a nivel del Hospital San Juan de Dios que demuestre la utilidad de los factores angiogénicos como predictores del riesgo de preeclampsia sobreagregada en pacientes con hipertensión crónica.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Determinar el valor predictivo de los factores angiogénicos como marcador del desarrollo de preeclampsia sobreagregada en las pacientes hipertensas crónicas del Servicio de Obstetricia del Hospital San Juan de Dios en el periodo del 2024-2025.

## Objetivos específicos

1. Estimar un aproximado de tiempo en el cual los factores angiogénicos pueden estar relacionados a un diagnóstico de preeclampsia sobreagregada en pacientes hipertensas crónicas.
2. Según los resultados de los factores angiogénicos y cuadro de evolución de las pacientes, determinar un valor de corte que permita definir dar seguimiento ambulatoria o intrahospitalario.
3. Calcular la edad gestacional promedio de interrupción del embarazo en las pacientes hipertensas crónicas con alteración de factores angiogénicos y preeclampsia sobreagregada.
4. Establecer el criterio de interrupción más frecuente presentado en las pacientes con preeclampsia sobreagregada y factores angiogénicos alterados.
5. Diseñar un flujograma que permita identificar a las pacientes a las cuales se debe solicitar muestra para medir la relación sFLT-1/PIGF.

# METODOLOGÍA

## Población

Pacientes gestantes hipertensas crónicas en control en el Hospital San Juan de Dios durante el año 2024 al año 2025 a las que se les evaluaron los niveles de factores angiogénicos en dos fases de la gestación para determinar su utilidad como prueba predictora de desarrollo de preeclampsia.

## Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo transversal.

## Variables

### ***Dependiente:***

- Relación sFLT-1/PGIF.
- Edad gestacional.
- Preeclampsia.
- Interrupción del embarazo.
- Criterios de interrupción del embarazo.

### ***Independiente:***

- Hipertensión arterial crónica.

## Criterios de elegibilidad

### ***Criterios de inclusión:***

- Género: mujeres.
- Etnia: N/A.
- Mujeres con hipertensión arterial conocida o captada tempranamente en el embarazo (antes de las 16 semanas).
- Mujeres con captación temprana del embarazo (antes de las 16 semanas de gestación).
- Mujeres con embarazo de un producto único.
- Casos del año 2024 al año 2025.

- Casos pertenecientes al Hospital San Juan de Dios

***Criterios de exclusión:***

- Mujeres menores de edad y mayores de 45 años.
- Mujeres con autonomía disminuida (enfermedad psiquiátrica que limite la toma de decisiones, deterioro cognitivo, pacientes con discapacidades físicas que se les dificulta asistir a citas o controles de laboratorios).
- Mujeres portadoras de otras comorbilidades: esto para prevenir sesgos, entre ellos pacientes con enfermedades como reumatológicas, trombofilias y diabetes mellitus, que ya de base tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia en comparación a las pacientes que no tienen estas condiciones.
- Tabaquistas.
- Aquellas con expediente incompleto

***Tamaño de la muestra:***

- 117 pacientes
  - 32 eliminadas por estudios incompletas.
  - 9 eliminadas por aborto espontáneo.

***Tamaño final de la muestra:***

- 76 pacientes.

## Muestra

Se estimó un tamaño de muestra de 117 pacientes a ser estudiadas durante el periodo. Se contempló un factor de pérdidas de seguimiento por presencia de condiciones que interrumpen el embarazo, pérdida de seguimiento o pérdida por abandono del estudio de un 20% basados en la observación de la dinámica del servicio de atención, con lo que se estimó un tamaño de muestra final de 73 pacientes durante el periodo.

Al concluir el estudio la muestra final fue de 76 pacientes en total.

La muestra es parte de los laboratorios de rutina que se le toman a las pacientes de tipo venoso en suero, se toma en un tubo sin aditivo (tapa color rojo), se puede tomar a cualquier hora del día, la paciente no amerita ayuno ni ningún tipo de preparación especial, posteriormente se procesa mediante un reactivo en el equipo Cobas e.411 (Roche Diagnostics).

## Análisis estadístico

Para el análisis de datos se realizó la determinación de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la estimación de la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas. Las estimaciones se realizaron para las características de edad de las pacientes, peso en kilogramos, edad gestacional al momento de determinación de niveles de factores angiogénicos y de conclusión del embarazo, niveles del PIGF, sFLT-1 y la razón entre ambos para la determinación inicial, sí como en la segunda determinación como variables cuantitativas. La indicación de AAS, antecedentes obstétricos y motivos de interrupción del embarazo se analizaron como variables cualitativas.

La evaluación de los factores angiogénicos como predictores de preeclampsia se determinó para la evaluación inicial como subsecuente por medio de la determinación de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) con la estimación del área bajo la curva (AUC) como determinación del rendimiento como prueba diagnóstica. Para las curvas ROC con adecuado rendimiento considerado como una AUC por encima de 0,8, se estimó el mejor punto de combinación de sensibilidad y especificidad como pronóstico de preeclampsia por medio de índice de Youden. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de R 4.2.2 (R Foundation. Vienna Austria, 2022) a través de R Studio 2023.12.1.

## RESULTADOS

Un total de 76 pacientes gestantes hipertensas crónicas fueron evaluadas, de las cuales el 21% (16/76) presentaron preeclampsia y las restantes 60 pacientes concluyeron el embarazo sin esta complicación.

La edad media de la totalidad de las pacientes captadas fue de 32,3 años (DE:5,4) con una media de 32,4 años (DE: 5,3) para el grupo sin desarrollo de preeclampsia y de 32,1 años (DE: 6,0) para el grupo que si desarrolló esta complicación.

El promedio de peso que fue constatado en la toma de la primera muestra fue de 85,0 kg (DE: 19,6) para la totalidad de las pacientes, un 85,6 kg (DE: 19,0) para las pacientes que no desarrollaron preeclampsia y de 82,7 kg (DE: 21,9) para las pacientes que evolucionaron a preeclampsia.

La indicación de tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) fue del 86,7% (52/60) en el grupo sin preeclampsia y en la totalidad de los casos con preeclampsia.

A continuación, se muestra un cuadro con las generalidades previamente descritas de las pacientes incluidas en el estudio:

**Cuadro 1.** Características generales de pacientes gestantes hipertensas crónicas elegidas para el estudio.

Características	Preeclampsia		
	General N = 76 <sup>1</sup>	No N = 60 <sup>1</sup>	Sí N = 16 <sup>1</sup>
Edad (años)	32,3 (5,4)	32,4 (5,3)	32,1 (6,0)
Peso (kg)	85,0 (19,6)	85,6 (19,0)	82,7 (21,9)
Indicación AAS			
Sí	68 (89,5%)	52 (86,7%)	16 (100,0%)
No	8 (10,5%)	8 (13,3%)	0 (0,0%)

<sup>1</sup>Media (DE); n (%)

Fuente: elaboración propia

Con respecto a los antecedentes obstétricos el número de gestas más frecuente fue de 2 en el grupo sin desarrollo de preeclampsia que se documentó en el 40% (24/60) y en el 37% (6/16) en el grupo al que se le diagnosticó esta condición, con un porcentaje igual para este grupo de 1 gesta documentada.

En relación con los partos del grupo que eventualmente desarrolló preeclampsia se reportó con mayor frecuencia 2 partos y para el grupo sin preeclampsia la mitad reportó un valor de 1.

En cuanto al antecedente de cesáreas, el grupo sin preeclampsia (un 45% de la muestra) no tenían antecedentes de este procedimiento y para el grupo con preeclampsia se documentó al menos 1 cesárea en el 62,5% (10/16) de las pacientes.

En lo que respecta a los abortos se documentó más frecuente al menos 1 para los casos sin preeclampsia en relación con los casos que presentaron preeclampsia.

A continuación, se muestra un cuadro referente a los antecedentes obstétricos de las pacientes seleccionadas para el estudio:

**Cuadro 2.** Distribución de pacientes gestantes hipertensas crónicas en control según antecedentes obstétricos y desarrollo de preeclampsia.

Antecedentes obstétricos	Preeclampsia		
	General N = 76 <sup>l</sup>	No N = 60 <sup>l</sup>	Sí N = 16 <sup>l</sup>
Gestas			
1	18 (23,7%)	12 (20,0%)	6 (37,5%)
2	30 (39,5%)	24 (40,0%)	6 (37,5%)
3	12 (15,8%)	11 (18,3%)	1 (6,3%)
4	7 (9,2%)	4 (6,7%)	3 (18,8%)
5	6 (7,9%)	6 (10,0%)	0 (0,0%)
6	1 (1,3%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
7	2 (2,6%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)
Partos			
1	28 (36,8%)	20 (33,3%)	8 (50,0%)
2	35 (46,1%)	29 (48,3%)	6 (37,5%)
3	4 (5,3%)	3 (5,0%)	1 (6,3%)

Antecedentes obstétricos	Preeclampsia		
	General N = 76 <sup>1</sup>	No N = 60 <sup>1</sup>	Sí N = 16 <sup>1</sup>
4	5 (6,6%)	4 (6,7%)	1 (6,3%)
5	3 (3,9%)	3 (5,0%)	0 (0,0%)
6	1 (1,3%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
Cesáreas			
0	30 (39,5%)	27 (45,0%)	3 (18,8%)
1	35 (46,1%)	25 (41,7%)	10 (62,5%)
2	7 (9,2%)	5 (8,3%)	2 (12,5%)
3	3 (3,9%)	2 (3,3%)	1 (6,3%)
4	1 (1,3%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
Abortos			
0	55 (72,4%)	43 (71,7%)	12 (75,0%)
1	16 (21,1%)	14 (23,3%)	2 (12,5%)
2	5 (6,6%)	3 (5,0%)	2 (12,5%)

<sup>1</sup>n (%) *Fuente: elaboración propia*

La evaluación de los factores angiogénicos en la determinación inicial entre la semana 11 a 14 de gestación evidenció que el valor medio del PIGF fue de 56,2 pg/mL (DE: 45,0) para el grupo que no desarrolló preeclampsia y de 75,8 pg/mL (DE: 72,9) para el grupo que si la desarrollaron; con un valor de sFLT-1 de 1502,8 pg/mL (DE: 590,1) y de 2243,4 pg/mL (1539,9) respectivamente.

El promedio de la relación de sFLT-1/PIGF fue de 33,5 (DE: 15,9) para el grupo sin desarrollo de preeclampsia y de 40,5 (27,4) para el grupo de pacientes a las cuales se les documentó esta condición más adelante en la gestación.

Lo anterior se ve reflejado en el cuadro 3:

**Cuadro 3.** Distribución de pacientes gestantes hipertensas crónicas en control según determinación inicial de factores angiogénicos.

Valor de factores angiogénicos	Preeclampsia		
	General N = 76 <sup>1</sup>	No N = 60 <sup>1</sup>	Sí N = 16 <sup>1</sup>
PIGF (pg/mL)	60,4 (51,9)	56,2 (45,0)	75,8 (72,0)
sFLT-1 (pg/mL)	1658,7 (916,8)	1502,8 (590,1)	2243,4 (1539,9)
‘Relación sFLT-1/PIGF’	35,0 (19,0)	33,5 (15,9)	40,5 (27,4)

<sup>1</sup>Media (DE)

Fuente: elaboración propia

En relación con el resultado de los factores angiogénicos en la segunda toma de la muestra, entre la semana 24 a 38 de gestación, se determinó que el valor medio de PIGF fue de 382,4 (DE: 429,6) pg/mL para el grupo que no evolucionó a una preeclampsia y de 104,6 (DE:1 25,6) pg/mL para el grupo que si la manifestó; con un valor de sFLT-1 para el grupo con y sin desarrollo preeclampsia de 3378,1 (DE: 2526,5) pg/mL y de 9831,6 (5475,0) pg/mL respectivamente.

La relación de sFLT-1/PIGF fue de 28,7 (DE: 38,7) para el grupo sin preeclampsia documentada y de 161,5 (111,5) pg/mL para el grupo de pacientes que desarrollaron esta condición. Cuadro 4.

**Cuadro 4.** Distribución de pacientes gestantes hipertensas crónicas en control según determinación subsecuente de factores angiogénicos

Valor de factores angiogénicos	Preeclampsia		
	General N = 76 <sup>1</sup>	No N = 60 <sup>1</sup>	Sí N = 16 <sup>1</sup>
PIGF (pg/mL)	323,9 (401,7)	382,4 (429,6)	104,6 (125,6)
sFLT-1 (pg/mL)	4736,7 (4 246,3)	3378,1 (2526,5)	9831,6 (5475,0)
‘Razón sFLT-1/PIGF’	56,7 (81,5)	28,7 (38,7)	161,5 (111,5)

<sup>1</sup>Media (DE)

Fuente: elaboración propia

La edad gestacional media de conclusión del embarazo fue de 38,1 (DE: 2,3) para el grupo sin preeclampsia y de 34,1 (DE: 4,0) semanas para el grupo con desarrollo de esta

condición, siendo el motivo de interrupción más frecuente la labor espontánea en el 76,7% (46/60) y el desarrollo de preeclampsia tanto leve como severa en el 62,6% (10/16).

**Cuadro 5.** Distribución de pacientes gestantes hipertensas crónicas en control según edad gestacional al momento de interrupción del embarazo y el motivo de interrupción.

Interrupción del embarazo	Preeclampsia		
	General N = 76 <sup>1</sup>	No N = 60 <sup>1</sup>	Sí N = 16 <sup>1</sup>
Edad gestacional	37,2 (3,2)	38,1 (2,3)	34,1 (4,0)
<i>Motivo de interrupción</i>			
- Labor espontánea	46 (60,5%)	46 (76,7%)	0 (0,0%)
- HTA-C mal controlada	5 (6,6%)	5 (8,3%)	0 (0,0%)
- Preeclampsia leve	5 (6,6%)	0 (0,0%)	5 (31,3%)
- Preeclampsia severa	5 (6,6%)	0 (0,0%)	5 (31,3%)
- RPM	5 (6,6%)	4 (6,7%)	1 (6,3%)
- Monitoreo fetal no tranquilizante	2 (2,6%)	1 (1,7%)	1 (6,3%)
- Preeclampsia severa + RCIU	2 (2,6%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)
- RCIU	2 (2,6%)	1 (1,7%)	1 (6,3%)
- Obito fetal	2 (2,6%)	1 (1,7%)	1 (6,3%)
- Oligohidramnios	1 (1,3%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
- Parto pretérmino	1 (1,3%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)

<sup>1</sup>Media (DE); n (%)

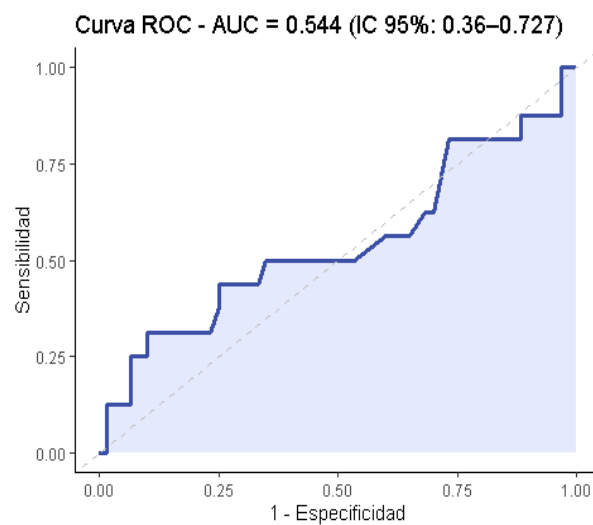
*Fuente: elaboración propia*

\*HTA-C: hipertensión arterial crónica, RPM: ruptura prematura de membranas ovulares, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino

La evaluación de los niveles del factor de crecimiento placentario como predictor de preeclampsia en la toma de muestra inicial, en promedio para la semana 13 de gestación, evidenció presentar un área bajo la curva, es decir, tiene reducida posibilidad de

identificar pacientes en riesgo de presentar preeclampsia a una edad gestacional más avanzada (AUC: 0,54; IC 95%: 0,36-0,73).

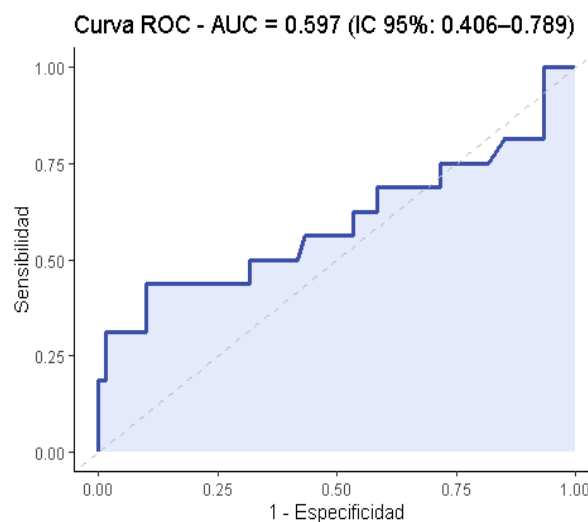
**Gráfico 1.**  
ROC y AUC del  
muestra como  
embarazadas  
en riesgo de  
preeclampsia.



Estimación de Curva  
PIGF en la primera  
predicor de  
hipertensas crónicas  
desarrollar

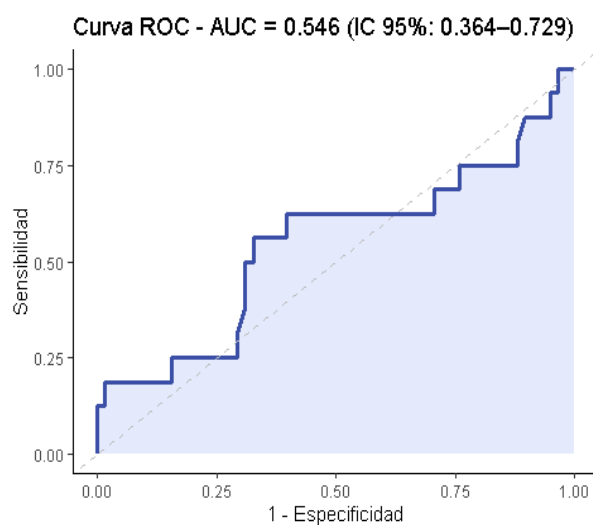
La determinación al inicio del embarazo de sFLT-1, evidenció tener poca capacidad para identificar pacientes gestantes conocidas con hipertensión crónica en riesgo de desarrollar preeclampsia, bajo un estudio con una AUC cercana al 0,5. (AUC: 0,57; IC 95%: 0,41-0,79).

**Gráfico 2.** Estimación de Curva ROC y AUC para sFLT-1 en la primera muestra como predicor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.



La relación sFLT-1/PIGF basada en la toma de muestra inicial de ambos factores angiogénicos, al igual que la evaluación por separado de cada uno de estos, no demostró contar con la capacidad de ser un predictor del desarrollo preeclampsia en embarazadas portadoras de hipertensión arterial crónica, con un valor de AUC discretamente superior al 0,5. (AUC:0,54 IC95%:0,36-0,72).

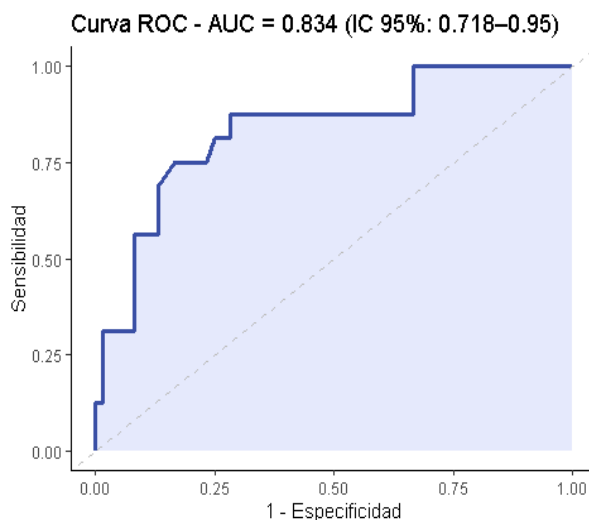
**Gráfico 3.** Estimación de Curva ROC y AUC para la relación sFLT-1/PIGF en la primera muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.



La evaluación subsecuente, es decir, la segunda muestra sanguínea, para determinar el valor del PIGF a la semana 32 evidenció contar con una capacidad de detección de pacientes con riesgo elevado de desarrollar preeclampsia distinta en relación a la determinación inicial; con una capacidad de detección con un muy adecuado desempeño (AUC: 0,83; IC 95%: 0,72-0,95).

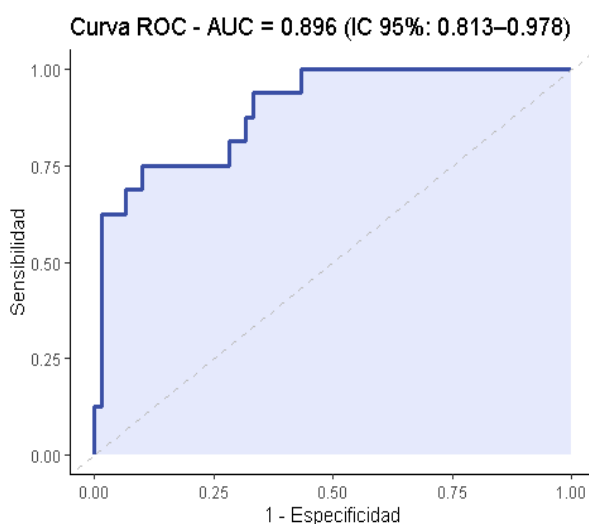
Ante esta capacidad de detección de las pacientes hipertensas crónicas con riesgo de eventualmente desarrollar preeclampsia, el mejor punto de corte del PIGF para la semana 32 es de 121 pg/mL, el cual contó con una sensibilidad de 87,5% y una especificidad de 71,6%.

**Gráfico 4.** Estimación de Curva ROC y AUC del PIGF en la segunda muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.



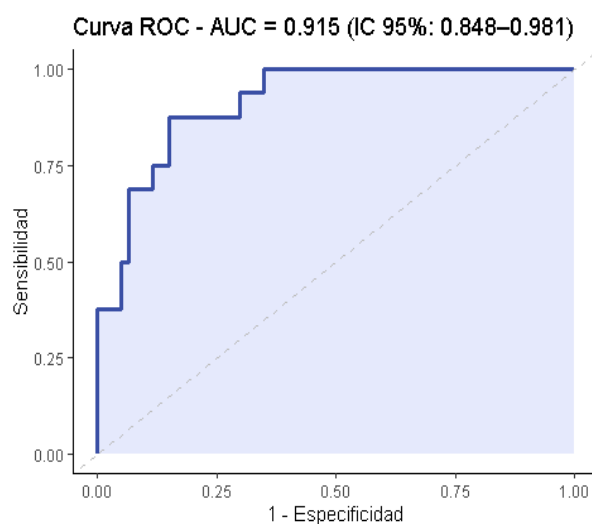
Asimismo, la determinación del valor del sFLT-1 tiene una capacidad de detección muy buena de pacientes con riesgo elevado de desarrollar preeclampsia, según la valoración del AUC que alcanzó un valor cercano al 0,9 (AUC: 0,89; IC 95%: 0,81-0,97). Tomando en consideración los resultados obtenidos de acuerdo a los datos recolectados, se estima como punto de corte que, las 32 semanas de gestación es el momento más adecuado para la recolección de la muestra sanguínea para cuantificar los niveles de sFLT-1 que nos permitan identificar a las pacientes con riesgo elevado. Los niveles de sFLT-1 obtenidos fueron de 5953,5 pg/mL, lo cual representa una sensibilidad de 75,0% y una especificidad de 90,0%.

**Gráfico 5.** Estimación de Curva ROC y AUC para sFLT-1 en la segunda muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.



La determinación de la relación sFLT-1/PIGF a la semana 32 de gestación, demostró un gran potencial para la captación de gestantes hipertensas crónicas con riesgo aumentado de evolucionar hacia una preeclampsia, alcanzando un valor de AUC por encima del 0,91 (AUC: 0,915; IC 95%: 0,848-0,981). Con esta capacidad para identificar a dichas pacientes, el valor umbral definido fue de 51,5, que contó con una sensibilidad de 87,5% y una especificidad de 85,0%.

**Gráfico 6.** Estimación de Curva ROC y AUC para la relación sFLT-1/PIGF en la segunda muestra como predictor de embarazadas hipertensas crónicas en riesgo de desarrollar preeclampsia.



## DISCUSIÓN

La preeclampsia es una de las patologías causantes de mayor morbi-mortalidad materna y fetal a nivel mundial. Su incidencia es de un 2 - 8% de los embarazos, sin embargo la misma puede ser hasta de un 25% en pacientes de riesgo (1, 2).

La preeclampsia es una patología que está en constante estudio y evaluación, por lo que la comprensión del papel que tienen los factores angiogénicos podría ayudar a establecer de una manera más concisa el origen de esta enfermedad (2, 4).

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una problemática social con importantes repercusiones a nivel global por los elevados costos que conlleva su diagnóstico y manejo. Además del detrimento en la calidad de vida de las pacientes portadoras de estos trastornos y las posibles complicaciones tanto para las pacientes como para sus hijos a corto, mediano, y largo plazo (5, 7).

De acuerdo al estudio del 2003 donde se describió por primera vez que las pacientes con preeclampsia presentan un aumento en la expresión placentaria del factor soluble de la fms-similar a tirosin quinasa-1 (sFlt-1) y una disminución de factor de crecimiento placentario (PIGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por otro lado, se demostró una elevación de la concentración de sFlt-1 y una disminución de PIGF en el suero materno y además que los valores de los mismos se correlacionan con el nivel de severidad de la enfermedad (2).

Diversos estudios internacionales han contribuido al entendimiento del papel de los factores angiogénicos en la preeclampsia, aportando perspectivas complementarias y progresivas. Levine y colaboradores fueron pioneros en demostrar que las mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia presentan alteraciones en los niveles circulantes de sFlt-1 y PIGF antes de la manifestación clínica, estableciendo así la base fisiopatológica que vincula el desequilibrio angiogénico con la disfunción endotelial. Posteriormente, Verlohren validó la aplicabilidad clínica de estos hallazgos al evaluar la relación sFlt-1/PIGF como herramienta diagnóstica, mostrando que valores bajos (<38) permiten descartar la enfermedad en el corto plazo, mientras que valores elevados (>85)

se asocian con alto riesgo de aparición en las semanas siguientes. En una línea complementaria, Tardif analizó poblaciones obstétricas de alto riesgo y confirmó que la incorporación de biomarcadores angiogénicos mejora la estratificación pronóstica, anticipando complicaciones maternas y perinatales más allá del diagnóstico inicial. Finalmente, Kametas abordó específicamente el reto diagnóstico de la preeclampsia sobreagregada en pacientes con hipertensión crónica, donde los parámetros clínicos y la proteinuria no siempre permiten diferenciarla de la progresión de la enfermedad basal, resaltando la utilidad de la relación sFlt-1/PlGF en este subgrupo. En conjunto, estos trabajos reflejan una evolución del conocimiento desde la descripción fisiopatológica inicial hasta la validación clínica de herramientas diagnósticas y pronósticas, lo que respalda la incorporación de los biomarcadores angiogénicos como complemento al juicio clínico en contextos de alta complejidad (1-4).

Al contrastar estos hallazgos con los resultados del presente estudio, se observan coincidencias y particularidades relevantes. En primer lugar, de manera similar a lo planteado por Levine, se confirmó que en etapas muy tempranas del embarazo (11–14 semanas) los biomarcadores muestran un rendimiento diagnóstico limitado, con valores de AUC apenas superiores a 0,5, lo que cuestiona su utilidad como predictores iniciales en poblaciones de alto riesgo. Este hallazgo reafirma la hipótesis de que, aunque las alteraciones angiogénicas puedan estar presentes desde etapas precoces, su valor clínico es insuficiente para la práctica diaria en el primer trimestre, especialmente en pacientes con hipertensión crónica.

Por el contrario, al igual que lo demostrado en el estudio de Verlohren y consistente con lo reportado por Tardif, en la segunda toma (24–38 semanas) los biomarcadores mostraron un desempeño significativamente superior, con un AUC sobresaliente de 0,915 para la relación sFlt-1/PlGF, superando incluso el rendimiento de los marcadores individuales (sFlt-1 AUC: 0,89 y PlGF AUC: 0,83). Asimismo, se identificaron puntos de corte clínicamente relevantes (sFlt-1  $\geq 5953,5$  pg/mL y relación sFlt-1/PlGF  $> 51,5$ ), que alcanzaron sensibilidades y especificidades superiores al 85%, lo que respalda la utilidad de estos valores para la estratificación clínica de riesgo. Estos hallazgos coinciden con la literatura internacional en cuanto a la mayor capacidad predictiva de los biomarcadores en el segundo y tercer trimestre, pero aportan el valor agregado de haber

sido obtenidos en una cohorte específica de gestantes con hipertensión crónica, un subgrupo en el cual la evidencia aún es limitada.

Finalmente, los resultados de este estudio también refuerzan la necesidad de una vigilancia clínica estrecha en pacientes con hipertensión crónica que desarrollan preeclampsia, ya que se documentó que estas mujeres concluyeron su embarazo a una edad gestacional significativamente menor (34,1 vs. 38,1 semanas), con mayor riesgo de complicaciones perinatales. Esto se alinea con las observaciones de Kametas respecto a la complejidad diagnóstica y el peor pronóstico en este grupo, y apoya la implementación de algoritmos clínicos complementados por biomarcadores como estrategia para optimizar el seguimiento y la toma de decisiones.

En conjunto, la comparación entre la literatura internacional y los resultados aquí obtenidos evidencia una evolución en el conocimiento: desde la identificación fisiopatológica inicial (Levine), pasando por la validación clínica en poblaciones generales y de alto riesgo (Verlohren, Tardif), hasta el abordaje en hipertensas crónicas (Kametas y nuestro estudio). Si bien la utilidad de los biomarcadores en etapas muy tempranas se mantiene cuestionada, la evidencia acumulada y los hallazgos locales coinciden en destacar su valor en etapas intermedias y tardías del embarazo, donde constituyen una herramienta valiosa para la estratificación del riesgo y la optimización del manejo clínico en escenarios de alta complejidad.

Con base en los hallazgos del presente estudio, se propone un flujograma clínico dirigido a la toma de decisiones en embarazadas conocidas hipertensas crónicas, utilizando la relación sFlt-1/PIGF como herramienta de estratificación de riesgo a partir de la semana 28.

Este algoritmo se construyó estrictamente sobre los puntos de corte y la capacidad predictiva obtenidos en la muestra estudiada, con el objetivo de fortalecer el tamizaje de preeclampsia y optimizar el manejo clínico individualizado.

A continuación, se detalla la propuesta de manejo:

1. Medición de la relación sFlt-1/PIGF  $\geq$  28 semanas:

A partir de la semana 28, se recomienda la solicitud de biomarcadores angiogénicos para pacientes con hipertensión crónica con el fin de estratificar el riesgo de preeclampsia.

2. Interpretación de la relación sFlt-1/PIGF:

- < 28 (bajo riesgo): sin indicación de hospitalización ni intervenciones inmediatas. En ausencia de síntomas clínicos, se sugiere reevaluar en 2 a 4 semanas o antes si se presentan cambios.

- 28–51,5 (riesgo moderado): zona de alerta que identifica a pacientes con riesgo potencial. El seguimiento debe ajustarse al estado clínico.

- >51,5 (alto riesgo): valor altamente predictivo de preeclampsia, especialmente en pacientes sintomáticas. Requiere vigilancia estrecha y posible hospitalización.

3. Clasificación adicional según sintomatología materna:

- En pacientes asintomáticas, incluso con riesgo moderado, puede mantenerse el seguimiento ambulatorio, con medición mensual de biomarcadores.

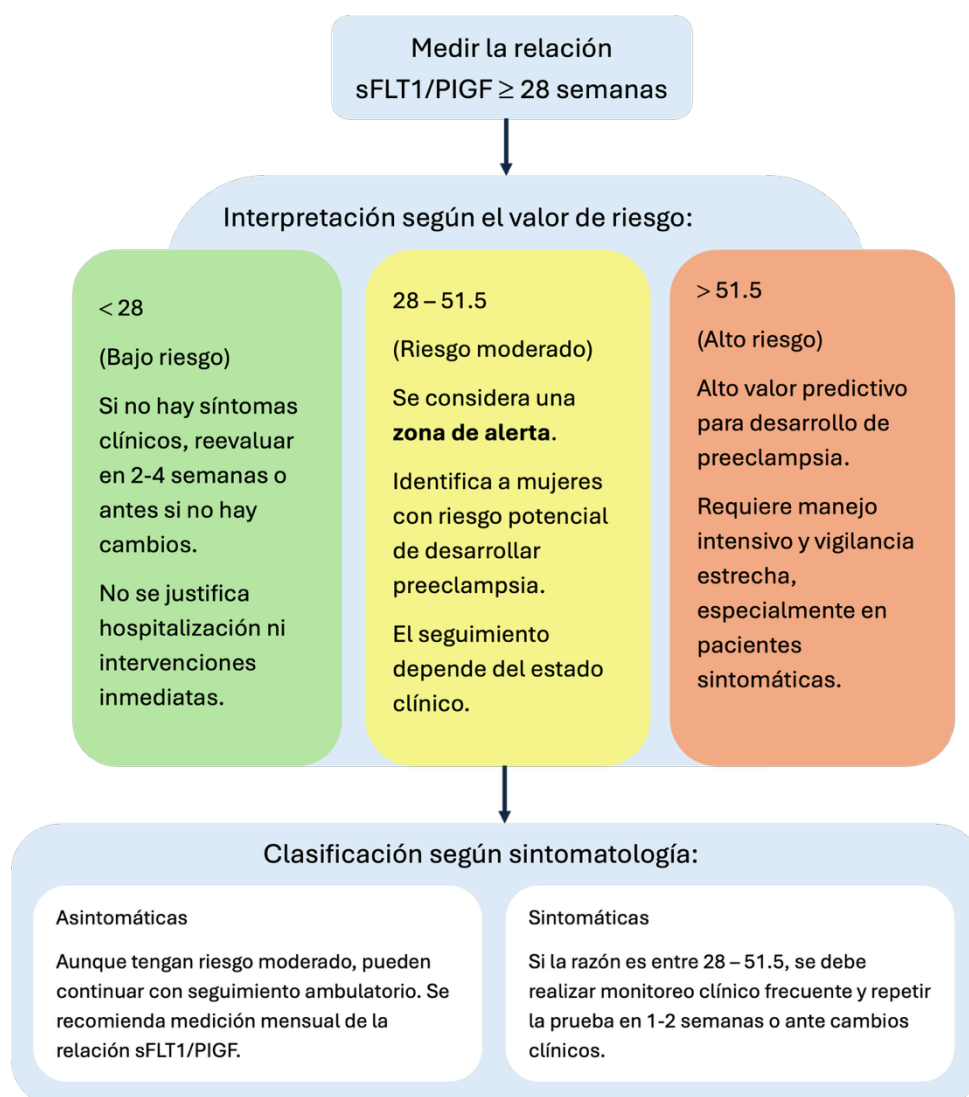
- En pacientes sintomáticas con valores sFlt-1/PIGF entre 28–51,5, se recomienda monitoreo clínico estrecho y repetición de la prueba en 1 a 2 semanas o antes si hay cambios.

- En pacientes sintomáticas con relación sFlt-1/PIGF >51,5, se justifica hospitalización para vigilancia materna y fetal intensiva. Cualquier paciente sintomática debe ser evaluada para ingreso, incluso sin biomarcadores disponibles, si existen signos clínicos de preeclampsia o compromiso fetal.

Este flujograma aplica exclusivamente a pacientes con hipertensión crónica y puede ser integrado a protocolos hospitalarios como herramienta complementaria al juicio clínico, sustentado en evidencia local. Su implementación podría mejorar la estratificación del riesgo y facilitar decisiones oportunas en el contexto del seguimiento prenatal.

**Figura 1.** Algoritmo para el uso de marcadores angiogénicos como tamizaje en pacientes hipertensas crónicas.

Fuente: elaboración propia.



## CONCLUSIONES

- La relación sFLT-1/PIGF medida entre las semanas 24 a 38 de gestación mostró una capacidad predictiva elevada para el desarrollo de preeclampsia sobreagregada en pacientes con hipertensión crónica, con un AUC superior a 0,91.
- La determinación temprana (11–14 semanas) de los biomarcadores angiogénicos reflejó una utilidad diagnóstica muy baja en esta población, con AUCs cercanas a 0,5.
- Se identificó como punto de corte óptimo un valor de sFLT-1  $\geq 5953,5$  pg/mL y una relación sFLT-1/PIGF  $> 51,5$  para la predicción de preeclampsia, los cuales alcanzaron niveles con alta sensibilidad y especificidad.
- Las pacientes que desarrollaron preeclampsia ameritaron una interrupción del embarazo a una edad gestacional significativamente menor.
- Propiamente no fue posible establecer una causa específica de la interrupción de embarazo en pacientes que desarrollaron preeclampsia, sin embargo, si fue posible evidenciar que dicha interrupción se dio con mayor frecuencia por indicaciones médicas relacionadas a complicaciones hipertensivas.
- Con base en los resultados obtenidos fue posible diseñar un flujograma como guía para identificación y manejo de las pacientes descritas. Sin embargo, cabe destacar, nuevamente, la limitante del tamaño de la muestra. De igual manera se recalca que los factores angiogénicos son meramente una prueba de tamizaje para pacientes en riesgo de desarrollar preeclampsia y no se deben utilizar como un criterio diagnóstico de esta condición.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tardif, C., Dumontet, E., Caillon, H., Misbert, E., Dochez, V., Masson, D., & Winer, N. (2018). Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 47(1), 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.10.007>
2. Verlohren, S., & Dröge, L. A. (2020). The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.046>
3. 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., Sibai, B. M., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S. A. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 350(7), 672–683. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884>
4. Kametas, N. A., Nzelu, D., & Nicolaides, K. H. (2021). Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: Screening and diagnosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.029>. Epub 2021 Jun 17. PMID: 35177217.
5. Binder, J., Kalafat, E., Palmrich, P., Pateisky, P., & Khalil, A. (2021). Angiogenic markers and their longitudinal change for predicting adverse outcomes in pregnant women with chronic hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(3), 305.e1–305.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.244>
6. Perni, U., Sison, C., Sharma, V., Helseth, G., Hawfield, A., Suthanthiran, M., & August, P. (2012). Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: A longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*, 59(3), 740–746. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180794>
7. Garovic, V. D. (2012). The role of angiogenic factors in the prediction and diagnosis of preeclampsia superimposed on chronic hypertension. *Hypertension*, 59(3), 555–557. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186882>
8. Rana, S., Burke, S. D., & Karumanchi, S. A. (2020). Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.044>

9. Tarca, A. L., Romero, R., Benschalom-Tirosh, N., Than, N. G., Gudicha, D. W., Done, B., Pacora, P., Chaiworapongsa, T., Panaitescu, B., Tirosh, D., Gomez-Lopez, N., Draghici, S., Hassan, S. S., & Erez, O. (2019). The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLOS ONE*, *14*(6), e0217273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217273>
10. Fonseca, P., Brenes, F., & Córdoba, V. (s.f.). Uso de marcadores angiogénicos en evaluación de THE. Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, Servicio de Medicina Materno Fetal.
11. WinEpi: Working in Epidemiology. (2022). *Sitio web*. <http://www.winepi.net/menu1.php>
12. OpenEpi - Toolkit Shell for Developing New Applications. (2016). *Sitio web*. <http://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor>