

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Título

Factores angiogénicos como predictores de resultados adversos en pacientes con diagnóstico de preeclampsia pretérmino: experiencia del servicio de medicina materno fetal del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de noviembre 2018 a noviembre de 2019

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Materno Fetal para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Materno Fetal

REALIZADO POR:

DRA. SOFÍA CÓRDOBA VIVES


DR. DAVID SOLÍS SÁENZ

2022

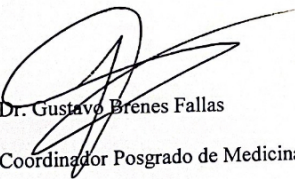
Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Materno Fetal del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Materno Fetal.



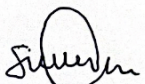
Dr. Gustavo Brenes Fallas
Tutor



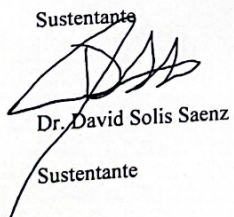
Dr. Gustavo Fonseca Peñaranda
Lector



Dr. Gustavo Brenes Fallas
Coordinador Posgrado de Medicina Materno Fetal



Dra. Sofia Córdoba Vives
Sustentante



Dr. David Solis Saenz
Sustentante


Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 07 de septiembre de 2022

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *Factores angiogénicos como predictores de resultados adversos en pacientes con diagnóstico de preeclampsia pretérmino: experiencia del servicio de medicina materno fetal del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de noviembre 2018 a noviembre 2019*, sustentado por Sofía Córdoba Vives y David Solís Sáenz.


Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa de la persona autora.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.


**ANA ELENA
REDONDO
CAMACHO (FIRMA)**

Firmado digitalmente por
ANA ELENA REDONDO
CAMACHO (FIRMA)
Fecha: 2022.10.12 14:40:42
-06'00'

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné ACFIL n.º 0247


**DANIEL ALBERTO
GONZALEZ
MONGE (FIRMA)**

Firmado digitalmente por
DANIEL ALBERTO GONZALEZ
MONGE (FIRMA)
Fecha: 2022.10.12 14:42:54
-06'00'

Daniel González Monge
Filólogo - Carné ACFIL n.º 0245

Índice

Introducción	1
Antecedentes internacionales	2
Antecedentes nacionales	6
Antecedentes locales	7
Justificación.....	7
Objetivos	8
Objetivo general	8
Objetivos específicos.....	8
Metodología	9
Variables dependientes.....	9
Variables independientes	10
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	10
Inclusión	10
Exclusión	10
Marco teórico conceptual.....	11
Definiciones y criterios diagnósticos	11
Factores de riesgo, tamizaje y prevención	13
Factores de riesgo para el desarrollo de PE (18).....	13
Rol de los marcadores angiogénicos en la práctica	16

Resultados	18
Discusión.....	22
Conclusiones	24
Bibliografía	25

Abreviaturas

AAS: Ácido acetil salicílico

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AUt: Arteria uterina

DM: Diabetes *mellitus*

ECV: Enfermedad cardiovascular

EG: Edad gestacional

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

FMF: Fetal Medicine Foundation

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes low platelets

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

IP: Índice de pulsatilidad

ISSHP: Sociedad Internacional para el Estudio de los Trastornos Hipertensivos del Embarazo

MVM: Malperfusión vascular materna

NICE: National Institute for Healthcare and Excellence

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión Arterial media

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada con el embarazo

PAS: Presión arterial sistólica

PE: Preeclampsia

PEG: Pequeño para la edad gestacional

PIGF: Factor de crecimiento placentario

RCIU: Restricción crecimiento intrauterino

sFLt-1: Factor soluble de la tirsoinkinasa-1

SMFM: Sociedad de Medicina Materno Fetal

THE: Trastornos hipertensivos del embarazo

USPSTF: United States Preventive Services Task Force

VEGF: Factor de crecimiento endotelial

VPN: Valor predictivo negativo

Factores angiogénicos como predictores de resultados adversos en pacientes con diagnóstico de preeclampsia pretérmino: experiencia del Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de noviembre 2018 a noviembre de 2019

Resumen

Antecedentes

Los trastornos hipertensivos complican alrededor de un 10 % de los embarazos en el ámbito mundial y es una de las principales causas de mortalidad en el plano mundial y nacional. En el espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), la preeclampsia (PE) es por excelencia una de las patologías con mayor morbimortalidad para la población embarazada. En los últimos años se ha estudiado una serie de sustancias involucradas en la fisiopatología de esta enfermedad que ha permitido mejorar el abordaje de los THE. Entre las sustancias estudiadas principalmente se encuentra el factor soluble de la tirsoinkinasa-1 (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PlGF). El presente estudio busca validar el uso de estos biomarcadores en el manejo y seguimiento de las pacientes con (THE), así como su correlación con resultados perinatales adversos en el medio.

Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo tipo serie de casos. La muestra corresponde a la totalidad de pacientes con diagnóstico de PE con embarazo único de 24.0 a 36.6 semanas a quienes se les llevó a cabo la relación sFlt-1/PlGF en el Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de noviembre 2018 a noviembre 2019.

El objetivo principal de este estudio fue analizar la experiencia del uso de factores angiogénicos como predictores de resultados adversos en un grupo de pacientes con diagnóstico de Preeclampsia en el Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo noviembre 2018 a noviembre 2019.

Resultados

En la población final del estudio (75 pacientes) se demostró una relación estadísticamente significativa entre la alteración de factores angiogénicos y eventos perinatales adversos (p 0,03),

aunque esta no siempre se mantuvo al analizar estos eventos de manera individual, con 2 excepciones. Una relación estadísticamente significativa entre lesión renal y el sFlt-1 (p 0,04) y entre RCIU y PIGF (p0,01).

Conclusiones

El uso de factores angiogénicos en centros especializados tiene el potencial de mejorar el seguimiento, manejo y pronóstico de embarazos complicados por THIE, aunque la extrapolación de estos resultados se beneficiaría de estudios más robustos en la población.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) complica un 10 % de los embarazos en el ámbito mundial, lo que incluye tanto a mujeres con diagnóstico de HTA crónica como aquellas que desarrollan cifras tensionales elevadas después de la semana 20 de embarazo. El diagnóstico oportuno de esta entidad es importante para disminuir la ocurrencia de morbimortalidad materna y fetal (1). En el espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), la preeclampsia (PE) es por excelencia una de las patologías con mayor morbimortalidad para la población embarazada, complicando de un 2 un 5 % de los embarazos en el ámbito mundial y tiene una incidencia mayor en países de bajos recursos (2).

Se estima que aproximadamente una quinta parte de los ingresos a centros hospitalarios antes de la labor de parto, dos terceras partes de las referencias a servicios de emergencias y una cuarta parte de los ingresos asociados con causas obstétricas a unidades de cuidados intensivos en países desarrollados se relacionan con la PE, lo que genera altos costos para los sistemas de salud en el ámbito mundial (3). Al mismo tiempo, la PE es, en muchos casos, indicación de terminación por vía alta y causa de parto pretérmino iatrogénico, con todas las implicaciones que esto conlleva: internamientos en unidades de cuidados intensivos neonatales, hospitalizaciones prolongadas, suplementación con fórmulas, entre otros (2).

Debido a la alta morbimortalidad de esta enfermedad y a su alto impacto económico en los sistemas de salud, cada día se hace más necesario identificar a las pacientes con factores de riesgo para la enfermedad y diagnosticar oportunamente los THE, así como identificar aquellas mujeres con mayor probabilidad de eventos adversos.

Tradicionalmente, el diagnóstico de PE se lleva a cabo por medio de criterios clínicos, sintomatología de la paciente y la presencia de proteinuria en una embarazada con una edad gestacional mayor a 20 semanas quien previamente se encontraba normotensa (4). En los últimos años, se ha descrito el uso de ciertas sustancias, conocidas como marcadores angiogénicos, las cuales se encuentran alterados en las pacientes con PE, estos se han posicionado como una nueva herramienta diagnóstica para ayudar al clínico en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

Antecedentes internacionales

La PE complica hasta un 5 % de los embarazos en el ámbito mundial. Anualmente, se estima que este desorden causa 76 000 muertes maternas y 500 000 muertes neonatales (2). Según la Organización Mundial de la Salud, la PE es causante de aproximadamente un 25 % de las muertes maternas en los países en desarrollo (5). La definición de PE ha evolucionado con el tiempo, sin embargo, la más aceptada es la de cifras tensionales elevadas asociadas con proteinuria de novo en una paciente con un embarazo de 20 semanas o más (2).

De no diagnosticarse y tratarse a tiempo, los THE pueden llevar a eventos adversos, tanto maternos como fetales. Por esto, es de vital importancia que el personal de salud tenga un entendimiento del peso de esta enfermedad para realizar un manejo adecuado y oportuno (1).

En los últimos 10 años se han presentado avances en la comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad que, junto con esfuerzos de las distintas entidades internacionales para obtener nuevas terapias con base en la evidencia han llevado a comprender mejor este espectro de trastornos. Sin embargo, estos hallazgos no se han traducido en una disminución importante de la morbimortalidad asociada con los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) (4). El impacto de los THE no se restringe únicamente al estado gestante, los THE se consideran, en la actualidad, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en el futuro (ECV). El antecedente de PE aumenta 4 veces el riesgo de sufrir de insuficiencia cardíaca congestiva y aumenta 2 veces el riesgo de enfermedad arterial coronaria (6).

Debido a su alta prevalencia y morbimortalidad y a su peso como factor de riesgo para ECV en el futuro, es cada día más importante realizar un diagnóstico oportuno de los THE, para intentar disminuir las complicaciones asociadas con esta enfermedad. La PE se considera un desorden multisistémico, sin embargo, su patogénesis es todavía comprendida parcialmente (2).

En los últimos años se identificó como la causa principal de esta patología la disfunción placentaria. La placentación deficiente es causante de una serie de condiciones, además de la PE, como la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y el abrupto placentae. En los embarazos en donde se presenta una disfunción placentaria, se ha evidenciado una invasión trofoblástica defectuosa y una remodelación inadecuada de las arterias uterinas, lo que ocasiona hipoperfusión del lecho placentario. La hipoperfusión del espacio intervelloso lleva a un daño crónico en las

vellosidades, lo cual tiene como principal efecto un aporte inadecuado para el feto, lo que ocasiona RCIU y a largo plazo en desprendimiento de placenta debido a que la profundidad de la placentación es inadecuada (7).

El descubrimiento del papel de ciertas sustancias involucradas en la fisiopatología de esta enfermedad ha permitido mejorar el abordaje de los THE. Entre las sustancias estudiadas principalmente se encuentra el factor soluble de la tirsoinkinasa-1 (sFLt-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) (7). Estas sustancias se han estudiado, tanto por separado como en conjunto. La relación entre estas demuestra tener una alta especificidad para el excluir el diagnóstico de PE, en la actualidad, esta relación se considera una herramienta que ayuda al clínico en la toma de decisiones y orienta con respecto a pronóstico y posibles desenlaces maternos y fetales.

La función principal del sFLt-1 es generar vasoconstricción generalizada para asegurar un aumento en la perfusión de sangre oxigenada al espacio intervelloso. Esta sustancia se produce en cantidades aumentadas en las placentas disfuncionales (7). En la actualidad, los hallazgos histopatológicos de las placentas de fetos con RCIU se engloban dentro del término malperfusión vascular materna (MVM). Uno de los hallazgos patognomónicos de la MVM es la presencia de nudos sincitiales, los cuales son los responsables de producir el sFLt-1 (8).

El otro factor importante por considerar dentro de la entidad de disfunción placentaria es el PIGF. Esta sustancia se produce por las vellosidades placentarias y sus concentraciones pueden medirse en sangre materna a partir de la semana 11-13, momento en el que se establece la circulación útero placentaria. Concentraciones bajas de PIGF se relacionan con RCIU y se correlacionan directamente con la severidad de la disfunción placentaria (8).

Otros factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial (VEGF), son los encargados de estimular la angiogénesis, así como de favorecer la proliferación del endotelio vascular. En los casos de disfunción placentaria, el PIGF y otros factores angiogénicos se capturan e inhiben por el sFLt-1 y es este desbalance entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos que lleva a las manifestaciones clínicas de la PE (7). Se ha descrito que este desequilibrio puede evidenciarse un mes antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (9).

Rana *et al.* realizaron un estudio prospectivo en 661 mujeres embarazadas con sospecha clínica de PE durante el tercer trimestre del embarazo. Midieron los niveles de sFlt-1 y de PlGF y estudiaron la relación entre ambos y su asociación con eventos adversos, tanto maternos como fetales. Este estudio demostró una asociación de la relación sFlt1/PlGF >85 en el momento de la sospecha clínica se asociaba con mayores eventos adversos y necesidad de interrupción del embarazo en un lapso de 2 semanas. Además, lograron demostrar que en aquellas pacientes con embarazos de menos de 34 semanas, la relación sFlt1/PlGF funcionaba mejor que otros exámenes de laboratorio y que los signos clínicos que se utilizan tradicionalmente para predecir estos resultados adversos. Asimismo, lograron evidenciar que los marcadores angiogénicos tenían un mejor desempeño en aquellas mujeres con presentaciones atípicas de la enfermedad (pacientes normotensas o sin datos de proteinuria). Los autores concluyeron que el valor de la relación sFlt1/PlGF en el momento de la presentación se correlacionaba inversamente con el tiempo que restaba de gestación (10).

Los eventos adversos estudiados fueron la presencia de cifras tensionales elevadas ($\geq 140/90$ mmHg en dos tomas separadas por un plazo de 2 horas hasta 2 semanas), además de uno de los siguientes criterios: elevación de transaminasas (≥ 80 U/L), recuento plaquetario $\leq 100 \times 10^9/L$ /uL, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento placentario, edema pulmonar, hemorragia cerebral, eclampsia, lesión renal aguda (creatinina > 114.4 $\mu\text{mol/L}$) o muerte materna. Los eventos adversos estudiados fueron parto pretérmino iatrogénico o alguna complicación como feto pequeño para la edad gestacional (PEG), alteraciones del Doppler de la arteria umbilical, óbito fetal o muerte neonatal (10).

La mediana de la relación sFlt1/PlGF en las mujeres que presentaron algún evento adverso fue de 47.0, *versus* 10.8 en aquellas que no tuvieron ningún evento adverso. En aquellas mujeres con un embarazo de menos de 34 semanas, la mediana de la relación sFlt1/PlGF de las mujeres que presentaron algún evento adverso fue de 226.6, pudiendo demostrar con significancia estadística la correlación directa entre el valor de la relación sFlt1/PlGF y la ocurrencia de algún evento adverso (10).

Otro estudio publicado en el 2015 por March *et al.* correlacionó la ocurrencia de eventos adversos maternos en una cohorte de mujeres haitianas con sospecha de PE. Ellos lograron evidenciar un aumento dramático en los marcadores angiogénicos de las pacientes con PE, con

elevaciones todavía mayores en aquellas pacientes con embarazos de menos de 34 semanas. La mediana del valor de la relación sFlt1/PIGF en las pacientes con algún evento adverso y PE de aparición tardía fue de 130 (vs. 22 en aquellas que no tuvieron ningún evento adverso demostrado), en las pacientes con embarazos de menos de 34 semanas, la mediana de la relación sFlt1/PIGF que se asoció a mayor eventos adversos fue de 703 (11).

Uno de los estudios más importantes que ha validado el uso de la relación sFlt1/PIGF es el estudio PROGNOSIS. Este se encargó de validar el punto de corte para determinar la presencia o ausencia de PE en las próximas 4 semanas en mujeres con sospecha clínica de esta enfermedad y embarazos entre las 24 y 36.6 semanas. Este fue un estudio multicéntrico que incluyó un total de 1050 mujeres en 14 centros hospitalarios. Las personas investigadoras lograron determinar que una relación sFlt-1/PIGF ≤ 38 tenía un valor predictivo negativo (VPN) para descartar PE de 94.3 % en la siguientes 4 semanas (5).

Verlohren *et al.* demostraron que niveles de corte de la relación sFlt-1/PIGF son útiles para establecer con mayor precisión el diagnóstico de PE, logrando demostrar valores de corte según la EG. Para PE (<34 semanas) un valor >85 con una especificidad de 99.5 % y para PE tardía (≥ 34 semanas) valores >110 con una especificidad de 95.5 % describen entre sus hallazgos que en embarazos de menos de 34 semanas la relación sFlt-1/PIGF no aumenta significativamente en las mujeres con HTA crónica e hipertensión gestacional en comparación con mujeres normotensas, manteniéndose debajo del punto de corte de 85 en un 95 % de las mujeres con THE del embarazo sin PE (7).

En el caso de los embarazos de más de 34 semanas, se observó un aumento significativo en la relación sFlt-1/PIGF en las mujeres sin PE, pero solo una pequeña proporción de los casos (<10 %) alcanzan valores mayores que 110. Estos datos lograron demostrar que los marcadores angiogénicos son útiles también para el diagnóstico diferencial de los THE, sobre todo cuando se presentan tempranamente (7).

Los marcadores angiogénicos también se estudian por separado, un estudio publicado en el año 2020 por Parchem *et al.* incluyó un total de 1112 mujeres con sospecha clínica de PE y evidenciaron valores bajos (menos de 100 pg/ml) de PIGF en un 67 % de las mujeres con algún evento adverso materno o fetal y niveles muy bajos de PIGF (menos de 12 pg/ml) en 32 %. El valor de PIGF se considera normal cuando se encuentran arriba de 100 pg/ml. Niveles bajos de

esta sustancia se asociaron significativamente con eventos adversos maternos y neonatales. Este estudio demostró un VPN de una concentración baja de PIGF para eventos maternos y neonatales adversos de un 99.2 % y un 98.1 % respectivamente. Lograron concluir que en aquellas pacientes con sospecha clínica de PE, aquellas con niveles bajos de PIGF tienen mayor ocurrencia de eventos adversos maternos y neonatales (12).

Antecedentes nacionales

En Costa Rica es obligatorio notificar ante el Instituto Nacional de Estadística y Censos cualquier muerte materna. La mortalidad materna se considera uno de los principales problemas de salud pública y un parámetro importante de calidad en los sistemas de salud. Este es un indicador fuerte de detección y tratamiento oportuno de las complicaciones de salud que pueden afectar un embarazo, el parto o el puerperio. Para el año 2015, Costa Rica ocupaba el puesto 62 en el *ranking* de 180 países para los que las Naciones Unidas calculan este indicador, de los países latinoamericanos únicamente Uruguay y Chile tienen menores tasas de mortalidad materna que Costa Rica (13).

La mortalidad materna en Costa Rica reportada, para el año 2015, fue de 2.8 muertes por cada 10 000 nacimientos, un 73.7 % de estas muertes fue por una causa obstétrica directa, entre las cuales destaca la PE con criterios de severidad (13). Estadísticas del Ministerio de Salud establecen que del año 2008 al 2012 ocurrieron 13 muertes maternas secundarias a algún THE (14). En comparación con las estadísticas mundiales, Costa Rica tiene índices envidiables de mortalidad materna, sin embargo, es importante tomar en cuenta las implicaciones sociales, psicológicas y económicas de la muerte materna, por lo tanto, es cada día más relevante tratar de disminuir al máximo la mortalidad en esta población.

Los THE se señalan tradicionalmente por las distintas sociedades internacionales como un problema de salud pública en los países en desarrollo y Costa Rica no deja de ser la excepción. Sin embargo, no se cuenta con una estadística reciente de la incidencia de estos trastornos en la población, motivo por el cual estudios como este son importantes para concientizar acerca de la importancia de la creación de bases de datos para facilitar la recolección de datos y así determinar la incidencia de una patología con un alto impacto en la población embarazada.

Antecedentes locales

En el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia se lidia diariamente con pacientes con sospecha de PE. Este es, además, un centro de referencia nacional y, en muchas ocasiones, se reciben pacientes con PE tempranas para manejo de su embarazo por parte de los especialistas en alto riesgo obstétrico que laboran en el servicio.

La PE, en la actualidad, es una causa importante de morbimortalidad materna y fetal y tomando en cuenta la evidencia que ha surgido en los últimos años con respecto a la validez de los marcadores angiogénicos para el diagnóstico de las pacientes con sospecha de PE, surge desde el año 2017 la inquietud y la necesidad de tener la disponibilidad de la prueba en el Servicio de Medicina Materno Fetal del hospital. Para el año 2018, se obtiene el permiso para uso y compra de los reactivos para realizar la relación sFlt-1/PIGF en las pacientes con sospecha clínica de PE, siendo el primer hospital en el ámbito nacional en llevar a cabo esta prueba.

Justificación

Al tomar en cuenta la alta morbimortalidad de la PE y por ser una enfermedad con la que tratamos con mucha frecuencia en el medio, es importante saber utilizar adecuadamente los recursos institucionales, en este caso la relación sFlt-1/PIGF como ayuda diagnóstica en las pacientes con sospecha de PE para intentar disminuir los eventos adversos, tanto maternos como fetales. Es relevante protocolizar el uso de estos marcadores en la práctica diaria y una manera de realizarlo es describiendo la experiencia que se ha tenido en el último año de utilización de la prueba para validar posteriormente el protocolo institucional que tome en cuenta el valor de la prueba y ayude al clínico en el manejo de esta enfermedad.

En el ámbito internacional se cuenta con amplia estadística de la prevalencia de la PE. Sin embargo, en Costa Rica, a pesar de que es una patología de diagnóstico frecuente, se cuenta con escasos datos. El Hospital Calderón Guardia se considera el centro de referencia nacional para embarazos de alto riesgo y es la sede del Posgrado de Medicina Materno Fetal, sin embargo, no se cuenta con datos epidemiológicos con respecto a la ocurrencia de eventos adversos maternos y fetales en las pacientes con THE. Por esto, se considera que este estudio es importante para determinar estos datos epidemiológicos, así como correlacionar estos hallazgos con el valor de la relación sFlt-1/PIGF y validar su uso en la población.

Objetivos

Objetivo general

Analizar la experiencia del uso de factores angiogénicos como predictores de resultados adversos en un grupo de pacientes con diagnóstico de preeclampsia en el Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo de noviembre de 2018 a noviembre de 2019.

Objetivos específicos

1. Describir a la población estudiada según características clínicas, demográficas y valor de la relación sFlt-1/PIGF.
2. Establecer si los niveles de la relación sFlt-1/PIGF tienen asociación con eventos adversos maternos.

Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo tipo serie de casos. La muestra corresponde a la totalidad de pacientes con diagnóstico de PE con embarazo único de 24.0 a 36.6 semanas a quienes se les llevó a cabo la relación sFlt-1/PIGF en el Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de noviembre de 2018 a noviembre de 2019. El marco muestral se tomó del listado de pacientes a las que se les llevó a cabo la relación sFlt-1/PIGF en el periodo estipulado y que fue suministrado por la Jefatura de laboratorio clínico del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Se procedió a asignar un código alfanumérico a cada una de las participantes del estudio a partir del listado de laboratorio, con el objetivo de anonimizar las hojas de recolección de datos. Después de la revisión del expediente de las participantes y de la recolección de las variables que se seleccionaron, se vaciaron estos datos en una base de datos diseñada para este fin.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central, de posición y de dispersión para las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizaron pruebas de T Student o análisis de varianza, si las variables presentaban una distribución normal, se aplicó la prueba de Shapiro-Francia, en los casos en los que no tuvieron una distribución normal, se aplicaron pruebas no paramétricas. En el caso de las variables cualitativas se aplicaron pruebas de Chi cuadrado o Exactas de Fisher. Como medida de asociación se utilizó el Odds Ratio con su intervalo de confianza al 95 %. El nivel de significancia escogido es del 5 %. Los programas de cómputo utilizados fueron Microsoft Excel y SPSS.

Variables dependientes

- EG en el momento del diagnóstico.
- EG en el momento interrupción.
- Eventos adversos maternos (elevación transaminasas, alteración función renal, trombocitopenia, DPPNI, eclampsia o edema agudo de pulmón).

Variables independientes

- Edad materna.
- Comorbilidades (HTA crónica, DM y colagenopatías).
- EG al diagnóstico.
- Tipo de THE.
- Valor de sFlt-1/PIGF.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

- Mujer gestante (pues esta es la población atendida en el HCG).
- Hospitalizada en el HCG en el periodo de estudio, que se le llevó a cabo la relación sFlt-1/PIGF.
- Todas las etnias.
- Embarazo 24.0-36.6 semanas.
- Embarazo Único.
- THE.
- Diagnóstico de PE establecido en el expediente / HTA crónica con sospecha de PE sobreagregada.

Exclusión

- Embarazo mayor que 37 semanas.
- Embarazo menor que 24 semanas.
- Embarazo Múltiple.
- Embarazo con diagnóstico de alguna malformación fetal.

Marco teórico conceptual

Definiciones y criterios diagnósticos

La HTA durante el embarazo puede ser crónica o de novo. Los trastornos hipertensivos del embarazo se clasifican de la siguiente manera según la Sociedad Internacional para el Estudio de los Trastornos Hipertensivos del Embarazo (ISSHP):

1. HTA Crónica: El diagnóstico se lleva a cabo antes de la semana 20 de embarazo. La HTA crónica se ha asociado con eventos adversos, tanto maternos como fetales, y las pacientes portadoras de esta enfermedad se consideran pacientes de alto riesgo obstétrico (15).
2. Hipertensión gestacional: Cifras tensionales elevadas, después de la semana 20 de gestación sin proteinuria, alteraciones bioquímicas (renal o hepático) o hematológicas ni alteraciones del crecimiento fetal (15).
3. Preeclampsia: Cifras tensionales elevadas después de las 20 semanas de gestación manifestándose con proteinuria o alteración bioquímica, hematológica o RCIU. La última definición subdivide la PE en dos categorías adicionales, con criterios de severidad y sin criterios de severidad y se consideran ya en desuso los términos PE leve, moderada y severa (15).
 - Síndrome de HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes Low Platelets): Se conoce por sus siglas en inglés y se considera una complicación de la PE, no una entidad aparte. La definición incluye hemólisis, aumento en transaminasas y trombocitopenia (15).
 - Eclampsia: Convulsiones en una paciente previamente sana con diagnóstico de PE (4).

Cabe destacar que algunas entidades internacionales han propuesto clasificar la PE según la EG a la que se lleva a cabo la interrupción del embarazo, ya que existe evidencia para afirmar que la PE tiene un mecanismo fisiopatológico y etiológico distinto de acuerdo con la EG. La PE de aparición temprana es aquella que se presenta con necesidad de interrupción del embarazo con <34 semanas, la PE pretérmino es aquella que se presenta con necesidad de interrupción <37, ambas se encuentran asociadas con peores resultados obstétricos que la PE de término (>37 semanas; 16).

La PE es un desorden caracterizado por hipertensión de novo después de la semana 20 de embarazo, con frecuencia se asocia con proteinuria. Sin embargo, ya no se considera requisito para realizar el diagnóstico tomándose en cuenta otros datos clínicos y de laboratorio (17). Los criterios para diagnóstico de PE son los siguientes (18):

Tabla 1
Criterios diagnósticos para PE

Criterios diagnósticos PE
<ul style="list-style-type: none"> ● Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg* ● Presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg* ● PAS ≥ 160 mmHg ** ● PAD ≥ 110 mmHg ** ● Proteinuria de novo (≥ 300 mg en 24 h). ● Datos de disfunción orgánica. <ul style="list-style-type: none"> ○ Elevación transaminasas (duplicación valor normal). ○ Trombocitopenia (plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ /uL). ○ Alteración Función Renal (creatinina >1.1 mg/dL o duplicación creatinina base)
<p>* Dos tomas periodo de 4 horas paciente previamente normotensa con EG >20 semanas</p> <p>** Si hipertensión severa el diagnóstico puede confirmarse en minutos</p>

Fuente: ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics and Gynecology; 2019.

Como se mencionó, se clasifica en PE con criterios de severidad y sin criterios de severidad y se consideran criterios de severidad los siguientes (18):

Tabla 2
Criterios de severidad de la preeclampsia

Criterios de severidad PE
<ul style="list-style-type: none">• PAS \geq 160 mmHg *• PAD \geq 110 mmHg *• Elevación transaminasas (duplicación valor normal y dolor epigástrico sin otra causa atribuible).• Trombocitopenia (plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ /uL).• Alteración función renal (creatinina >1.1 mg/dL o duplicación creatinina base sin ninguna otra alteración renal).• Edema agudo pulmón.• Cefalea de inicio reciente que no responde a medicación ni a otra causa atribuible.• Alteraciones visuales
* Dos tomas separadas periodo 4 horas

Fuente: ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics and Gynecology; 2019.

Factores de riesgo, tamizaje y prevención

Se ha descrito una serie de factores de riesgo asociados con el desarrollo de los THE y de la PE en específico. Sin embargo, es importante considerar que la mayor parte de estos trastornos ocurren en pacientes nulíparas, sanas, si ningún factor de riesgo evidente (18). La evidencia con respecto al rol de factores genéticos y ambientales en la patogénesis de esta enfermedad es poco clara, sin embargo, existe evidencia del rol de la carga genética en la fisiopatología de la enfermedad (19).

Factores de riesgo para el desarrollo de PE (18)

- Nuliparidad.
- Embarazo múltiple.
- PE en embarazo previo.

- HTA crónica.
- Diabetes *mellitus* (DM) pregestacional.
- Trombofilia.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo mayor que 30.
- Síndrome antifosfolípido.
- Edad materna mayor que 35 años.
- Enfermedad renal.
- Apnea del sueño.
- Técnicas de reproducción asistida.

En los últimos años se plantean distintas estrategias para identificar a las pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar THE e implementar alguna intervención para la disminución de estas enfermedades. Una de las intervenciones más estudiadas para la prevención de la PE de aparición temprana (<34 EG) es la administración de ácido acetil salicílico (AAS) a dosis de 150 mg por día, empezando antes de las 16 semanas de embarazo y manteniéndola hasta la semana 36 (20–22).

Distintas sociedades internacionales han propuesto varios modelos para determinar cuáles pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar algún THE. Sociedades como el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el National Institute for Healthcare and Excellence (NICE) han elaborado modelos de prevención con base en factores de riesgo (23). Según NICE la presencia de cualquiera de uno de los siguientes factores, considerados de alto riesgo, como HTA Crónica, THE en embarazo previo, enfermedad renal crónica, diabetes *mellitus* o cualquier enfermedad autoinmune o la presencia de más de uno de los factores de riesgo intermedio (nuliparidad, edad materna mayor que 40 años, $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, historia familiar de PE o intervalo intergenésico mayor que 10 años) se considera de alto riesgo para padecer de PE y se aconseja la toma de AAS 75-150 mg por día a partir de la semana 12 de gestación (24).

La ACOG en sus guías del año 2013 recomienda el uso de AAS en pacientes con historia de PE de inicio temprano con necesidad de parto antes de la semana 34 de gestación o para mujeres con más de un embarazo previo complicado con PE (4). Posteriormente, el United States Preventive Services Task Force (USPSTF) publicó unas guías similares, lo que incluye algunas indicaciones más amplias para el uso de AAS a bajas dosis. Las guías de la USPSTF fueron avaladas, tanto por ACOG como por la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) y la Asociación Americana de Diabetes, proponiendo el uso de profilaxis con AAS a dosis de 81 mg por día iniciando el tratamiento entre la semana 12 y 28 en mujeres con uno o más de los factores considerados como alto riesgo (historia de PE, enfermedad renal, diabetes tipo 1 o tipo 2, HTA crónica) o más de uno de los factores de riesgo moderados (primer embarazo, edad materna mayor que 35 años, IMC >30 kg/m² o historia familiar de PE) (25).

Estudios recientes han demostrado que realizar el tamizaje de PE utilizando los métodos propuestos por NICE y ACOG tiene baja capacidad de detección. El método propuesto por NICE alcanza tasas de detección de 41 % para PE temprana y 34 % para PE de término, con tasas de hasta un 10 % de falsos positivos (26). El tamizaje propuesto por ACOG tiene tasas de detección de un 5 % para PE temprana y de un 2 % para PE de término con tasas de 0.2 % de falsos positivos (26). Sin embargo, la actualización de las guías del 2013 realizada por el USPSTF ha logrado aumentar significativamente las tasas de detección, mejorándolas a un 90 % para PE temprana y 89 % para PE tardía, sin embargo, las tasas de falsos positivos también aumentaron hasta un 64 % (27).

Un método alternativo que se ha desarrollado en los últimos años es utilizar el teorema de Bayes y combinar el riesgo *a priori* según las características maternas, historia médica y obstétrica y el resultado de varios biomarcadores. Esta técnica tiene como ventaja evaluar individualmente factores de riesgo para PE que requieran terminar el embarazo antes de cierta edad gestacional (EG). Diferentes entidades internacionales han utilizado el teorema de Bayes para realizar un tamizaje combinado durante el primer trimestre (23).

En los últimos 10 años se identificaron 4 marcadores muy útiles cuando se miden entre la semana 11 y 13 de embarazo. Estos biomarcadores son la presión arterial media (PAM), el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria uterina (AUt), la proteína plasmática A asociada con el embarazo (PAPP-A) y el PIGF. Se ha comparado la aplicación del tamizaje combinado vs. utilizar únicamente

factores de riesgo maternos. Al utilizar el tamizaje combinado, las tasas de detección de PE temprana son tan altas como de 82 % vs. el 41 % alcanzado por métodos como el de NICE. Es importante destacar que la adición de PAPP-A al modelo no mejoró la tasa de detección. Un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó un total de 8775 embarazos con una tasa de 2.5 % de PE validó la detección de PE con el modelo combinado. Las tasas de detección de PE temprana fueron de un 75 % y de PE de término de un 43 %, con tasas de falsos positivos de 10 % (2). La estrategia de utilizar el tamizaje con biomarcadores durante el primer trimestre demuestra según algunos autores tasas de detección de hasta un 95 % para PE temprana, con una tasa de falsos positivos de un 10 % (28).

Debido a que las tasas de detección son mejores utilizando el tamizaje combinado que utilizando los modelos que se basan únicamente en factores de riesgo, sociedades internacionales como al Fetal Medicine Foundation (FMF) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomiendan, en la actualidad, el tamizaje de PE durante el primer trimestre del embarazo utilizando la estrategia de tamizaje combinado, de forma universal. Lo anterior para identificar a aquellas mujeres con mayor riesgo de desarrollar PE e instaurar la toma de AAS desde el primer trimestre (2,28).

Rol de los marcadores angiogénicos en la práctica

Como se mencionó, la función principal del sFlt-1 es generar vasoconstricción generalizada para asegurar un aumento en la perfusión de sangre oxigenada al espacio intervilloso. Esta sustancia se produce en cantidades aumentadas en las placentas disfuncionales (7). Las concentraciones bajas de PIGF se relacionan con RCIU y se correlacionan directamente con la severidad de la disfunción placentaria (8). La relación entre estas dos sustancias se ha estudiado en pacientes con diagnóstico de PE. De acuerdo con los puntos de corte establecidos en la literatura y por varios autores, se establecen tres grupos de pacientes (29):

1. Relación sFlt-1/PIGF <38: Pacientes que no presentan PE en los próximos 7 días.
2. Relación sFlt-1/PIGF > 85 (inicio temprano) o > 110 (inicio tardío): Pacientes con alta probabilidad de tener PE o alguna otra manifestación de disfunción placentaria.
3. Relación sFlt-1/PIGF 38–85 (inicio temprano) o 38–110 (inicio tardío): Pacientes con alta probabilidad de PE en las próximas 4 semanas.

Es utilizando estos puntos de corte que el clínico puede guiarse para toma de decisiones clínicas. Las pacientes que se incluyen en el Grupo 1 se considera que no tienen PE en el momento de la toma de la muestra, con una alta probabilidad de que no desarrollen la enfermedad en los próximos 7 días, independientemente de la EG. Un 80 % de las pacientes se encuentra en este grupo. En este escenario el clínico puede con seguridad egresar a la paciente y repetir la prueba únicamente si la sospecha clínica de PE vuelve a surgir (30).

Las pacientes del Grupo 2 son aquellas pacientes que tienen una altísima probabilidad de desarrollar la enfermedad y en este grupo específico cuando los valores son > 655 con EG de 34 semanas o > 201 con EG de ≥ 34 , se recomienda iniciar la maduración pulmonar debido a que existe una alta probabilidad de descompensación materna o fetal en las próximas 48 horas con necesidad de alguna intervención de emergencia. En este grupo de pacientes, además, se recomienda repetir la medición de la relación cada 2 a 4 días para observar la tendencia y ayudar en la toma de decisiones. Debido al alto riesgo de descompensación a corto plazo, estas pacientes deben mantenerse internadas (29–31).

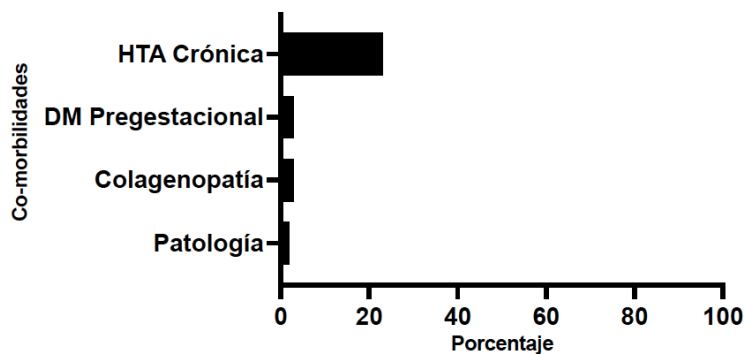
Las pacientes del Grupo 3 son las que una parte de los autores considera que se encuentran en una zona gris, sin embargo. Este grupo de pacientes tienen una alta probabilidad de desarrollar PE en las próximas 4 semanas y solo un 20 % permanecen embarazadas después de 1 mes. Por esto, se debe aumentar la vigilancia en este grupo de pacientes y en ausencia de criterios de severidad o compromiso fetal puede considerarse el manejo ambulatorio y repetir el examen en 1 a 2 semanas (29,30).

La medición de los marcadores angiogénicos debe reservarse exclusivamente para aquellas pacientes con sospecha clínica de PE, utilizando los criterios clínicos que se han usado tradicionalmente (29) y que se avalan por las distintas sociedades internacionales resumidos en la Tabla 1 (2,4,15,32). Es importante destacar que, en la actualidad, ninguna asociación internacional ha incluido los marcadores angiogénicos como criterio diagnóstico de la PE, sin embargo, su utilidad como ayuda diagnóstica se reconoce ampliamente, de ahí la necesidad de describir la experiencia en el centro hospitalario y la relación entre los niveles de estos marcadores y los eventos maternos adversos.

Resultados

Se analizó un total de 250 expedientes de pacientes a quienes se les llevó a cabo la relación sFlt-1/PlGF. De estas, 75 pacientes cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. La edad promedio de las pacientes fue de 30,5 años (DS + 9,6). El 81.3 % (n=75; IC 95 % 72,5-90,2) era costarricense, el 56.0 % (n=42; IC 95 % 44,8-67,2) cursaba con su primer embarazo y el 41.3 % (n=31; IC 95 % 30,2-52,5) presentaba alguna comorbilidad previa a la gestación; la más frecuente de ellas la HTA crónica con 23 casos (74.2 %; IC 95 % 58.8 %-89,6) (ver Figura 1).

Figura 1.
Co-morbididades previas al embarazo en pacientes con diagnóstico de Preeclampsia,
Servicio de Medicina Materno Fetal, HCG
(Porcentaje)



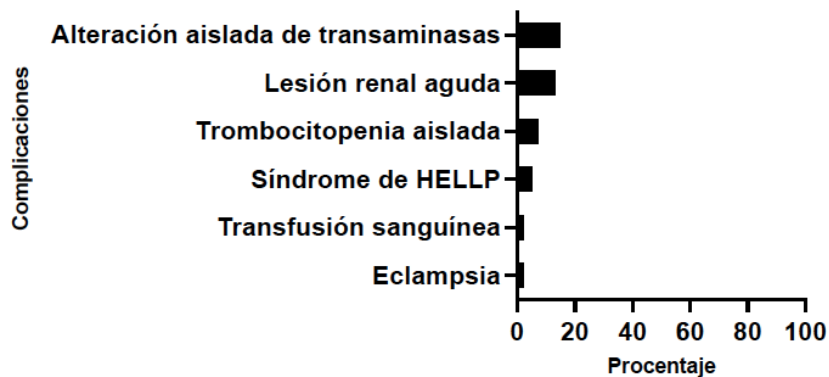
La EG promedio de las pacientes a su ingreso hospitalario fue de 32,7 semanas (DS + 2,9), el 5.3 % (n=4; IC 95 % 0,2-1,1) tenía el antecedente de PE en un embarazo previo y únicamente el 8.0 % (n=6; IC 95 % 0,1-14,1) del total de la muestra utilizaba AAS para la prevención de esta.

Al momento de la hospitalización, el 72.0 % (n=54; IC 95 % 61,8-82,2) tenía cifras tensionales en rangos de severidad y el 41.3 % (n=31; IC 95 % 30,2-52,5) tenía al menos un síntoma neurohipertensivo. La relación proteína/creatinina en orina al azar se encontraba alterada únicamente en el 48.0 % (n=36; IC 95 % 36,7-59,3). El valor promedio de sFlt-1 fue de 12.024 mUI/L (DS + 8.184), de PlGF fue de 80,9 mUI/L (DS + 30,8) y de la relación sFlt-1-1/PlGF fue de 177,5 (DS + 134).

El 58.7 % (n=44; IC 95 % 47,5-69,8) de las pacientes presentó alguna complicación materna, la más frecuente de ellas fue la elevación aislada de transaminasas con 15 casos (34.1 %)

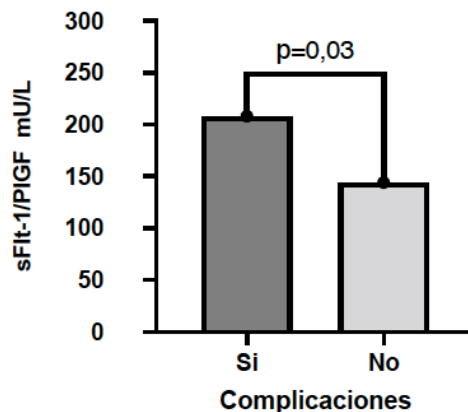
(IC 95 % 20,1 %-48,1) (ver Figura 2). La RCIU se presentó en el 30,7 % (N=23; IC 95 % 20,2-41,1) de la muestra. No se registraron muertes maternas ni fetales en la población de estudio.

Figura 2.
Complicaciones más frecuentes en pacientes con diagnóstico de Preeclampsia,
Servicio de Medicina Materno Fetal, HCG
(Porcentaje)



No hubo relación estadísticamente significativa entre la EG, el antecedente de preeclampsia, las cifras tensionales en rangos de severidad, los síntomas neurohipertensivos y la relación proteína/creatinina en orina al azar con la presencia de eventos adversos. Aunque, hubo una relación estadísticamente significativa entre a los factores angiogénicos y los eventos adversos durante el embarazo en general (ver Figura 3). Esta no fue constante cuando se analizó cada uno de forma individual (ver Cuadro 1).

Figura 3.
Relación entre factores angiogénicos y eventos adversos en pacientes con
diagnóstico de Preeclampsia,
Servicio de Medicina Materno Fetal, HCG



Cuadro 1.
Relación entre los valores de factores angiogénico y resultados adversos en pacientes con diagnóstico de Preeclampsia,
Servicio de Medicina Materno Fetal, HCG

	Lesión renal		Valor de p	Ateración de transaminasas		Valor de p	Trombocitopenia		Valor de p	Síndrome de HELLP		Valor de p	RCIU		Valor de p
	Si	No		Si	No		Si	No		Si	No		Si	No	
sFlt-1	16.220,40	11.144,60	0,041	15.404,0	11.179,30	0,073	17.097,30	11.502,20	0,085	17.731,20	11.616,70	0,107	13.129,30	11.535,70	0,441
PIGF	66,9	83,8	0,145	86,7	79,4	0,509	96,7	79,2	0,247	96,4	79,7	0,345	66,8	87,1	0,007
sFlt-1/PIGF	252,7	161,8	0,023	203,9	171,0	0,4	181,6	177,1	0,933	191,4	176,6	0,81	211,9	162,4	0,135

Esta relación fue más marcada entre los niveles del sFlt-1 con una lesión renal ($p=0,04$) (ver Figura 4) y los de PIGF y una restricción de crecimiento intrauterino ($p=0,01$) (ver Figura 5).

Figura 4.
Relación entre los valores de sFlt-1 y una lesión renal en pacientes con diagnóstico de Preeclampsia,
Servicio de Medicina Materno Fetal, HCG

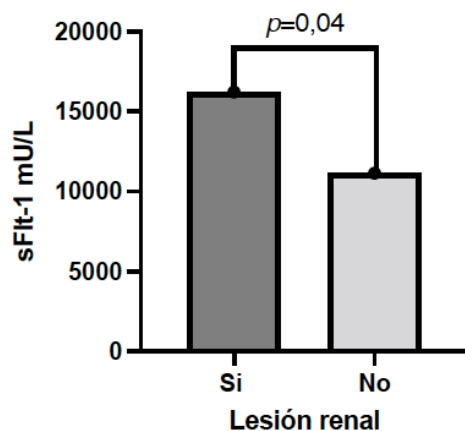
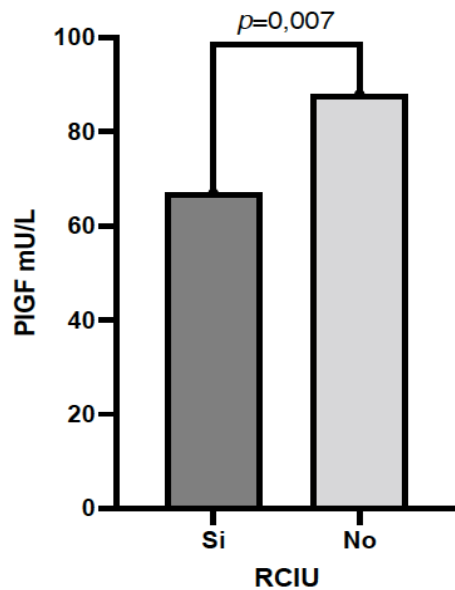


Figura 5.
Relación entre los valores de PIGF-1 y una RCIU en pacientes con diagnóstico de Preeclampsia, Servicio de Medicina Materno Fetal, HCG



El tiempo promedio de hospitalización dentro de la muestra fue de 0,24 días (DS + 0,02), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Discusión

Antes de comentar los resultados es necesario mencionar algunos factores que pueden influir en su interpretación. Primero, el estudio es de base hospitalaria y no poblacional, por lo que los resultados son aplicables únicamente a las pacientes atendidas en el Hospital Calderón Guardia. Segundo, al utilizar historias clínicas de los expedientes médicos de las pacientes como fuente de datos, el estudio no se encuentra libre de sesgos de información. Por último, al ser el estudio observacional de una serie de casos, el tamaño de la muestra puede influir en la posibilidad de no encontrar diferencias significativas entre los grupos de comparación (error β).

La PE se ha descrito como un estado de desbalance entre factores angiogénicos y antiangiogénicos. El sFlt-1 es el principal inhibidor de la angiogénesis al unirse e interferir con las funciones del VEGF y PlGF, lo que no permite una placentación adecuada. Además, un exceso de sFlt-1 puede evitar la reparación del endotelio vascular después de la lesión producida por el estrés oxidativo en la PE y perpetuar el daño provocado y la disfunción multiorgánica.

En el presente estudio reafirmó como una elevación de factores antiangiogénicos (sFlt-1) y una disminución de factores angiogénicos (PlGF) se asocian con resultados adversos durante el embarazo. Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio, se pudo determinar una tendencia hacia la disfunción endotelial multiorgánica en paciente con mayores concentraciones de sFlt-1 (lesión hepática, trombocitopenia y síndrome de HELLP) (ver Tabla1). Como se explicó en párrafos anteriores, esto puede deberse al tamaño de la muestra.

Asimismo, el VEGF es el factor de crecimiento encargado de reparar cualquier alteración endotelial dentro del glomérulo. El exceso de sFlt-1 interfiere directamente con su función y es el principal responsable de la lesión renal aguda en la PE. Lo anterior queda demostrado en la investigación al observar como una paciente con concentraciones mayores de sFlt-1 tiene mayor probabilidad de presentar elevaciones de creatinina (ver Figura 4).

Por otro lado, la secreción de PlGF se produce en el sincitotrofoblasto que recubre la vellosidad coriónica. La desregulación de estas células, que se presenta en el síndrome de MVM, produce una disminución de las concentraciones de PlGF y es un reflejo de la disfunción placentaria presente en la PE siendo la placenta la principal fuente de oxígeno y nutrientes del feto,

los niveles bajos de PIGF producto de la disfunción de la placenta pueden relacionarse directamente con la presencia de una RCIU y el pronóstico fetal. Lo anterior también queda demostrado en la presente investigación al observar que una menor concentración de PIGF se asocia significativamente a la presencia de RCIU (ver Figura 5).

Debido al corto tiempo entre la hospitalización y la interrupción del embarazo y al no haber diferencias significativas entre los grupos de comparación. La presente investigación no puede concluir la utilidad clínica de los factores angiogénicos para determinar el momento del parto, como así lo sugieren otras investigaciones.

Conclusiones

En los últimos años, el estudio de los factores angiogénicos aumentó el conocimiento de la fisiopatología de la PE. Aunque su uso conduce más a su utilidad potencial como predictores de la enfermedad, conforme aumentan sus usos en obstetricia su valor puede estar dirigido en el futuro cercano al manejo de la paciente y la disminución tanto de la morbimortalidad materna como fetal.

En las pacientes con PE diagnosticada, el uso temprano de factores angiogénicos puede mejorar potencialmente el seguimiento especializado, hospitalizaciones tempranas para su estrecha vigilancia o intervenciones oportunas para optimizar el pronóstico del embarazo. No obstante, se necesita de más estudios de investigación para demostrar esta utilidad.

Bibliografía

1. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 9 de septiembre de 2019; 15119.
2. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H *et al*. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. mayo de 2019; 145(S1):1-33.
3. Meads C, Cnossen J, Meher S, Juárez-García A, ter Riet G, Duley L *et al*. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess (Internet)*; marzo de 2008 [citado 14 de julio de 2020]; 12(6). Disponible en <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta12060/>.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Obstetricians and Gynecologists, editores. *Hypertension in pregnancy*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. p. 89.
5. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M *et al*. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*.; 7 de enero de 2016; 374(1):13-22.
6. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, Ballantyne CM, Virani SS. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women Cardiovascular Risk. *Circulation*. 18 de febrero de 2020; 141(7):592-9.
7. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, on behalf of the Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2018; 43(2):81-9.

8. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*; marzo de 2020; 47(1):81-98.
9. Levine RJ, Lim K-H, Schisterman EF, Sachs BP, Sibai BM, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*; 2004; 12.
10. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ *et al.* Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation*; 21 de febrero de 2012; 125(7):911-9.
11. March MI, Geahchan C, Wenger J, Raghuraman N, Berg A, Haddow H *et al.* Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes among Haitian Women with preeclampsia. *Crispi-Brillas F y editor. PLoS ONE*. 12 de mayo de 2015; 10(5):e0126815.
12. Parchem JG, Brock CO, Chen H-Y, Kalluri R, Barton JR, Sibai BM. Placental Growth Factor and the Risk of Adverse Neonatal and Maternal Outcomes: *Obstetrics & Gynecology*; marzo de 2020; 135(3):665-73.
13. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Mortalidad materna y su evolución reciente. 2015.
14. Ministerio de Salud de Costa Rica. Análisis de Situación de salud en Costa Rica. 2014.
15. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S *et al.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*; julio de, 2018; 13:291-310.
16. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women Cardiovascular Health*; enero de 2013; 3(1):44-7.
17. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension: *Journal of Hypertension*; febrero de 2008; 26(2):295-302.

18. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*; 2019.
19. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*; agosto de 2011; 25(4):405-17.
20. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; marzo de 2018; 218(3):287-293.e1.
21. Seidler AL, Askie L, Ray JG. Optimal aspirin dosing for preeclampsia prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; julio de 2018; 219(1):117-8.
22. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.*; 17 de agosto de 2017; 377(7):613-22.
23. Chaemsaitong P, Sahota D, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; julio de 2020; S0002937820307419.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline. 2019.
25. LeFevre ML. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern M. Ed.*; 2 de diciembre de 2014; 161(11):819.
26. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M *et al.* Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*; junio de 2017; 49(6):756-60.
27. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Tokunaka M *et al.* Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; diciembre de 2019; 221(6):650.e1-650.e16.

28. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia: First-trimester screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*; julio de 2014; 34(7):618-27.
29. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F *et al.* Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*; marzo de 2015; 45(3):241-6.
30. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, on behalf of the Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*; 2018; 43(2):81-9.
31. Herraiz I, Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*; noviembre de 2018; 52(5):631-8.
32. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*; 9 de septiembre de 2019; 15119.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, David Solis Sorez, con cédula de identidad 113490240, en mi condición de autor del TFG titulado Factores Angiogenicos como predictores de resultados adversos en pacientes con diagnostico de Preeclampsia Patologica Esperanza del Servicio Medico Materno del Hospital HCB noviembre 2018 a noviembre 2019.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgacion pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [] NO [X]

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: 1 año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: David Solis Sorez
Número de Carné: A65591 Número de cédula: 113490240
Correo Electrónico: david.656@hotmail.com
Fecha: 18/10/22 Número de teléfono: 88685265
Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Gustavo Brenes Fallos

FIRMA ESTUDIANTE 17039

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Sofía Corado Vives, con cédula de identidad 113450829, en mi condición de autor del TFG titulado Factores Angiogenicos como predictores de resultados adversos en pacientes con diagnóstico de preeclampsia pretermo: experiencia del servicio de medicina materno fetal del HCG de noviembre 2018 a noviembre 2019 Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: 1 año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Sofía Corado Vives

Número de Carné: 848782 Número de cédula: 113450829

Correo Electrónico: soficv@gmail.com

Fecha: 10/10/22 Número de teléfono: 08392600

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Gustavo A. Rojas Pailos

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.