Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

"Sensibilidad y especificidad del factor de crecimiento placentario como predictor de preeclampsia"

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

María Fernanda Salinas López

Asesores:

Dr. Alejandro Morales López
MC María Susana Pérez Fernández

H. Puebla de Zaragoza, Noviembre 2018

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

"Sensibilidad y especificidad del factor de crecimiento placentario como predictor de preeclampsia"

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

María Fernanda Salinas López

Asesores:

Dr. Alejandro Morales López
MC María Susana Pérez Fernández

H. Puebla de Zaragoza, Noviembre 2018

BUAP

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis de la alumna ***MARÍA FERNANDA SALINAS LÓPEZ,*** *manifiesta que después de haber revisado su tesis:* ***"SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA"*** *desarrollada bajo la dirección del* ***DR. ALEJANDRO MORALES LÓPEZ,*** *y el asesor experto* ***MC. MARÍA SUSANA PÉREZ FERNÁNDEZ,*** *el trabajo se* ***ACEPTA*** *para proceder a su impresión.*

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: ***GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.***

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 14 de noviembre del 2018.

Dra. Viviane Josephine Maillet Sánchez
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud

C.c.p. Archivo
D'VJMS/mmlp

Hospital Universitario de Puebla
25 Poniente 1301, Col. Volcanes
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

Dedicatorias y agradecimientos

- A Dios por darme la fortaleza de terminar esta meta.
- A mis padres y hermanos, ustedes son mi orgullo y ejemplo a seguir, gracias por apoyarme incondicionalmente.
- A Mayte, Regina y Emilio, gracias por ser una fuente de inspiración y motivación constante.
- A mis maestros y amigos, por compartir su conocimiento, haciéndome mejor médico y persona.

Índice

Resumen 7

Abstract 8

Introducción

- Antecedentes generales 9
- Antecedentes específicos 15

Planteamiento del problema 20

Justificación 21

Hipótesis 22

Objetivos

- Generales 22
- Específicos 22

Material y métodos

- Diseño de estudio 23
- Población del estudio 23
- Criterios de selección 23
- Definición de variables 24
- Recolección de información 24

Recursos 25

Aspectos éticos 26

Métodos para el análisis de resultados 26

Resultados 28

Análisis y discusión de resultados 32

Conclusiones 33

Anexos 34

Cronograma de actividades 35

Bibliografía 36

Resumen

“Sensibilidad y especificidad del factor de crecimiento placentario como predictor de preeclampsia”

INTRODUCCIÓN: Entre las diferentes teorías de la fisiopatología de las enfermedades hipertensivas del embarazo, una de las más aceptadas es la insuficiente invasión trofoblástica, que puede ser secundario a alteraciones en proteínas antiangiogénicas y proangiogénicas, éstas últimas estimulan el crecimiento placentario y ejercen acción vasodilatadora; entre los más estudiados, está el factor de crecimiento placentario (PIGF), que se encuentra disminuido de 9-11 semanas antes de presentarse alteraciones clínicas o bioquímicas.

OBJETIVO: Determinar la sensibilidad y especificidad del factor de crecimiento placentario para diagnóstico de preeclampsia.

MATERIAL Y METODOS: Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prolectivo. Se realizó a 30 pacientes derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla, medición sérica materna del factor de crecimiento placentario a las 23 -28 semanas de gestación, la muestra es procesada por método fluoroenzimoinmunoanálisis. Se determina la sensibilidad y especificidad del PIGF como prueba diagnóstica de preeclampsia desde el segundo trimestre, mediante una tabla de contingencia, teniendo como “gold estandar” el desarrollo clínico y/o bioquímico de la enfermedad.

RESULTADOS: La medición sérica del PIGF durante el segundo trimestre para preeclampsia, tiene sensibilidad del 75%, especificidad de 90%, Valor predictivo positivo de 60% y valor predictivo negativo de 95%.

CONCLUSIONES: Debido a la alta especificidad del PIGF en el segundo trimestre de embarazo, puede realizarse como prueba a pacientes que tengan factores de riesgo para desarrollar preeclampsia, para un diagnóstico y tratamiento oportuno; y así poder así disminuir la morbi-mortalidad materno-fetal por esta patología.

ABSTRACT

"Sensitivity and specificity of the placental growth factor as a predictor of preeclampsia"

INTRODUCTION: Among the different theories of the pathophysiology of hypertensive diseases of pregnancy, one of the most accepted is the insufficient trophoblastic invasion, which may be secondary to alterations in antiangiogenic and proangiogenic proteins, the latter stimulate placental growth and exert vasodilatory action; among the most studied, there is the placental growth factor (PIGF), which is diminished of 9-11 weeks before presenting clinical or biochemical alterations.

OBJECTIVE: To determine the sensitivity and specificity of the placental growth factor for preeclampsia.

MATERIAL AND METHODS: Descriptive, observational, longitudinal and prolective study. We performed 30 patients entitled to the University Hospital of Puebla, maternal serum measurement of the placental growth factor at 23 -28 weeks of gestation, the sample is processed by fluoroenzimoimmunoassay method. The sensitivity and specificity of the PIGF is determined as a diagnostic test of preeclampsia from the second trimester, by means of a contingency table, having as "gold standard" the clinical and / or biochemical development of the disease.

RESULTS: The serum measurement of the PIGF during the second trimester for preeclampsia, has sensitivity of 75%, specificity of 90%, positive predictive value of 60% and negative predictive value of 95%.

CONCLUSIONS: Due to the high specificity of PIGF in the second trimester of pregnancy, it can be performed in patients who have risk factors to develop preeclampsia, for a diagnosis and timely treatment; and thus be able to reduce maternal-fetal morbidity and mortality due to this pathology.

Introducción

Las enfermedades hipertensivas del embarazo (EHE) complican cerca del 10% de los embarazos. Son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno fetal a nivel mundial. Entre las complicaciones maternas incluyen eclampsia, eventos vasculares cerebrales, daño hepático y renal. Predecir el inicio de estas complicaciones podrían tomarse intervenciones a tiempo que aumenten la supervivencia, tratamiento sintomático, traslado oportuno a unidad de cuidados intensivos, que reducirían la morbilidad y mortalidad.

Antecedentes

- **Antecedentes generales**

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) se agrupan a una gama de procesos que tienen en común la existencia el signo de la hipertensión durante el embarazo. El espectro clínico de la preeclampsia es muy amplio. El 80-90% de los casos son de presentación tardía (más allá de la semana 34 de gestación) y cursan habitualmente como formas leves sin repercusión en el pronóstico materno y/o fetal. El 10-20% restante aparecen de forma temprana (antes de la semana 34) y se asocian con más frecuencia a complicaciones maternas, como insuficiencia renal, fallo hepático, trastornos de la coagulación, hemorragia hepática, edema de pulmón, convulsiones (eclampsia) e ictus, así como con complicaciones fetales: retraso del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, parto pretérmino y muerte perinatal.

Clasificación:

De acuerdo a la clasificación del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, identifica 4 categorías que son:

- **Hipertensión crónica:** Coexistencia de hipertensión de novo antes de la semana 20, al igual que si tiene hipertensión preexistente al embarazo.

- **Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreagregada:** Pacientes con hipertensión crónica que presentan descompensación de las cifras tensionales y aparición o incremento de proteinuria después de la semana 20 de gestación.

- **Hipertensión gestacional:** Presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg y-o presión arterial diastólica mayor igual a 90mmHg en una mujer previamente normotensa, después de la semana 20 de gestación. En dos tomas separadas por un intervalo de 4 o 6 horas entre una y otra, ausencia de proteinuria.

- **Preeclampsia:** Hipertensión gestacional asociada a proteinuria significativa.
  - Criterios de severidad: determinación de cifras tensionales >=160/110mmHg o con signos y síntomas de lesión a órgano diana:
    - Trombocitopenia <100,000c-mL.
    - Elevación de enzimas hepáticas al doble de su valor normal (AST, ALT)
    - Datos de insuficiencia renal creatinina sérica >1.1 mg-dL o al doble de su valor inicial.
    - Edema pulmonar
    - Alteraciones neurológicas o visuales

- Eclampsia: convulsiones tónico-clónicas generalizadas en pacientes con preeclampsia sin alteraciones neurológicas previas.
- Sx HELLP:
  - Hemolisis: Bilirrubina indirecta >1.2mg, esquistocitos, +DHL
  - AST, ALT >0
  - Plaquetas <100,000 c-mL

Epidemiología

La hipertensión ocurre aproximadamente en 6 a 10% de los embarazos. Las enfermedades hipertensivas del embarazo y en especial la preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y de las más importantes de mortalidad materna y perinatal, se calcula que mueren anualmente en el mundo 50,000 mujeres por preeclampsia. Es importante señalar que en México la mortalidad materna ha disminuido de forma paulatina pasando de 88.7 muertes maternas por cada 100 mil nacidos en 1990 a 43 en 2011.

En el último lustro, la EHE se ha mantenido como la primera causa de muerte materna en México, según el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social del total de 992 muertes maternas ocurridas durante 2010, 248 fueron causadas por EHE; cifra que representó 25% del total; de éstas, 144 fallecieron debido a eclampsia (58%) y 85 a preeclampsia severa o hipertensión gestacional, con 34.3% de los casos.

El 93.6% de los trastornos hipertensivos que llevaron a la muerte a estas mujeres se originaron durante el embarazo y en el resto de los casos existía un problema hipertensivo preexistente.

Datos más recientes, en México en 2017, las EHE se ubicó en segundo lugar, seguido de hemorragia obstétrica, representando un 21.9% del total de muertes maternas con un numero de 158 defunciones. Las entidades que tuvieron mayor número de muertes fue Estado de México, Chiapas y Veracruz.

Tabla 3. Defunciones maternas y Razón de Muerte Materna por causa agrupada, 2017

Grupo^	Total	RMM	%
Hemorragia obstétrica	173	7.7	24.0
Enf. Hipertensivas, edema y proteinuria en el embarazo, parto y puerperio	158	7.0	21.9
Aborto	51	2.3	7.1
Complicaciones del embarazo, parto y puerperio	45	2.0	6.2
Sepsis y otras infecciones puerperales	40	1.8	5.5
Embolia obstétrica	38	1.7	5.3
Enf. del sistema respiratorio que complica el embarazo, parto y puerperio	28	1.2	3.9
Muerte obstétrica no específica	14	0.6	1.9
Causas indirectas no infecciosas	134	5.9	18.6
Causas indirectas infecciosas	29	1.3	4.0
Otras causas	11	0.5	1.5
Sin clasificar	1	0.0	0.1
Total general	722	32.0	100.0

SALUD | Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología | SINAVE

DGE | Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica | Defunciones Maternas

De las mujeres fallecidas por EHE, en las mayores de treinta y cinco años se ubica la proporción más grande de las que no acudieron a recibir atención prenatal y arribaron a los servicios de atención con eclampsia, 95% murieron en una unidad pública. Aunque en general la atención prenatal no previno la muerte por EHE, las condiciones clínicas fueron de mayor gravedad (76% llegaron con eclampsia) en quienes no recibieron atención prenatal.

Factores de riesgo:

A nivel mundial su incidencia se estima en pacientes con factores de riesgo de 15 a 20%; entre los que destacan:

Factor de riesgo	**Riesgo relativo (IC 95)**
Historia clínica	
>40 primípara	1.68
Primigravida	2.91
Preeclampsia previa	7.19
Antecedente familiar	2.90
IMC pregestacional >3	2.47
Embarazo gemelar	2.93
Examen físico	
Presión sistólica >130mmHg	1. 55
Presión diastólica >80mmHg	1.38
Condiciones médicas preexistentes	
Diabetes tipo 1	3.56
Anticuerpos antifosfolípidos	9.72

Pruebas diagnósticas

Actualmente se está convirtiendo en un diagnóstico cada vez más común en el mundo desarrollado y sigue siendo una causa de alta morbilidad y mortalidad materna y fetal. A pesar de su repercusión, hasta ahora no ha habido métodos adecuados para detectarla de forma temprana y prevenir complicaciones. El retraso en la maternidad en el mundo desarrollado incrementa los factores de riesgo asociados con la PE la edad materna, la obesidad, la nuliparidad, las gestaciones gemelares y/o las enfermedades vasculares.

Debido a los cambios fisiopatológicos, las resistencias vasculares aumentadas pueden evaluarse de forma indirecta mediante el estudio Doppler de las arterias uterinas, puesto que a través de ellas pasa todo el flujo útero-placentaria, que en caso de salir alteradas se puede ofrecer la profilaxis con bajas dosis de aspirina, debido a sus propiedades antiagregantes y vasodilatadoras pueden promover una mayor profundidad de la invasión placentaria. En un metanálisis, con la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75-150 mg/día) puede evitar aproximadamente un 10% de los casos de preeclampsia, siempre que se comience a administrar durante la primera mitad del embarazo (antes de las 16 semanas) y en gestantes de riesgo alto.

De los marcadores proangiogénicos y antiangiogénicos para la predicción de preeclampsia, se han estudiado en su medición en el primer trimestre y en una revisión sistemática de 37 estudios concluyen que puede no tener la sensibilidad suficiente para ser clínicamente útiles. Cuando se toman entre el primer y segundo trimestre, se ha propuesto como un mejor diagnóstico.

- **Antecedentes específicos:**

Puede considerarse la preeclampsia como una disfunción endotelial sistémica vascular generalizada, que se presenta después de la vigésima semana de gestación o incluso hasta antes de la sexta semana del periodo posparto, sin embargo, su sustrato patogénico se establece durante la primera mitad y se debe a una placentación anómala que se caracteriza por una respuesta vascular que está asociada a una resistencia vascular sistémica incrementada, aumento en la agregación plaquetaria, activación del sistema de coagulación y una disfunción endotelial celular.

La preeclampsia severa se asocia con la evidencia patológica de hipoperfusión placentaria e isquemia, debido al aumento en las resistencias vasculares secundario a un fallo en la invasión trofoblástica de los segmentos miometriales de las arterias espirales. Los hallazgos incluyen: lesión de la obstrucción vascular difusa, que incluye la deposición de fibrina, engrosamiento de la íntima, necrosis, aterosclerosis y el daño endotelial, infartos placentarios, probablemente debido a la oclusión de las arterias espirales, también es común la ecografía Doppler anormal de la arteria uterina con disminución de la perfusión útero-placentaria, que se observa antes de la aparición clínica de la preeclampsia.

En el desarrollo normal de la placenta, los citotrofoblastos extravellosos de origen fetal invaden las arterias espirales uterinas de la decidua y el miometrio y reemplazan la capa endotelial de las arterias espirales maternas, transformándolos de pequeños vasos, de alta resistencia a los vasos de capacitancia de alto calibre capaces de proporcionar la perfusión placentaria adecuada para sostener el crecimiento del feto. En la preeclampsia, esta transformación es incompleta, la invasión citotrofoblasto de las arterias espirales se limita a la decidua superficial, y los segmentos miometriales permanecen estrechos. Fisher et al. mostraron que en el desarrollo normal de la placenta los citotrofoblastos asumen un fenotipo endotelial en un proceso llamado pseudovasculogénesis o mimetismo vascular. En la preeclampsia, citotrofoblastos no se someten a esta conmutación de las moléculas

de la superficie celular y por lo tanto son incapaces de invadir adecuadamente las arterias espirales del miometrio.

Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar el daño endotelial que origina la preeclamspsia, ya que también se han encontrado alteraciones placentarias similares en casos de restricción del crecimiento intrauterino e incluso en embarazos de curso normal. Debe existir una relación entre una placentación insuficiente y susceptibilidad materna, que podría estar mediada por factores liberados a la circulación general desde una placenta hipóxica.

Angiogénesis y su inhibición:

El crecimiento vascular placentario depende mucho de la angiogénesis. Las alteraciones en estas vías en la gestación temprana pueden contribuir a insuficiente invasión citotrofoblasto observado en las placentas de mujeres con preeclampsia.

Están implicados numerosos factores proangiogénicos, de los cuales dos han recibido en los últimos años una atención especial: el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento plaquetario (PIGF). Durante el embarazo, estos factores son producidos por la placenta y aparecen en concentraciones elevadas en la circulación materna. Su acción no se limita a estimular el crecimiento placentario, sino que ejercen una acción sistémica vasodilatadora y estimulan la producción endotelial de prostaciclina. Ambos actúan uniéndose a un receptor de membrana llamado Flt-1.

Existe una forma soluble de este receptor, llamada sFlt-1, que se une a los factores angiogénicos sin ejercer sus efectos. Esta forma es el resultado de un empalme especial que culmina en un receptor desprovisto de su porción membranosa. Por tanto, desde el punto de vista funcional, se trata de un inhibidor y se ha demostrado de forma amplia que sFlt-1 inhibe todas las acciones de VEGF y PlGF. Lo habitual es que sFlt-1 esté presente durante todo el embarazo, pero su producción aumenta

en el tercer trimestre, reflejando un cambio antiangiogénico para una interrupción fisiológica en el crecimiento vascular placentario.

Maynard et al demostraron que, durante la gestación, el ARNm de sFlt-1 está sobreexpresado en la placenta y que la proteína aparece a continuación en la circulación materna. Además, revelaron que la concentración circulante de sFlt-1 está muy aumentada en caso de preeclampsia y que se acompaña de una concentración singularmente baja de VEGF y PlGF libres (a pesar de una estimulación de VEGF que, en consecuencia, es captado por completo por el receptor soluble). Junto a la sobreexpresión de sFlt-1, en las preeclampsias graves existiría además una subexpresión del receptor de membrana.

Por otra parte Ahmad et al confirmaron la sobreexpresión de sFlt-1 en la preeclampsia y demostraron que la misma es estimulada por la hipoxia en experimentos con ratas de laboratorio.

Levine et al comprobaron un aumento de la concentración de sFlt-1 algunas semanas antes de la aparición de una preeclampsia, con una concentración baja de PlGF libre. El descenso del PlGF urinario también sería un buen elemento de predicción de la preeclampsia. En un estudio reciente no se observó un aumento significativo de sFlt-1 durante las primeras 16 semanas de embarazo, mientras que en otros se demostró, desde el primer trimestre, una intensa interacción entre la concentración de PlGF y de sFlt-1 respecto al riesgo de preeclampsia. Según Moore Simas et al la elevación más significativa de sF1t-1 es posterior a la semana 31.

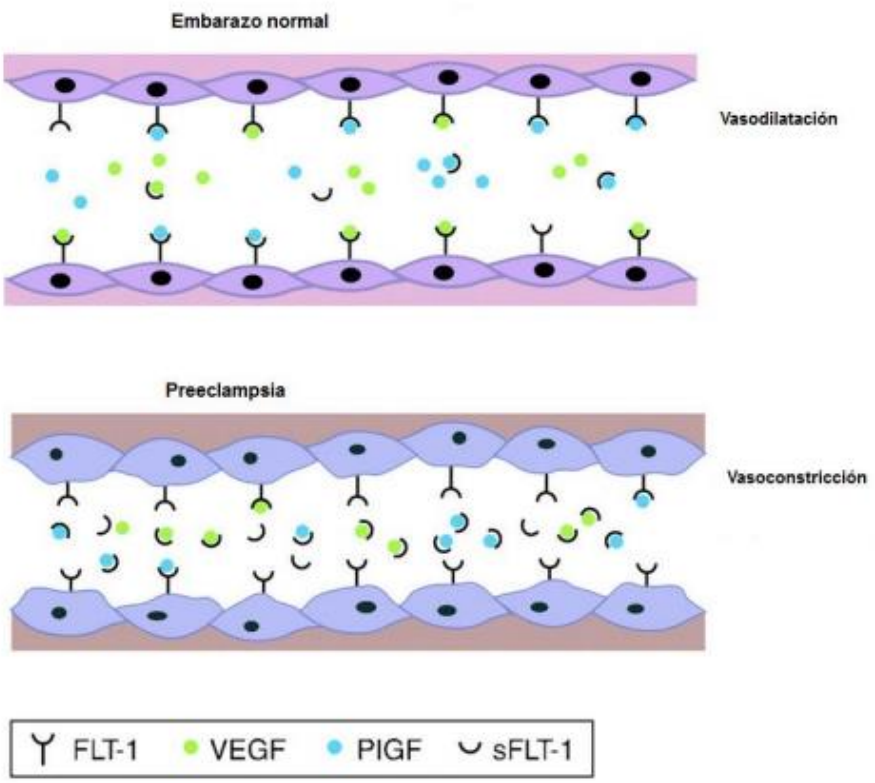


Figura 2. Esquema representativo del equilibrio normal entre factores angiogénicos circulantes, comparado con la disfunción endotelial inducida en PE

Biomarcadores de preeclampsia

Entre los biomarcadores para predicción de preeclampsia relacionados con la angiogénesis se encuentran las proteínas antiangiogénicas séricas, como la sF1t-1, endoglinas soluble y proteínas proangiogénicas: VEGF y P1GF se han evaluado como potenciales marcadores de preeclampsia. Estas alteraciones preceden el inicio clínico de la enfermedad por varias semanas a meses, es por esto que su potencial predictivo ha sido evaluado.

Se considera a sF1T-1 como la proteína antiangiogénica como potencial predictor de preeclampsia de inicio temprano y se encuentra alterada de cuatro a cinco semanas antes de los síntomas clínicos. Al analizar la razón de momios,

sensibilidad y especificidad en diferentes trimestres, se concluyó que mientras más alta es la concentración existe mayor riesgo de preeclampsia de inicio temprano.

Por otra parte, se ha observado que las concentraciones de P1GF disminuyen nueve a once semanas antes de la aparición de la clínica, por lo que se puede considerar como un estudio que se puede estimar en el primer trimestre de embarazo al tener mayor valor predictivo.

La relación entre sF1t-1/PIGF tiene como sensibilidad 70.3%, especificidad de 83.1% valor predictivo positivo de 38.6%, valor predictivo negativo de 94.9% y área bajo la curva de 0.884 (95% intervalo de confianza0.837-0.932) y se puede descartar que la paciente desarrollará preeclampsia en 1 semana con sospecha clínica de la misma con un valor predictivo negativo de 99.3%.

Los factores circulantes angiogénicos pueden ser útiles para identificar desenlaces adversos materno-fetales subsecuentes. En las pacientes que tuvieron preeclampsia de inicio temprano, menor a 34 semanas, se registró una razón de sF1t-1 – P1GF de 85 o más, con valor predictivo positivo de 86% para predecir desenlaces adversos materno-fetales.

La mayor utilidad de estas pruebas es para descartar la evolución de hipertensión gestacional a preeclampsia o desenlaces adversos y estudiar en un futuro la posibilidad teórica de revertir el estado de desequilibrio angiogénico y en consecuencia para corregir el síndrome materno transitoriamente mediante la adición de factor de proangiogénico exógeno.

Hasta ahora, se han propuesto numerosos factores placentarios, sin embargo ninguno ha sido capaz de inducir un verdadero fenotipo típico de la preeclampsia. Es importante aclarar que la FDA no ha aprobado estas pruebas para la práctica clínica debido a la falta de estudios que comprueben la utilidad clínica ni hay evidencia de apoyar la hipótesis de que la acertada predicción de preeclampsia de inicio temprano puede continuar por intervenciones o el seguimiento estricto que mejore el desenlace materno, fetal o ambos.

• Planteamiento del problema

Debido a que las enfermedades hipertensivas son la causa más frecuente de mortalidad materna en nuestro país, se plantea identificar factores de riesgo para desarrollarla, incluso antes de pensar en embarazarse para poder modificarlos (prevención primaria) sin embargo en la mayoría de los casos esto no sucede, ya que las pacientes acuden a control prenatal en estado grávido, o no acuden a atención pre-concepcional.

Conociendo los probables mecanismos fisiopatológicos involucrados en su etiología, se busca un estudio para detectar pacientes en una etapa subclínica de la enfermedad, es decir, cuando aún no se presenta alteraciones clínicas o bioquímicas, para predecir el desarrollo de preeclampsia-eclampsia y por lo tanto otorgar atención, diagnóstico y tratamiento oportuno, prevenir complicaciones y con ello la mortalidad materno-fetal.

Actualmente se han estudiado algunos marcadores bioquímicos de preclamsia temprana, como el factor soluble tipo fms de la tirocina cinasa 1 (sF1t-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), los cuales se encuentran en estudios de investigación, por lo que aún no están validados como parte de tamizaje en pacientes con factores de riesgo.

En la práctica clínica, un valor predictivo negativo alto es de vital importancia en la evaluación de un paciente con factores de riesgo para preeclampsia, ya que de no detectar la patología a tiempo podría tener repercusión materno-fetal.

Existen muy pocos estudios que otorguen datos estadísticos del valor únicamente del PIGF, es por eso que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del factor de crecimiento placentario (PIGF) para preeclampsia?

- # Justificación

En México, las enfermedades hipertensivas, edema y proteinuria en el embarazo, parto y puerperio, fueron el segundo lugar de causa de muerte materna directa en 2017, con 158 defunciones, representando el 21.9%, por lo que es de vital importancia reconocer factores de riesgo en los tres niveles de atención medica e innovar métodos diagnósticos que además lo hacen incluso antes de que se presente clínica o alteraciones bioquímicas, para así poder evitar complicaciones que derivan de ella, ya que la mayoría de la mortalidad ocasionada por esta patología se debe a que no se da un diagnóstico oportuno y por lo tanto tratamiento retrasado.

Actualmente en el Hospital Universitario de Puebla en la consulta de control prenatal se realiza identificación de factores de riesgo para desarrollar preeclampsia de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica “Detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo” y a la “Norma Oficial Mexicana NOM-007 SSA2-2016, “Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida”, se calcula desde la primera consulta índice de masa corporal, medición de cifras de tensión arterial, solicitud de ultrasonido obstétrico y en pacientes con factores de riesgo, flujometria Doppler de arterias uterinas y laboratorios; los cuales al estar alterados, posterior a la semana 20 se podría integrar diagnóstico de preeclampsia, sin embargo tienen en conjunto, un valor predictivo positivo bajo; el cual aumentaría, si se agregan marcadores bioquímicos, como el sF1t-1.

Se ha mencionado que se necesitan más estudios para determinar la utilidad clínica de estos marcadores bioquímicos, es decir el costo-beneficio, un valor de corte significativo que proporcione diagnostico de preeclampsia, edad gestacional a la que debe hacerse y especialmente en nuestra población (mujeres mexicanas), es por esto que se pretenden estudiar la sensibilidad y especificidad del PIGF.

• Hipótesis científica

Los niveles séricos disminuidos del PIGF en pacientes con en el segundo trimestre de gestación tiene valor diagnóstico para preeclampsia.

• Objetivos

1. General:

- Determinar la sensibilidad y especificidad del factor de crecimiento placentario para preeclampsia.

2. Particulares:

- Determinar la sensibilidad del PIGF para preeclampsia.
- Determinar la especificidad del PIGF para preeclampsia.
- Conocer el valor predictivo positivo del factor de crecimiento placentario para predecir preeclampsia.
- Conocer el valor predictivo negativo del factor de crecimiento placentario para predecir preeclampsia.

• Material y métodos

1. Diseño de estudio

- Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prolectivo.
- Se realiza medición sérica materna del factor de crecimiento placentario a las 23 -28 semanas de gestación, calculada por fecha de última menstruación o ultrasonido traspolado, la muestra es procesada por el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Universitario de Puebla por método fluoroenzimoinmunoanálisis.

2. Población del estudio.

El estudio se realizará en el periodo comprendido entre 01 de octubre de 2017 al 31 de julio de 2018 en pacientes derechohabientes, con embarazo de 23 -28 semanas de gestación, que acuden a control prenatal a consulta externa de Ginecología y Obstetricia en el Hospital Universitario de Puebla.

3. Criterios de selección

Las variables no son controladas por los investigadores y son las siguientes:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
• Pacientes con embarazo de 23 a 28 semanas de gestación que asisten a la consulta externa en el periodo de octubre 2017-julio 2018. • Derechohabientes o por convenio.	• Pacientes con embarazo múltiple, restricción del crecimiento intrauterino. • Pacientes que no autoricen su participación en el estudio	• Falta de seguimiento en control prenatal o puerperio.

4. Definición y operacionalización de variables:

Variable	Tipo	Escala de medición	Descripción
Edad	Discreta Cuantitativa	-15 años, 16 a 20años, 21-25 años, 26 a 30 años, 31 a 35 años, más de 36años	Edad de inicio del embarazo
Nivel sérico de PIGF	Cuantitativa Continua Independiente	Pg-mL	Valor sérico por método fuoroenzimoinmunoanálisis
Desarrollo de preclamsia-eclampsia	Dependiente Nominal	Presente-ausente (criterios ACOG)	Temprana, tardía o en puerperio Preeclampsia, preeclampsia con criterios de severidad, Sx HELLP, eclamspia

5. Recolección de información.

- **Recursos**

Recursos humanos

MC Maria Susana Perez Fernandez **Asesor de tesis**

Jefa del Laboratorio de Analisis Clinicos

Hospital Universitario de Puebla

Dr. Alejandro Morales López **Asesor metodológico**

Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia

Hospital Universitario de Puebla

Recursos materiales

Analizador para inmunoensayos equipo Elecsys PIGF (Roche Diagnostics)

Recursos financieros

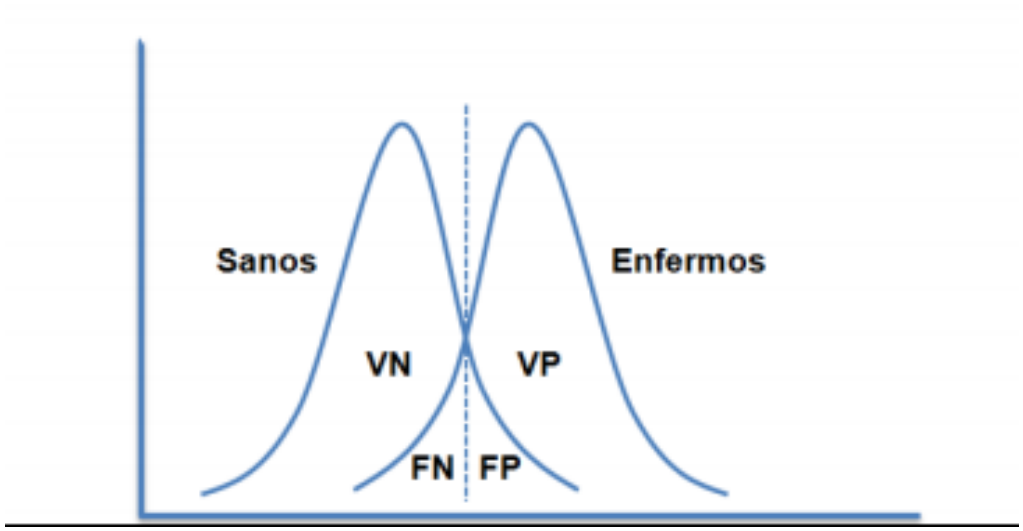
No se requirió de recursos adicionales, ya que el presupuesto fue previamente aprobado para las pacientes derechohabientes que lleven control prenatal en la Institución.

- ## Aspectos éticos

La participación de la paciente el protocolo de investigación es totalmemnte voluntario, se explica el objetivo del mismo, así como sus posibles beneficios. Al aceptar la toma de la muestra se les notifica el resultado de la misma en su próxima consulta.

- ## Métodos para el análisis de resultados

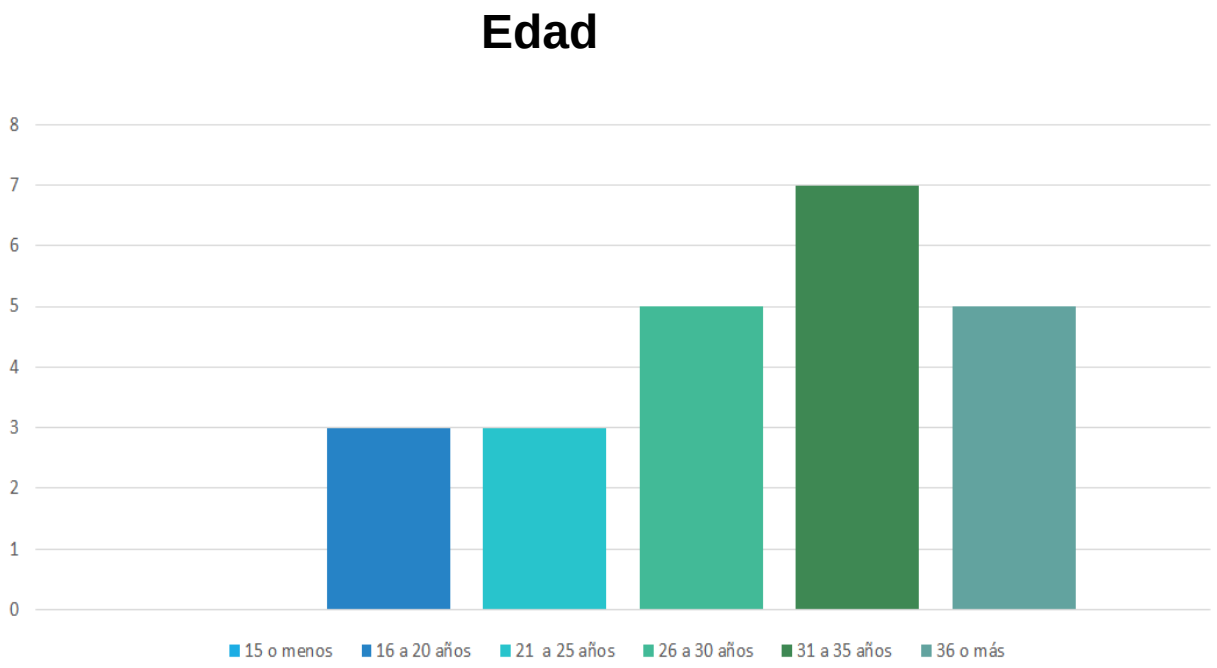
	Enfermedad	**Sanas**
Prueba +	Verdadero positivo (a)	Falso positivo (b)
Prueba -	Falso negativo (c)	Verdadero negativo (d)



De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina sensibilidad, especificidad, falsos positivos y falsos negativos del PIGF.

Sensibilidad: a/(a+c)	Especificidad:d/(d+b)
Valor predictivo positivo: a/(a+b)	Valor predictivo negativo: d/(c+d)

- **Resultados**

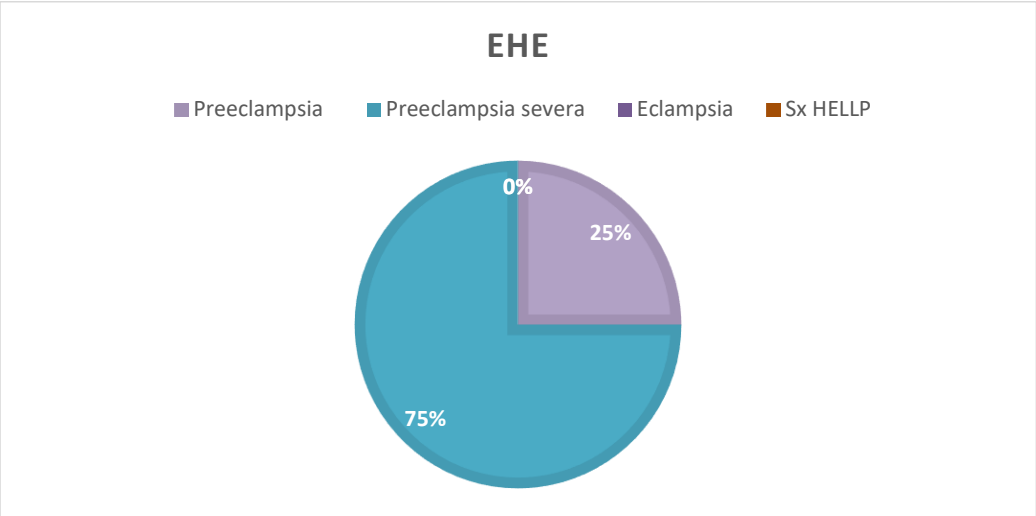


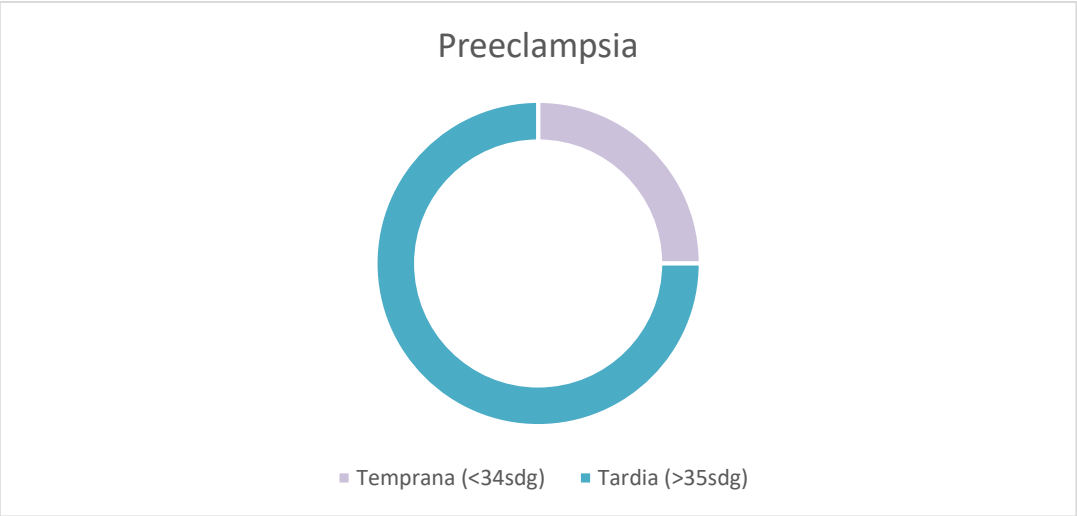
La población derechohabiente del Hospital Universitario de Puebla estudiada, tiene un grupo de edad promedio entre 31 a 35 años, con una n de 7, seguida del grupo de edad entre 26 y 30 años y 36 o más, con n de 5 cada una, no hubo pacientes de 15 años o menos.

Muestra sérica del PIGF

	23-28 sdg
Percentil 5	130 pg/mL
Percentil 95	1108 pg/mL

El resultado de la muestra sérica del PIGF materno se expresa en pg/ml, tomando como resultado positivo cuando esta se encuentra por debajo del percentil 5, siendo el valor menor o igual a 130pg/ml, de acuerdo al valor de corte establecido en el Instituto Mexicano del Seguro Social en la semana 23 a 28 de gestación.





Del total de pacientes que desarrollaron enfermedad Hipertensiva del Embarazo, según los criterios de clasificación de la ACOG, el 25% desarrollo preeclampsia y 75% preeclampsia con criterios de severidad; de los cuales el 75% se presentó de manera temprana; es decir antes de las 34 semanas, el resto posterior a estas semanas. No se presentaron casos de Eclampsia o Síndrome HELLP.

	ENFERMO	SANO	TOTAL
Prueba + ≤ P5 (130 pg/ml)	VP 3 (12%)	FP 2 (8%)	5
- ≥P5	FN 1 (4%)	VN 19 (76%)	20
Total	4	21	25

Sensibilidad

75%

Especificidad

90%

Valor predictivo positivo

60%

Valor predictivo negativo

95%

• Análisis y discusión de resultados

Los valores obtenidos en el presente estudio, demuestran que al tener un resultado negativo en el PIGF descarta la probabilidad de tener preeclampsia; obteniendo un valor predictivo negativo alto del 95%.

En un estudio de casos y controles realizado en EUA en 2013, se realizan muestras séricas del PIGF y SFtl1 en primer y segundo trimestre; concluyendo que no existe diferencia significativa entre los valores obtenidos para desarrollo de preeclampsia severa y temprana, no así de preeclampsia.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda realizar pruebas de relación sFlt-1 / PlGF como prueba de tamizaje a las pacientes con embarazo de 20 a 34.6 semanas, sin embargo otros estudios sugieren solo realizar la prueba si la paciente cuenta con factores de riesgo.

La población derechohabiente del Hospital Universitario de Puebla acude generalmente a control prenatal desde el primer trimestre de gestación, por lo que la toma de muestra sérica de biomarcadores de preeclampsia podría tomarse dentro de las primeras semanas, al no existir diferencia estadísticamente significativa para diagnóstico de preeclampsia si se realiza en segundo trimestre, ya que de encontrarse alteraciones en el resultado se pueden tomar medidas para mejorar el riesgo de morbimortalidad materno-fetal.

- **Conclusiones**

  - La sensibilidad del IGF es del 75%, especificidad 90%, valor predictivo positivo 60%, valor predictivo negativo 95% para diagnóstico de preeclampsia cuando la toma sérica se realiza en el segundo trimestre.
  - La validez y la seguridad del PIGF como método para preeclampsia tomando los valores de sensibilidad y especificidad, así como el valor predictivo positivo y negativo, respectivamente; son aceptables.
  - Se necesitan realizar más estudios en población mexicana para poder incluir al PIGF como marcador bioquímico de preeclampsia.
  - Se necesitan estudios para determinar la utilidad de marcadores bioquímicos para Hipertensión gestacional e Hipertensión Arterial Crónica con preeclampsia sobreagreagda.
  - Debido a las complicaciones conocidas de la preeclampsia, es necesario identificar factores de riesgo para desarrollarla desde el periodo pre-concepcional, para incluirlo como prueba diagnóstica en pacientes desde etapas tempranas del embarazo.
  - Al realizar como prueba de tamiz el PIGF permitirá establecer el diagnóstico oportuno de la preeclampsia y por lo tanto ofrecer tratamiento temprano, reduciendo así, la morbi-mortalidad materno-fetal.
  - La toma en primer trimestre del PIGF en caso de ser positiva, la paciente puede beneficiarse con la ingesta de ácido acetilsalicílico para prevenir eventos adversos materno- fetales y la toma en segundo trimestre del PIGF hará un control prenatal más seguido.
  - Dentro de la aplicación clínica del PIGF se podrá realizar diagnósticos diferenciales o casos atípicos de enfermedades hipertensivas del embarazo.

- **Anexos.**

Semana de gestación PIGF pg/mL							
	10 - - 14	15 - 19	20 - 23	24 – 28	29 – 33	34 – 36	37 - parto
Perc5	29,4	65,7	125	130	73,3	62,7	52,3
Perc95	183	203	541	1108	1108	972	689

Fuente IMSS,

UMAE Hospital de Gineco obstetricia no. 4 “Luis Castelazo Ayala”

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Hospital Universitario
Laboratorio de Análisis Clínicos.
13 sur con esq. 25 poniente, Puebla, Pue., Tel. 2295500 Ext-6603

Solicitud : 1801240039
Paciente : GARCIA HERNANDEZ AREL
Dr.(a) : AQUIEN CORRESPONDA
Servicio : CONSULTA EXTERNA

Fecha : 11/01/2018
No. Trab. :
Edad : 37 AÑOS
Sexo : FEMENINO

	RESULTADOS	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
TOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO	273.4	pg/mL	

PARA POBLACION EN GENERAL < 26		
SEMANA DE GESTACION		
9	10.1	28.2
10	12.3	36
11	12.7	38.2
12	15.6	50.9
13	18.7	58.5

MUESTRA : SUERO
METODO: FLUOROENZIMOINMUNOANALISIS

Nota: La determinacion de este examen fue realizada en un laboratorio de referencia

Reporte del PIGF

- **Cronograma de actividades**

Actividad	Marzo 2015-febrero 2016	Marzo–diciembre 2016	Enero 2017-septiembre 2017	Octubre2017-julio 2018	Agosto-octubre 2018	Noviembre 2018
Delimitación del tema. Búsqueda de información para marco teórico	x					
Selección de información de marco teórico		x				
Identificación de población de estudio			x			
Toma sérica del PIGF				x		
Análisis y revisión de resultados obtenidos					x	
Resultados y conclusiones finales					x	
Correcciones						x

- # Bibliografía

1. Observatorio de muerte materna en México, Subsecretaria de prevención y promoción de la salud, Dirección General de Epidemiologia, información hasta la semana epidemiológica 52 del 2017.
2. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Evaluación Estratégica sobre Mortalidad Materna en México 2010: características sociodemográficas que obstaculizan a las mujeres embarazadas su acceso efectivo a instituciones de salud. México, DF: CONEVAL, 2012.
3. Graciela Freyermuth Enciso y Marisol Luna Contreras , Muerte materna y muertes evitables en exceso. Propuesta metodológica para evaluar la política pública en salud, Revista Realidad, Datos y Espacio. Revista Internacional de Estadística y Geografía, Edición: Vol.5 Núm.3 septiembre-diciembre 2014.
4. Detección y diagnostico de enfermedades hipertensivas del embarazo. México: Secretaria de Salud, 2010.
5. Intervenciones efectivas en la preeclampsia. Guía de práctica clínica, Colegio Mexicano de especialistas en Ginecología y Obstetricia, octubre 2014
6. Prevencion, diagnostico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención, Instituto Mexicano del Seguro Social; Ciudad de México, 16/03/2017
7. Beaufils M., Haddad B., Bavoux F. Hypertensin arterielle pendanr la grossesse: aspects physiopatholigiques et pronostic a long time. EMC Obstetrique, -036-A-10
8. Boulanger H[1], Flamant M “New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications” Nephrol Ther. 2007 Dec;3(7):437-48. Epub 2007 Aug 29.
9. Wang A, Rana S, Karumanchi SA “Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis”. Physiology (Bethesda). 2009 Jun;24:147-58. doi: 10.1152/physiol.00043.2008.
10. Maynar, Epstein and Karumanchi “Preeclampsia and angiogénica imbalance” Annual Review of Medicine Vol. 59: 61-78 (Volume publication date February 2008)
11. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. Am J Obstet Gynecol 191: 1240–1246,2004.
12. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol **101**: 669–674, 1994.

13. Alice Wang, Sarosh Rana, S. Ananth Karumanchi Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis, Physiology Published 9 June 2009 Vol. 24 no. 3, 147-158.

14. Hernández, Fernández y Baptista “Metodología de la investigación” McGrawHill, Cuarta edición, México 2007
15. Bernal, “Metodología de la investigación” Pearson Prentice Hall, Segunda edición, México 2006
16. Falavigna y Jiménez “Educación en investigación” AOSpine Latin AMerica: De la idea a la publicación, EDUCS comunidad, Brasil.
17. Finkel and Zarlengo “Soluble fms like Tyrosine Kinase 1” New England Journal of MEdicine, November 2004.
18. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención, Secretaría de Salud, 09/03/2017.
19. Hypertension in pregnancy the American College of Obstetricians and Gynecologise, 2013
20. Myatt et all, Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of preeclampsia in a low-risk nulliparous patient population?, National Institutes of Health, BJOG. 2013 September ; 120(10): 1183–1191.
21. Bonilla y Manzanares y cols, Novedades en la predicción de preeclampsia: Marcadores ecográficos y angiogénicos, Granada, España; enero 2017.
22. Ukah et all, Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hyoertensive disorders of pregnancy: A systematic review. Pregnancy Hypertension 11 (2018) 115-123, Canada, November 2017.
23. Manriquez Rocha et all, Early diagnosis of preeclampsia using placental growth factor: An operational pilot study in Maputo, Mozambique, Pregnancy Hyoertension 11 (2018) 26-31United Kindom, 2017