

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**“ÍNDICE sFLT-1/PIGF COMO PREDICTOR TEMPRANO DE
PREECLAMPSIA EN GESTANTES CON FACTORES DE RIESGO, EN EL
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA DURANTE EL
PERIODO ENERO-DICIEMBRE 2021”**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTADO POR:

M.C. EDINSON HILTON CASTREJÓN CARUANAMBO

ASESOR:

M.C. MARCO JULCAMORO ASENCIO

CAJAMARCA - PERÚ

2021

I. GENERALIDADES

1. TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“ÍNDICE SFLT-1/PLGF COMO PREDICTOR TEMPRANO DE PREECLAMPSIA EN GESTANTES CON FACTORES DE RIESGO, EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA DURANTE EL PERIODO ENERO-DICIEMBRE 2021”

2. NOMBRES Y APELLIDOS DEL AUTOR:

M.C. Edinson Hilton Castrejón Caruanambo. Residente del Servicio de Ginecología y Obstetricia - Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3. NOMBRES Y APELLIDOS DEL PROFESOR ASESOR:

M.C. Marco Julcamoro Asencio. Ginecólogo - Obstetra. Médico Asistente del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

4. TIPO DE INVESTIGACIÓN, RÉGIMEN DE LA INVESTIGACIÓN.

Tipo de Investigación: Observacional - Analítico – Prospectivo

Régimen de investigación: Libre

5. DEPARTAMENTO Y ÁREA ACADÉMICA A LOS QUE PERTENECE EL PROYECTO:

Departamento Académico de Medicina Humana. Unidad de Segunda especialidad de la Universidad Nacional de Cajamarca. Ginecología y Obstetricia.

6. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Salud Pública

7. INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO:

Hospital Regional Docente de Cajamarca.

8. LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

Distrito de Cajamarca. Provincia de Cajamarca. Departamento de Cajamarca.

9. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO: FECHA DE INICIO Y DE TÉRMINO

Fecha de inicio: Enero 2021.

Fecha de término: Febrero 2022.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

N°	ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	ENE-FEB 2021		MAR-ABR 2021		MAY-JUN 2021		JUL-AGO 2021		SET-OCT 2021		NOV-DIC 2021		ENE-FEB 2022	
			1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M	13M	14M
1	PLANIFICACION Y ELABORACION DEL PROYECTO	INVESTIGADOR ASESOR	X													
2	PRESENTACION Y APROBACION DEL PROYECTO	INVESTIGADOR		X	X											
3	RECOLECCION DE DATOS	INVESTIGADOR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
4	PROCESAMIENTO Y ANALISIS	INVESTIGADOR ESTADISTICO														X
5	ELABORACION DE INFORME FINAL	INVESTIGADOR														X
6	PRESENTACIÓN Y APROBACIÓN DEL INFORME FINAL	INVESTIGADOR														X
	DURACION DEL PROYECTO		1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M	13M	14M

Fuente: Autor

11. RECURSOS DISPONIBLES:

Recursos Humanos:

- Investigador
- Asesor
- Residentes e Internos del Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Recursos Materiales y Servicios:

- Materiales de escritorio
- Papel bond A4 75g
- Lapiceros
- Lápiz
- Cuaderno
- Historias clínicas
- Laptop HP
- Impresora EPSON
- Data show
- USB
- Kits de toma de muestra de laboratorio
- Pruebas Elecsys® sFlt-1/PIGF para preeclampsia
- Artículos publicados en internet

12. PRESUPUESTO:

Descripción	Unidad de medida	Cantidad	Precio Unitario	Monto S/.
EQUIPOS				
Memoria USB	Unidad	01	30.00	30.00
Kits de toma de muestra	Unidad	50	10.00	500.00
Pruebas Elecsys® sFlt-1/PIGF	Unidad	50	300.00	15000.00
MATERIALES DE ESCRITORIO				
Papel bond A4 75 g	Millar	02	25.00	50.00
Cuaderno	Unidad	02	4.00	8.00
Lapiceros	Unidad	12	0.5	6.00
Copias	Unidad	500	0.1	50.00
Folder Manila	Unidad	20	0.5	100.00
SERVICIOS				
Internet	Horas	280	1.00	280.00
Anillados	Ejemplar	6	4.00	24.00
Empastados	Ejemplares	6	25.00	150.00
Impresiones	Hoja	600	0.1	60.00
Transporte	Día	10	50.00	500.00
RECURSOS HUMANOS				
Asesor Estadístico	Persona	1	500.00	500.00
TOTAL				17,258.00

13. FINANCIAMIENTO:

Autofinanciamiento.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS

1.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La preeclampsia (PE) es la complicación médica más frecuente del embarazo. Se la ha encontrado en 1,91% hasta 12% de los embarazos(1).

Vale recalcar, además, que es una causa importante de morbilidad y mortalidad materna alrededor del mundo la cual varía desde 1,5% hasta 2,9%; teniendo como causas principales algunas de sus complicaciones como la hemorragia posparto, desprendimiento prematuro de placenta, coagulopatía, insuficiencia renal, encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral, síndrome HELLP y rotura de hematomas hepáticos.(2)

En el Perú, los trastornos hipertensivos del embarazo se han encontrado entre las tres causas más importantes de mortalidad materna desde la década de los 90 en aquel tiempo representando un 15.8% del total de muertes maternas. En el 2013 fue la segunda causa de muerte materna en el Perú con un 38% y datos más actuales como los reportes del I semestre del 2018 la ubican como la primera causa de muerte materna con un 28,7%.(3)

A pesar de las décadas de investigación de esta condición, la capacidad de los clínicos para predecir antes de la aparición de los síntomas no ha mejorado en forma significativa. Esto hace que aún persista el modelo diagnóstico de preeclampsia basado en la demostración de hipertensión de aparición reciente y proteinuria en la segunda mitad del embarazo, aunque su presencia no siempre precede a la aparición de complicaciones y no tiene capacidad para predecir resultados adversos relacionados con la preeclampsia.

Estas limitaciones pueden conllevar al reconocimiento de la preeclampsia en una etapa avanzada de la enfermedad, lo que dificulta su manejo óptimo y potencialmente conduce a complicaciones fetales y maternas severas con repercusiones desfavorables que se presentan de manera aguda pero también a largo plazo, lo que tiene un alto impacto en la salud pública.

En el Hospital Regional Docente de Cajamarca estudios publicados en el año 2018 muestran que de un total de 20 641 partos ocurridos en la región, 3 411 fueron atendidos en el HRDC y 778 pacientes tuvieron trastornos hipertensivos

del embarazo (22,8%). Hubo 33 eclampsias, 23 de las cuales se asociaron a síndrome HELLP (69,7%); y 71 mujeres con síndrome HELLP, de las cuales 23 tuvieron eclampsia (32,4%).(4)

Las cifras demuestran que si bien a nivel del país en los últimos años existió una ligera reducción de la mortalidad por Preeclampsia, en el hospital Regional de Cajamarca los casos diagnosticados y sus complicaciones han ido en aumento. En general, esto es producto de que pese a haber avances en la comprensión de los procesos fisiopatológicos relacionados con la preeclampsia, la capacidad para controlar las enfermedades relacionadas con la preeclampsia no ha mejorado.

Se han ensayado algunos métodos con la intención de diagnosticar, predecir y tamizar preeclampsia. En el ámbito de la predicción, la medición sérica de algunos marcadores bioquímicos implicados en la patogenia de la preeclampsia, como la forma soluble del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (sFlt-1 por sus siglas en inglés *fms-like-tyrosine-kinase receptor*) y el factor de crecimiento placentario (PIGF por sus siglas en inglés *placental growth factor*) así como la relación de ambos (sFlt-1/PIGF), se están considerando como métodos útiles.(5)

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en inglés *vascular endothelial growth factor*) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) contribuyen a la placentación normal y esta alteración es fundamental en la preeclampsia (PE). Las concentraciones de PIGF disminuyen en el segundo trimestre en mujeres con preeclampsia.(6)

La forma soluble del receptor 1 del VEGF también conocido como tirosin kinasa-1 soluble similar a FMS (sFlt-1) neutraliza el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento placentario. Sus concentraciones están elevadas en la preeclampsia. Las mediciones de sFlt-1 plasmática tienen una sensibilidad del 89% y especificidad del 90% en el diagnóstico de PE temprana, La relación sFlt-1/PIGF es un mejor predictor de PE que cuando se miden solas.(5)

Asimismo, tanto en embarazos normales como en aquellos con complicaciones, los factores angiogénicos se correlacionan con los parámetros de ecografía

Doppler, principalmente con el Doppler de las arterias uterinas. Se ha demostrado que la medición adicional del cociente sFlt-1/PIGF mejora la sensibilidad y especificidad de la medición Doppler de las arterias uterinas en la predicción de PE, hecho que respalda su implementación en algoritmos de cribado.(7)

Sin embargo, pese a ser una herramienta de ayuda en la predicción y diagnóstico temprano de la preeclampsia su uso aún no está generalizado en nuestro ámbito en el control prenatal de gestantes con factores de riesgo y no existe un uso rutinario del índice sFlt1/PIGF como prueba con potencial utilidad en la predicción del desarrollo de preeclampsia en mujeres con factores de riesgo para esta patología atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

Esto en cierto modo, dificulta la posibilidad de identificar de forma más precisa y temprana a aquellas gestantes con factores de riesgo que podrían desarrollar preeclampsia, lo que además significa una desventaja para la institución ya que esta patología tiene elevada prevalencia y un número considerable de estas pacientes presentan desenlaces adversos.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Es el índice sFlt-1/PIGF un predictor temprano de preeclampsia en gestantes entre 20 y 34 semanas con factores de riesgo para desarrollar dicha patología atendidas en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero a diciembre 2021?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si el índice sFlt-1/PIGF es un predictor temprano de preeclampsia en gestantes entre 20 y 34 semanas con factores de riesgo para el desarrollo de dicha patología atendidas en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo enero a diciembre 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de las gestantes con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el año 2021.
- Establecer las ventajas, aciertos y fallas del índice sFlt-1/PIGF en relación a la predicción de preeclampsia.
- Determinar si valores bajos del índice sFlt-1/PIGF pueden alejar la sospecha de preeclampsia.
- Determinar en qué edad gestacional de la población estudiada el índice sFlt-1/PIGF tiene un mejor valor predictivo para el estudio de preeclampsia.

1.4. JUSTIFICACION

En la práctica clínica, el cribado de rutina para la preeclampsia se realiza midiendo la presión arterial y cuantificando las proteínas en la orina.

Actualmente no existe una práctica estándar para las pruebas de laboratorio en el embarazo temprano que pueda predecir la aparición de preeclampsia. Más bien, hay varias opciones preventivas disponibles para el grupo de alto riesgo, como la administración de aspirina o suplementos de calcio.

Sin embargo existe la necesidad de pruebas de laboratorio sensibles para detectar preeclampsia porque depender solo de la medición de la presión arterial y la detección de proteinuria puede ser engañoso.

El presente estudio se justifica debido a que es crucial en nuestro medio contar con un método predictivo, con buena sensibilidad y especificidad, que permita identificar de forma confiable y temprana, en aquellas pacientes gestantes con elevado riesgo para el desarrollo de preeclampsia, la aparición de dicha patología; ya que esto a su vez permitirá realizar un monitoreo más adecuado e intensificado de dichas pacientes reduciendo de esta manera la morbilidad y mortalidad materno perinatal.

Por otro lado, el presente estudio es de importancia ya que en la actualidad existen diversos estudios nacionales e internacionales respecto al estudio de marcadores angiogénicos para la predicción de preeclampsia, sin embargo no

es el caso de nuestra ciudad en donde son pocas o nulas las investigaciones afines, aun cuando la casuística de preeclampsia y sus complicaciones es elevada en nuestra ciudad y se presenta con suma frecuencia diariamente en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

Además, el presente estudio permitirá identificar y corroborar valores específicos de dichos marcadores angiogénicos implicados en la patogenia de la preeclampsia en nuestra población, mediante la determinación del cociente (sFlt-1/PIGF) como predictor temprano de dicha enfermedad en gestantes entre 20 y 34 semanas con alto riesgo de presentar preeclampsia y los resultados obtenidos pretenden aportar como base para futuras investigaciones y apoyar en lo referente a predicción temprana, diagnóstico y manejo de esta patología para disminuir en cierta forma el gran impacto que genera en la salud materna cajamarquina.

1.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones a considerar están:

- * Limitaciones de recursos, por cuanto los kits de diagnóstico serológico de dichos marcadores angiogénicos (pruebas Elecsys sFlt-1/PIGF) tienen un costo considerablemente alto.

- * Limitaciones de territorio, puesto que la lectura de los análisis serológicos de dichos marcadores bioquímicos aplicados en las gestantes del grupo de estudio solo pueden ser realizados en la ciudad de Lima en un laboratorio con tecnología adecuada para este tipo de exámenes y las muestras tendrían que ser enviadas a dicha ciudad.

1.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La participación de las pacientes en este estudio es voluntaria. Se usará una hoja de consentimiento (Anexo 2) para informar por escrito a la paciente, luego de la comunicación verbal del estudio; dicha hoja además la debe firmar el médico tratante o la enfermera y la paciente o familiar.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Se han realizado diversos estudios en los que se menciona que la relación entre la *tirosin kinasa-1 soluble similar a FMS* y el *factor de crecimiento placentario* (sFlt-1/PIGF) aumenta en mujeres embarazadas antes del inicio de la preeclampsia, es decir una relación elevada es altamente predictiva de preeclampsia; por el contrario el diagnóstico de dicha patología se puede descartar dentro de una semana para índices bajos.(8)(9)

- **Zeisler H. et al** (10) publicaron en el año 2016 el estudio “PROGNOSIS”, un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo, doble ciego y no intervencionista que buscó obtener y validar una relación de sFlt-1/PIGF que predeciría la ausencia o presencia de preeclampsia a corto plazo en mujeres con embarazos únicos en los que se sospechaba preeclampsia de 24 semanas 0 días a 36 semanas 6 días de gestación. Buscaban evaluar si las relaciones bajas de sFlt-1/PIGF (en o por debajo de un punto de corte derivado) predicen la ausencia de preeclampsia dentro de 1 semana después de la primera visita y si las razones altas (por encima del punto de corte) predicen la presencia de preeclampsia dentro de 4 semanas.

Entre diciembre de 2010 y enero de 2014 se incorporaron a la investigación más de 1270 mujeres embarazadas procedentes de 30 centros en 14 países alrededor del mundo. Se evaluó una cohorte inicial de 500 mujeres, donde identificaron un límite de relación sFlt-1/PIGF de 38 con un valor predictivo importante. En un estudio de validación posterior entre 550 mujeres adicionales, una relación sFlt-1/PIGF de 38 o menos tuvo un valor predictivo negativo (es decir, sin preeclampsia en la semana posterior) del 99.3%, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78.3%. El valor predictivo positivo de una relación sFlt-1/PIGF por encima de 38 para un diagnóstico de preeclampsia dentro de las 4 semanas fue 36.7%, con una sensibilidad de 66.2% y 83.1 % de especificidad.

Los resultados del estudio “PROGNOSIS” concluyen que un valor igual o inferior a 38 del cociente entre las concentraciones de las proteínas sFlt-1/PIGF predice la ausencia de preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP en la semana siguiente, mientras que un valor de dicho cociente superior a

38 predice la aparición de preeclampsia, eclampsia o síndrome HELLP en las cuatro semanas siguientes.

- **Bian X. et al** (11) publicaron en el año 2019, un estudio prospectivo, multicéntrico diseñado para investigar el valor del ratio sFlt-1/PIGF para predecir resultados adversos en mujeres asiáticas embarazadas con sospecha de preeclampsia.

En este estudio se inscribieron 764 mujeres embarazadas en la semana de gestación 20 + 0 días a 36 + 6 días pertenecientes a 25 sitios en Asia.

Los objetivos principales fueron demostrar el valor de la relación sFlt-1 / PIGF para descartar preeclampsia dentro de 1 semana y descartar preeclampsia dentro de 4 semanas. También se evaluó el valor de la razón para predecir los resultados adversos fetales. 700 pacientes fueron evaluables para el análisis de punto final primario.

La prevalencia de preeclampsia fue del 14,4%. Una relación sFlt-1 / PIGF de ≤ 38 tuvo un valor predictivo negativo de 98.6% para descartar preeclampsia dentro de 1 semana, con sensibilidad de 76.5% y especificidad de 82.1%. El valor predictivo positivo de una proporción de >38 para resolver la preeclampsia en 4 semanas fue del 30.3%, con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 83.9%. Una relación sFlt-1 / PIGF de ≤ 38 tuvo un valor predictivo negativo de 98.9% para descartar resultados adversos fetales dentro de 1 semana y una relación de >38 tuvo un valor predictivo positivo de 53.5% para decidir sobre los resultados adversos fetales dentro de las 4 semanas.

Los autores concluyen que el límite de la relación sFlt-1/PIGF de 38 demostró un valor clínico para la predicción a corto plazo de preeclampsia en mujeres asiáticas con sospecha de preeclampsia, lo que podría ayudar a prevenir hospitalizaciones e intervenciones innecesarias.

- **Perales A. et al** (12) publicaron en el año 2017 un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, español para evaluar si el índice sFlt-1/PIGF era un marcador predictivo para la preeclampsia de inicio temprano en mujeres con riesgo de preeclampsia.

El estudio Incluyó mujeres embarazadas de 10 centros de España con un factor de riesgo de preeclampsia, incluida la restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia, eclampsia o Síndrome HELLP en el embarazo anterior, diabetes pregestacional o Doppler de la arteria uterina anormal. El objetivo principal era mostrar que la relación sFlt-1/PIGF a las 20, 24 y 28 semanas de gestación era predictiva de preeclampsia de inicio temprano a las 20, 24 y 28 semanas. Regresión logística multivariante ($<34 + 0$ semanas). Se midieron sFlt-1 y PIGF en suero para desarrollar un modelo predictivo.

Se incluyeron 729 gestantes. De estas, 78 (10.7%) mujeres desarrollaron preeclampsia (24 de inicio temprano y 54 de inicio tardío). La mediana de la relación sFlt-1/PIGF a las 20, 24 y 28 semanas fue de 6.3, 4.0 y 3.3 respectivamente, para las mujeres que no desarrollaron preeclampsia (controles); 14.5, 18.4 y 51.9 para mujeres con preeclampsia de inicio temprano; y 6.7, 4.7 y 6.0 para mujeres con preeclampsia de inicio tardío.

En comparación con la preeclampsia de inicio temprano, la relación sFlt-1/PIGF fue significativamente menor en los controles, en las mujeres con hipertensión crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia de inicio tardío ($P < 0.001$ en cada punto de tiempo).

Se desarrolló un modelo de predicción para la preeclampsia de inicio temprano, que incluyó la relación sFlt-1/PIGF más la presión arterial media, paridad y preeclampsia previa, con áreas bajo las curvas de características operativas del receptor de 0.86, 0.91 y 0.93 a las 20, 24 y 28 semanas, respectivamente, y fue superior a los modelos que utilizan la relación sFlt-1/PIGF sola o la media del índice de pulsatilidad de la arteria uterina.

El estudio concluye que la relación sFlt-1/PIGF puede mejorar la predicción de la preeclampsia de inicio temprano para las mujeres en riesgo de esta afección.

- **Pant V. et al** (13) realizaron un estudio observacional de corte transversal diseñado para comparar la relación sFlt1/PLGF en mujeres embarazadas con y sin preeclampsia que asisten al Hospital Universitario de Tribhuvan (TUTH) de Nepal.

El estudio involucró a cuarenta y cuatro mujeres con preeclampsia y cuarenta y cuatro mujeres embarazadas normales de la misma edad gestacional pareadas como controles por un periodo de un año de agosto 2016 a agosto 2017. La presión arterial, los niveles de proteína urinaria, los niveles séricos de sFlt-1, los niveles séricos de PIGF y la relación sFlt-1/PIGF se compararon tanto en los casos como en el control. Las concentraciones de sFlt-1 y PIGF se midieron con kits ELISA disponibles comercialmente.

Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la edad o la edad gestacional en ninguno de los grupos de estudio. La proporción de las concentraciones de sFlt-1 y PIGF fue significativamente mayor en mujeres con preeclampsia (31.6 ± 9.6) que en los controles (3.2 ± 1.3). Asimismo, la presión arterial diastólica se asoció significativamente (valor p 0.000), mientras que la gravedad de la proteinuria no se asoció (valor p 0.773) con la relación sFlt-1/PIGF en mujeres con preeclampsia. La relación significativamente más alta (35.51 ± 8.1 versus 25.4 ± 8.7) se encontró en mujeres con preeclampsia que desarrollaron complicaciones que el grupo de mujeres con preeclampsia que no desarrolló complicaciones.

Se concluyó en el estudio que la relación sFlt-1/PIGF es significativamente mayor en las mujeres nepalesas con preeclampsia que en los controles normales y este hallazgo se puede aplicar para ensayos clínicos planificados adicionales.

- **Caillon H. et al** (14) realizaron un estudio prospectivo, monocéntrico, observacional con el objetivo de evaluar si una baja proporción de sFlt-1/PIGF, por debajo de un límite de 38, puede predecir la ausencia de preeclampsia dentro de una semana.

El estudio se llevó a cabo de enero a mayo de 2014 en el centro especializado de atención perinatal del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Nantes en Francia e Incluyó a 67 mujeres embarazadas de alto riesgo de entre 20 a 37 semanas de gestación.

Los resultados mostraron que el 79,1% tenían una relación sFlt-1/PIGF inferior a 38; de este grupo ninguno desarrolló preeclampsia posterior, lo que significó un valor predictivo negativo del 100%. Ocho pacientes desarrollaron

preeclampsia clínica. El valor predictivo positivo fue del 21% en una semana y del 18% en cuatro semanas.

Los autores indicaron que la relación sFlt-1/PIGF sérica mostró rendimientos altamente predictivos para descartar la preeclampsia.

- **Verbeurgt L. et al** (15) realizaron una investigación retrospectiva monocéntrica, para establecer si un índice sFlt-1/PIGF inferior a 38 predice la ausencia a corto plazo de preeclampsia o es mejor la utilización de puntos de corte de 85 o 110.

Incluyeron en su estudio datos de 183 pacientes del Servicio de Ginecología y Obstetricia en el CHR de la Citadelle- Hospital público de Lieja, Bélgica durante enero 2013 a setiembre 2016.

De estas el 36.6% fueron diagnosticadas con preeclampsia. De acuerdo con el análisis, un índice sFlt-1/PIGF mayor a 38 tiene una sensibilidad del 95.5% y una especificidad del 73.3%. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron 67.4% y 96.6%, respectivamente.

Estos investigadores concluyen que la relación sFlt-1/PIGF es una herramienta predictiva en casos de sospecha de preeclampsia y ayuda en el diagnóstico y pese a que por sí solo no hace posible el diagnóstico de preeclampsia y no sustituye a otras técnicas de seguimiento de pacientes de riesgo, sin embargo su uso racional permite promover el seguimiento ambulatorio y, en consecuencia, reducir el número y la duración de las hospitalizaciones.

- **Dröge L. et al** (16) realizaron un estudio europeo multicéntrico de casos y controles con el objetivo de caracterizar los niveles séricos maternos de sFlt-1, PIGF y la relación sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares con y sin preeclampsia en comparación con embarazo únicos.

En el estudio incluyeron a todas las mujeres con embarazo gemelar que acudieron a los centros de estudio participantes en el período de octubre de 2007 a julio de 2010 (49 mujeres con embarazo gemelar, incluidos 31 embarazos sin complicaciones y 18 preeclámpticas).

Se midieron sFlt-1 y PIGF y se realizó un análisis de la Curva de Rendimiento Operativo (ROC). Las concentraciones séricas medias de sFlt-1 y PIGF y la

relación sFlt-1/PIGF se compararon con las de una cohorte de 292 embarazos simples (54 con preeclampsia y 238 normales).

Entre los resultados se menciona que en embarazos gemelares con preeclampsia, los niveles de sFlt-1 y la relación sFlt-1/PIGF aumentaron y los niveles de PIGF disminuyeron en comparación con los de gestaciones gemelares con un resultado de embarazo sin incidentes. La relación sFlt-1/PIGF no difirió entre los embarazos gemelares con preeclampsia y los embarazos únicos con preeclampsia. En embarazos gemelares con un resultado sin incidentes, los niveles de sFlt-1 y la relación sFlt-1/PIGF aumentaron, pero no se encontraron diferencias en la concentración de PIGF en comparación con la de los controles de un solo hijo. El análisis ROC determinó 53 como un punto de corte óptimo de la relación sFlt-1/PIGF para diagnosticar la preeclampsia en gestaciones gemelares, lo que arrojó una sensibilidad de 94,4% y una especificidad del 74,2%. Los valores de corte establecidos para embarazos únicos, de 33 y 85, condujeron a sensibilidades del 100% y 83,3%, y especificidades del 67,7% y 80,6%, cuando se utilizaron para detectar preeclampsia en embarazos gemelares.

Los autores detectaron diferencias significativas en los niveles de marcadores séricos en embarazos únicos vs gemelos. Por lo tanto, los rangos de referencia de sFlt-1, PIGF y su proporción en embarazos únicos no son transferibles a embarazos gemelares.

- **Nikuei P. et al** (17) publicaron en el año 2020 un estudio de casos y controles, el cual buscó evaluar la precisión diagnóstica de la relación entre tirosina kinasa-1 soluble similar a FMS (sFlt-1) con respecto al factor de crecimiento placentario (PIGF) para el diagnóstico de preeclampsia.

En el estudio los casos incluyeron 23 pacientes preeclámpticas leves, 15 severas y 20 mujeres embarazadas a término normales como control referidas a la sala de ginecología del Hospital del Golfo Pérsico en Bandar Abbas de 2014 a 2016.

Se midieron los niveles de sFlt-1 y PIGF. Se aplicó el análisis de la curva de características de funcionamiento del receptor (ROC) para calcular la precisión diagnóstica de la relación sFlt-1/PIGF.

Se obtuvieron como resultados que el nivel medio de sFlt-1/PIGF en pacientes con preeclampsia (91.33 ng/ml) fue significativamente mayor que el de las mujeres control (17.62) ($P < 0,001$). El análisis de la curva ROC mostró una precisión diagnóstica de la relación sFlt-1/PIGF en pacientes preeclámplicas con área bajo curva (AUC) de 0.90, el mejor valor de corte de 24.96, sensibilidad y especificidad de 84.2 y 85.0%, respectivamente.

Por tanto los autores refieren que sus datos mostraron que la relación sFlt-1/PIGF tiene mayor precisión para diferenciar a las pacientes con preeclampsia de las que no tienen preeclampsia en comparación con su poder para diferenciar las formas severas o de aparición temprana de la enfermedad.

ANTECEDENTES NACIONALES

A nivel nacional no se ha encontrado estudios descriptivos ni explicativos publicados acerca de la utilidad de los marcadores angiogénicos como predictores de preeclampsia, únicamente se han observado artículos de revisión sobre el tema o estudios relacionados a otros métodos de predicción ya más ampliamente difundidos como el Doppler de arterias uterinas, etc.

2.2. BASES TEÓRICAS

PREECLAMPSIA

La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico que generalmente afecta del 2% al 8% de las mujeres embarazadas y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, especialmente cuando la condición es de inicio temprano.(18)(19)

A nivel mundial, 76 000 mujeres y 500 000 bebés mueren cada año por este trastorno. Además, las mujeres en los países de bajos recursos tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en comparación con las de los países de altos recursos.

Aunque la comprensión de la patogénesis de la PE sigue sin estar del todo clara, la teoría actual sugiere un proceso de dos etapas. La primera etapa es causada

por una invasión poco profunda del trofoblasto, lo que resulta en una remodelación inadecuada de las arterias espirales. Se presume que esto conduce a la segunda etapa, que implica la respuesta materna a la disfunción endotelial y el desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, lo que resulta en las características clínicas del trastorno.(6)(20)

Definición de Preeclampsia

La preeclampsia se ha definido clásicamente como el inicio de hipertensión acompañada de proteinuria significativa después de 20 semanas de gestación. Recientemente, la definición de PE se ha ampliado. Ahora, la definición internacionalmente aceptada de PE es la propuesta por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP).

Según la ISSHP, la PE se define como la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en al menos dos ocasiones medidas con 4 horas de diferencia en mujeres previamente normotensas y está acompañada por una o más de las siguientes condiciones de inicio reciente en o después de las 20 semanas de gestación:

1. Proteinuria (relación proteína: creatinina ≥ 30 mg/mol; ≥ 300 mg/24 horas; o tira reactiva $\geq 2+$).
2. Evidencia de otra disfunción de órganos maternos, que incluye: injuria renal aguda (creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$; 1 mg/dL); afectación hepática (transaminasas elevadas, por ejemplo, alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa > 40 UI/L) con o sin dolor abdominal en cuadrante superior derecho o epigástrico; complicaciones neurológicas (por ejemplo, eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, cefalea intensa y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (trombocitopenia - recuento de plaquetas $< 150000/\mu\text{L}$, coagulación intravascular diseminada, hemólisis); o
3. Disfunción uteroplacentaria (como restricción del crecimiento fetal, análisis de forma de onda Doppler de la arteria umbilical anormal o muerte fetal).(18)

En los últimos años, la definición de preeclampsia fue revisada a medida que los mecanismos subyacentes a la enfermedad evolucionaron dramáticamente. Con respecto al primero, varios grupos líderes han desafiado la definición clásica de medio siglo de preeclampsia, a saber, hipertensión de novo, nuevo inicio de proteinuria y disfunción hepática después de la mitad del embarazo, motivada por el descubrimiento de biomarcadores adicionales de preeclampsia.(21)

En este contexto, varios estudios han sugerido modernizar la definición incorporando biomarcadores clave de origen placentario o vascular, incluido el factor de crecimiento placentario (PIGF) y factores antiangiogénicos como la tirosina quinasa-1 soluble similar a fms (sFLT1) o endoglina soluble (sENG) en el diagnóstico de preeclampsia y el riesgo de desarrollar la enfermedad e incluso en la predicción del resultado.(22)

Factores de riesgo para Preeclampsia

Se ha asociado una variedad de factores de riesgo con una mayor probabilidad de preeclampsia. Dentro de estos se incluyen edad materna avanzada; nuliparidad, historia previa de PE; intervalo de embarazo corto y largo; uso de tecnologías de reproducción asistida; antecedentes familiares de PE; obesidad; Origen racial afro caribeño y del sur de Asia; condiciones médicas comórbidas que incluyen hiperglucemia en el embarazo; hipertensión crónica preexistente; enfermedad renal; y enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido.(23)(24)

Las guías NICE los clasifican como:

- Factores de alto riesgo: hipertensión esencial crónica o antecedentes de hipertensión durante la gestación, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad renal crónica.
- Factores de riesgo moderado: Periodo intergenésico > 10 años, edad \geq 40 años, primigesta, índice de masa corporal \geq 35, intervalo de embarazo de > 10 años, historia familiar de preeclampsia.(25)

Estos factores de riesgo han sido descritos por varias organizaciones profesionales para la identificación de mujeres en riesgo de PE; sin embargo,

este enfoque para la detección es inadecuado para la predicción efectiva de la PE.

Presentación Clínica y complicaciones de la Preeclampsia

La presentación clínica de la preeclampsia es variada. La mayoría de las mujeres son asintomáticas, y la enfermedad a menudo se diagnostica durante la atención prenatal de rutina. Los resultados adversos maternos se registran en el 10% de las mujeres con preeclampsia, mientras que este riesgo aumenta al 15% en las mujeres con enfermedad de inicio temprano. La presentación clínica y los hallazgos podrían ser indicativos de la morbilidad multisistémica subyacente.(21)

Las mujeres con preeclampsia severa pueden presentar síntomas como dolor de cabeza, trastornos visuales (incluida ceguera), dolor epigástrico o náuseas y vómitos. Las complicaciones neurológicas incluyen convulsiones eclámpicas, accidente cerebrovascular o déficit neurológico isquémico reversible, ceguera cortical, desprendimiento de retina y encefalopatía posterior reversible. La afectación hepática se manifiesta como disfunción hepática, hematoma o ruptura, y la afectación renal incluye insuficiencia renal aguda que requiere diálisis. Las complicaciones cardiorrespiratorias incluyen isquemia o infarto de miocardio y edema pulmonar. Las mujeres también pueden presentar coagulación intravascular diseminada o complicaciones relacionadas con la placenta, como el desprendimiento. La preeclampsia severa también puede manifestarse como síndrome HELLP, caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, disfunción hepática y trombocitopenia, con o sin proteinuria o hipertensión severa. El síndrome HELLP a menudo tiene un inicio agudo, con un rápido deterioro de la condición materna, y un tercio de los casos se presentan antes de las 28 semanas de gestación. Las complicaciones fetales incluyen restricción del crecimiento, muerte fetal, muerte neonatal y complicaciones asociadas a la prematuridad por parto prematuro. Debido a la presentación clínica heterogénea de la preeclampsia severa, se deben considerar muchos otros trastornos antes del diagnóstico definitivo.(26)

Factores Proangiogénicos y Antiangiogénicos en la Preeclampsia

Los factores angiogénicos han surgido como biomarcadores importantes en la preeclampsia y, el desequilibrio de estos marcadores angiogénicos es

fundamental para la patogénesis del síndrome materno. En cuatro estudios independientes en humanos, se demostró que la mayoría de las complicaciones de la preeclampsia o el parto relacionado con la preeclampsia pueden explicarse por alteraciones en las vías angiogénicas. Los niveles de PIGF, sFLT1 y sENG, así como las relaciones de sFLT1 a PIGF y PIGF a sENG, difieren significativamente entre las mujeres con preeclampsia y aquellas con embarazos normotensos, con un rendimiento predictivo especialmente bueno en la enfermedad de inicio temprano. Los niveles de estos factores también pueden diferenciar entre preeclampsia leve con parto a término y enfermedad grave con parto prematuro. Los cambios en los niveles de sENG y sFLT1 entre el primer y el segundo trimestre fueron predictivos de preeclampsia pretérmino, mientras que los niveles del tercer trimestre podrían identificar a aquellas mujeres con riesgo de enfermedad tardía grave y muerte fetal.(27)

Factores angiogénicos, VEGF, PIGF y TGF- β

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) juegan un papel clave en la angiogénesis placentaria y se cree que son secretados por las células trofoblasto. Se cree que VEGF es esencial para la integridad de las células endoteliales maternas. Se han informado niveles elevados y reducidos de VEGF en la circulación materna en la PE. Estos resultados contradictorios podrían deberse a las metodologías utilizadas. Los niveles elevados tal vez podrían deberse al uso de kits comerciales que miden las formas ligadas y solubles de VEGF en la circulación materna.(28)

Un estudio longitudinal mostró que las concentraciones séricas de PIGF aumentaron de 15–19 pg/ml hacia las 21–25 semanas de gestación, y alcanzaron su punto máximo a las 27–30 semanas en embarazos no complicados, en mujeres con neonatos pequeños para edad gestacional (PEG) y PE sin neonatos PEG, y posteriormente los niveles disminuyeron hacia las 35-36 semanas de gestación. Sin embargo, en PE complicado por PEG, el pico se produjo a las 21-25 semanas de gestación, pero en todo momento los niveles fueron más bajos que en las mujeres con PE solamente.(29)

La familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), especialmente TGF- β 1 y TGF- β 3, también se ha implicado en la preeclampsia, pero no se conoce su mecanismo de acción exacto, excepto para decir que se expresan en la placenta preecláptica y reducir la proliferación, migración e invasión de trofoblasto.(28)

Factores antiangiogénicos sFlt-1 y sEng

Los factores antiangiogénicos son los receptores de VEGF (VEGFR1 y VEGFR2) y Eng. VEGFR1 también se conoce como tirosina quinasa-1 similar a fms (Flt-1), que está unida a la membrana, mientras que VEGFR2 se conoce como receptor de dominio de inserción de quinasa (KDR). Se sabe que sFlt-1, una variante especiada de Flt-1, es la forma libre que se encuentra en la circulación. Soluble Eng tiene efectos antiangiogénicos, y como tiene sitios de unión para TGF- β 1 y β 3, se cree que juega un papel en la preeclampsia.(5)

Venkatesha y col. descubrieron que la expresión de ARNm de Eng estaba significativamente regulada por aumento en el tejido placentario (obtenido en el parto), particularmente en sincitiotrofoblastos en PE a las 25 y 40 semanas de gestación en comparación con los embarazos de control de la misma edad. Estos investigadores también encontraron que esto estaba acompañado por un aumento significativo en los niveles de suero (obtenido antes del parto) de sEng en mujeres con PE en comparación con los embarazos de control, y concluyeron que tanto sEng como sFlt-1 podrían estar bloqueando las acciones de TGF- β 1 y VEGF, respectivamente. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en los niveles séricos de TGF- β 1 entre el embarazo normal y las mujeres con preeclampsia. Venkatesha y col. además, demostraron que la administración de sEng a ratas preñadas aumentó significativamente la presión arterial media a los 17-18 días de gestación, pero tuvo efectos leves a moderados sobre la proteinuria. Sin embargo, la administración conjunta de sFlt-1 causó altos niveles de proteinuria, hipertensión y evidencia del síndrome HELLP.(30)

Desequilibrio en estado angiogénico y antiangiogénico en preeclampsia

Cada vez hay más pruebas que sugieren que un desequilibrio entre los factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos son responsables de los efectos fisiopatológicos observados en la preeclampsia, y estos aparecen antes de que

los signos clínicos sean evidentes. Sin embargo, no se sabe exactamente por qué algunas mujeres desarrollan preeclampsia mientras que otras con características similares, como isquemia placentaria y disfunción endotelial, dan a luz solo a recién nacidos con SGA sin signos clínicos clásicos del trastorno. Las muestras de suero tomadas en el momento del parto han mostrado un aumento significativo de sFlt-1 y una disminución de las concentraciones de VEGF y PlGF en preeclampsia, en comparación con los controles normotensivos. Los estudios in vitro mostraron que el suero de preeclampsia inhibió la formación de tubos en las líneas de células endoteliales de la vena umbilical humana en comparación con los controles, y la administración de adenovirus que expresa sFlt-1 a ratas preñadas causó hipertensión, albuminuria y endoteliosis glomerular, similar a lo observado en preeclampsia.(7)

Los estudios transversales realizados entre mujeres negras africanas a término antes del parto demostraron que las variaciones en los niveles plasmáticos de factores pro-angiogénicos (PlGF y TGF- β) y antiangiogénicos (sEng y sFlt-1) indicaron una asociación con preeclampsia. En un estudio similar, observamos que las concentraciones séricas de sFlt-1 aumentaron significativamente en la PE de inicio temprano y más altas en la PE de inicio tardío en comparación con los controles normotensos y los hipertensos crónicos, mientras que el VEGF no fue detectable en todos los grupos. Un estudio longitudinal mostró que los pacientes con neonatos de PEG tenían concentraciones de sEng en plasma significativamente más altas durante sus embarazos, pero en aquellos que desarrollaron preeclampsia de inicio temprano y tardío, los niveles fueron significativamente más altos a las 23 y 30 semanas de gestación, respectivamente, en comparación con los embarazos normales. En el caso de los niveles plasmáticos de sFlt-1, la PE de inicio temprano y tardío tuvo niveles más altos a las 26 y 29 semanas de gestación, respectivamente, en comparación con los embarazos normales. Sin embargo, aquellos con preeclampsia de inicio temprano y tardío y aquellos con neonatos PEG tuvieron niveles más bajos de PlGF durante el embarazo, en comparación con los controles. Otros estudios muestran hallazgos similares. Además, se informó que los niveles plasmáticos de sFlt-1 estaban elevados en preeclámpticas en comparación con embarazos

normales a las 6-10 semanas y más aún a las 2-5 semanas antes del desarrollo de un diagnóstico clínico.(21)

Un estudio piloto mostró que la extracción extracorpórea del 17-34% de sFlt-1 de mujeres preeclámpicas entre las edades gestacionales de 27 y 31 semanas redujo la presión arterial y redujo la proteinuria y otras complicaciones. Se cree que los niveles desproporcionados de factores antiangiogénicos como sEng y sFlt-1, y factores pro-angiogénicos como VEGF, PlGF y TGF β , causan disfunciones endoteliales maternas generalizadas, que conducen a hipertensión, endoteliosis renal y coagulación sanguínea.(20)

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

a. Angiogénesis:

Es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes. Se trata de un proceso que habitualmente está inhibido y se observa únicamente en situaciones esporádicas como la reproducción, el desarrollo y la cicatrización de heridas.(5)

b. Factores Angiogénicos y antiangiogénicos:

Durante el desarrollo placentario ocurren procesos de vasculogénesis (formación de vasos sanguíneos de novo), angiogénesis (formación vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes) y pseudo-vasculogénesis (remodelado de las arterias espirales por medio de la invasión citotrofoblástica). En un embarazo normal, existe un balance entre los factores que producen angiogénesis y los factores antiangiogénicos. Sin embargo, un desbalance entre estos factores lleva al desarrollo de la preeclampsia.(6)

c. Marcadores angiogénicos para preeclampsia:

Son dos principalmente: Factor de Crecimiento Placentario (PlGF) y la forma soluble de la Tirosina quinasa 1 (sFlt-1), ambos producidos por la placenta.

- **PIGF:** Es pro-angiogénico y promueve la viabilidad de las células endoteliales. Aumenta progresivamente durante el embarazo con un pico máximo entre las 29 y 32 semanas.(7)
 - **sFlt-1:** Es una proteína anti-angiogénica y sus valores se correlacionan positivamente con la edad gestacional, aumenta considerablemente a partir de la semana 35 de gestación.(7)
- d. Índice:** Expresión numérica de la relación entre dos cantidades.(31)

CAPÍTULO III

FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS

“El índice sFlt-1/PIGF es un predictor temprano de preeclampsia en gestantes entre 20 y 34 semanas, con factores de riesgo para el desarrollo de dicha patología, atendidas en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero a diciembre 2021”.

3.2. DEFINICIÓN DE VARIABLES

3.2.1. Variable Independiente

Índice sFlt-1/PIGF

3.2.2. Variable Dependiente

Preeclampsia

3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	ÍNDICADOR	DEFINICIÓN	VALOR FINAL	TIPO
Índice sFlt-1/PIGF	Nivel sérico de la sustancia	Valoración de índice del receptor de tirosin-quinasa similar a la fms soluble de tipo 1/Factor de Crecimiento placentario	- > 38 - 38 o <	Nominal Dicotómica
	Edad Materna	Medida temporal del tiempo de vida	- 18 a 27 - 28 a 37 - 38 a más	Numérica de intervalos

Gestante con Factores de Riesgo	Número de Factores de riesgo para preeclampsia	Antecedente o condición patológica que determina el incremento de riesgo de desarrollar preeclampsia en la gestante	*1-3 *4-6 *7-9 *>9	Nominal Politómica
	Semanas de finalización del embarazo	Medida temporal del tiempo de embarazo al momento del parto	- 22 a 28 semanas - 29 a 32 semanas - 33 a 37 semanas - 38 a 42 semanas	Ordinal
	Presencia de RCIU	Crecimiento fetal por debajo del P10 con alteración Doppler o debajo de P3 de la tabla de referencia	Si No	Nominal Dicotómica
	Ingreso materno a UCI	Internamiento de madre en UCI	Si No	Nominal
	Ingreso neonatal a UCI	Internamiento del RN en UCI	Si No	Nominal
	Muerte Materna	Finalización de la vida de la madre	Si No	Nominal
	Muerte neonatal	Finalización de la vida del neonato	Si No	Nominal
	Muerte fetal	Finalización de la vida del feto	Si No	Nominal

CAPÍTULO IV
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. TIPO Y NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN

El presente será un estudio observacional, de tipo analítico, prospectivo, de casos y controles.

4.2. TÉCNICAS DE MUESTREO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Población y muestra

La población estará conformada por todas las gestantes mayores de 18 años de edad atendidas en la consulta externa del Hospital Regional Docente de Cajamarca con presencia de factores de riesgo para desarrollar preeclampsia durante el periodo enero a diciembre del 2021.

El tamaño de la muestra se establecerá para satisfacer los márgenes de confiabilidad y error, mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2(N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$
$$n = \frac{700 \times (1.96)^2 \times 0.5 \times 0.5}{(0.05)^2 \times (700-1) + (1.96)^2 \times 0.5 \times 0.5}$$
$$n = 248$$

Donde:

N = Total de la Población (Pacientes gestantes con Preeclampsia al año HRDC = 700)(4)

Z = Nivel de confianza igual al 95% (Z = 1.96)

p = Probabilidad de éxito 50% (p = 0.5)

q = Probabilidad de fracaso 50% 1-p (q = 0.5)

d = Precisión o margen de error de 5% (d = 0,05)

Además la muestra estará conformada por aquellas gestantes mayores de 18 años atendidas en el Hospital Regional de Cajamarca durante el periodo de estudio que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de análisis:

La unidad de análisis estará constituida por gestantes entre 20 y 34 semanas atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2021.

Criterios de inclusión:

- ✓ Gestantes de 20 semanas 0 días hasta 34 semanas 0 días.
- ✓ Pacientes con gestación única.
- ✓ Pacientes mayores de 18 años.
- ✓ Atención durante el periodo de estudio (desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre 2021)
- ✓ Firma y aceptación de consentimiento informado de participación en el estudio (Anexo 2).
- ✓ Gestantes con presencia de 1 factor de alto riesgo o 2 factores de riesgo moderado para preeclampsia definidos por las guías NICE y descritos a continuación:
 - Factores de alto riesgo: hipertensión esencial crónica o antecedentes de hipertensión durante la gestación, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad renal crónica.
 - Factores de riesgo moderado: Periodo intergenésico > 10 años, edad \geq 40 años, primigesta, índice de masa corporal \geq 35, intervalo de embarazo de > 10 años, historia familiar de preeclampsia.

Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes con edades gestacionales diferentes al rango planteado.
- ✓ Pacientes menores de edad.
- ✓ Pacientes con diagnósticos de defectos congénitos en el feto.
- ✓ Pacientes con deseo de abandono de la investigación.
- ✓ Pérdida durante el seguimiento.
- ✓ Hoja de recolección de datos incompleta.

4.3. FUENTES E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez identificada la población de estudio en consulta externa u hospitalización, se realizará la recolección de información a emplearse mediante aplicación de un formulario de recolección de datos previamente establecido y socializado con el grupo de médicos tratantes del Servicio de Ginecología y Obstetricia los cuales serán encargados de la aplicación de dicho formulario (Anexo 1) y se solicitará la autorización para la realización del examen mediante consentimiento informado (Anexo 2).

De existir un visto bueno se le emitirá a la paciente una orden escrita para que se acerque a la unidad de Bioquímica Especial en una fecha determinada para que se realice la toma de muestra de sangre, la cual será procesada posteriormente en un laboratorio con sede en la ciudad de Lima.

4.4. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se obtendrá una muestra de sangre ≥ 2 ml, la cual se recolectará según un procedimiento operativo estándar y serán llevados a la unidad de Bioquímica Especial. Los niveles séricos maternos de sFlt-1 y PIGF se medirán en picogramos por mililitro (pg/ml) y se determinarán mediante ensayos Elecsys® totalmente automatizados para sFlt-1 y PIGF en una plataforma de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (analizadores de cobas e Roche Diagnostics), para calcular la relación sFlt-1/PIGF.

Se recopilará la información que se genere de la Bioquímica Especial, en la Consulta Externa y en Hospitalización y posteriormente se analizará mediante puntos de corte establecidos en estudios previos y se asociará con la presencia o ausencia de preeclampsia en el seguimiento de la paciente hasta la finalización del embarazo.

Para el análisis descriptivo, las variables numéricas serán tratadas con media geométrica y desviación estándar y las variables nominales con frecuencias simples y relativas. Para establecer el valor del método del índice sFlt-1 / PIGF se calculará la especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo y negativo, tasa de falsos positivos y negativos, cociente de probabilidad positivo y negativo considerando para todos ellos un IC 95%. Para evaluar la actividad

discriminativa, se calculará el índice de Youden y se graficará una Curva de Rendimiento Operativo ROC.

Se realizarán análisis exploratorios post hoc de las asociaciones entre sFlt1/PIGF y resultados (resultados adversos maternos o fetales) dentro de las 6 semanas del control posparto. Un análisis post hoc adicional comparará el valor de los datos clínicos con los valores por separado del sFlt-1 y del PIGF para predecir preeclampsia y resultados adversos maternos y fetales.

Análisis estadístico de datos

El procesamiento electrónico de la información se realizará en base al programa SPSS 24.0 y el programa de Microsoft Excel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez S. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2014;60(4):309–20.
2. Guevara Ríos E. La preeclampsia, problema de salud pública. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal* [Internet]. 2019 [citado 17 de junio de 2020];8(2):7–10. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/147>
3. Guevara Ríos E. Manejo de la preeclampsia / eclampsia en el Instituto Nacional Materno Perinatal. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal* [Internet]. 2019 [citado 17 de junio de 2020];4(1):38–45. Disponible en: <http://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/42>
4. Collantes Cubas JA, Vigil-De Gracia P. Enfermedad cerebrovascular hemorrágica en la eclampsia asociada al síndrome HELLP. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2018;64(4):555–62.
5. Lim JH, Kim SY, Park SY, Yang JH, Kim MY, Ryu HM. Effective Prediction of Preeclampsia by a Combined Ratio of Angiogenesis-Related Factors. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 [citado 12 de octubre de 2020];111(6):1403–9. Disponible en: <http://journals.lww.com/00006250-200806000-00022>
6. Lacunza Paredes RO, Avalos Gómez J. Anti-angiogénesis en la fisiopatología de la preeclampsia. ¿la piedra angular? *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*. 2019;8(4):66–75.
7. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implantación del cociente sFlt-1/PIGF para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia en embarazos únicos: Implicaciones para la práctica clínica. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2017;60(1):1–6.
8. National Institute for Health and Care Excellence. PIGF-based testing to

- help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test , and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). NICE [Internet]. 2016 [citado 12 de octubre de 2020];23(1):1–47. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/dg23
9. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2017 [citado 18 de junio de 2020];49(1):73–7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17301>
 10. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 [citado 18 de junio de 2020];374(1):13–22. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414838>
 11. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK-T, Masuyama H, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension* [Internet]. 2019 [citado 17 de junio de 2020];74(1):164–72. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760>
 12. Perales A, Delgado JL, De la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2017 [citado 18 de junio de 2020];50(3):373–82. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17373>
 13. Pant V, Yadav BK, Sharma J. A cross sectional study to assess the sFlt-1:PIGF ratio in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 2019 [citado 17 de junio de 2020];19(1):266. Disponible en:

- <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2399-z>
14. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PIGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine* [Internet]. 2018 [citado 18 de junio de 2020];38(2):95–101. Disponible en: <http://annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2018.38.2.95>
 15. Verbeurgt L, Chantraine F, De Marchin J. L'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF dans la preeclampsie : une analyse retrospective monocentrique. *Revue Médicale de Liège* [Internet]. 2017 [citado 12 de octubre de 2020];72(9):393–8. Disponible en: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/213244>
 16. Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Küssel L, et al. Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2015 [citado 29 de junio de 2020];45(3):286–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491901/>
 17. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PIGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 2020 [citado 17 de junio de 2020];20(1):80. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-2744-2>
 18. 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. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2019 [citado 18 de junio de 2020];145(S1):1–33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.12802>

19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2019 [citado 12 de octubre de 2020];133(1):211–4. Disponible en: <https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/01000/ACOG.49.aspx>
20. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular Journal of Africa* [Internet]. 2016 [citado 18 de junio de 2020];27(2):71–8. Disponible en: http://cvja.co.za/onlinejournal/vol27/vol27_issue2/#17/z
21. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2018 [citado 18 de junio de 2020];9(973):1–15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.00973/full>
22. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2016 [citado 27 de junio de 2020];215(1):89.e1-89.e10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827880/>
23. Guevara Ríos E, Gonzales Medina C. Factores de riesgo de preeclampsia, una actualización desde la medicina basada en evidencias. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal* [Internet]. 2019 [citado 17 de junio de 2020];8(1):50–61. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/140>
24. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2018 [citado 18 de junio de 2020];2018(1):1–9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2018/6268276/>
25. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management. NICE [Internet]. 2019 [citado 16

- de octubre de 2020];133(1):1–55. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546004/>
26. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research* [Internet]. 2019 [citado 17 de junio de 2020];124(7):1094–112. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
 27. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2016 [citado 18 de junio de 2020];11(6):1102–13. Disponible en:
<https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.12081115>
 28. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy* [Internet]. 2018 [citado 17 de junio de 2020];43(2):81–9. Disponible en:
<https://www.karger.com/Article/FullText/477903>
 29. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PIGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [Internet]. 2018;40(5):618–26. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1701216317306618>
 30. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PIGF) and preeclampsia. *Annales d'Endocrinologie* [Internet]. 2016 [citado 12 de octubre de 2020];77(2):97–100. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426616300245>
 31. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española | RAE - ASALE [Internet]. 23.^a ed. 2020 [citado 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/>

ANEXO 1

ÍNDICE sFLT-1/PLGF COMO PREDICTOR TEMPRANO DE PREECLAMPSIA EN GESTANTES CON FACTORES DE RIESGO, EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA DURANTE EL PERIODO ENERO-DICIEMBRE 2021”

Formulario:

1. Edad: años

2. Semanas de realización del examen: semanas

3. Prueba: PIGF pg/mL sFlt-1 pg/mL

4. Factor de riesgo: antecedentes de hipertensión Diabetes 1 y 2
hipertensión crónica enfermedad autoinmunitaria
enfermedad renal crónica primigesta 40 años o >
periodo intergenésico > 10 años IMC > o = 35 años
antecedentes familiares de preeclampsia

5. Semanas de finalización del embarazo: semanas

6. RCIU:

7. Ingreso a UCI: madre feto

8. Muerte: madre feto neonato

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____
una vez informada sobre los objetivos de la investigación y de que, mi participación en esta es completamente libre y voluntaria, doy mi autorización para formar parte de la muestra del presente estudio y para que se me realiza la toma de muestra serológica.

Sin embargo, espero que toda la información obtenida y los resultados de la investigación serán tratados confidencialmente. Esta información será archivada en papel y medio electrónico y puesto que toda la información en este proyecto de investigación es llevada al anonimato, los resultados personales no pueden estar disponibles para terceras personas.

Hago constar que el presente documento ha sido leído y entendido por mí en su integridad de manera libre y espontánea declaro que puedo participar de la presente investigación:

Cajamarca..... de..... de 202

Firma

DNI