



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina

**Utilidad de biomarcadores y factores de riesgo para la predicción
de preeclampsia en el primer trimestre de embarazo.**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Ciencias en Biomedicina.

Presenta:

L.E.O. María del Rosario Moreno Ramírez.

Dirigido por:

Dra. Rosa Martha Pérez Serrano.

Co-Director:

Dr. José Rogelio Cruz Martínez.

Querétaro, Qro. a 27 de agosto de 2021.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Biomedicina

Utilidad de biomarcadores y factores de riesgo para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre de embarazo.

Opción de titulación
Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestría en Ciencias en Biomedicina.

Presenta:
María del Rosario Moreno Ramírez

Dirigido por:
Dra. C. Rosa Martha Pérez Serrano,
Co-Director:
Dr. Rogelio Cruz Martínez.

Dra. Rosa Martha Pérez Serrano

Presidente

Firma

Dr. José Rogelio Cruz Martínez

Secretario

Firma

Dra. Ana Gabriela Hernández Puga

Vocal

Firma

Dra. Ana Lilia Sánchez Tuñe

Suplente

Firma

Dr. Garday Liceth Cuevas Nuñez

Suplente

Firma

Guadalupe Zalcívar Lelo De Larrea
Director de la Facultad

Dr. Nicolás Camacho Calderón
Director de Investigación y Posgrado

Facultad de Medicina
Querétaro, Qro
Agosto, 2021.

Dedicado a:

A mis hijos, por ser el motor de mi vida, porque a cada minuto me hacen esforzarme al máximo, son la razón de mi existir y quisiera poder dibujar en las estrellas su nombre para ver el cielo y recordar siempre que son mi guía, espero que se sientan alegres por mis logros, pues ustedes son la razón de ellos, gracias por mostrarme que el nivel máximo de amor solo se puede conocer con ustedes a mi lado, son la forma más bella en la que la vida me ha recompensado. Los amo infinitamente.

A mis padres, por forjar en mí un carácter decidido, fuerte e inquebrantable, por enseñarme los valores que poseo y que rigen mi estilo de vida, gracias por sus cuidados, por su tiempo y su esmero, sin ustedes no podría ser quién ahora soy, y ser yo es lo único que poseo completamente.

A Armando, porque siempre me impulsaste a continuar con mis sueños, creíste en mí más de lo que yo creía, gracias por todo tu tiempo y por todos esos momentos que jamás olvidaré, hay personas que quedan marcadas en tu vida de una forma positiva, tú eres una de ellas.

A Marian, por ser la más mejor amiga del mundo, y sí, suena raro, pero no siempre se puede ser la más mejor, gracias por escucharme cuando todo se derrumba y por compartir las alegrías de la vida conmigo, te convertiste no sólo en mi refugio, eres mi familia, te amo mucho amiga, gracias por ser, por estar y por permanecer.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por el soplo de vida me ha regalado, por abrir las puertas necesarias para poder hacer de esto una realidad y por nunca soltarme de su mano.

A mis hijos, por ayudarme más de lo posible en conseguir este sueño, por aguantar las horas lejos uno de otro y por todo ese amor que me demuestran con sus acciones.

A mis profesores por su guía y acompañamiento durante mi formación.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) Por el apoyo brindado en este periodo para hacer esto posible.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. JUSTIFICACION.....	7
3. ANTECEDENTES.....	8
3.1 PATOGENÍA DE LA PREECLAMPSIA.....	10
3.2 FACTORES DE RIESGO.....	14
3.3 DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA.....	15
3.4 BIOMARCADORES.....	17
3.4.1 Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL).....	17
3.4.2 Pulsatilidad de las arterias uterinas.....	18
3.5 COMPLICACIONES DE LA PREECLAMPSIA.....	19
4. HIPÓTESIS.....	21
5. OBJETIVOS	21
6. METODOLOGIA.....	21
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIÓN.....	41
9. REFERENCIAS	41
10. ANEXOS.....	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo y el riesgo relativo en la presentación de la PE.....	15
Tabla 2. Prevalencia de preeclampsias atendidas en el HENM del estado de Querétaro.....	30
Tabla 3. Antecedentes obstétricos.....	37
Tabla 4. Antecedentes personales y toxicomanías.....	38
Tabla 5. Probabilidad de correlación entre las variables IMC, IP Aut y concentración de NGAL para la presentación de PE.....	39

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Razón de Muerte Materna en México.....	9
Gráfica 2. Clasificación de la enfermedad. 2014-2018.....	32
Gráfico 3. Clasificación por semana de gestación (SDG).....	33
Gráfico 4. Días de estancia hospitalaria de pacientes con PE.....	34
Gráfico 5. Alteraciones reportadas en pacientes con PE.....	34
Gráfico 6. Edad de pacientes con PE.....	35
Gráfico 7. Índice de Masa Corporal (IMC) de pacientes con PE.....	36
Gráfico 8. Antecedentes obstétricos.....	36
Gráfico 9. La matriz de dispersión muestra la relación existente entre las variables.....	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Señalización del PIGF y sFLT-1 en el desarrollo de la preeclampsia.....	10
Figura 2. Señalización de sENG en la inhibición de la angiogénesis.....	12
Figura 3. Aumento de resistencias vasculares en arterias uterinas secundario a daño por preeclampsia.....	19
Figura 4. Ciudad de residencia de las pacientes con preeclampsia.....	31

1. INTRODUCCIÓN.

La preeclampsia es un trastorno específico del embarazo, que complica del 8 al 15% de los embarazos en México, se caracteriza por hipertensión arterial acompañada de proteinuria o lesión en algún órgano blanco (riñón, hígado, cerebro, pulmón, placenta). Ocupa el segundo lugar de mortalidad en México, por lo que la detección oportuna le brinda a la mujer y a su producto una esperanza de sobrevivir.

Actualmente no existe una prueba clínica que proporcione al médico tratante la posibilidad de detectar oportunamente la enfermedad, para su predicción se utiliza la medición del índice de pulsatilidad de las arterias espirales uterinas como un marcador de riesgo, sin embargo, no todo el personal se encuentra capacitado para interpretar los resultados del estudio.

A pesar de los esfuerzos realizados, la sensibilidad y especificidad de las pruebas actuales no han demostrado tener la precisión necesaria para el diagnóstico oportuno, se han investigado diversos factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad como factores angiogénicos, anticuerpos y marcadores genéticos. El investigar biomarcadores que proporcionen un indicio sobre el origen de la enfermedad, permitirá brindarle a la mujer tratamiento profiláctico que disminuya el impacto de la patología, así como un manejo constante y estrecho por parte del médico.

En esta investigación se estudiaron los siguientes biomarcadores: Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IP Ute) y los factores de riesgo de la enfermedad, con la finalidad de determinar si la combinación de estos marcadores puede ser útiles en la predicción temprana de la enfermedad.

La población de estudio se conformó por mujeres embarazadas que cursaban entre la semana (días) número 11+0 a la 13+6 de gestación, en las cuales se realizó la medición sérica de NGAL mediante el kit de ELISA Human lipocalin-2/NGAL Quantikine de R&D Systems con número de catálogo DLCN20, y el índice de pulsatilidad de las arterias espirales uterinas con el equipo Voluson E8 BT19. Los

datos clínicos, sociodemográficos y epidemiológicos fueron recolectados en una base de datos elaborada por el grupo de Investigación de Medicina Fetal México utilizando Access para Windows 2010, guardando la confidencialidad de la paciente y posteriormente fueron analizados para determinar si existía o no una correlación entre los niveles de los biomarcadores y la presentación de la preeclampsia durante el embarazo.

2. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades hipertensivas del embarazo ocupan el segundo lugar de mortalidad materna en México y la primera causa de muerte materna a nivel mundial. El desarrollo de pruebas diagnósticas que sirvan como un tamizaje temprano para la identificación de la enfermedad antes de sus manifestaciones clínicas permitiría a los prestadores de servicios de salud el llevar un control y tratamiento oportuno de la paciente, buscando disminuir los riesgos asociados a la enfermedad.

Los protocolos de tamizaje para la detección temprana de la preeclampsia (entre la semana 11+0 y 13+6 de gestación), propuestos por la Fundación de Medicina Fetal de Londres y los cuales son utilizados por parte de los ginecólogos de México, no resultaron sensibles para población mexicana, por lo que es importante estudiar otros biomarcadores y determinar su utilidad como una prueba diagnóstica.

La presente investigación se realizó con la cooperación multidisciplinaria (participan médicos, enfermeras, trabajadores sociales, alumnos y docentes) de dos instituciones públicas (Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer y la Universidad Autónoma de Querétaro).

3. ANTECEDENTES.

La preeclampsia se define como la presencia de hipertensión inducida por el embarazo con tensión arterial diastólica (TAD) mayor o igual a 90mmHg y/o tensión arterial sistólica (TAS) mayor o igual a 140mmHg asociada con proteinuria y en ocasiones edema o lesión de órgano blanco (riñón, hígado, sistema nervioso central, pulmón, placenta) (Organización Mundial de la Salud, 2019).

En el embarazo el 10% de las mujeres tiene el riesgo de presentar hipertensión arterial, y la preeclampsia complicará entre el 2 y el 8% de estos casos, siendo su expresión máxima la eclampsia y el síndrome de HELLP (Donoso, 2010), provocando serias complicaciones maternas y fetales. Entre las consecuencias más graves para el feto es el riesgo de nacer prematuro, siendo la prematuridad la responsable del 20% de las admisiones a unidades de cuidados intensivos neonatales (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada día mueren alrededor de 830 mujeres por causas prevenibles relacionadas con el embarazo o parto, dentro de las causas principales de muerte se encuentra la preeclampsia. A nivel mundial, 76 000 mujeres y 500 000 bebés mueren cada año por causa de este desorden (Poon, y otros, 2019).

Su incidencia en países desarrollados va del 2 al 5%, aumentando hasta el 18% en países en vías de desarrollo (Organización Mundial de la Salud, 2018). En América Latina, la preeclampsia es la causa número uno de muerte materna (Preeclampsia foundation, 2018) con una frecuencia promedio del 25,7.

En México, según datos obtenidos del Observatorio de Mortalidad Materna, en noviembre de 2018 la razón de mortalidad materna (RMM) fue de 29.8 defunciones por cada 100 mil nacidos vivos. Dentro de las causas principales la enfermedad hipertensiva, edema y proteinuria en el embarazo, parto y puerperio correspondía al 21.8% de los casos, siendo la segunda causa de muerte materna (gráfico 1) (Observatorio de Mortalidad Martena, 2018).

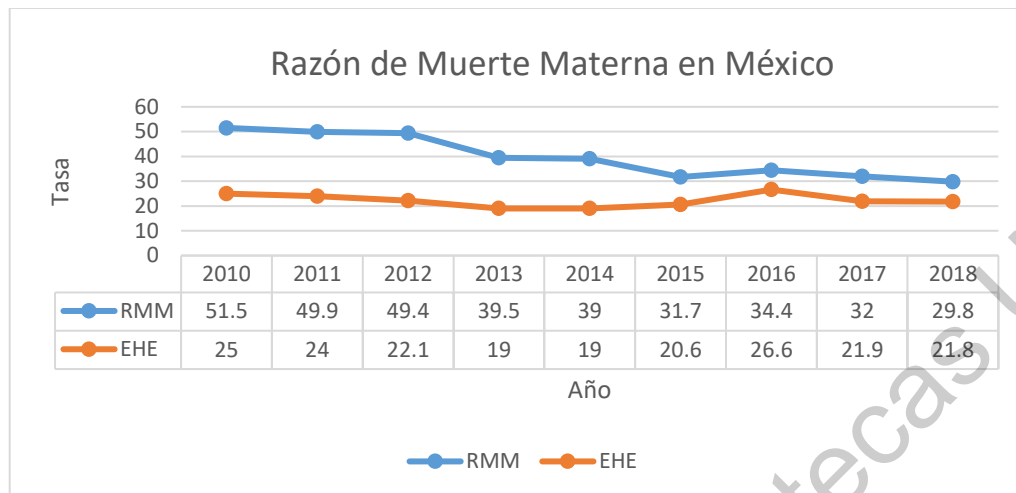


Gráfico 1. Razón de Muerte Materna en México. Modificado de Boletines de Mortalidad Materna. Observatorio de Mortalidad Materna México. En el eje de las x se muestra el desarrollo de la RMM (razón de muerte materna y de las EHE enfermedades hipertensivas del embarazo), la razón de muerte materna es el número anual de mujeres fallecidas por causas relacionadas con el embarazo y el parto por cada 100 000 nacidos vivos y las enfermedades hipertensivas del embarazo son un conjunto de patologías que se presentan durante la gestación y se manifiesta con la elevación de tensión arterial sistémica, en el eje de las y la tasa anual registrada en el país

En el estado de Querétaro, se estima que esta patología se presenta en un 8% de las embarazadas, presentando complicaciones a largo plazo como enfermedades cardiovasculares e insuficiencia renal. De los 196 casos de trasplante renal en el estado, entre el 2012 al 2017, el 3.5% correspondió a mujeres en edad reproductiva con antecedente de preeclampsia (Centro Estatal de Trasplantes, 2017).

El 42% de las mujeres con antecedentes de preeclampsia y el 39% de las mujeres con la hipertensión gestacional desarrollaron hipertensión dentro de los 2.5 años siguientes (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019).

3. 1 PATOGENÍA DE LA PREECLAMPSIA.

Aunque su origen es desconocido, existe consenso en que se presenta una exacerbación de la respuesta inflamatoria sistémica fisiológicamente observada en la mujer embarazada, la cual se caracteriza por una activación y/o disfunción endotelial que sería consecuencia de diversos procesos fisiológicos y/o patológicos relacionados con la placenta (Parra C., y otros, 2007).

La placenta ha sido una figura central debido a que su eliminación es necesaria para el cese de los síntomas. El origen propuesto de la enfermedad se ha estudiado desde la invasión trofoplacentaria, en un embarazo eutócico se modifica la túnica media de las arterias miométriales espirales, parte de esta remodelación involucra que los trofoblastos adopten un fenotipo endotelial con la participación de endotelinas y cadherinas. Si esta remodelación no es adecuada es probable que la placenta este privada de oxígeno y le conduzca a una isquemia relativa y al estrés oxidativo intermitente en estados de reperfusión placentaria (Fig. 1) (Phipps, Prasanna, Brima, & Jim, 2016).

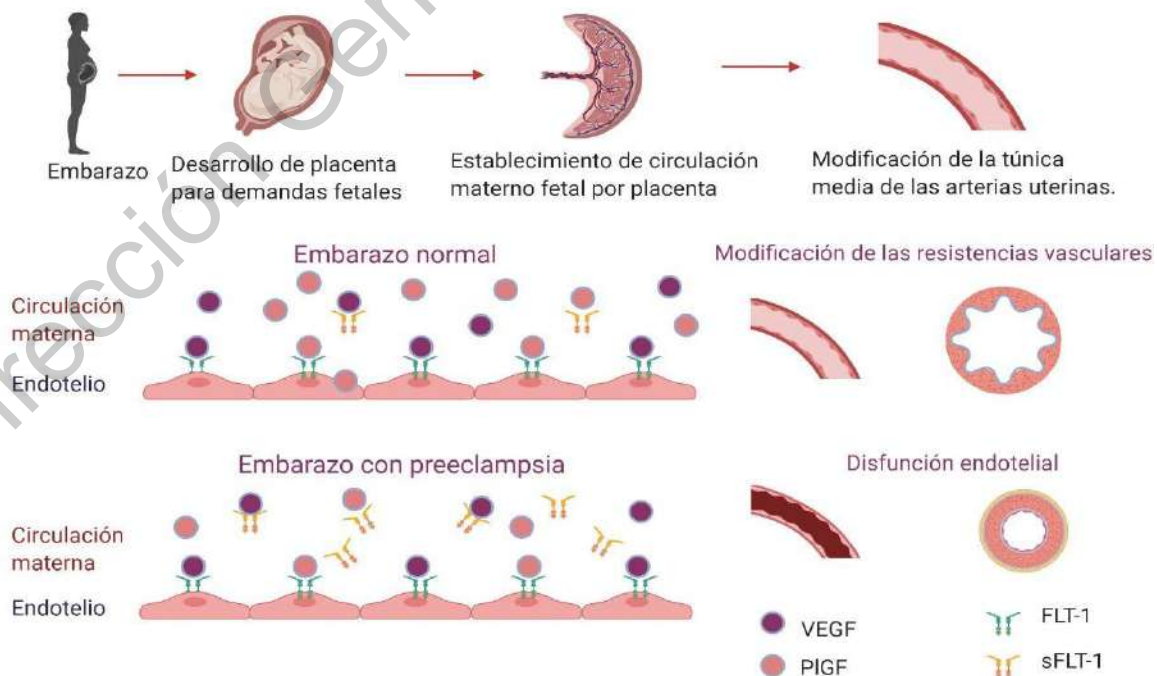


Figura 1. Señalización del PIGF y sFLT-1 en el desarrollo de la preeclampsia. Creación propia. El factor de crecimiento placentario (PIGF) pertenece a la familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), actúa promoviendo la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis, por otra parte el sFLT-1 es una biomolécula con propiedades antiangiogénicas, que funciona como receptor del VEGF y del factor de crecimiento placentario, se ha asociado con la vasoconstricción (disminución del calibre del vaso sanguíneo) y disfunción endotelial del tejido placentario, por lo que el desequilibrio en factores proangiogénicos permite la liberación de factores antiangiogénicos en la circulación materna lo que inhibe una adecuada remodelación de las paredes arteriales y tiene como consecuencia una estrechez que deriva en la elevación de la presión arterial sistémica.

La placentación defectuosa es clave en la preeclampsia y está asociada con otros, y casi todos, los grandes síndromes obstétricos: trastornos hipertensivos en el embarazo, restricción del crecimiento fetal, muerte fetal o muerte fetal intrauterina, parto prematuro y pérdida recurrente del embarazo (Sheiner, Kapur, Retnakaran, Hadar, & Poon, 2019).

La preeclampsia de inicio temprano en el embarazo se desarrolla en dos estadios: El primer estadio (antes de las 20 semanas) involucra una débil invasión placentaria en el endometrio y la vascularidad uterina; en este estadio no hay manifestaciones clínicas. El segundo estadio se manifiesta por las consecuencias de la deficiente placentación, provocado por la relativa hipoxia placentaria y la hipoxia de reperusión, lo cual resulta en daño al sincitiotrofoblasto y restricción del crecimiento fetal (Gómez Carbajal, 2014), provocando daño al endotelio, probablemente por la liberación de moléculas antiangiogénicas por la placenta como la forma soluble de tirosina quinasa-1 (sFLT1) y la Endogлина soluble (sENG) (Fig. 2) (Méhats, Miralles, & Vaim, 2017).

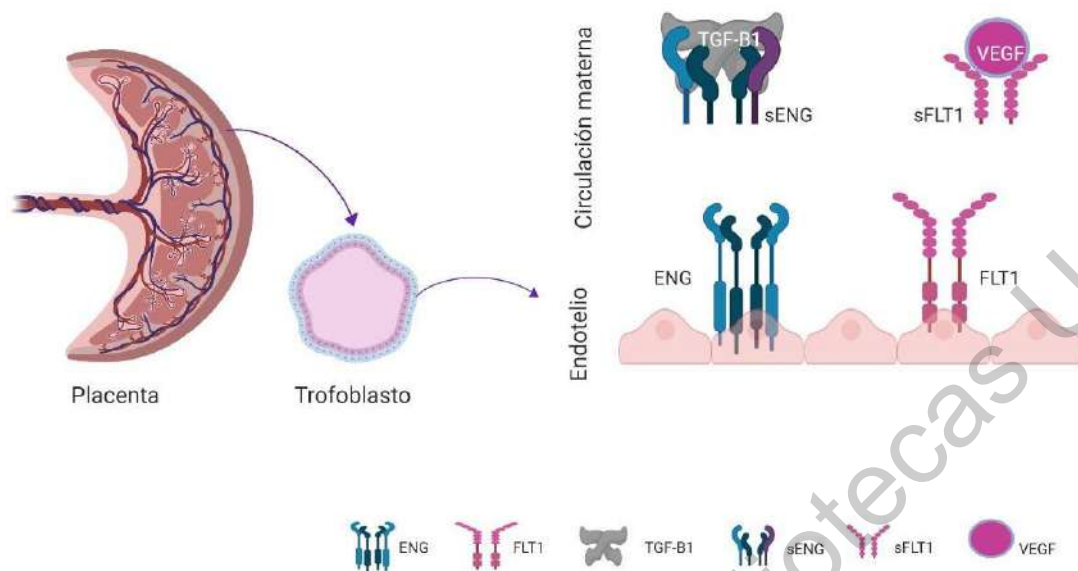


Figura 2. Señalización de sENG en la inhibición de la angiogénesis. Creación propia, Endogлина (ENG) es una glicoproteína homodimérica transmembrana con un papel fundamental en la angiogénesis y remodelado vascular, actuando como co-receptor en la señalización de TGF- β de la célula endotelial, su isoforma, la endogлина soluble (sENG) actúa como un factor anti-angiogénico, inhibiendo la migración endotelial y disminuyendo la expresión de determinadas proteínas pro-angiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la tirosina quinasa-1 soluble similar a fms (sFlt-1 o sVEGFR-1) es una variante no asociada a la membrana del receptor 1 de VEGF (Flt-1), une los factores angiogénicos VEGF y PlGF (factor de crecimiento placentario), disminuyendo el crecimiento de los vasos sanguíneos mediante la reducción de VEGF y PlGF libres en la circulación. De la misma manera, se cree que sEng podría unirse al factor de crecimiento transformante (TGF β), implicado en el proceso angiogénico, y bloquear su efecto, de esta forma, el aumento de moléculas anti-angiogénicas inhibe la angiogénesis y la vasculogénesis, necesarias para la formación de nuevas redes sanguíneas, problemas que serán fundamentales para el desarrollo de la preeclampsia.

En la PE de inicio tardío, la placentación suele ser normal; sin embargo, las demandas feto-placentarias exceden suministro, lo que resulta en una respuesta placentaria que desencadena el fenotipo clínico (Poon, y otros, 2019).

Se han descrito diversas teorías sobre la etiología que la establece como una enfermedad sistémica y que su origen parece encontrarse en la placenta. Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar la alteración endotelial que origina (Camacho-Méndez, Ventura-Arizmendi, Zárate, & Hernández-Valencia, 2018).

La disfunción endotelial sistémica afecta principalmente al hígado, el cerebro y los riñones como resultado de la vasoconstricción, agregación plaquetaria y de la adherencia al endotelio vascular (Procopciuc, y otros, 2017).

El riñón es un órgano vulnerable a los cambios adaptativos durante el embarazo, los riñones aumentan de tamaño en aproximadamente 1 a 1,5 cm debido a la expansión del volumen del espacio vascular intersticial renal. La hidronefrosis fisiológica del embarazo caracterizada por la dilatación de los cálices, pelvis renal, uréter y se produce en más de 90% de las mujeres embarazadas (Prakash & Ganiger, 2017), dentro de los cambios hemodinámicos renales se encuentra un aumento del filtrado glomerular entre un 40 y 60%, causado por un aumento del gasto cardiaco e incremento del flujo plasmático renal (González, 2017).

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) está sobre-estimulado, la renina aumenta hasta ocho veces y el angiotensinógeno hasta tres o cuatro, ocasionando una elevación de la actividad, la renina plasmática aumenta hasta 15 veces, así como la prorenina. Los tejidos placentarios pueden generar entre 10 a 100 veces más prostaglandinas, es importante señalar que esta síntesis disminuye en situaciones de preeclampsia (González, 2017).

Entre los factores podocitarios necesarios para mantener la selectividad glomerular está la disponibilidad de concentraciones óptimas de factor de crecimiento endotelial vascular libre (VEGF). Se ha reportado que en humanos la producción placentaria excesiva de la proteína antiangiogénica sFlt-1, disminuye la

cantidad de VEGF libre disponible para los podocitos, lo que promueve la lesión endotelial glomerular renal y la proteinuria característica de la preeclampsia (Lindheimer & Kanter, 2010).

Esta adaptación se ve afectada en el desarrollo de la PE, pues el riñón sufre daño en las células podocitarias, células que pertenecen a la porción visceral del glomérulo, precediendo por semanas la aparición de la proteinuria (Armaly et al., 2018) la pérdida de podocitos está relacionada con la progresión del daño renal (Baelde et al., 2007).

Los efectos de la preeclampsia son más evidentes en el endotelio glomerular, que demuestra el hallazgo histológico clásico de endoteliosis y la obstrucción microvascular (Schrey-Petersen & Stepan, 2017), la lesión al endotelio glomerular conduce al desarrollo de proteinuria materna (Armaly et al., 2018).

La endoteliosis glomerular se asocia con depósitos subendoteliales que conducen a la obstrucción de la luz capilar, se presenta una disminución del flujo plasmático renal, reducción de la TFG en un 30% -40% y vasoconstricción renal. Por lo tanto, el riñón es susceptible a la lesión isquémica (Prakash & Ganiger, 2017).

Estos cambios pueden representar un riesgo importante para la vida de la madre y del feto.

3. 2 FACTORES DE RIESGO.

Un factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. Dentro de los factores de riesgo para desarrollar la PE se encuentran: nuliparidad, gestaciones múltiples, enfermedades crónicas, edad materna mayor de 40 años e índice de masa corporal >30 (Noroña Calvachi 2014).

Según el estudio realizado por Noroña en 2014, existe un riesgo relativo por cada factor de riesgo de presentar preeclampsia, esta asociación se representa en la tabla 1, en donde se dan a conocer los factores de riesgo:

Tabla 1. Factores de riesgo y el riesgo relativo en la presentación de la PE.

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Edad <16 y >40	1.68 – 1.96
Nuliparidad	1.28-2.91
Preeclampsia previa	5.8-7.1
Historia familiar (miembro de 1er grado)	1.7-2.9
Gestaciones múltiples	2.93
Diabetes Insulina Dependiente	3.5
Hipertensión previa al embarazo	3.2
Enfermedad Renal Crónica	1.8
Enfermedades Autoinmunes	6.9
Síndrome Antifosfolípido	4.3-9.1
Etnia afroamericana	2.6

Fuente: Extraído de Noroña Calvachi. 2014.

3.3 DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA.

Los criterios para el diagnóstico de la preeclampsia han sido modificados recientemente, a consecuencia de las aportaciones de las distintas investigaciones. Dentro de los criterios diagnósticos modificados por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) en 2014, se define la preeclampsia como hipertensión de novo presente después de las 20 semanas de gestación combinada con proteinuria (> 300 mg / día), otras disfunciones de órganos maternos, como insuficiencia renal, afectación hepática, complicaciones neurológicas o hematológicas, disfunción útero placentaria o restricción del

crecimiento fetal. Como la proteinuria ya no es necesaria en la nueva definición, la preeclampsia proteinúrica y no proteinúrica ahora son dos categorías separadas.

La hipertensión se define como presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg o presión arterial diastólica superior a 90 mm Hg en dos ocasiones que están separadas por 4 a 6h.

La presión arterial debe medirse en una posición sentada y erguida o posición inclinada lateral izquierda, utilizando un tamaño apropiado de brazalete y dispositivos oscilo métricos manuales o semiautomáticos que estén validados para su uso en la preeclampsia (dispositivos Omron T9P u Omron MIT Elite) (Mol, y otros, 2016).

Estos criterios son semejantes a los propuestos por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), en dónde se establece a la preeclampsia como una patología con dos subdivisiones: Con datos de severidad y sin datos de severidad (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019).

Preeclampsia sin datos de severidad:

- Presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con una presión arterial previamente normal.

Preeclampsia con datos de severidad:

- Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más (a hipertensión severa se puede confirmar en un corto intervalo (minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna).
- Proteinuria de 300 mg o más en una recolección de orina de 24 horas.
- Relación proteína/creatinina de 0,3 mg/dL o más.
- Lectura de 2+ (utilizada solo si no hay otros métodos cuantitativos disponibles).

O en ausencia de proteinuria, hipertensión de inicio reciente con el nuevo inicio de cualquiera de los siguientes:

- Trombocitopenia: recuento de plaquetas inferior a $100,000 \times 10^9/L$.
- Insuficiencia renal: concentraciones séricas de creatinina superiores a 1.1 mg/dL o una duplicación de la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal.
- Función hepática alterada: concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas a concentración dos veces normal.
- Edema pulmonar.
- Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos o síntomas visuales.

Además de estos criterios diagnósticos, Medicina Fetal Barcelona ha desarrollado calculadoras diagnósticas para medición de riesgo, dentro de las cuales se encuentra la medición por Doppler de las arterias uterinas, así como el uso de biomarcadores, aunque su utilidad aún no ha sido totalmente dilucidada (Camacho-Méndez, Ventura-Arizmendi, Zárate, & Hernández-Valencia, 2018).

3.4 BIOMARCADORES.

El término “biomarcador” se utiliza para medir una interacción entre un sistema biológico y un agente de tipo químico, físico o biológico, el cual es evaluado como una respuesta funcional o fisiológica, que ocurre a nivel celular o molecular y además sirve como posible indicador del desarrollo de una enfermedad (Arango, 2011). Dentro de los biomarcadores que se estudian para la detección de la preeclampsia se utilizan los siguientes:

3.4.1 Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL).

NGAL es una proteína de 25 kDa de la superfamilia de lipocalina, el ARNm de NGAL se detectó como una proteína matricial en neutrófilos humanos, posteriormente se descubrió que NGAL también es secretado de otros tejidos como

las células tubulares renales, las células pertenecientes al sistema inmunitario, los hepatocitos y adipocitos normalmente en una variedad de tejidos humanos (Artunc-Ulkumen et al., 2015).

En consecuencia, NGAL tiene numerosos roles fisiológicos y patológicos, se considera como un marcador de daño endotelial y ha tenido resultados positivos en la detección de PE en el primer trimestre, puede detectar el 30% de los embarazos en alto riesgo de desarrollar preeclampsia y en combinación con el IMC materno produjo una sensibilidad del 70% y una especificidad del 93,5% ($p = 0,001$) (Baelde et al., 2007).

Los niveles de NGAL aumentan en condiciones inflamatorias, transformación neoplásica, daño renal o cuando existen células epiteliales disfuncionales. El estado inflamatorio generalizado puede ser la razón principal que produce el aumento de los niveles de NGAL en preeclampsia (Artunc-Ulkumen et al., 2015).

3.4.2 Pulsatilidad de las arterias uterinas.

Las arterias espirales sufren una serie de cambios morfológicos durante el embarazo, esta transformación es necesaria para asegurar un aumento del flujo sanguíneo y el suministro al espacio intervelloso. La ecografía Doppler proporciona un efecto no invasivo de la circulación uteroplacentaria (Poon & Nicolaides, 2014).

El punto de corte para la normalidad es el índice de pulsatilidad (IP) < del percentil 95 para la edad gestacional en estudio; esto se explica porque a medida que aumentan los flujos, las resistencias caen. Cuando existe una alteración en la modificación de las arterias espirales uterinas se produce una elevación de las resistencias vasculares, este aumento de las resistencias produce una elevación en el promedio del índice de pulsatilidad de las arterias derecha e izquierda.

El índice de pulsatilidad sirve como predictor de un resultado perinatal, los embarazos con riesgo elevado de desarrollar preeclampsia tienen un aumento

anormal del IP tempranamente (Nodarse Rodríguez, Guzmán Parrado, & Díaz Garrido, 2012).

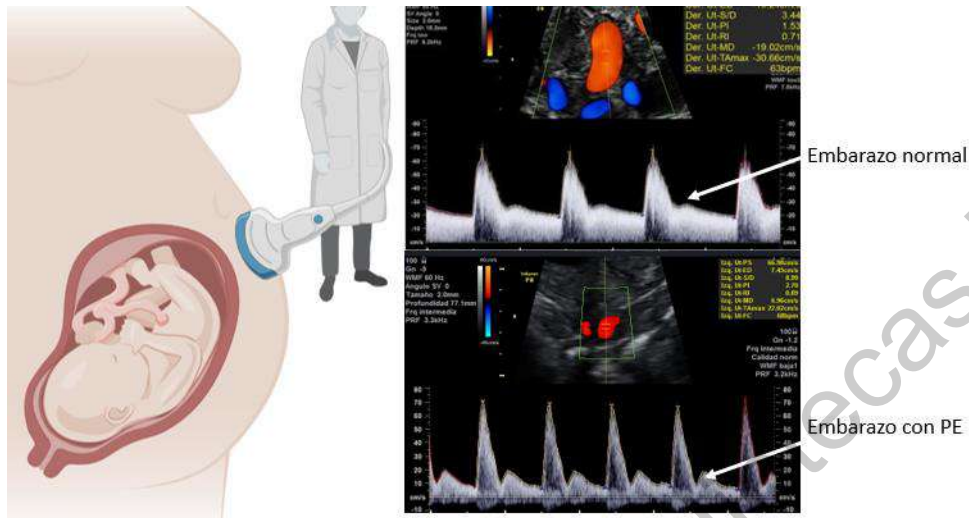


Figura 3. Aumento de resistencias vasculares en arterias uterinas secundario a daño por preeclampsia. La primera imagen muestra las ondas emitidas por un ultrasonido de las arterias con una remodelación adecuada, en la segunda imagen se muestra una disminución del flujo sanguíneo con picos más marcados, esta imagen es la resultante de la patología por preeclampsia.

3.5 COMPLICACIONES DE LA PREECLAMPSIA.

Dentro de las complicaciones de la preeclampsia se encuentra la eclampsia, que se caracteriza por la aparición brusca y repentina de crisis convulsivas que no tienen relación con una enfermedad cerebral previa. La duración de la crisis convulsiva oscila entre uno y dos minutos. Estas crisis convulsivas provocan en el feto bradicardia, seguida de taquicardia de recuperación y en la madre aumenta un 10% de riesgo de abrupción placentaria (IMSS, 2017).

El síndrome de HELLP es la complicación más grave de la PE. Esta patología se caracteriza por la elevación de enzimas hepáticas y la disminución de plaquetas, lo que puede ocasionar ruptura hepática, hemólisis materna y fetal que compromete la vida de ambos.

Además, es un factor de riesgo cardiovascular para la madre, pero también para el feto, el cual está expuesto a un ambiente uterino nocivo que probablemente altere su sistema cardiovascular y los riñones de manera importante, ocasionando secuelas a largo plazo. Los reportes sugieren reducción en el tamaño de los riñones y un aumento medio de la presión arterial en niños, siete años después de sufrir PE, el 20% de las mujeres exhibieron hipertensión y proteinuria (Méhats, Miralles, & Vaim, 2017).

Mujeres con trastornos hipertensivos en el embarazo tiene un mayor riesgo de morbilidad a largo plazo, incluso enfermedad cardiovascular y sus subconjuntos (hipertensión, accidente cerebro vascular, enfermedad arterial coronaria), diabetes tipo 2, así como daño renal y enfermedad oftálmica (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019).

La esperanza de vida de las mujeres que desarrollaron PE prematura se reduce en promedio en 10 años (Poon, y otros, 2019).

La preeclampsia, al afectar el suministro de sangre a la placenta, representa riesgos para en la etapa perinatal y fetal, estas complicaciones pueden ser (Poon, y otros, 2019):

Complicaciones a corto plazo

Restricción de crecimiento fetal (FGR)

Oligohidramnios

Muerte fetal intrauterina (UITA)

Parto prematuro

Puntaje bajo de APGAR

FCF no asegurada durante el parto

Necesidad de admisión a la UCIN

Complicaciones a largo plazo

Parálisis cerebral

Bajo coeficiente intelectual

Pérdida de la audición

Discapacidad visual

Resistencia a la insulina

Diabetes mellitus

Enfermedad de la arteria coronaria

Hipertensión

Dentro de las estrategias utilizadas para disminuir los riesgo y efectos de la PE se encuentra la administración temprana de dosis bajas de aspirina, ya que podría mejorar el crecimiento endometrial, la vascularización placentaria y la organogénesis (Chaemsaitong, Cuenca-Gómez, Plana, Gil, & Poon, 2019).

4. HIPÓTESIS.

Los niveles elevados de NGAL, así como un índice de pulsatilidad $>P,95$ y factores de riesgo presentes se relacionan con la presentación de la preeclampsia durante el embarazo.

5. OBJETIVOS.

5.1 Objetivo General.

Determinar la utilidad de los biomarcadores y factores de riesgo en pacientes que desarrollaron preeclampsia durante el embarazo.

5.2 Objetivos Específicos.

1. Caracterizar los factores sociodemográficos y epidemiológicos de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, de enero de 2014 a enero de 2018.
2. Medir los niveles de NGAL en mujeres embarazadas.
3. Analizar la hemodinamia uterina a través del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas mediante la flujometría Doppler.
4. Analizar si existe o no una relación entre el uso de uno o varios biomarcadores y los factores de riesgo de PE.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 DISEÑO DE ESTUDIO.

Estudio de descriptivo, conformado por 2 etapas; en la primera etapa se recolectaron los datos de mujeres diagnosticadas con preeclampsia en el periodo de enero de 2014 a enero de 2018, con la finalidad de determinar los factores de riesgo que se presentan con mayor frecuencia en la población de estudio.

La segunda etapa fue de tipo prospectivo y longitudinal, se invitó a mujeres embarazadas que cursarán el primer trimestre de embarazo a participar en el estudio, se recabaron los datos de la historia clínica, se recolectaron y procesaron muestras de sangre y de orina, se les realizó ecografía Doppler para conocer el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y se les dio seguimiento hasta la resolución del evento obstétrico.

6.2 UNIVERSO DE TRABAJO.

Mujeres embarazadas entre la semana 11 y la 13.6 de gestación atendidas en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Dr. Felipe Núñez Lara” del estado de Querétaro.

6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

En base a los datos recopilados de las estadísticas de natalidad del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática 2017, y a la prevalencia de preeclampsia reportada en México se obtuvo una población de 156,382 individuos, se utilizó la calculadora digital EPIDAT 4.1 con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5% y el tamaño de muestra calculado para este estudio es de 384 pacientes.

6.4 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN.

Mujer embarazada: edad, peso, talla, presión arterial, creatinina, microalbuminuria, NGAL, IP de las arterias espirales uterinas.

6.5 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL: No aplica.

6.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

6.6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mujer con diagnóstico clínico de embarazo que se encuentre en las primeras 13.6 semanas de embarazo.

6.6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Embarazada con daño renal previamente diagnosticado.
- Embarazo con gesta múltiple.

6.6.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Mujer con un único evento de hipertensión arterial que no cumple con los criterios de preeclampsia.
- Paciente de la cual no fue posible obtener la historia clínica completa o los estudios imagenológicos, así como las muestras de sangre u orina.
- Paciente que decida no continuar con su participación en el estudio.

6.6.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DE LAS MUESTRAS.

- Muestras que presenten alguna alteración que imposibilite su medición.
- Muestras contaminadas.
- Muestras que no fueron correctamente identificadas, transportadas o almacenadas.

6.7 SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN.

Variables sociodemográficas:

Se obtuvieron a partir de los datos recolectados en la historia clínica de las participantes, las cuales son: Edad, número de embarazo, toxicomanías.

Variables clínicas:

Se obtuvieron en base a las manifestaciones clínicas registradas en la historia clínica de la paciente, dentro de estas variables se encuentran el peso, la talla, el índice de masa corporal, la presión arterial, el índice de pulsatilidad de las arterias espirales uterinas, grupo y tipo de sangre, peso, talla, número de embarazo,

eventos obstétricos previos (parto, cesárea, aborto), tipo de fertilización (inducción de ovulación, fertilización in vitro, natural), toxicomanías, antecedentes patológicos y resolución del embarazo.

Valores de laboratorio:

Los valores se obtuvieron de la medición por técnica de ELISA del kit Human Lipocalin-2/NGAL Quantikine ELISA kit R&D Systems DLCN20, número de catálogo DLCN20.

Análisis de los datos:

La información se procesó en el paquete estadístico JMP 8.0, para las variables sociodemográficas se utilizaron análisis de probabilidad y porcentaje.

MÉTODOS.

Para la captación de pacientes y recolección de la muestra (anexo 1).

Toma de presión arterial.

Se les pidió a las participantes estar en sedestación, con sus brazos apoyados al nivel de su corazón y un mango de esfigmomanómetro de adulto del tamaño apropiado (pequeño <22 cm, normal 22–32 cm, o grande 33–42 cm), dependiendo de la circunferencia del brazo medio. Después de que se les pidió descansar durante 5 minutos, se procedió a realizar la medición de la presión arterial en ambos brazos de manera simultánea, se realizaron dos series de mediciones en intervalos de 1 minuto. Posterior a esto se calculó la Presión Arterial Media (MAP) y se registró en la historia clínica electrónica.

Toma de muestra sanguínea.

Material: Aguja, jeringa, ligadura o torniquete, tubos de ensayo (dorado y lila), torundas con etanol al 70%.

1. La toma de muestra se realizó en un lugar perfectamente iluminado y con la paciente cómodamente sentada.

2. Los tubos utilizados para la toma se etiquetaron con los siguientes datos: Nombre completo de la paciente, fecha de toma de muestra y código que le fue asignado.

3. Se colocó una ligadura, para localizar la vena adecuada, en la cara anterior del codo de la participante y se retiró una vez localizada la vena a puncionar (vena cubital preferentemente).

4. El clínico se realizó lavado de manos, se colocó guantes desechables y realizó asepsia con una torunda impregnada con etanol al 70% haciendo movimientos circulares de adentro hacia afuera, en el área antes mencionada.

5. Colocó nuevamente la ligadura y realizó la venopunción con la que obtuvo la muestra sanguínea. Al empezar a fluir la sangre, retiró el torniquete y la aguja.

6. Se le dio a la paciente una torunda humedecida ligeramente con etanol al 70% y se le pidió que ejerciera presión sobre el mismo, durante 3 a 5 minutos.

7. El material punzocortante se deshecho en un contenedor rígido de RPBI

8. La muestra se almaceno en un recipiente hermético, protegiéndolo del calor excesivo con un refrigerante y de la luz solar.

9. Posteriormente, se centrifugo a 3000 rpm durante 10 minutos y el suero se depositó en tubos eppendorff previamente etiquetados para su análisis. Se verifico que el suero no mostrara indicios de hemólisis. Se almacenó a -80°C para su posterior análisis.

Procesamiento de la muestra.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:

Las muestras se prepararon en una dilución de 20 veces (20 μL de muestra de suero más 380 μL de diluyente calibrador RD5-24).

PREPARACIÓN DE REACTIVOS:

La lipocalina-2 se mantuvo a una temperatura de 2 a 8°C para preservar su efectividad.

Tampón de lavado: Se agregaron 20 ml de concentrado de tampón de lavado a 480 ml de agua desionizada o destilada para preparar 500 ml de tampón de lavado.

Solución de sustrato: los reactivos de color A y B se mezclaron en volúmenes iguales dentro de los 15 minutos de uso, se protegieron de la luz y se colocaron 200 µL de la mezcla resultante a cada pocillo.

Calibrator Diluent RD5-24 (diluido 1: 5) Para prepararlo se agregaron 20 ml de Calibrator Diluent RD5-24 a 80 ml de agua destilada para obtener un total de 100 ml.

Estándar de lipocalina-2 humano: Se reconstituyó el estándar de lipocalina-2 humano con agua destilada. La reconstitución produjo una solución madre de 100 ng/ml.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO:

El conjugado humano de lipocalina-2 permaneció de a 2-8 °C durante el experimento. Los reactivos y muestras se mantuvieron a temperatura ambiente.

1. Se prepararon los reactivos, estándares de trabajo y muestras como se recomienda en el manual.
2. Se retiró el exceso de tiras de microplaca del marco de la placa, se colocaron en la bolsa de aluminio que contiene el paquete desecante y se selló nuevamente.
3. Agregó 100 µL de diluyente de ensayo RD1-52 a cada pocillo mezclándolo antes y durante su uso.
4. Se añadieron 50 µL de estándar, control o muestra (según el caso) por pocillo y se cubrieron los pocillos con la tira adhesiva provista. La mezcla se incubó durante 2 horas a 2-8 °C de temperatura.

5. Una vez concluido el tiempo de incubación se aspiró cada pocillo y se realizó el lavado de la placa, este proceso se repitió tres veces para un total de cuatro lavados.

El lavado se realizó llenando cada pocillo con tampón de lavado (400 μ L) usando un colector dispensador. Después del último lavado, se eliminó cualquier resto, se invirtió la placa y se secó contra toallas de papel limpias.

6. Se añadieron 200 μ L de Conjugado Lipocalin-2 Humano frío a cada pocillo, se cubrió con una tira adhesiva y se incubó durante 2 horas a 2-8 °C.

7. El paso 5 de aspiración / lavado se repitió.

8. Posteriormente se agregaron 200 μ L de solución de sustrato a cada pocillo y se dejó incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente y protegido de la luz.

9. Se añadieron 50 μ L de solución de parada a cada pocillo. El color en los pozos cambió de azul a amarillo.

10. Para determinar la densidad óptica de cada pocillo, se utilizó un lector de microplacas ajustado a 450 nm durante 30 minutos.

Los datos obtenidos fueron analizados posteriormente.

6.8 PRUEBA PILOTO: No aplica.

6.9 DEFINICIÓN DE PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Las variables sociodemográficas fueron analizadas mediante estadística descriptiva, expresando los resultados en porcentajes y proporciones. El análisis comparativo mediante estadística inferencial de acuerdo a la curva de distribución de los datos X², los resultados se representaron mediante gráficas y tablas.

RECURSOS HUMANOS.

Nombre	Cargo	Función
Dra. C. Rosa Martha Pérez Serrano	Directora del proyecto.	Brindar asesoría, corrección de tesis y artículos, supervisión de calidad en los procesos de análisis de las muestras, gestora de recursos materiales, interpretación de resultados.
PhD., M.D., Dr. Rogelio Cruz Martínez	Co- director del proyecto.	Capacitar al personal involucrado en la toma de ultrasonido Doppler fetal, promocionar e invitar a las embarazadas a participar en el proyecto, corrección y asesoría en la redacción de tesis y artículos, interpretación de resultados.
LEO. María del Rosario Moreno Ramírez.	Becaria responsable del proyecto.	Realización de valoración ginecobstétrica, toma de constantes vitales, pláticas prevención de complicaciones, toma de muestra sanguínea, realización de base de datos, análisis de las muestras, interpretación de resultados.

RECURSOS MATERIALES.

- Human Lipocalin-2/NGAL Quantikine ELISA kit R&D Systems DLCN20, número de catálogo DLCN20.
- Baumanómetro.
- Esfignomanómetro.
- Voluson E8 BT19 HD live FlowSilhouette
- Insumos de laboratorio.
- Espectrofotómetro.

PRESUPUESTO.

MATERIAL/EQUIPO	COSTO APROXIMADO
Reactivos	\$ 155,000
Consumibles	\$ 10,000
Equipos	\$ 985,000
TOTAL	\$1,150,000

DIFUSIÓN.

- Exposición de los resultados en el Encuentro Anual de Investigación INPer.
- Asistencia a congresos locales.
- Publicación de un artículo científico.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Etapa 1: Análisis retrospectivo.

Se estima que la preeclampsia se presenta de un 5 a un 10% en México y se asocia a bajas condiciones económicas y falta de control prenatal (Guzmán Aguilar 2018). Los resultados obtenidos en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del estado de Querétaro entre el 2014 al 2018 registraron una prevalencia del 4% (Tabla 2) este resultado coincide con la estimación realizada en una población estadounidense en la que el 4.3% desarrollo preeclampsia (Sonek, y otros 2018). Si bien esta prevalencia es baja, en comparación a lo reportado en otros estados, tiene que ver con las estrategias a nivel estatal que se han implementado para disminuir la presentación de esta patología.

Tabla 2. Prevalencia de preeclampsias atendidas en el HENM del estado de Querétaro. Periodo analizado 2014 - 2018.

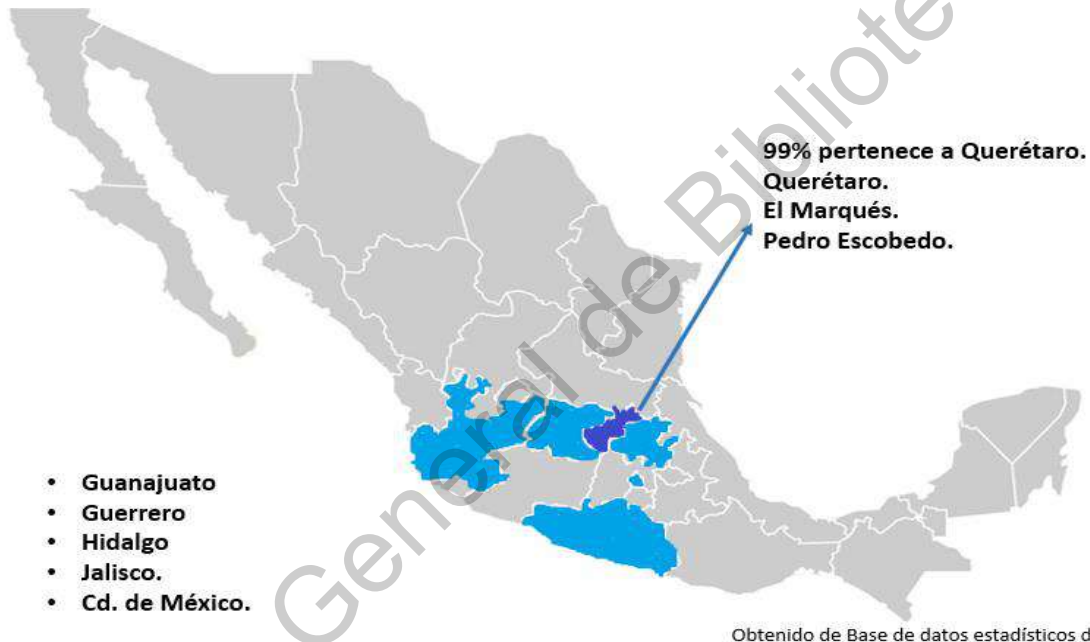
Año	Número de partos atendidos	Preeclampsias diagnosticadas	Prevalencia
2014	11,927	483	4.0%
2015	12,201	553	4.5%
2016	12,110	432	3.5%
2017	11,981	473	3.9%
2018	11,617	513	4.4%

Factores de riesgo.

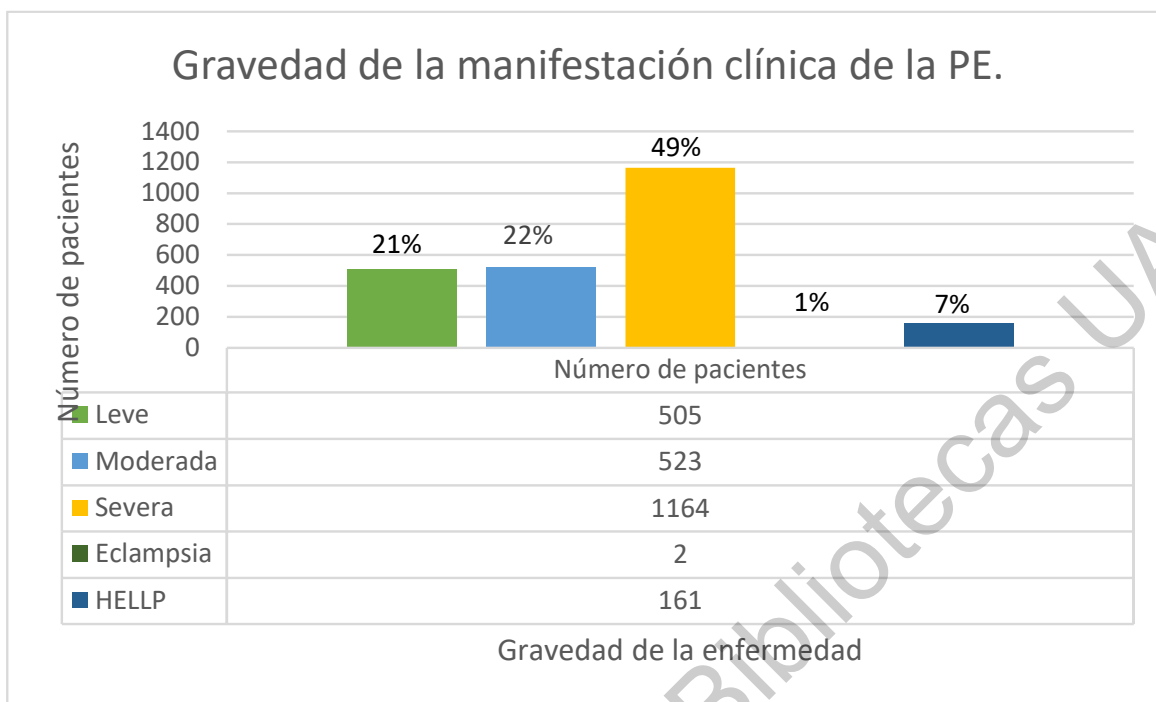
En un esfuerzo por determinar cuáles son los factores de riesgo que predominan en la preeclampsia, se obtuvieron los registros clínicos de las pacientes que fueron diagnosticadas con PE de enero de 2014 a enero del 2018, en este periodo de tiempo fueron atendidas en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HENM) del estado de Querétaro. Se registraron un total de 2,355 mujeres, de las cuales, el 99% pertenecían al estado de Querétaro, con mayor proporción el

municipio de Santiago de Querétaro (1910), El Marqués (42) y Pedro Escobedo (18), el 1% restante habitaban en los estados vecinos de Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco y la Ciudad de México (Fig. 4).

Figura 4. Ciudad de residencia de las pacientes con preeclampsia. Obtenido de base de datos del HENM 2014-2014. Elaboración propia. En azul claro se indican los estados de residencia de las mujeres atendidas en el HENM, mientras que se azul marino muestra que la mayoría de la población atendida es residente del estado de Querétaro.



Se registró un total de 49% de las pacientes con preeclampsia con un diagnóstico de severidad alto. Este dato es un foco de alarma debido a las complicaciones que este diagnóstico representa, pues en este punto la mujer presenta una presión arterial $\geq 160/110$ mmHg y proteinuria de 5 g/24 horas, oliguria, trastornos cerebrales o visuales, edema y es un paso para la eclampsia (crisis convulsivas). Dentro de las complicaciones de PE se encuentra el síndrome de HELLP que se presentó en el 6% de la población atendida (Gráfico 2).



Gráfica 2. Clasificación de la enfermedad. 2014-2018. Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM. De un total de pacientes de 2,355 mujeres embarazadas con preeclampsia, atendidas en el HENM del año 2014 al año 2018, el 49% presento signos severos de la enfermedad, en esta tabla se indican los distintos grados de la enfermedad. Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM.

En poblaciones como la estadounidense (Sonek, y otros 2018), sueca (Hutcheon, y otros 2018) y en Reino Unido (Chappell, y otros, 2019) la mayor proporción de casos corresponden a PE de inicio tardío, lo que coincide con los resultados expuestos en el presente documento, en el que el 85% de los casos de la población estudiada presentó PE tardía, aun que es importante mencionar que la PE de inicio temprano representa un mayor riesgo de morbilidad perinatal (Gráfico 3).



Gráfica 3. Clasificación por semana de gestación (SDG). 2014-2018. Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM. En azul marino se indica el porcentaje de mujeres que presentaron PE tardía, mientras que en azul representa a aquellas que manifestaron la enfermedad de forma temprana.

Esta patología representa un gasto importante para el presupuesto en salud, en países como Estados Unidos de América representa el costo de la atención es de \$2.18 mil millones de dólares (Stevens, y otros 2017), en Reino Unido £ 2,891,196 cada año (Duhig, y otros 2019), dentro de los análisis de costos se utilizan los días de estancia hospitalaria para hacer una estimación del gasto.

En los resultados obtenidos, 1276 pacientes tuvieron una estancia de uno a tres días, sin embargo, se registró una paciente con una estancia hospitalaria de más de 26 días. Esta situación, amerita realizar un estudio de costos secundarios a tratamiento, ya que visibilizaría los costos de la atención y los posibles ahorros al implementar tamizajes tempranos para predecir la enfermedad (Gráfico 4).

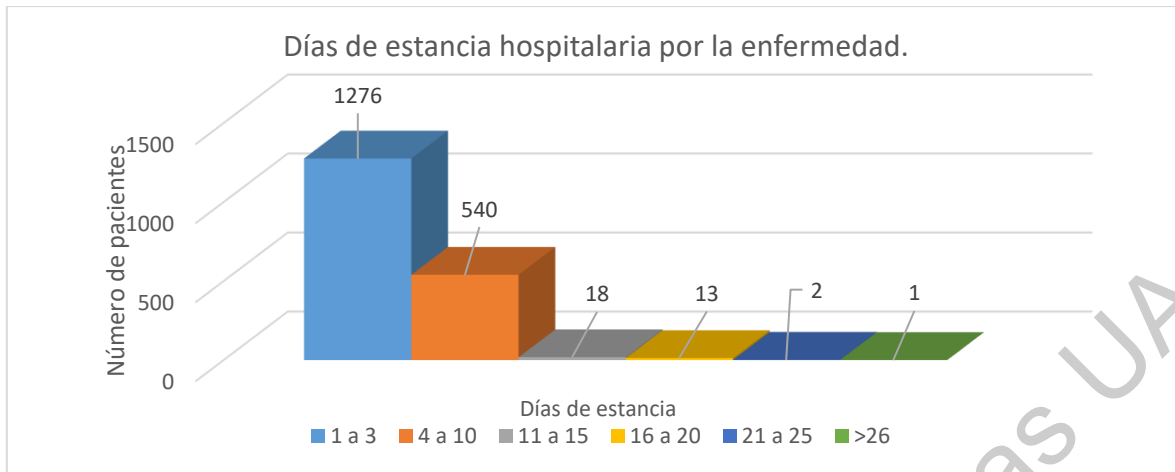


Gráfico 4. Días de estancia hospitalaria de pacientes con PE. 2014-2018.
Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM.

Del grupo de estudio, el 2% de las pacientes presentaron infección de vías urinarias y el 0.9% tuvieron complicaciones graves como la hemorragia intraparto, además coincidieron factores de riesgo que ya han sido antes reportados en la literatura como la diabetes mellitus pre existente, diagnosticada en el 0.4% de este grupo de estudio y la diabetes gestacional se manifestó en el 1.4% de las pacientes (Poon L. C., y otros, 2019) (Gráfico 5).

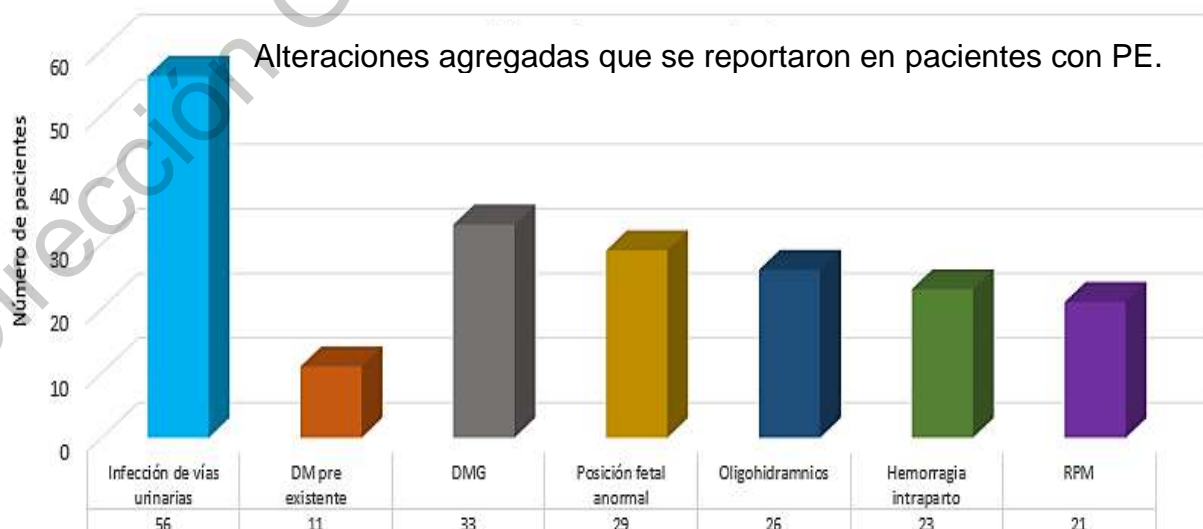


Gráfico 5. Alteraciones reportadas en pacientes con PE. 2014-2018. Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM. DM: Diabetes Mellitus, DMG: Diabetes mellitus gestacional, RPM: Ruptura prematura de membranas.

Dentro de los factores de riesgo para presentar PE se encuentran mujeres con edad menor de 16 años o mayor de 40 (Noroña Calvachi 2014), estos datos no coinciden con los obtenidos en la población de este estudio, ya que la edad de las participantes oscilaba entre los 20 a los 39 años, este dato es importante estudiarlo debido a que en se encuentran en etapa reproductiva (Gráfico 6).

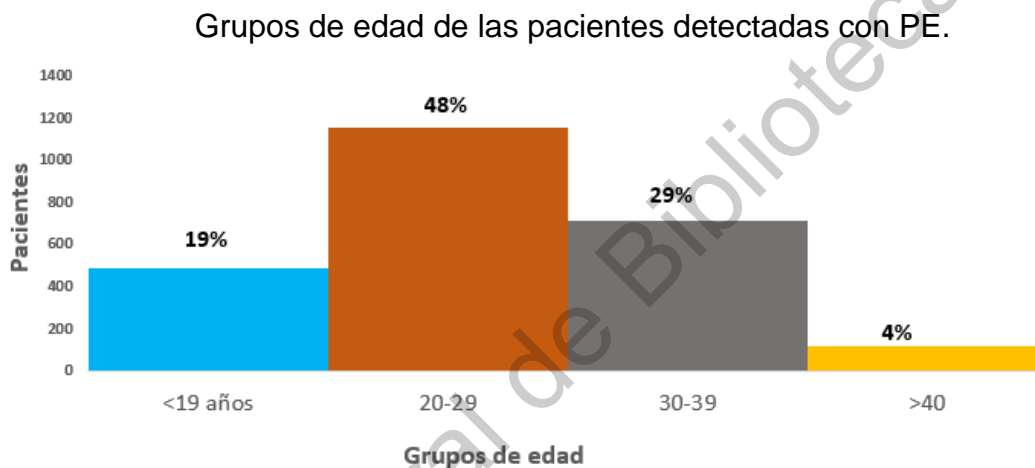


Gráfico 6. Edad de pacientes con PE. 2014-2018. Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM.

La obesidad clase II (IMC >35) es un factor de riesgo de preeclampsia (Fernández Alba, y otros 2018), sin embargo en los resultados obtenidos, la preeclampsia se presentó desde un estado de pre obesidad de las participantes (gráfico 7), dato importante considerando que México ocupa el segundo lugar de Obesidad a nivel mundial, según lo reportado al sur de España el grado de obesidad se asocia al grado de complicaciones (Torres y Rojas 2018) como la macrosomia fetal, el parto pre término, malformaciones fetales, aborto espontáneo, diabetes gestacional, tromboembolia, cesáreas y complicaciones hipertensivas (Lopez-Jaramillo, y otros 2018).

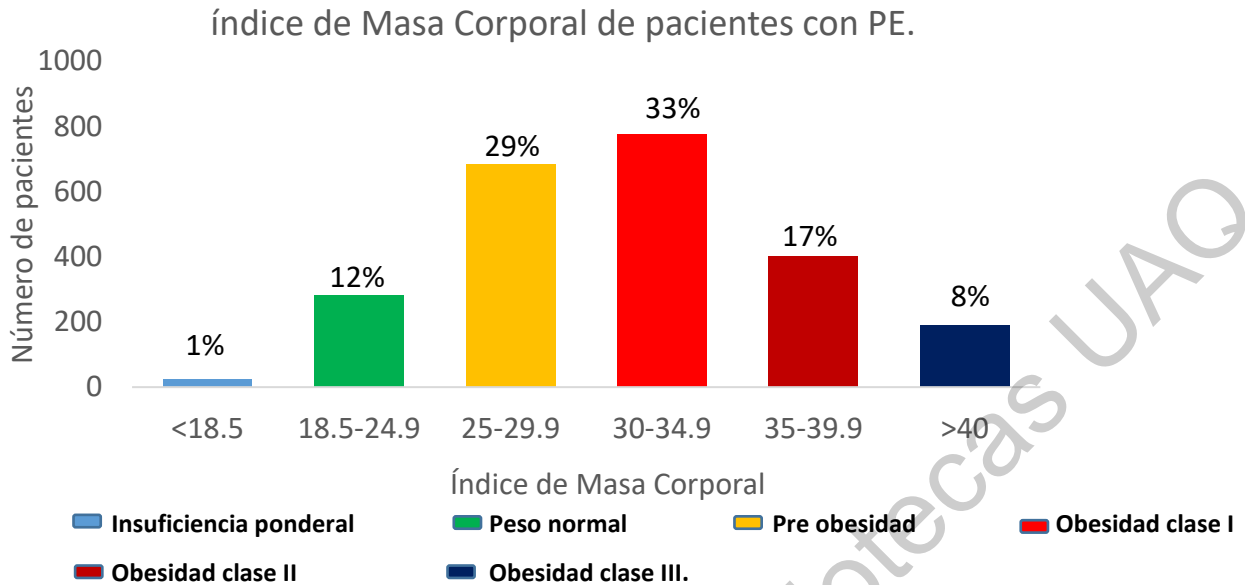
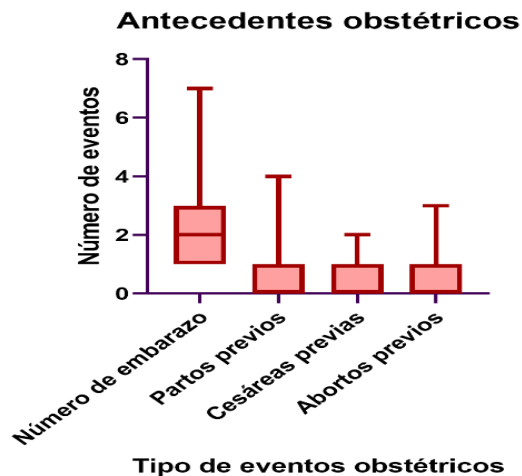


Gráfico 7. Índice de Masa Corporal (IMC) de pacientes con PE. 2014-2018.
Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM.

Etapa 2: Análisis prospectivo.

El tamaño esperado de la muestra era de 384 participantes, sin embargo, las limitantes para el tamaño de la muestra se asociaron a la cantidad de mujeres que aceptaron participar en el estudio.

En el estudio aceptaron participar 34 mujeres, de las cuáles una fue eliminada por perdida repentina del producto a las 14+2 SDG, otra por anomalías en la muestra (identificación errónea), por lo que la muestra final se conformó por 32 pacientes.



que cursaban su embarazo entre la semana 11+0 y las 13+6 de gestación, de estas participantes la media de número de gestación fue de 2.419, la media de partos fue de 0.6452 y 0.3871 para cesáreas y abortos (Tabla 3) respectivamente, el número máximo de gesta fue de 7, para partos fue 4, para cesáreas 2, mientras que el máximo de abortos registrados entre las participantes fue de 3 (Gráfica 8).

Gráfico 8. Antecedentes obstétricos. Muestra la cantidad de eventos obstétricos que han tenido las mujeres y la resolución de los mismos. 2014-2018. Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM.

Tabla 3. Antecedentes obstétricos. 2014-2018. Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM.

	Gesta	Partos previos	Cesáreas previas	Abortos previos
Mínimo	1.000	0.000	0.000	0.000
Máximo	7.000	4.000	2.000	3.000
Rango	6.000	4.000	2.000	3.000
Media	2.419	0.6452	0.3871	0.3871
Desviación estándar	1.455	1.082	0.7154	0.7154
Error estándar de la media	0.2614	0.1943	0.1285	0.1285

Considerando los principales factores de riesgo para PE, el 6,4% (2) de la población contaba con antecedente de PE, el 3,2% (1) presentó RCIU en embarazo previo y malformación congénita en un embarazo previo (Tabla 3), una participante refirió consumir alcohol a pesar de su embarazo.

Tabla 4. Antecedentes personales y toxicomanías. Obtenido de Base de datos estadísticos del HENM.

Antecedentes personales	Presentes	Ausentes
Diabetes Mellitus	0%	100%
Hipertensión arterial	0%	100%
Enfermedad renal	0%	100%
Coagulopatías	0%	100%
Preeclampsia previa	6.4%	93.6%
Restricción de crecimiento intrauterino en un embarazo previo	3.2%	96.8%
Malformación congénita en un embarazo previo	3.2%	96.8%
Alcoholismo	3.2%	96.8%
Tabaquismo	0%	100%
Drogas	0%	100%

Con los datos proporcionados por las pacientes se realizó el análisis de correlación de las variables IMC, AutIP y del NGAL en el paquete estadístico JMP 8.0 para la probabilidad de correlación, no muestra una correlación significativa en ninguna de las variables que las pueda asociar a la presentación de PE (tabla 5), quizá por el número de muestra tan reducido que participo en este estudio, considerando que la PE puede presentarse en el 8% de la población y nuestra población de estudio se conformó por 32 participantes, nuestro grupo de estudio únicamente tenía la posibilidad de que 2.56 participantes pudieran presentar la enfermedad, aunado a esto, del grupo de estudio sólo una participante presento manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Tabla 5. Probabilidad de correlación entre las variables IMC, IP Aut y concentración de NGAL para la presentación de PE. En la tabla se puede observar que no existe correlación entre las variables índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IP

Correlaciones				
	[] ng/ml	IP AUT	IMC Preeclampsia-Hipertensión	
[] ng/ml	1.0000	0.2967	-0.1836	0.1421
IP AUT	0.2967	1.0000	-0.1218	0.0325
IMC	-0.1836	-0.1218	1.0000	-0.0360
Preeclampsia-Hipertensión	0.1421	0.0325	-0.0360	1.0000

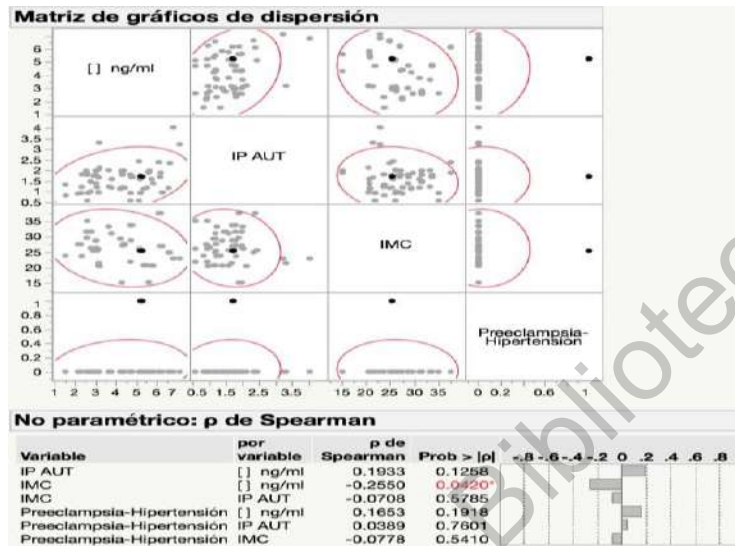
La estimación de las correlaciones se realiza mediante el método Por filas.

Probabilidad de correlación				
	[] ng/ml	IP AUT	IMC Preeclampsia-Hipertensión	
[] ng/ml	<.0001	0.0173	0.1464	0.2628
IP AUT	0.0173	<.0001	0.3378	0.7989
IMC	0.1464	0.3378	<.0001	0.7775
Preeclampsia-Hipertensión	0.2628	0.7989	0.7775	<.0001

AUT), índice de masa corporal (IMC) y su relación con el desarrollo de preeclampsia-hipertensión.

Al analizar la información con la prueba no paramétrica de Spearman se identificó una probabilidad significativa entre la concentración de NGAL y el IMC, coincidente con algunos estudios en dónde se ha identificado que hasta el 64% de personas con algún grado de sobrepeso u obesidad presentan alteraciones renales y una cuantificación elevada de NGAL (Pérez Aguilar, Oldano, Ávila, & Luciardi, 2020). Probablemente asociado a una hiperfiltración compensatoria, necesaria para alcanzar la alta demanda metabólica secundaria al aumento del peso corporal (Kovesdy, Furth, & Zoccali, 2017).

Gráfico 9. La matriz de dispersión muestra la relación existente entre las variables. En la matriz se puede observar que existe una relación entre el IMC y la concentración de NGAL, sin embargo, no existe una relación entre las variables y el desarrollo de preeclampsia-hipertensión.



9. CONCLUSIÓN.

A pesar de la relación mostrada entre los niveles de NGAL y obesidad no fue posible establecer una relación de las variables estudiadas con la presentación de PE.

Uno de los factores que consideramos que tuvo un papel importante en el impacto de esta investigación, fue el número tan reducido de la muestra de estudio para la evaluación de los biomarcadores utilizados, consideramos que un grupo de estudio con un número mayor de población podría demostrar la utilidad de los biomarcadores, por lo que sugerimos que se continúe con esta investigación con la finalidad de ampliar el número de muestra y tener un marco de referencia más fidedigno sobre el papel que juegan estas moléculas en el desarrollo de la enfermedad.

9. REFERENCIAS.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 1-25.
- Arango, S. S. (2011). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Facultad Nacional de Salud Pública*, 30(1), 75-82. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>
- Belinda, J., & Ananth, K. (2017). Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars in Nephrology*, 386-397.
- Camacho-Méndez, K., Ventura-Arizmendi, E., Zárate, A., & Hernández-Valencia, M. (2018). Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. *Perinatología y Reproducción Humana*, 39-42.
- Centro Estatal de Trasplantes. (2017). *Etiología de IRC en pacientes con trasplante renal en HGQ 2012-2017*. Querétaro.
- Chaemsaitong, P., Cuenca-Gómez, D., Plana, M. N., Gil, M. M., & Poon, L. C. (2019). Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.047>
- Chen, T., He, P., Tan, Y., & Xu, D. (2017). Biomarker identification and pathway analysis of preeclampsia based on serum metabolomics. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 119-125.
- Cluster Salud. (16 de agosto de 2016). México: Preeclampsia sigue siendo primera causa de muerte materna. *Cluster salud*. Obtenido de <https://clustersalud.americaeconomia.com/mexico-preeclampsia-sigue-siendo-primera-causa-muerte-materna>
- Creatinina.org. (17 de Febrero de 2019). Obtenido de www.creatinina.org
- Cruz-Martínez, R., Martínez-Rodríguez, M., Nieto-Castro, B., Gámez-Varela, A., Cruz-Lemini, M., Luna-García, J., & Juárez-Martínez, I. (23 de junio de 2018). First trimester prediction of preeclampsia. Validation of the FMF algorithm in Mexico. Atenas, Grecia.
- Çuhadar, S., & Semerci, T. (2015). Renal Biomarkers N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (NAG), Endothelin and Their Application. *Biomarkers in Kidney Disease*, 1-27.
- Donoso, E. (2010). Muerte materna en Chile por preeclampsia. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 75(5), 281-282. Obtenido de <http://www.revistasochog.cl/articulos/ver/394>
- Gallo, J. (2001). Actividad urinaria del N-acetil-beta-glucosamidasa (NAG) durante la gestación normal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 69-74.
- Gallo, J., & Padilla, M. (2000). Función renal en el embarazo. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 56-61.
- Gallo, J., & Padilla, M. (2000). Renal function during pregnancy. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 41-67.
- Gómez Carbajal, L. M. (2014). Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 321-331.

- Guo, H.-X., Zhu, Y.-B., Wu, C.-P., Zhong, M., & Hu, S.-W. (2019). Potential urine biomarkers for gestational hypertension and preeclampsia. *Molecular Medicine Reports*, 2463-2470.
- Halabe Bucay, A. (1999). Microalbuminuria: Utilidad clínica. *Anales Medicos*, 82-85.
- Hernández Restrepo, F., Perilla Hernández, N., Martínez Sánchez, L., & Ruiz Mejía, C. (2016). Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 1-7.
- IMSS. (2017). *Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención*. Obtenido de <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/020GER.pdf>
- Jaimes Burgos, G. A., Bernadet Burgos, R., & Jaimes Cadena, M. (2014). Microalbuminuria: Factor predictor de la función renal en mujeres gestantes. *Revista Médica La Paz*, 9-14.
- Jido, T. A., & Yakasai, I. A. (2013). Preeclampsia: A review of the evidence. *Annals of African Medicine*, 75-85.
- Labtest. (30 de Mayo de 2019). *Lab Test Online*. Obtenido de <https://labtestsonline.es/tests/albumina>
- Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K.-H., England, L. J., Yu, K. F., . . . Sibai, B. M. (2004). Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 672-683.
- Méhats, C., Miralles, F., & Vaim, D. (2017). Nouveaux regards sur la prééclampsie. *médecine/sciences*, 1079-1088.
- Mol, B. W., Roberts, C. T., Thangaratinam, S., Magee, L. A., de Groot, C. J., & Hofmeyr, G. J. (2016). Pre-eclampsia. *Lancet*, 999-1011.
- Nodarse Rodríguez, A., Guzmán Parrado, R., & Díaz Garrido, D. (2012). Valor del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas en gestantes hipertensas crónicas. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 499-509.
- Observatorio de Mortalidad Materna. (2018). *Boletín semana 29*. Obtenido de http://www.omm.org.mx/images/stories/Documentos%20grandes/BOLETIN ES_49_2018_COMPLETO.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (16 de Febrero de 2018). Mortalidad Materna. Recuperado el 12 de Diciembre de 2018, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
- Organización Mundial de la Salud. (03 de Enero de 2019). PAHO. Obtenido de https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=452:22-de-mayo-dia-mundial-de-la-preeclampsia&Itemid=0&lang=es
- Parra C., M., San Martín O, A., Valdés R., E., Hasbún H., J., Quiroz V., L., Schepeler S., M., . . . Miranda O, J. P. (2007). Espedtro clínico de la preeclampsia: Estudio comparativo de sus diversos grados de severidad. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 169-175.
- Perazzi, B., & Angerosa, M. (2011). Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* (págs. 265-272). Buenos Aires, Argentina: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires.

- Phipps, E., Prasanna, D., Brima, W., & Jim, B. (2016). Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *The American Society of Nephrology*, 1-11.
- Pillay, P., Moodley, K., Moodley, J., & Mackraj, I. (2017). Placenta-derived exosomes: potential biomarkers of preeclampsia. *International Journal of Nanomedicine*, 8009-8023.
- Pillay, P., Moodley, K., Moodley, J., & Mackraj, I. (2017). Placenta-derived exosomes: potential biomarkers of preeclampsia. *International Journal of Nnaomedicine*, 8009-8023.
- Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2014). First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*, 1-10.
- Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., . . . D'Alton. (2019). 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 & Obstetrics*, 1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
- Preeclampsia foundation. (17 de Diciembre de 2018). Algunos factores de peso. Obtenido de <https://www.preeclampsia.org/es/act2savemoms/149-advocacy-awareness/332-preeclampsia-and-maternal-mortality-a-global-burden>
- Procopciuc, L. M., Caracostea, G., Hazi, G. M., Nemeti, G., Zaharie, G., & Stamatian, F. (2017). Maternal/fetal eNOS-Glu298Asp genotypes and their influence on the severity, prognosis, and lipid profile of preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1-8.
- Schrey-Petersen, S., & Stepan, H. (2017). Anti-angiogenesis and Preeclampsia. *Current Hypertension Reports*, 19-26.
- Sheiner, E., Kapur, A., Retnakaran, R., Hadar, E., & Poon, L. C. (Septiembre de 2019). FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Postpregnancy Initiative: Long-term Maternal Implications of Pregnancy Complications—Follow-up Considerations. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. doi: 10.1002/ijgo.12926

10. ANEXOS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

De acuerdo al Código de Núremberg, la obtención del consentimiento informado y voluntario de los sujetos es absolutamente esencial. Su aplicación constituye una forma de proteger a los participantes de posibles riesgos derivados de los estudios de investigación.

Definición.

De acuerdo al Consejo de Organizaciones de Ciencias Médicas, el consentimiento informado “es la decisión de participar en una investigación, tomada por un individuo competente que ha recibido la información necesaria, la ha comprendido adecuadamente y la ha considerado. Toma la decisión sin haber sido sometido a coerción, intimidación, influencias o incentivos indebidos”.

Sustento legal para la aplicación del consentimiento informado en investigación.

La carta de consentimiento es un requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación (Art. 11, numeral 11.3, NOM-012-SSA3-2012) que involucre sujetos humanos. El formato tiene por objeto facilitar el procedimiento de obtención del consentimiento y el Comité de Ética en Investigación es el encargado de revisar, y en su caso aprobar la carta de consentimiento formulada por el investigador (Art. 9, numeral 9.2.9 NOM-012-SSA3-2012).



SECRETARÍA
DE SALUD - SESEQ

Utilidad de biomarcadores y factores de riesgo para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo. Utilidad de biomarcadores y factores de riesgo para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo. Utilidad de biomarcadores y factores de riesgo para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo. Utilidad de biomarcadores y factores de riesgo para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo.

Estimada Señora: _____

Introducción/Objetivo:

La Universidad Autónoma de Querétaro está realizando un proyecto de investigación en colaboración con la Unidad de Investigación de Medicina Fetal. El objetivo del estudio es determinar los valores séricos y urinarios de microalbuminuria, creatinina y NGAL, así como el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en pacientes embarazadas con riesgo de presentar preeclampsia durante su embarazo. El estudio se está realizando en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer y se realiza el análisis de las muestras sanguíneas y urinarias en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la UAQ.

Procedimientos:

Si Usted acepta participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

Le haremos algunas preguntas acerca de su historial médico, sus antecedentes ginecológicos, sus antecedentes patológicos personales y familiares, como por ejemplo ¿a usted estado enferma de preeclampsia?, y cuestiones generales acerca de su historial ginecobstétrica como por ejemplo ¿Cuántos embarazos ha tenido?

La entrevista/ el cuestionario tendrá una duración aproximada de una hora, la entrevistaremos en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en un horario de 8:00 a 14:00 horas.

Una vez obtenidos los datos, se procederá a tomar la presión arterial, talla, peso, frecuencia cardiaca y respiratorio, posteriormente se programará una cita con la finalidad de realizarle un estudio ultrasonido con doppler, se obtendrán muestras sanguíneas en un tubo dorado y uno morado (9ml), además de una muestra de orina de aproximadamente 30 ml. Le aclaramos que tanto las entrevistas, el ultrasonido y la toma de muestras, serán realizadas por personal capacitado y sin costo para usted.

Beneficios: Con la aceptación de participar en este proyecto usted tendrá un control especializado y se calculará su riesgo de preeclampsia y daño renal, en caso de presentarse. Además, usted estará colaborando con un estudio que podrá beneficiar a las próximas embarazadas, permitiéndoles conocer los métodos diagnósticos para detección de riesgo de dichas enfermedades.

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificada con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificada.

Riesgos Potenciales/Compensación: Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hicieran sentir un poco incomoda, tiene el derecho de no responderla. En la toma de muestras usted podrá experimentar un ligero y momentáneo dolor, pudiendo quedar un pequeño moretón, todos los materiales utilizados son nuevos. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en el hospital y su manejo continuará según los protocolos establecidos en la institución.

Números a Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a)

responsable del proyecto: María del Rosario Moreno Ramírez, al siguiente número de teléfono (044) 4641084668 en un horario de 08:00 a 16:00 horas.

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

Consentimiento para su participación en el estudio

Su firma indica su aceptación para participar voluntariamente en el presente estudio.

Nombre del participante:

Fecha:

Día / Mes / Año

Firma: _____

Nombre Completo del Testigo 1:

Fecha:

Día / Mes / Año

Dirección

Firma: _____

Relación con el participante _____

Nombre Completo del Testigo 2:

Fecha:

Día / Mes / Año

Dirección

Firma: _____

Relación con el participante _____

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha:

Día / Mes / Año

Diagrama de flujo de trabajo 1. Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del Estado de Querétaro.

