



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**MARCADORES DE INFLAMACIÓN PROCALCITONINA,
INTERLEUCINA 6 Y PROTEÍNA C REACTIVA EN MUJERES Y
RECIÉN NACIDOS CON PREECLAMPSIA Y EN MUJERES Y RECIÉN
NACIDOS CON EMBARAZO NORMO-EVOLUTIVO AL MOMENTO
DE LA FINALIZACIÓN DE EMBARAZO**

JESÚS LUMBRERAS MÁRQUEZ

ASESORES

DR. EN C. FERNANDO VAZQUEZ ALANIZ

DR. ROBERTO ARTURO CASTILLO REYTHYER

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TÍTULO DE TESIS

MARCADORES DE INFLAMACIÓN PROCALCITONINA, INTERLEUCINA 6 Y
PROTEÍNA C REACTIVA EN MUJERES Y RECIÉN NACIDOS CON PREECLAMPSIA
Y EN MUJERES Y RECIÉN NACIDOS CON EMBARAZO NORMO-EVOLUTIVO AL
MOMENTO DE LA FINALIZACIÓN DE EMBARAZO

PRESENTA

JESÚS LUMBRERAS MÁRQUEZ

Firmas

<p>Asesor Dr. en C. Fernando Vazquez Alaniz. Dr. en C. en Biotecnología.</p>	
<p>Co – asesor Dr. Roberto Arturo Castillo Reyther. Subespecialidad en Medicina Materno-Fetal y Obstetricia de Alto Riesgo. Subespecialidad en Obstetricia Crítica.</p>	

Sinodales	Firmas
<p>Dr. Salvador De La Maza Labastida.</p> <p>Subespecialidad en Urología Ginecológica.</p> <p>Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.</p>	
<p>Dr. José Manuel Zamarripa Leyva.</p> <p>Subespecialidad en Biología de la Reproducción.</p>	
<p>Dr. Juan Carlos Toro Ortiz.</p> <p>Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Jefe de Obstetricia en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.</p>	

Coordinación académica.	Firmas
<p>M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal.</p> <p>Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina.</p>	
<p>Dr. José Jesús Zermeño Nava.</p> <p>Coordinador de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia.</p>	

RESUMEN

Antecedentes. La preeclampsia (PE) pertenece a las enfermedades hipertensivas del embarazo; las cuales han demostrado contribuir en América Latina y el Caribe hasta en un 22.1% como causa de muerte materna. La PE asocia un mecanismo de daño endotelial por placentación aberrante con daño endotelial subsecuente y afectación sistémica asociada. **Objetivo.** Evaluar los marcadores de inflamación procalcitonina (PCT), proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) e interleucina 6 (IL-6) en madres y recién nacidos con PE comparados con embarazos normo-evolutivos. **Sujetos y métodos.** Incluimos 80 mujeres embarazadas sanas y 76 mujeres con PE (PE sin criterios de severidad $n = 31$; PE severa $n = 45$) así como sus recién nacidos. **Resultados.** Las concentraciones de los marcadores de inflamación PCT (Razón ajustada de medias geométricas [RaMG] 3.32 [IC 95%, 2.33, 4.74; $p < 0.001$]), PCR-us (RaMG 2.04 [IC 95%, 1.48, 2.80; $p < 0.001$]) e IL-6 (RaMG 1.50 [IC 95%, 1.14, 2.00; $p = 0.015$]), fueron significativamente superiores en pacientes con PE al compararse con las mujeres con embarazo saludable. Al comparar los biomarcadores en los recién nacidos, las concentraciones de PCT (RaMG 2.54 [IC 95%, 1.46, 4.42; $p = 0.003$]) y PCR-us (RaMG 1.45 [IC 95%, 1.12, 1.87; $p = 0.012$]) fueron significativamente superiores en recién nacidos de madres con PE. En la concentración de IL-6 (RaMG 1.45 [IC 95%, 1.07, 1.97; $p = 0.051$]) no se encontró una diferencia significativa. Se encontró una correlación positiva y significativa entre los biomarcadores PCT y PCR-us y la presión arterial media (PAM). **Conclusiones.** Nuestros hallazgos sugieren que la PE asocia un estado de inflamación materna, mismo que afecta también al recién nacido.

Palabras clave: Preeclampsia; inflamación sistémica; procalcitonina; interleucina 6; proteína C reactiva.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Lista de tablas	3
Lista de figuras.....	4
Lista de abreviaturas y símbolos.....	5
Agradecimientos	8
Dedicatorias	9
Antecedentes	10
Marco teórico.....	26
Justificación	31
Hipótesis	32
Objetivos.....	33
Sujetos y métodos	34
Análisis estadístico.....	37
Ética	38
Resultados.....	39
Discusión.....	48
Conclusiones.....	50
Limitaciones y nuevas perspectivas de investigación.....	51
Referencias bibliográficas.....	52
Anexo 1 (Carta de consentimiento informado).....	58
Anexo 2 (Hoja de recolección de datos).....	66
Anexo 3 (Modelos de regresión lineal multivariable)	67

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de los participantes.	39
Tabla 2. Parámetros bioquímicos y hematológicos de las pacientes con PE y el grupo control.	40
Tabla 3. Marcadores de inflamación en sangre materna y en recién nacidos de mujeres con PE y en mujeres con embarazo normo-evolutivo.	42
Tabla 4. Comparación de los biomarcadores de inflamación maternos y de los recién nacidos entre pacientes con PE sin características de severidad y el grupo control.	45
Tabla 5. Comparación de los biomarcadores de inflamación maternos y de los recién nacidos entre pacientes con PE severa y el grupo control.	46
Tabla 6. Análisis de correlación entre los biomarcadores PCR-us, PCT e IL-6 maternos y de los recién nacidos con la PAM y el IMC.	47
Tabla 7. Modelos de regresión lineal multivariable para los biomarcadores de inflamación maternos.	67
Tabla 8. Modelos de regresión lineal multivariable para los biomarcadores de inflamación de los recién nacidos.	69

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Comparación de las concentraciones de PCT (a), PCR-us (b) e IL-6 (c) de madres con PE vs. mujeres con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización del embarazo. 41
- Figura 2. Comparación de las concentraciones de PCT (a), PCR-us (b) e IL-6 (c) en sangre de cordón umbilical en recién nacidos de mujeres con PE, vs. recién nacidos de mujeres con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización del embarazo. 43

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ABREVIATURA Y SÍMBOLO	DEFINICIÓN
$\hat{\beta}$:	Coefficiente
<:	Menor
=:	Igual
>:	Mayor
\leq :	Menor o igual
\geq :	Mayor o igual
ACOG:	American College of Obstetricians and Gynecologists (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos).
ALT:	Alanino aminotransferasa
AST:	Aspartato aminotransferasa
cfDNA:	Circulating free desoxirribonucleic acid (Ácido desoxirribonucleico libre).
CID:	Coagulación intravascular diseminada
CP -:	Cociente de probabilidad negativo
CP +:	Cociente de probabilidad positivo
CPC:	Cociente proteína/creatinina
CV:	Cardiovascular
DE:	Desviación estándar
DHL:	Deshidrogenasa láctica
dL:	Decilitro
DM2:	Diabetes mellitus tipo 2
DPPNI:	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
EHE:	Enfermedad hipertensiva del embarazo
ESC:	European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología).
EVC:	Evento vascular cerebral
F:	Estadístico F
GL:	Grados de libertad
gr:	Gramos
H:	hora
hbCG:	Fracción libre de la gonadotropina coriónica humana
HELLP:	Hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels (Síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia).

Hg:	Mercurio
HR:	Hazard ratio (Cociente de riesgo).
IC:	Intervalo de confianza
IL-6:	Interleucina 6
IL-8:	Interleucina 8
IMC:	Índice de masa corporal
Kg:	Kilogramo
L:	Litro
LES:	Lupus eritematoso sistémico
Log:	Logaritmo
m ² :	Metro cuadrado
mg:	Miligramo
mL:	Mililitro
mm:	Milímetros
mm ³ :	Milímetro cúbico
mmol:	Milimol
mRNA:	Ácido ribonucleico mensajero
N/n:	Número
ng:	Nanogramo
NOM:	Norma Oficial Mexicana
°C:	Grado Celsius
PA:	Presión arterial
PAI-1:	Inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1
PAM:	Presión arterial media
PAPP-A:	Pregnancy associated plasma protein A (Proteína A plasmática asociada al embarazo).
PCR-us:	Proteína C reactiva ultrasensible
PCR:	Proteína C reactiva
PCT:	Procalcitonina
PE:	Preeclampsia
PGI ₂ :	Prostaciclina
PIGF:	Factor de crecimiento placentario
PTT:	Púrpura trombocitopénica trombótica
RaMG:	Razón ajustada de medias geométricas
RCECM:	Raíz cuadrada del error cuadrático medio
RCIU:	Restricción del crecimiento intrauterino
RIQ:	Rango intercuartílico
ROC:	Receiving Operating Characteristic (Característica operativa del receptor).

ROS:	Reactive oxygen species (Especies reactivas de oxígeno).
RPBI:	Residuos peligrosos biológico-infecciosos
RPLS:	Reversible posterior leukoencephalopathy síndrome (Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible).
RPM:	Revoluciones por minuto
SAF:	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
SE:	Standard error (Error estándar).
sEng:	Endoglina soluble
sFlt-1:	Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms).
SHU:	Síndrome hemolítico-urémico
SIADH:	Syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion (Secreción inapropiada de hormona antidiurética).
SOGC:	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos).
SpO ₂ :	Saturación parcial de oxígeno
t-PA:	Antígeno activador tisular del plasminógeno
<i>t</i> :	Estadístico <i>t</i>
TGF-β ₁ :	Factor de crecimiento transformante b1
TNF-α:	Factor de necrosis tumoral alfa
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo
Vs.:	Versus
WGRHBP:	Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (Grupo de trabajo sobre la hipertensión arterial en el embarazo).
Y Cols:	Y colaboradores
μmol:	Micromol



AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento proporcionado para llevar a cabo este proyecto.

A la División de Laboratorio Clínico del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” por su colaboración.

A la Dra. María Victoria Lima Rangel por su colaboración en el almacenamiento de las muestras.

A la Unidad de Investigación y Laboratorio Clínico del Hospital General 450 de los Servicios de Salud de Durango por su apoyo para realizar el presente estudio.

A los médicos residentes de la División de Ginecología y Obstetricia por su colaboración en este proyecto.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en
Ginecología y Obstetricia

DEDICATORIAS

A mi familia.

A mis maestros.



ANTECEDENTES

Información general.

Epidemiología.

En el espectro de las enfermedades hipertensivas del embarazo (EHE); se incluye a la hipertensión crónica, hipertensión gestacional, el complejo preeclampsia-eclampsia, y preeclampsia superpuesta en hipertensión crónica, definiciones de acuerdo con el *Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (WGRHBP) de los institutos nacionales de salud de Estados Unidos de América [1]. Estas EHE contribuyen de manera importante como causa de muerte materna en América Latina y el Caribe, reportándose hasta en el 22.1% de las etiologías de mortalidad [2]. La preeclampsia (PE) presenta la mayor prevalencia de hipertensión en el embarazo, asociando la mayor frecuencia de resultados maternos y perinatales adversos [3].

Definiciones.

La PE se define por la presencia de hipertensión (presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg) y proteinuria > 300 mg/24 horas (h) después de las 20 semanas de gestación, en ausencia de proteinuria; el diagnóstico requiere ≥ 1 de los siguientes criterios: trombocitopenia ($< 100,000$ plaquetas/ mm^3), alteración en la función hepática (elevación de las transaminasas en el suero al doble de su concentración normal), insuficiencia renal *de novo* (elevación de la creatinina sérica > 1.1 mg/dL o el doble de su concentración sérica en pacientes sin otra disfunción renal), edema pulmonar o alteraciones cerebrales o visuales *de novo* [4].

En referencia a la variante de presentación con datos de severidad, la presentación de PE acompañada por una presión arterial (PA) sistólica ≥ 160 mm Hg o PA diastólica ≥ 110 mm Hg en 2 ocasiones con al menos 4 h de separación entre ambas tomas en reposo (aunque la Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos (SOGC) recomienda un tiempo de separación aceptable de 15 minutos, en ≥ 2 mediciones para establecer el diagnóstico de hipertensión severa) [3], también establece un diagnóstico de PE con datos de severidad.



En relación a la PE superpuesta en hipertensión crónica, el diagnóstico se establece en mujeres con hipertensión en edades gestacionales tempranas quienes desarrollan proteinuria tras las 20 semanas de gestación y, en mujeres con proteinuria antes de las 20 semanas de gestación con cualquiera de las siguientes: exacerbación súbita de la hipertensión o necesidad de escalar la dosis de los fármacos antihipertensivos en quienes previamente la enfermedad se encontraba bien controlada, aparición súbita de otros signos y síntomas de afectación sistémica, como un incremento a niveles anormales en las enzimas hepáticas, proteinuria con disminución en el conteo plaquetario a $< 100,000/\text{mm}^3$, síntomas de nueva presentación como dolor en cuadrante abdominal superior derecho y/o cefalea severa, insuficiencia renal (nivel de creatinina al doble o a un incremento de $\geq 1.1 \text{ mg/dL}$) en mujeres sin otra enfermedad renal, así como un incremento súbito, extremo y sostenido en la excreción de proteínas [4].

La presencia de proteinuria significativa se establece cuando el conteo de excreción en 24 h es igual o superior a 300 mg, o cuando el cociente proteína/creatinina (CPC) en orina supera 0.3 mg/dL. El uso cualitativo de tiras reactivas para documentar proteinuria debe reservarse para aquellos casos en los que una medición cualitativa no es posible o para no demorar toma de decisiones [4].

Factores de riesgo.

Las mujeres con elevado riesgo para PE incluyen aquellas con enfermedades autoinmunes; como lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF); enfermedad renal crónica; diabetes mellitus preexistente e hipertensión crónica. Aquellas mujeres en riesgo moderado cuentan con la presencia de > 1 factor de riesgo moderado, incluyendo: historia familiar de PE, edad materna > 40 años, primer embarazo, intervalo de embarazo > 10 años, embarazo múltiple e índice de masa corporal (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en su primera evaluación [5, 6]. Dentro de las condiciones médicas crónicas, los factores de riesgo incluyen: trombofilias hereditarias, tabaquismo, uso de cocaína y metanfetaminas. Algunos otros factores de riesgo anteparto son: sangrado vaginal en edades gestacionales tempranas, enfermedad trofoblástica gestacional, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), Doppler anormal de arterias uterinas.



Etiología y patogénesis.

En la mayoría de los casos de hipertensión en el embarazo, la causa es desconocida, especialmente para PE [5]. Globalmente se ha estudiado y encontrado una reducción en la perfusión orgánica secundaria a vasoespasmo y activación de la cascada de coagulación [7]. De tal forma, se han postulado las siguientes hipótesis: implantación anormal de la placenta (defectos en el tejido trofoblástico y en las arteriolas espirales) [5], disfunción de los factores angiogénicos con incremento de tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (sFlt-1); receptor placentario que se une a factores de crecimiento angiogénicos [8], niveles disminuidos de factor de crecimiento placentario (PlGF) [5], producción incrementada de neuroquinina placentaria B [9], mal adaptación cardiovascular y vasoconstricción, predisposición genética (por ejemplo, trombofilias maternas o paternas), fenómenos inmunológicos [5], daño vascular endotelial y estrés oxidativo, desbalance entre el aporte útero-placentario y los requerimientos fetales; llevando a disfunción celular endotelial materna con manifestaciones clínicas debido a la entrada a la circulación materna de productos de degradación de proteínas o tejido trofoblástico provenientes de la placenta. Dependiendo entonces la enfermedad clínica de los factores circulantes y del estado de salud materno [3, 5]. También se han encontrado deficiencia de prostaciclina (PGI₂) [10], expresión incrementada de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) en glicoproteína b1 específica del embarazo y glicoproteína trofoblástica [11], así como una actividad simpática vasoconstrictora incrementada [12].

Biomarcadores.

En pacientes con hipertensión en el embarazo, la disponibilidad de biomarcadores para evaluar con precisión y rapidez el riesgo de progresión a PE o a resultados adversos podría ayudar de una forma importante [4]. Los marcadores angiogénicos (considerados marcadores de la función placentaria), tienen el potencial de identificar en etapas tempranas del embarazo el riesgo subsecuente de PE. Se observan niveles anormales de estos biomarcadores cuando la perfusión placentaria se encuentra alterada, misma que lleva a isquemia con una liberación subsecuente de factores de inflamación, los cuales contribuyen a la expresión de los síntomas clínicos de la enfermedad [13-16]. Valores anormales de proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (bhCG), inhibina A o estradiol. El



estudio de los biomarcadores angiogénicos asociados a riesgo de PE (sFlt-1 y PlGF), ha demostrado incrementos en sFlt-1 y decrementos en PlGF en el tercer trimestre del embarazo en presencia de PE, específicamente para enfermedad con datos de severidad [17]. Otros marcadores séricos angiogénicos maternos asociados a PE (estudiados en un modelo de casos y controles), han demostrado incrementos de endoglina soluble (sEng), proporciones de sFlt-1/PlGF y sEng/factor de crecimiento transformante beta1 (TGF- β 1) incrementadas, así como un decremento de TGF- β 1 [18].

Curso clínico.

El curso clínico puede ir de un estado asintomático [4], a una expresión severa de las enfermedades hipertensivas del embarazo; ganancia rápida de peso, edema generalizado, cefalea de inicio súbito o alteraciones visuales, náusea y/o vómito, dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho del abdomen, oliguria, hiperreflexia, dolor torácico y disnea [3-5]. En su evolución, la presentación de eclampsia; una condición de emergencia consistente en crisis convulsivas de entre 60-90 segundos de duración y amenazadora para la vida, puede precederse de síntomas del sistema nervioso central como cefalea (80%) y/o alteraciones visuales (45%), ocurriendo en los periodos anteparto (53%), intraparto (19%) o postparto (28%) [5, 19].

Exploración física.

Las mujeres con hipertensión gestacional requieren de una vigilancia frecuente de la PA, con evaluación durante su control prenatal ≥ 1 vez por semana. En mujeres con PE se puede observar un decremento (o no) en la PA durante la noche. La forma sugerida para la toma de la tensión arterial es de acuerdo a la técnica descrita por Korotkoff; en posición de sedestación con el brazo a nivel del corazón, utilizando un brazalete de tamaño adecuado (longitud 1.5 veces la circunferencia del brazo), pudiendo medirse con esfigmomanómetro de mercurio, dispositivo aneroides calibrado o máquinas automatizadas para toma de PA validadas para su uso en PE [3].

La monitorización de la PA en un curso de 24 h pudiera ayudar en la predicción de PE. De acuerdo a resultados obtenidos en 2 estudios de cohorte que incluyeron 254 mujeres a quienes en el tercer trimestre se midió la PA de manera no invasiva, desarrollaron PE las siguientes:



5.8% con PA normal, 7.1% con hipertensión de la bata blanca (PA elevada en el consultorio y normal de forma ambulatoria o en el monitoreo en casa), 61.7% con hipertensión [20]. Así mismo, la presión arterial media (PAM) pudiera ser un mejor predictor de PE que las presiones arteriales sistólica y diastólica. Hallazgos de una revisión sistemática (34 estudios; 60,599 mujeres) donde se evaluó de la PA durante el primer y segundo trimestres de la gestación con el objetivo de predicción de PE; se presentaron 3,341 (5.5%) casos de PE; la PAM en el segundo trimestre ≥ 90 mm Hg tuvo un cociente de probabilidad positivo (CP +) de 3.5 (intervalo de confianza (IC) de 95%; 2-5), y un cociente de probabilidad negativo (CP -) de 0.46 (IC 95%; 0.16-0.75) [21]. Aún no se han identificado estudios aleatorizados para la evaluación del uso de la monitorización ambulatoria de la PA [22].

Diagnóstico.

El diagnóstico de hipertensión se establece por una PA sistólica ≥ 140 mm Hg o una PA diastólica ≥ 90 mm Hg durante el embarazo, basándose en un promedio de 2 mediciones tomadas con ≥ 15 minutos de separación utilizando el mismo brazo [3-5]. Nombrándose hipertensión media a moderada con una PA sistólica de 140-159 mm Hg o PA diastólica de 90-109 mm Hg; severa con PA sistólica ≥ 160 mm Hg o PA diastólica ≥ 110 mm Hg. La hipertensión gestacional se refiere a hipertensión sin proteinuria desarrollándose tras las 20 semanas de gestación. La hipertensión crónica se define como PA sistólica ≥ 140 mm Hg o PA diastólica ≥ 90 mm Hg en 2 ocasiones con ≥ 4 h de separación entre ambas tomas \leq de las 20 semanas de gestación [5].

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) ha establecido los siguientes criterios para el diagnóstico de PE: hipertensión (PA $\geq 140/90$ mm Hg) y proteinuria (> 300 mg/24 h) tras las 20 semanas de gestación. En ausencia de proteinuria, el diagnóstico requiere ≥ 1 de los siguientes: trombocitopenia ($< 100,000$ plaquetas/mm³), alteración de la función hepática (transaminasas hepáticas séricas elevadas al doble de su concentración normal), insuficiencia renal *de novo* (creatinina sérica > 1.1 mg/dL o el doble de su valor sérico en pacientes sin otra enfermedad renal), edema pulmonar y/o alteraciones visuales o cerebrales *de novo*. PE severa en cualquiera de los siguientes casos: PA sistólica ≥ 160 mm Hg o PA diastólica ≥ 110 mm Hg en dos ocasiones con al menos 4 h de separación entre ambas tomas durante



reposo en cama; trombocitopenia ($< 100,000$ plaquetas/ mm^3); función hepática alterada, definida por la presencia de alguno de los siguientes: transaminasas hepáticas séricas elevadas al doble de su concentración normal o, dolor severo y persistente en cuadrante abdominal superior derecho o epigástrico, refractario a medicamentos y no atribuido a un diagnóstico alternativo; insuficiencia renal progresiva (creatinina sérica > 1.1 mg/dL o el doble de su valor sérico en un pacientes sin otra enfermedad renal), edema pulmonar y/o alteraciones visuales o cerebrales *de novo* [4].

La PE superpuesta en hipertensión crónica consiste en hipertensión a edades tempranas del embarazo, en mujeres que posteriormente desarrollan proteinuria (tras las 20 semanas de gestación) y, mujeres con proteinuria antes de las 20 semanas de gestación con cualquiera de los siguientes: exacerbación súbita de la hipertensión o la necesidad de escalar la dosis de los fármacos antihipertensivos, aparición súbita de otros signos y síntomas de afectación sistémica; como un incremento a niveles anormales en las enzimas hepáticas, proteinuria con disminución en el conteo plaquetario a $< 100,000/\text{mm}^3$, síntomas nuevos como dolor en cuadrante abdominal superior derecho y/o cefalea severa, insuficiencia renal (nivel de creatinina al doble o a un incremento de ≥ 1.1 mg/dL) en mujeres sin otra enfermedad renal, así como un incremento súbito, extremo y sostenido en la excreción de proteínas [4].

Diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial para hipertensión secundaria debe establecerse con enfermedad renal crónica, feocromocitoma, aldosteronismo primario, hipertensión renovascular y enfermedad de Cushing [4]. Para PE: hígado graso agudo del embarazo, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)/síndrome hemolítico-urémico (SHU), exacerbación de LES, trombocitopenia gestacional y trombocitopenia autoinmune, hemorragia intracraneal, migraña, hepatitis, colestasis, pancreatitis, hipertensión maligna (independientemente de la causa), coagulación intravascular diseminada (CID) de cualquier causa, vasculitis u otras condiciones reumáticas sistémicas, sepsis, uso de medicamentos, hemangiomas cavernosos, neoplasias e intoxicación por cocaína [3, 4]. Para eclampsia, se deben descartar otras causas de convulsiones como el EVC, encefalopatía hipertensiva, feocromocitoma, otras lesiones del sistema nervioso central (por ejemplo, tumor cerebral o absceso cerebral), desórdenes metabólicos (por ejemplo,



hipoglucemia, uremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), infecciones (por ejemplo, meningitis y/o encefalitis), PTT, trombofilia, epilepsia idiopática, uso ilícito de drogas, vasculitis cerebral y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) [4]. Las condiciones que asimilan al síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia (HELLP) son el hígado graso agudo del embarazo, PTT, SHU y exacerbación aguda de LES [23].

Pruebas de valoración y diagnóstico.

Las recomendaciones por ACOG en relación a la monitorización de la PA en mujeres conocidas o con sospecha de hipertensión crónica; se sugiere que inicien en el momento preconcepcional o en etapas tempranas del embarazo para descartar hipertensión secundaria e identificar el daño orgánico asociado [4]. La evaluación basal para su comparación posterior ante la sospecha de PE puede incluir una evaluación de la creatinina sérica, electrolitos, ácido úrico, enzimas hepáticas, conteo plaquetario y análisis de proteínas en orina. En pacientes con riesgo de diabetes gestacional debido a obesidad, historia de diabetes gestacional o historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa en etapas tempranas del embarazo. Ecocardiografía o electrocardiografía para evaluar la función del ventrículo izquierdo en mujeres con hipertensión crónica de > 4 años de duración [4]. El tamizaje para otras causas de hipertensión secundaria (con mayor frecuencia la enfermedad renal crónica) en mujeres jóvenes con diagnóstico de hipertensión temprana en el embarazo (especialmente hipertensión severa), puede incluir además, ultrasonido renal ante evidencia de enfermedad renal crónica o historia familiar fuerte de enfermedad renal [4]. En mujeres con hipertensión gestacional se sugiere la monitorización de la PA ≥ 1 ocasión/semana con evaluación de proteinuria. En aquellas mujeres con PE, la evaluación inicial debe incluir pruebas sanguíneas para valorar la función renal, enzimas hepáticas y conteo plaquetario, además, evaluación de proteinuria mediante recolección de orina de 12 o 24 h. En mujeres con PE sin datos de severidad y/o hipertensión gestacional, se recomienda la evaluación de los síntomas maternos y movimientos fetales, PA (dos veces por semana), conteo plaquetario y enzimas hepáticas (semanal).



En mujeres con sospecha de PE, la Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos (SOGC) recomienda adicionalmente la realización de pulsoximetría para evaluar la saturación de oxígeno (SpO_2); la $SpO_2 < 97\%$ ha sido asociada con riesgo incrementado de complicaciones severas; biometría hemática completa y frotis de sangre periférica; química sérica y pruebas de coagulación en presencia de trombocitopenia o desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI). En mujeres hipertensas, la velocimetría Doppler de arterias uterinas pudiera dirigir la causalidad de origen placentario para hipertensión, proteinuria, o condiciones adversas [3].

Las pruebas de monitoreo fetal (incluyendo ultrasonido fetal, prueba sin estrés, perfil biofísico y velocimetría Doppler de vasos umbilicales) deben formar parte de la evaluación de las mujeres con sospecha o confirmación de PE.

Pruebas en sangre.

Proporción sFlt-1/PIGF.

La proporción de sFlt-1 con un punto de corte de < 38 descarta la progresión a PE a una semana de su medición. Basándose en un estudio de diagnóstico que incluyó a 500 mujeres con gestaciones únicas entre 24 y 37 semanas de gestación y sospecha de PE, donde las participantes fueron evaluadas mediante niveles séricos de sFlt-1 y PIGF (el estándar de referencia fueron los criterios de laboratorio para PE y síndrome de HELLP), tomando en cuenta el punto de corte tanto para descartar PE en una semana y para predecir PE en las próximas 4 semanas, fue una proporción sFlt-1: PIGF > 38 (la cohorte de validación incluyó 550 mujeres similares). La proporción sFlt-1: PIGF con punto de corte > 38 para el desarrollo de PE (en la cohorte de validación) a una semana, presentó una sensibilidad de 80%, especificidad de 78.3%, con un valor predictivo negativo (VPN) de 99.3%, dentro de 4 semanas, sensibilidad de 66.2%, especificidad de 83.1%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 36.7% [24].

Factor de crecimiento placentario.

El decremento en el nivel del PIGF pudiera ayudar a descartar PE en mujeres < 35 semanas de gestación. Basándose en un estudio de cohorte (sin validación), que incluyó 625 mujeres embarazadas con sospecha de PE en quienes se realizaron mediciones de PIGF en plasma (287

pacientes de entre 20 y < 35 semanas de gestación, 137 entre 35-37 semanas de gestación y 201 \geq 37 semanas de gestación), tomando en cuenta el resultado primario como la finalización del embarazo dentro de los 14 días posteriores a la prueba por diagnóstico confirmado de PE (determinado por consenso entre 2-3 obstetras); se estableció el límite para el diagnóstico de PE con el nivel de PIGF < percentil 5 por edad gestacional [25]. Para la detección de PE a edades gestacionales de 20 a < 35 semanas, el nivel de PIGF < percentil 5 presentó una sensibilidad de 95%, especificidad de 55%, VPP de 43% y VPN de 98%, para edades gestacionales entre 35 y < 37 semanas de gestación, el valor de PIGF < percentil 5 presentó una sensibilidad de 70% y una especificidad de 64% para diagnóstico de PE [26].

Ácido úrico.

La evaluación del ácido úrico se ha asociado con valores predictivos positivos y negativos bajos para complicaciones de PE. Basándose en una revisión sistemática (con limitaciones por heterogeneidad clínica) de 18 estudios que evaluaron la precisión del nivel de ácido úrico sérico para predecir complicaciones maternas y fetales en 3,913 mujeres con PE (con variaciones amplias en los puntos de corte en el nivel sérico de ácido úrico), tomando en cuenta un punto de corte de > 350 $\mu\text{mol/L}$ para predecir la probabilidad de complicaciones maternas, se encontraron los siguientes cocientes de probabilidad: para eclampsia (3 estudios); CP+: 2.1 (IC 95%; 1.4-3.5), CP-: 0.38 (IC 9%; 0.18-0.81), para hipertensión severa (6 estudios); CP+: 1.7 (IC 95%; 1.3-2.2), CP-: 0.49 (IC 95%; 0.38-0.64), para cesárea (2 estudios); CP+: 2.4 (IC 95%; 1.3-4.7), CP-: 0.39 (IC 95%; 0.2-0.76) [27].

Pruebas en orina.

El estudio de orina se enfoca en medir la excreción de proteínas, pudiendo emplearse desde edades gestacionales tempranas para establecer un nivel basal (que posteriormente pueda compararse en mujeres con hipertensión crónica o enfermedad renal crónica), así como parte también de las pruebas iniciales en mujeres con sospecha de PE. La tira reactiva en orina puede ser empleada para el tamizaje si la sospecha de PE es baja [3], un resultado \geq 1+ establece una sospecha significativa de proteinuria [3]. Si la probabilidad de PE es elevada, se recomienda utilizar pruebas más definitivas; considerando tanto el cociente proteína/creatinina en orina,



como la recolección de orina de 24 h opciones adecuadas [3]. Una vez que la proteinuria significativa de PE se ha establecido, no amerita reevaluación [3].

Recolección de orina de 12 horas.

La recolección de orina de 12 h pudiera ayudar a diagnosticar proteinuria en mujeres con sospecha de PE; aparentemente con una eficacia similar a la recolección de orina de 24 h. De acuerdo a los hallazgos de una revisión sistemática de 7 estudios (cohorte prospectivos) que evaluó la capacidad de la recolección de orina de 12 h para la detección de proteinuria en mujeres con embarazos de > 20 semanas de gestación con sospecha de PE (definiendo proteinuria según es estándar de referencia como la presencia de proteínas en orina > 300 mg/24 h), estableciendo los puntos de corte para positividad de proteinuria en orina de 12 h de 100 a 165 mg. La sensibilidad de la detección de proteinuria mediante recolección de orina de 12 h fue de 92% (IC 95%; 86%-96%; análisis de todos los estudios; resultados limitados por heterogeneidad significativa), especificidad de 99% (IC 95%; 75%-100%; análisis de todos los estudios; resultados limitados por heterogeneidad significativa) y un área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC) de 97% (IC 95%; 95-98%) en el análisis de todos los estudios. El punto de corte óptimo para la recolección de orina de 24 h (basándose en la curva ROC) fue de 150 mg [28].

La proteinuria > 165 mg en recolección de orina de 12 h parece predecir proteinuria en recolección de orina de 24 h y pudiera ayudar a descartar proteinuria en mujeres con sospecha de PE. De acuerdo con un estudio (cohorte diagnóstico no validado) que incluyó 90 pacientes con > 20 semanas de gestación (media de edad de 30 años) y sospecha de PE quienes fueron evaluadas mediante recolección de orina de 12 h y 24 h, y cociente de proteína/creatinina. 28 participantes presentaron proteinuria en orina de 24 h (> 300 mg). La sensibilidad para la detección de proteinuria significativa (punto de corte > 165 mg) mediante proteínas en orina de 12 h fue de 96%, con una especificidad de 100%, VPP 100% y VPN 98%. El CPC (punto de corte de > 0.15), presentó una sensibilidad de 89%, especificidad 49%, VPP 32% y VPN 91% [29].

Cociente proteína/creatinina en orina.

El CPC aparenta tener una precisión moderada en la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de PE. Basándose en una revisión sistemática (limitada por heterogeneidad clínica), que incluyó 20 estudios diagnósticos (15 cohortes, 4 transversales y un estudio de casos y controles), relacionados a la evaluación del CPC o la proporción albumina/creatinina para la detección de proteinuria significativa o eventos adversos en el embarazo en 2,978 mujeres embarazadas con sospecha de PE. Tras definir proteinuria significativa ≥ 0.3 g/24 h, (siendo los estándares de referencia la detección de proteínas en recolección de orina de 24 h o eventos adversos en el embarazo). Se encontró (13 estudios) que los puntos de corte 0.13 a 0.5 mg/mg no superaron la sensibilidad o especificidad de $> 80\%$. El rendimiento predictivo acumulado del CPC en orina (empleando un punto de corte de 0.3 mg/mg) para la detección de proteinuria significativa en el análisis de 5 estudios encontró una sensibilidad de 81%, especificidad de 76%, CP+: 3.33, CP-: 0.25. En relación a la evaluación de la proporción albumina/creatinina, la evidencia encontrada en 5 estudios es insuficiente para respaldar un punto de corte específico para la detección de proteinuria significativa [30, 31].

El CPC pudiera ayudar a descartar proteinuria en mujeres con hipertensión, pero el punto de corte óptimo no está claro. De acuerdo a una revisión sistemática de 15 estudios diagnósticos que compararon el análisis de orina de micción única (13 evaluando el CPC y 2 evaluando la proporción albumina/creatinina), contra el análisis de recolección de orina de 24 h en mujeres con sospecha, o confirmación de hipertensión (ensayos de laboratorio sin descripción a detalle), la prevalencia de proteinuria significativa (≥ 0.3 g/24 h) fue de 21% a 83% en 11 estudios; en el análisis del CPC, se reportaron 8 puntos de corte diferentes en 9 estudios (con rangos desde 0.15 mg/mg a 0.5 mg/mg), en base a los valores acumulados del CPC (0.26 mg/mg; 9 estudios con 1,003 pacientes), se demostró una sensibilidad de 83.6%, especificidad 76.3%, CP+: 3.53, CP-: 0.21 [32].

Además, el CPC correlaciona de forma significativa con la proteinuria de 24 h en mujeres embarazadas hospitalizadas con enfermedades hipertensivas del embarazo. De acuerdo a un estudio de cohorte (con inyección y validación de cohortes) de 927 pacientes hospitalizadas con embarazos > 20 semanas de gestación con EHE, en donde se midió el CPC en muestras

aleatorias de orina y en muestras de orina de recolección de 24 h; la excreción de proteínas > 300 mg/24 h se presentó en 282 (30.4%) pacientes. El CPC y la excreción de proteínas en orina de 24 h correlacionó de manera significativa ($p < 0.001$); con una sensibilidad de 98.2% y especificidad de 98.8% para el $CPC \geq 0.3$ como indicador de excreción de ≥ 300 mg/24 h de proteínas (resultados similares en la cohorte de validación con 161 pacientes embarazadas) [33].

En relación con el grado de proteinuria, este pudiera no asociarse con la presencia de complicaciones maternas y fetales en PE. De acuerdo con evidencia de una revisión sistemática (16 estudios) que evaluó la precisión de la proteinuria en la predicción de complicaciones maternas y fetales en 6,749 mujeres con PE; la proteinuria resultó ser un pobre predictor de complicaciones maternas de eclampsia, DPPNI y síndrome de HELLP (10 estudios) [34].

Generalidades del tratamiento.

Las indicaciones de hospitalización en pacientes con EHE incluyen las siguientes: PA sistólica ≥ 170 mm Hg ó PA diastólica ≥ 110 mm Hg [6], hipertensión severa o PE severa [3]; en mujeres con historia de PE: desarrollo de hipertensión gestacional severa, RCIU y PE recurrente. En cuanto a las indicaciones para la finalización del embarazo se incluyen el compromiso materno o fetal y edad gestacional ≥ 34 semanas, PE y feto maduro (edad gestacional ≥ 37 semanas), PE severa o síndrome de HELLP sin importar edad gestacional [3], PE con condiciones adversas (como alteraciones visuales o hemostáticas) [6].

En mujeres con hipertensión gestacional no severa o PE sin características de severidad a ≥ 37 semanas de gestación se recomienda finalizar el embarazo [4]. Debiéndose considerar la vía de resolución vaginal, a menos que se requiera realizar una operación cesárea bajo indicaciones obstétricas usuales [3]. La inducción del trabajo de parto a edad gestacional de término pudiera reducir la presentación de hipertensión severa, pero no otras complicaciones maternas en mujeres con hipertensión gestacional o PE sin características de severidad [4].

En relación a las indicaciones para el manejo expectante, pueden considerarse las siguientes: PE sobreagregada sin características de severidad (acompañada de condiciones estables maternas y fetales) hasta las 37 semanas de gestación [4] y, PE no severa a edad gestacional de 24-33



semanas y 6 días (en centros de atención perinatal con la capacidad de atención para neonatos muy prematuros), a > 34 semanas de edad gestacional, no se recomienda establecer un manejo expectante [3].

ACOG emite las siguientes recomendaciones en relación a las indicaciones para el establecimiento de la terapia antihipertensiva: hipertensión crónica persistente con PA sistólica ≥ 160 mm Hg, o PA diastólica ≥ 105 mm, PE con hipertensión severa (PA sistólica sostenida ≥ 160 mm Hg o PA diastólica ≥ 110 mm Hg) [4].

La Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos recomienda los siguientes objetivos en relación a la PA: 130-155/80-105 mm Hg sin comorbilidades; 130-139/80-89 mm Hg en presencia de comorbilidades y, PA sistólica < 160 mm Hg y PA diastólica < 110 mm Hg en presencia de hipertensión severa [3].

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC), recomienda el inicio de la terapia antihipertensiva en las siguientes indicaciones: PA sistólica ≥ 150 mm Hg o PA diastólica ≥ 95 mm Hg en todas las mujeres; PA sistólica > 140 mm Hg o PA diastólica > 90 mm Hg en caso de acompañarse de hipertensión gestacional o hipertensión preexistente sobreagregada con hipertensión gestacional y, síntomas o daño orgánico subclínico [6].

El tratamiento adicional en mujeres con PE o eclampsia, incluye el uso de sulfato de magnesio para prevención eclampsia (en mujeres con PE severa); ya que reduce el riesgo de eclampsia y, además, parece ser superior a fenitoína y nimodipino. En mujeres con eclampsia, el sulfato de magnesio se considera la primera línea de tratamiento; en comparación con diazepam o fenitoína, ha demostrado reducir la recurrencia de crisis convulsivas. Se recomienda establecer un seguimiento tras la finalización del embarazo para evaluar y manejar la hipertensión, así como las condiciones que pudieran asociarse [4].

Complicaciones.

Eclampsia.

La presentación de eclampsia puede ser amenazadora para la vida, pudiendo seguir de una PE severa o en pacientes sin PA elevada o mínimamente elevada. Con frecuencia, se precede por signos premonitorios como cefalea, alteraciones visuales, dolor epigástrico o en el cuadrante abdominal superior derecho, alteraciones en el estado mental, e hiperreflexia. La mayoría de las

convulsiones se presentan antes, durante, o ≤ 48 h posteriores al parto, usualmente son generalizadas, con una duración de entre 60-90 segundos. Los estudios de neuroimagen pueden mostrar isquemia con edema cerebral [4, 5]. La tasa de eclampsia en Canadá desde 1991 a 2001 es de 0.38 por cada 1,000 nacimientos, con 973 casos y 4 muertes [35]. En los Países Bajos de 2004 a 2006 la incidencia de eclampsia se estimó en 6.2 por cada 10,000 nacimientos, con casos de fatalidad estimados de 1 en 74 (basándose en el estudio de una cohorte de 371,021 pacientes) [36].

Otras complicaciones maternas.

Otras complicaciones maternas posibles incluyen enfermedad cardiovascular (falla cardíaca, isquemia miocárdica y miocardiopatía), eventos vasculares cerebrales, edema pulmonar, ceguera cortical o desprendimiento de retina, síndrome de dificultad respiratoria aguda, DPPNI, complicaciones renales (proteinuria, endoteliosis glomerular y necrosis tubular aguda), hepáticas (hemorragia subcapsular, ruptura capsular) sangrado intraabdominal y anomalías en la coagulación (hemólisis microangiopática, trombocitopenia y CID) [3, 5].

Complicaciones fetales.

Las posibles complicaciones fetales incluyen RCIU (reportada hasta en 30% de los embarazos con PE), DPPNI, oligohidramnios, onda A reversa (evaluada mediante velocimetría Doppler) en el ducto venoso, pérdida gestacional y muerte fetal [3, 5].

Resultados maternos y pronóstico general.

Las enfermedades hipertensivas del embarazo asocian un riesgo incrementado de hipertensión posterior al embarazo [37]. Mismo que aumenta con el incremento en el índice de masa corporal en mujeres con historia de enfermedades hipertensivas del embarazo [38]. Así mismo, la hipertensión crónica no tratada asocia un riesgo incrementado de PE [39], con una asociación de riesgo incrementado de morbilidad materna severa tanto en casos de PE de inicio temprano como tardío [40].



Mortalidad materna.

El EVC y el edema agudo de pulmón son las causas más comunes de muerte materna en PE [3]. De acuerdo a un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 932,788 mujeres; 57,384 con enfermedades hipertensivas del embarazo (pareadas con 114,768 con PA normal), se encontró que aquellas con ≥ 2 embarazos con EHE asociadas tuvieron un incremento de mortalidad debido a: todas las causas (HR ajustado 2.04, IC 95; 1.76-2.36), EVC (HR ajustado 5.1, IC 95%; 2.62-9.92), diabetes (HR ajustado 4.33, IC 95%; 2.21-8.47) e isquemia miocárdica (HR ajustado 3.3, IC 95%; 2.02-5.4); estos resultados fueron además consistentes en mujeres con 1 embarazo complicado con EHE y para la presentación de muerte antes de los 50 años de edad [41].

Resultados en el recién nacido.

Actualmente la mortalidad perinatal aparenta estar disminuyendo en las mujeres con PE. De acuerdo con un estudio de cohorte en Noruega, de 33,835 mujeres cursando su primer embarazo, único, tras 24 semanas de gestación y diagnóstico de PE, se encontró una tasa de muerte perinatal de 5.64% para los años 1967 a 1978, 9.76% de 1979 a 1990 y 0.86% de 1991 a 2003. Una tasa de muerte fetal de 4.41% de 1967 a 1978, 1.19% de 1979 a 1990 y 0.58% de 1991 a 2003 [42].

La presentación de PE severa antes de las 24 semanas de gestación es asociada con una supervivencia muy baja. Basándose en un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 46 mujeres (con 51 recién nacidos) con diagnóstico de PE severa a < 27 semanas de gestación y en quienes se administraron corticoesteroides más allá de las 23 semanas de gestación, la supervivencia fue de 57% (29 de 51); con supervivencia por edad gestacional: 0% de 7 a < 23 semanas de gestación, 20% (2 de 10) entre 23 y 23 semanas 6 días de gestación, 71% (5 de 7) entre 24 y 24 semanas 6 días de gestación, 76% (13 de 17) entre 25 y 26 semanas 6 días de gestación y 90% (9 de 10) entre 26 y 26 semanas 6 días de gestación. La tasa de morbilidad materna compuesta general fue de 46% (síndrome de HELLP, edema pulmonar, eclampsia e insuficiencia renal) [43].



Prevención.

ACOG actualmente recomienda el inicio de aspirina (60-80 mg/día) en el final del primer trimestre en mujeres con historia de PE de inicio temprano y parto pretérmino (< 34 semanas de gestación), y en mujeres con historia de PE > 1 embarazo. No se recomienda el uso de vitamina C o E para la prevención de PE, tampoco se recomienda la restricción de sal en la dieta durante el embarazo, el reposo en cama o la restricción de la actividad física [4].

SOGC emite las siguientes recomendaciones para prevención de PE y sus complicaciones: consejería preconcepcional en mujeres con hipertensión preexistente. En aquellas con elevado riesgo de PE (de tener una dieta con ingesta baja de calcio), se recomienda administrar ≥ 1 g/día de calcio vía oral, dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-162 mg/día), iniciando tras el diagnóstico de embarazo o más allá de las 16 semanas de gestación. Sugiriendo considerar el uso de dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular en mujeres con complicaciones placentaria previas (incluyendo PE). Las intervenciones no recomendadas para la prevención de PE son la administración de vitamina C y E, terapia antihipertensiva (específicamente para prevención de PE) y mantenimiento de peso en mujeres con obesidad durante el embarazo. Las intervenciones preventivas con evidencia insuficiente para su fuerte recomendación son la actividad física, la suplementación de selenio, zinc, piridoxina, hierro (con y sin ácido fólico) y multivitaminas [3].



MARCO TEÓRICO

Aunque el mecanismo exacto en la patogénesis de PE no ha sido completamente entendido, el estrés oxidativo y el estado de inflamación generalizada son características de este síndrome materno [44]. Múltiples evidencias apoyan la hipótesis en la cual la inflamación sistémica [45-48] y el estrés oxidativo [49-51] se encuentran involucrados en la patogénesis de PE. Factores presentes en la circulación materna pudieran inducir estrés oxidativo y/o provocar una respuesta inflamatoria en el endotelio de la madre, resultando en una expresión alterada de múltiples genes involucrados en la regulación del tono vascular [52]. El hecho de que la PE resulte de una respuesta sistémica inflamatoria materna exagerada [48] es consistente con múltiples observaciones clínicas y asociaciones en PE.

Los factores que sugieren una respuesta inflamatoria elevada en PE son la activación de los leucocitos circulantes, productos incrementados secundarios a la activación de neutrófilos y una activación del complemento [53-55]. La consecuente exposición de las células endoteliales a citosinas proinflamatorias induce la activación de la cascada de la coagulación, agregación plaquetaria, vasoespasmo y activación del endotelio [56, 57]. Además, se ha encontrado una asociación con la liberación incrementada de citosinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) [58, 59].

Ouyang y Cols. [60] han encontrado concentraciones plasmáticas elevadas de proteína C reactiva ultra sensible (PCR-us), IL-6, TNF- α e isoprostano 8 de manera significativa en mujeres con PE en comparación con mujeres con PA normal en el embarazo. Estos marcadores (excepto isoprostano 8) fueron encontrados marcadamente elevados en pacientes con PE severa en comparación con PE sin características de severidad; concluyendo que el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria se relacionan estrechamente a PE y, ambas podrían participar en la patogénesis de PE.

También se ha postulado que en gestaciones afectadas por PE se presenta un mecanismo de daño hepático producido por especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas especies se vierten a



la circulación materna desencadenando un daño directo a los leucocitos y el endotelio, con la hipótesis de causalidad de principal fuente de ácido desoxirribonucleico libre (cfDNA) a la circulación materna, atribuida a las células blancas. El daño leucocitario llevaría a una liberación de marcadores de inflamación a la circulación materna. Así, esta inflamación probablemente sea la consecuencia del estrés oxidativo en PE [61].

De Sousa Rocha y Cols. [62] realizaron una investigación de casos y controles (incluyendo 36 mujeres; 18 con diagnóstico de PE/18 controles) donde estudiaron la asociación entre los niveles séricos de magnesio, el estado de estrés oxidativo (mediante isoprostano 8, actividad de catalasa y glutatión peroxidasa) y la inflamación (mediante los marcadores IL-6, TNF- α). Encontraron concentraciones incrementadas y correlaciones positivas significativas entre el nivel de magnesio plasmático y la actividad de catalasa y glutatión peroxidasa, así como con las concentraciones de IL-6 y TNF- α en el grupo de PE. Atribuyendo como posible causa del incremento de magnesio plasmático, al resultado del paso de plasma al espacio extravascular y su hemoconcentración, presentes en PE dado el incremento en las resistencias vasculares periféricas y vasoconstricción.

Recientemente, se ha vuelto evidente que en todas las gestaciones existe una respuesta inflamatoria sistémica [53, 59]. El papel de la respuesta inflamatoria intravascular materna excesiva, como causa de disfunción endotelial en mujeres embarazadas que posteriormente desarrollan PE, continua en investigación [63].

Múltiples indicadores humorales de inflamación y moléculas de adhesión han sido estudiados para resolver las controversias en este proceso [53, 58, 64, 65]. Uno de ellos es la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda y el marcador más sensible de actividad inflamatoria en el cuerpo [66]. La PCR se encuentra elevada en mujeres con PE [67], y ha sido reportada como un predictor independiente para PE en el primer trimestre [68]. El TNF- α es una citosina pleiotrópica que estimula la liberación de otras citosinas y es activado mayoritariamente por monocitos y macrófagos [69]. Se ha sugerido que el TNF- α interactúa en formas complejas con el compartimiento del sistema inmune y de las células vasculares endoteliales, induciendo a los



neutrófilos para activar la producción de IL-6 y PCR [70]. La IL-6 es una citosina multifuncional que se produce por las células vasculares endoteliales, la placenta y los leucocitos [71].

En relación a PCR como marcador de inflamación endotelial, estudios transversales han encontrado niveles elevados al final del primer trimestre en mujeres que posteriormente desarrollan PE [68, 72]. En contraste, dos estudios recientes (realizados en el segundo trimestre del embarazo) no encontraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de PCR-us entre mujeres con embarazo normo-evolutivo y, mujeres que posteriormente desarrollaron PE [64, 65].

Guven y Cols. [63] evaluaron los niveles de PCR-us, IL-6, TNF- α , homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 en mujeres normotensas sin comorbilidades en el embarazo ($n = 62$), en mujeres con PE ($n = 61$) y PE severa ($n = 60$), encontrando un incremento significativo en las concentraciones de PCR-us ($p=0.012$), TNF- α ($p=0.046$) e IL-6 ($p=0.015$) en las pacientes con PE.

La procalcitonina (PCT) es un polipéptido de 116 aminoácidos precursor de calcitonina (una hormona reguladora de calcio), comúnmente es utilizado como un marcador de infección bacteriana y sepsis [73-75]. Aunque no se ha explicado claramente un rol biológico de la PCT, se ha sugerido que juega un papel importante en la patogénesis de sepsis. En pacientes obstétricas, existen pocos datos publicados hasta ahora [76, 77].

Múltiples meta-análisis han concluido que, en pacientes críticamente enfermos, la PCT es probablemente superior a PCR para diagnosticar infecciones bacterianas [78-81]. Encontrado una asociación positiva y significativa entre los niveles de PCT y la admisión a unidades de cuidados intensivos, duración de uso de antibióticos intravenosos, duración total del tratamiento con antibióticos y estancia hospitalaria, en comparación contra PCR (que se correlacionó únicamente con las dos últimas variables) [82].



En cuanto a PCT y su relación a PE, Kucukgoz y Cols. [83] encontraron niveles incrementados de PCT, PCR y dímero D con diferencias significativas en pacientes con PE severa ($n = 33$) y no severa ($n = 31$) al compararlos con pacientes sanas ($n = 33$; $p=0.001$).

Actualmente la evidencia es limitada en cuanto a la correlación del nivel de la inflamación, con la gravedad de la enfermedad y su efecto sobre el recién nacido [84]. Pocos estudios han investigado los marcadores de inflamación en la circulación fetal. Catarino y Cols. [85] realizaron una investigación en la que se realizaron mediciones de los niveles plasmáticos del antígeno activador tisular del plasminógeno (t-PA), antígeno inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) en sangre materna de mujeres con PE ($n = 44$) y en mujeres embarazadas sin complicaciones ($n = 42$), antes de la finalización del embarazo, incluyendo también su evaluación en sangre de cordón umbilical en ambos grupos de estudio. En mujeres con PE, además de encontrar niveles plasmáticos significativamente mayores de t-PA y PAI-1, la comparación en sangre de cordón umbilical mostró niveles significativamente mayores de t-PA en mujeres con PE contra embarazos sin complicaciones. Concluyendo en la presencia de similitudes entre las alteraciones hemostáticas maternas y la circulación en el cordón umbilical. En otra investigación, Catarino y cols. [86] evaluaron los niveles de los marcadores de inflamación PCR, IL-6 y TNF- α en la circulación materna y en sangre de cordón umbilical, encontrando concentraciones significativamente mayores en mujeres con PE al compararse con mujeres con PA normal. En los recién nacidos, la concentración de PCR también se observó significativamente incrementada en PE. Sugiriendo que, el embarazo complicado con PE asocia una respuesta inflamatoria materna incrementada, misma que se refleja en la circulación fetal.

Teniendo estos antecedentes, surge la necesidad de estudiar mediante los marcadores PCT, IL-6 y PCR-us (pruebas bioquímicas que previamente han demostrado su capacidad para evaluar procesos inflamatorios agudos [83, 87, 88]), el estado de inflamación endotelial involucrado en pacientes con PE y sus recién nacidos al momento de la finalización del embarazo, así como comparar los resultados con pacientes embarazadas sanas y sus recién nacidos en el mismo momento de la gestación. Existe una necesidad urgente de estudiar marcadores bioquímicos novedosos que puedan identificar a las mujeres que están en riesgo de desarrollar PE, apoyar el



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en
Ginecología y Obstetricia

diagnóstico en casos de controversia, así como identificar a aquellas mujeres y sus recién nacidos que pudieran tener un resultado perinatal desfavorable [89].



JUSTIFICACIÓN

La vía exacta del mecanismo de daño involucrada en el embarazo con PE, actualmente permanece desconocida. Para mayor complejidad, existen variantes en relación a presentación de datos de severidad y, a su edad gestacional de aparición, tanto temprana como tardía. Conocemos hasta ahora, una falla de éxito del aporte sanguíneo placentario con un consecuente estrés oxidativo que origina una liberación subsecuente de detritus placentarios, desencadenándose una vía de respuesta inflamatoria sistémica que incluye el endotelio. La presentación de PE es posible en estado de desarrollo placentario normal en quienes existe una susceptibilidad a la inflamación sistémica. Los factores propuestos causantes de disfunción endotelial en PE incluyen una pobre remodelación vascular placentaria e isquemia, que llevan a estrés oxidativo, un estado de inflamación excesiva, desbalance de factores angiogénicos y pérdida de los reguladores protectores endógenos. El embarazo normal asocia cambios inflamatorios y homeostáticos, existiendo evidencia de una activación del sistema inmune. Es entonces donde se justifican los fines de adquisición de conocimiento planteados a través de nuestra investigación. Una investigación con un método novedoso en nuestro hospital para la evaluación de la respuesta inflamatoria desencadenada en el escenario de PE (tanto en la madre como en el recién nacido), mediante biomarcadores de inflamación que han probado previamente su elevado rendimiento en otros escenarios clínicos. Estos biomarcadores han sido poco evaluados en el embarazo y poco estudiados en PE. La ejecución de este proyecto tiene la intención de generar conocimientos que pudieran establecer una forma de medir y correlacionar el grado de afectación endotelial y la expresión de la enfermedad, y en un futuro, contribuir a normar las conductas de cálculo de riesgo de PE, con la posibilidad de iniciar maniobras de intervención oportunas y pautas de manejo que logren disminuir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad en nuestro medio, un medio en vías de desarrollo, donde estas herramientas podrían ser accesibles para la mayoría de las pacientes involucradas. Además, generar conocimiento que nos permita comprender con mayor detalle la fisiopatología involucrada en PE, que hasta el momento continúa en estudio.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en
Ginecología y Obstetricia

HIPÓTESIS

Las concentraciones de los marcadores de inflamación PCT, PCR-us e IL-6, se encuentran elevadas en mujeres y recién nacidos con preeclampsia al compararse con las concentraciones de mujeres y recién nacidos con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización de embarazo.



OBJETIVOS

Objetivo principal.

Determinar la concentración de los marcadores de inflamación PCT, PCR-us e IL-6, en mujeres y recién nacidos con preeclampsia y en mujeres y recién nacidos con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización de embarazo.

Objetivos secundarios.

Determinar la concentración de PCT, PCR-us e IL-6 en suero de mujeres y recién nacidos con preeclampsia al momento de la finalización del embarazo.

Determinar la concentración de PCT, PCR-us e IL-6 en suero de mujeres y recién nacidos con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización del embarazo.

Comparar las concentraciones de los marcadores de inflamación PCT, PCR-us e IL-6 de mujeres y recién nacidos con preeclampsia y, de mujeres y recién nacidos con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización del embarazo.

Determinar la correlación entre las concentraciones de PCT, PCR-us e IL-6 y PCR y el grado de severidad de preeclampsia en base a la presión arterial media.



SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Estudio observacional, analítico transversal.

Lugar de realización.

Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto” y Laboratorio Clínico del Hospital General 450 de Durango.

Universo de estudio.

Mujeres y recién nacidos con preeclampsia y, mujeres y recién nacidos con embarazo normo-evolutivo atendidos en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, de agosto de 2017 a octubre de 2018.

Criterios de selección.

Inclusión: Mujeres con preeclampsia atendidas en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado. Mujeres con embarazo normo-evolutivo que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

Exclusión: Pacientes con diagnóstico de hipertensión crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal, anomalías fetales cromosómicas o estructurales, polhidramnios y embarazo múltiple, mujeres con algún signo de infección aguda, así como aquellas que previamente a la finalización de embarazo (8-12 h), hayan sido expuestas a la administración de corticoesteroides.

Eliminación: Muestras contaminadas o hemolizadas.

Criterios de pareamiento: Los casos y los controles se obtuvieron del mismo centro hospitalario dentro del periodo de tiempo descrito previamente.



Tipo de muestro.

El muestreo se realizó de forma aleatoria hasta completar el número estadístico requerido de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

Cálculo del tamaño de la muestra.

Un cálculo de muestra *a priori* determinó que se necesitaría un mínimo de 31 pacientes por grupo para detectar un aumento significativo de PCT usando una prueba de *t* de Student, con 80% de poder estadístico, un nivel alfa de dos colas de 0.05, una desviación estándar de 0.4 y una diferencia entre los grupos de 0.29 ng/mL [83].

Análisis y procesamiento de las muestras.

Procedimiento.

Las mujeres con PE, así como las mujeres con embarazo normo-evolutivo fueron invitadas a participar en este estudio en el servicio de tococirugía del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, se les explicó el objetivo del estudio y en qué consistía su participación, posteriormente se obtuvo su consentimiento por escrito, su información demográfica, clínica y obstétrica. En seguida, previo a la resolución de su embarazo, a las participantes se les tomó una muestra de sangre venosa en un tubo vacutainer® amarillo para obtener suero y un tubo lila para obtener plasma. A los recién nacidos, al momento de su nacimiento se les recolectó un fragmento de 10 centímetros (cm) de cordón umbilical previamente pinzado y se colectó la sangre contenida en un microtubo vacutainer amarillo y un tubo vacutainer lila. Las muestras del tubo amarillo fueron trasladadas inmediatamente al laboratorio y centrifugadas a temperatura ambiente a 3,500 rpm durante 8 min. El suero obtenido fue separado del tubo, depositado en crioviales y almacenado a -80 °C hasta el momento del análisis.

La cuantificación de la PCR-us (Cat. No. LKRCP1-41116010) y la IL-6 (Cat. No. LK6P1-41116010) fueron realizadas por duplicado, mediante quimioluminiscencia en un equipo Immulite-1000® de SIEMENS previamente calibrado y validado con muestras control conocidas, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Las concentraciones finales de cada muestra fueron obtenidas calculando la media entre ambas mediciones. La cuantificación de la



PCT (Cat. No. 05056888-200) fue realizada mediante electroquimioluminiscencia en un equipo COBAS e411[®] de ROCHE previamente calibrado y validado con muestras control conocidas, de acuerdo a las instrucciones del fabricante.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectaron los datos demográficos, clínicos, obstétricos y de laboratorio de las mujeres y recién nacidos con PE ($n = 76$) y con embarazo normo-evolutivo ($n = 80$) atendidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. En primer lugar, se determinó la distribución paramétrica de las variables y posteriormente se realizó un análisis para comparar la diferencias entre las medias de la concentración de los marcadores de inflamación PCT, PCR-us e IL-6 mediante una prueba de razón ajustada de medias geométricas. Enseguida, se utilizó regresión lineal multivariable con transformación logarítmica de las variables dependientes para la comparación de los resultados primarios entre ambos grupos. El valor de p fue ajustado mediante el método de Bonferroni para pruebas múltiples. Se ajustaron los resultados tomando en consideración variables confusoras maternas (edad materna, IMC) y del recién nacido (edad gestacional, vía de nacimiento, peso al nacimiento). Además, se realizó una correlación de Spearman entre los biomarcadores y los parámetros clínicos.



ÉTICA

Aspectos éticos.

Este proyecto fue registrado bajo el número 68-17 ante el Comité de Ética e Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de la ciudad de San Luis Potosí. Sometido y aprobado ante el mismo para asegurar su cumplimiento con lo dispuesto en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su capítulo IV artículo 40, y con base en esta misma normativa, es considerado un estudio de bajo riesgo. Utilizando la Norma Oficial Mexicana (NOM) 087 para la disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) después de la obtención de las muestras para el estudio y, en los lineamientos de la declaración de Helsinki para asegurar los derechos universales de los pacientes.

A todas las mujeres participantes les fue informado el objetivo del estudio, así como las características del mismo, informándoles que se haría una revisión de su expediente para recabar datos clínicos que permitirían conocer su historial médico y clasificar su enfermedad.

El consentimiento de las mujeres que desearon participar en el estudio se obtuvo por escrito proporcionándoles una copia del mismo. Así mismo, se les aplicó un cuestionario donde se tomaron datos generales sobre su estado de salud actual, edad gestacional, criterios de laboratorio y hallazgos clínicos con los cuales se realizó el diagnóstico.

RESULTADOS

Características de los participantes.

Las características clínicas de las mujeres embarazadas con PE y con embarazo normo-evolutivo, así como de sus recién nacidos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los participantes.

	<i>PE</i> n=76	<i>Grupo control</i> n=80	<i>Valor de p</i>
Edad, años (media (DE))	25.64 (7.14)	24.14 (5.88)	0.15
IMC (kg/m ²) (media (DE))	29.68 (5.58)	25.29 (4.01)	<0.001
Edad gestacional, semanas (media (DE))	36.96 (3.04)	39.1 (1.55)	<0.001
Peso del recién nacido, gr (media (DE))	2716.05 (770.27)	3129.36 (444.42)	<0.001
Parto vaginal ¹ (n, %)	24 (31.6)	70 (87.5)	<0.001
Presión arterial media, mm Hg (media (DE))	115.57 (9.76)	87.49 (5.44)	<0.001
Paridad (si) (n, %)	45 (59.2)	42 (52.2)	0.40

PE = Preeclampsia; DE = Desviación estándar; IMC = Índice de Masa Corporal; kg = Kilogramo; m² = Metro cuadrado; gr = Gramo; mm Hg = Milímetros de Mercurio.
 1 = Comparados con cesárea.

Al compararse las características clínicas de los casos con PE vs. los casos normales, el IMC y la PAM fueron significativamente superiores en los casos con PE. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en relación a edad materna y antecedente de paridad entre ambos grupos. El grupo control presentó diferencias significativamente mayores en relación a la edad gestacional, peso al nacimiento y frecuencia de parto vaginal.

Los parámetros bioquímicos y hematológicos de las pacientes con PE y el grupo control se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos y hematológicos de las pacientes con PE y el grupo control.

	<i>PE</i> ¹ n = 76	<i>Grupo control</i> n = 80
Ácido úrico, mg/dL (mediana (RIQ))	5.8 [4.7, 6.6]	3.0 [2.5, 3.5]
Albumina, g/dL (media (DE))	3.1 (0.40)	4.11 (0.63)
DHL, U/L (mediana (RIQ))	235.5 [183, 319]	234 [150, 296]
AST, U/L (mediana (RIQ))	21.5 [17.4, 29.8]	19 [13, 28]
ALT, U/L (mediana (RIQ))	17.5 [12.2, 28.6]	23.5 [17.5, 29]
Glucosa, mg/dL (mediana (RIQ))	77.6 [68.2, 90.2]	71 [63, 82]
Leucocitos, 10 ³ /mm ³ , (mediana (RIQ))	8.8 [7.8, 10.2]	10.0 [8.4, 12.3]
Plaquetas, 10 ⁵ /mm ³ , (media (DE))	2.05 (0.61)	2.23 (0.56)
Hemoglobina, g/dL (media (DE))	13.44 (1.5)	13.23 (1.7)

RIQ = Rango intercuartílico; DE = Desviación estándar; DHL = Deshidrogenasa láctica; AST = Aspartato aminotransferasa; ALT = Alanino aminotransferasa.

1 = Preeclampsia (n = 31); preeclampsia severa (n = 45).

Resultados de los marcadores de inflamación maternos.

Se encontraron valores significativamente superiores de PCT (Figura 1a), PCR-us (Figura 1b) e IL-6 (Figura 1c) en el grupo de PE al compararse con los valores de las mujeres sin complicaciones en el embarazo (Tabla 3).

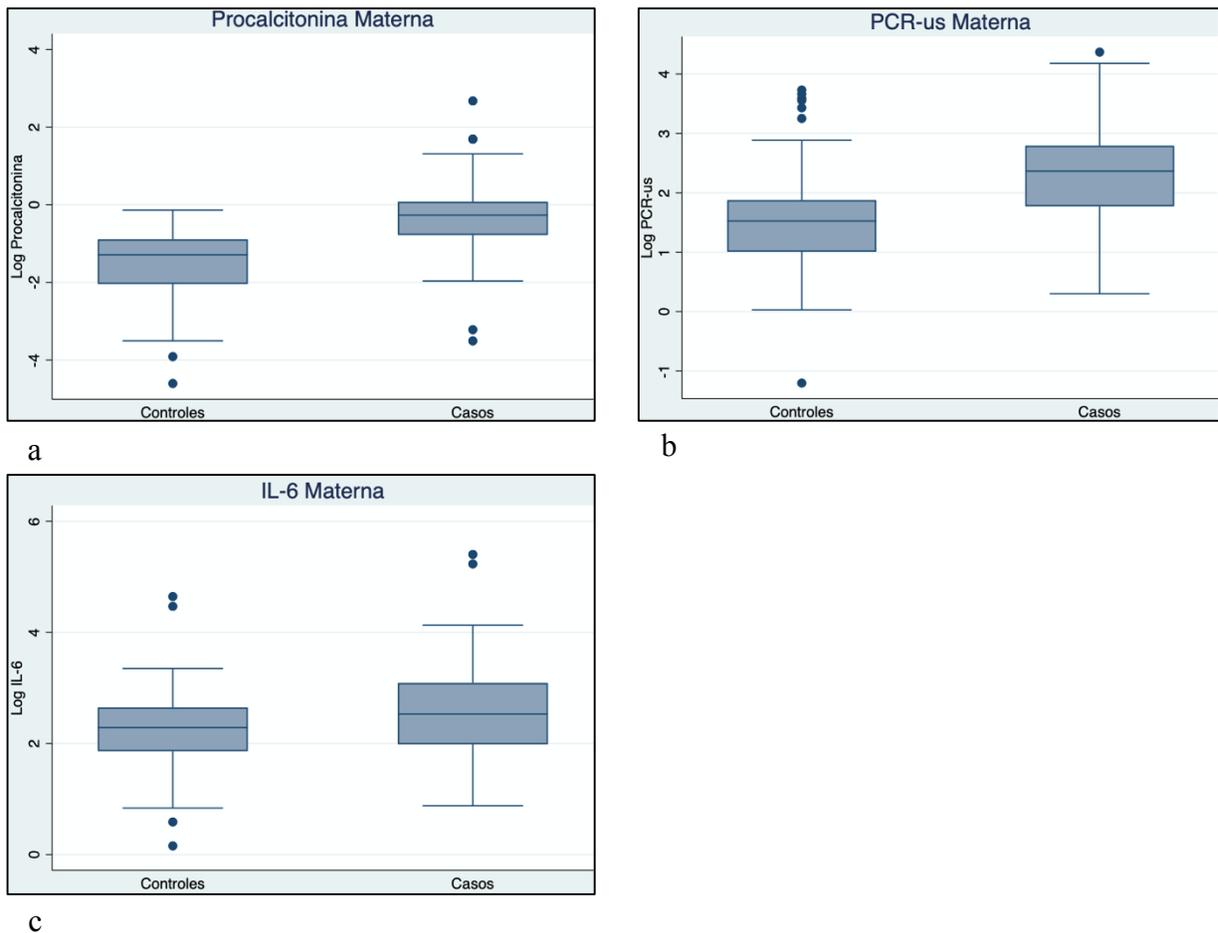


Figura 1. Comparación de las concentraciones de PCT (a) ($p<0.001$), PCR-us (b) ($p<0.001$) e IL-6 (c) ($p=0.015$) de madres con PE vs. mujeres con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización del embarazo.

Tabla 3. Marcadores de inflamación en sangre materna y en recién nacidos de mujeres con PE y en mujeres con embarazo normo-evolutivo.

Biomarcador	PE¹ n=76	Grupo control n=80	RaMG (IC 95%)	Valor de p	Valor de p corregido²
<u>Materno</u>					
Procalcitonina ng/mL (mediana (RIQ))	0.8 [0.5, 1.1]	0.3 [0.1, 0.4]	3.32 (2.33, 4.74)	<0.001	<0.001
PCR-us, mg/mL (mediana (RIQ))	10.6 [5.9, 16.3]	4.6 [2.7, 6.5]	2.04 (1.48, 2.80)	<0.001	<0.001
Interleucina 6, pg/mL (mediana (RIQ))	12.6 [7.3, 22]	9.8 [6.4, 14.1]	1.50 (1.14, 2.00)	0.005	0.015
<u>Recién nacido</u>					
Procalcitonina ng/mL (mediana (RIQ))	0.315 [0.19,0.465]	0.125 [0.04, 0.195]	2.54 (1.46, 4.42)	0.001	0.003
PCR-us, mg/mL (mediana (RIQ))	0.3 [0.3, 0.3]	0.3 [0.3, 0.3]	1.45 (1.12, 1.87)	0.004	0.012
Interleucina 6, pg/mL (mediana (RIQ))	4.35 [3.15, 9.45]	4.91 [3.66, 7.28]	1.45 (1.07, 1.97)	0.017	0.051

PE = Preeclampsia; RIQ = Rango intercuartílico; PCR-us = Proteína C reactiva ultra sensible;
RaMG = Razón ajustada de medias geométricas.

1 = Preeclampsia (n = 31); preeclampsia severa (n = 45).

2 = Corrección para pruebas múltiples utilizando el método de Bonferroni.

Resultados de los marcadores de inflamación en los recién nacidos.

En el grupo de PE los valores de PCT (Figura 2a) y PCR-us (Figura 2b) fueron significativamente mayores, sin embargo, se encontraron valores similares en las concentraciones de IL-6 (Figura 2c).

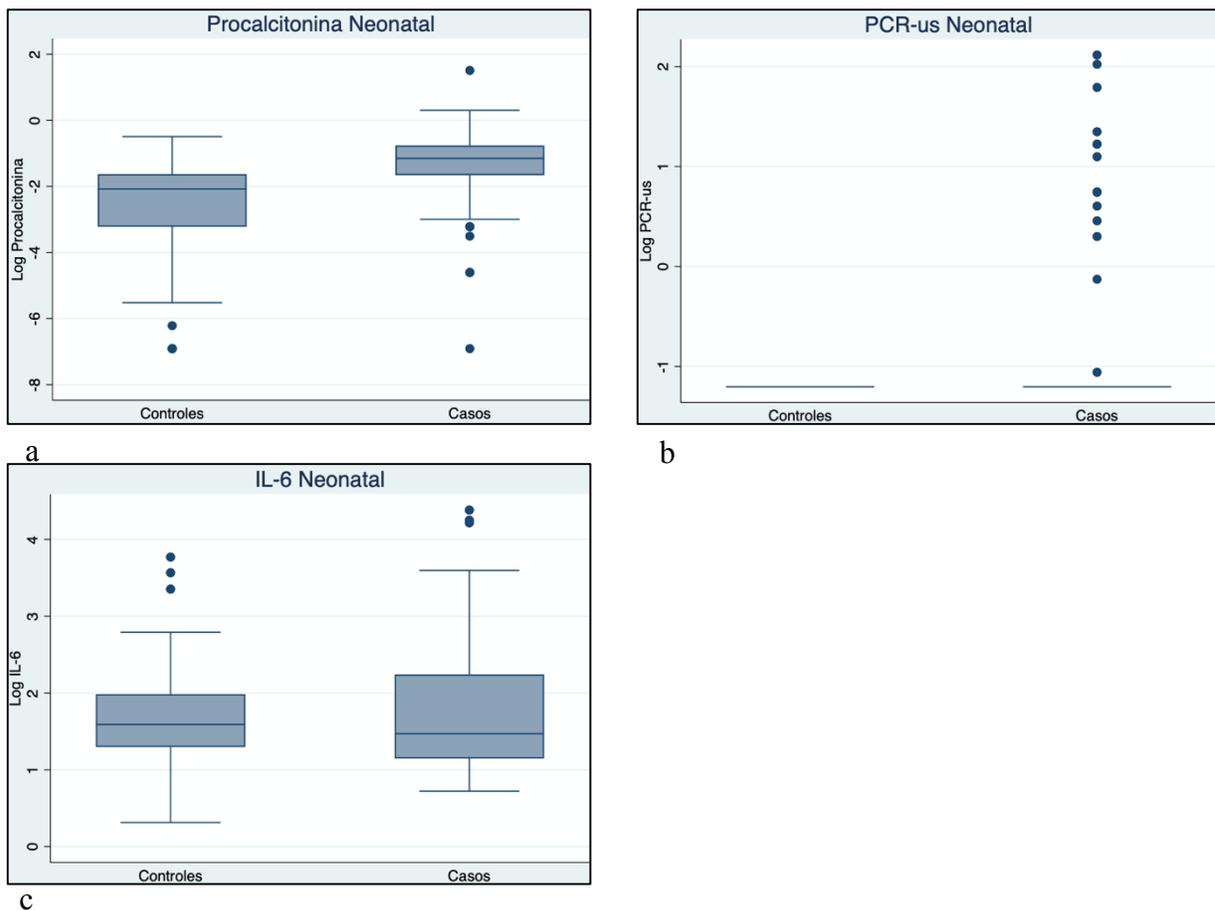


Figura 2. Comparación de las concentraciones de PCT (a) ($p=0.003$), PCR-us (b) ($p=0.012$) e IL-6 (c) ($p=0.051$) en sangre de cordón umbilical en recién nacidos de mujeres con PE, vs. recién nacidos de mujeres con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización del embarazo.



Análisis de subgrupos.

Al compararse las concentraciones maternas de PCT, PCR-us e IL-6 en madres con PE sin características de severidad contra el grupo control, observamos diferencias significativamente mayores en el primer grupo en los niveles de PCT ($p<0.001$) y PCR-us ($p<0.001$), no se observaron diferencias en los niveles de las concentraciones IL-6 ($p=0.132$) (Tabla 4). La comparación de los biomarcadores en los recién nacidos fue consistente con los hallazgos en las madres (PCT, $p=0.009$; PCR-us $p=0.003$; IL-6 $p=0.210$).

En cuanto a la comparación de las concentraciones maternas de los biomarcadores del grupo con PE severa vs. el grupo control, observamos niveles significativamente superiores de PCT ($p<0.001$), PCR-us ($p<0.001$) e IL-6 ($p=0.033$). Las concentraciones de PCT, PCR-us e IL-6 en los recién nacidos en estos grupos no mostraron diferencias significativas ($p=0.054$; $p=0.485$ y $p=0.321$ respectivamente) (Tabla 5).

Análisis de correlación.

En el análisis de correlación entre los biomarcadores PCT y PCR-us de las madres y de los recién nacidos con la PAM, ambos presentaron una correlación positiva y significativa (PCT 0.57; $p<0.001$, 0.39; $p<0.001$ [madres], PCR-us 0.39; $p<0.001$, 0.28; $p<0.001$ [recién nacidos]). En cuanto a la correlación entre los valores de IL-6 maternos con la PAM, observamos una correlación débilmente positiva y no significativa (0.09; $p=0.26$). En el caso del análisis de las concentraciones de IL-6 de los recién nacidos con la PAM, observamos una correlación débilmente negativa y no significativa (-0.05; $p=0.55$) (Tabla 6).

Tabla 4. Comparación de los biomarcadores de inflamación maternos y de los recién nacidos entre pacientes con PE sin características de severidad y el grupo control.

<i>Biomarcadores</i>	<i>PE</i> ¹ n = 31	<i>Grupo control</i> n = 80	<i>RaMG</i> (95% CI)	<i>Valor de p</i>	<i>Valor de p corregido</i> ²
<i>Maternos</i>					
Procalcitonina, ng/mL (mediana (RIQ))	0.6 [0.2, 1.0]	0.3 [0.1, 0.4]	2.53 (1.54, 4.18)	<0.001	<0.001
PCR-us mg/L (mediana (RIQ))	10.9 [6.2, 16.2]	4.6 [2.7, 6.5]	2.16 (1.43, 3.27)	<0.001	<0.001
Interleucina 6, pg/mL (mediana (RIQ))	12.6 [7.7, 28.2]	9.8 [6.4, 14.1]	1.44 (1.01, 2.06)	0.044	0.132
<i>Recién nacidos</i>					
Procalcitonina, ng/mL (mediana (RIQ))	0.3 [0.2, 0.6]	0.125 [0.04, 0.195]	2.80 (1.43, 5.53)	0.003	0.009
PCR-us, mg/L (mediana (RIQ))	0.3 [0.3, 0.3]	0.3 [0.3, 0.3]	1.56 (1.22, 2.00)	0.001	0.003
Interleucina 6, pg/mL (mediana (RIQ))	5.3 [3.6, 12.7]	4.91 [3.66, 7.28]	1.40 (0.97, 2.02)	0.070	0.210

RIQ = Rango intercuartílico; PCR-us = Proteína C reactiva ultrasensible; RaMG = Razón ajustada de medias geométricas.

1 = Preeclampsia (sin características de severidad).

2 = Corrección para pruebas múltiples utilizando el método de Bonferroni.

Tabla 5. Comparación de los biomarcadores de inflamación maternos y de los recién nacidos entre pacientes con PE severa y el grupo control.

<i>Biomarcadores</i>	<i>PE</i> ¹ n = 45	<i>Grupo control</i> n = 80	<i>RaMG</i> (95% CI)	<i>Valor de p</i>	<i>Valor de p corregido</i> ²
<u>Maternos</u>					
Procalcitonina, ng/mL (mediana (RIQ))	0.8 [0.6, 1.2]	0.3 [0.1, 0.4]	4.28 (2.89, 6.32)	<0.001	<0.001
PCR-us, mg/L (mediana (RIQ))	10.6 [5.9, 18.1]	4.6 [2.7, 6.5]	2.09 (1.40, 3.13)	<0.001	<0.001
Interleucina 6, pg/mL (mediana (RIQ))	12.5 [6.5, 19.6]	9.8 [6.4, 14.1]	1.55 (1.11, 2.18)	0.011	0.033
<u>Recién nacidos</u>					
Procalcitonina, ng/mL (mediana (RIQ))	0.32 [0.2, 0.44]	0.125 [0.04, 0.195]	2.55 (1.78, 5.52)	0.018	0.054
PCR-us, mg/L (mediana (RIQ))	0.3 [0.3, 0.3]	0.3 [0.3, 0.3]	1.21 (0.92, 1.60)	0.162	0.486
Interleucina 6, pg/mL (mediana (RIQ))	4.2 [3.1, 5.7]	4.91 [3.66, 7.28]	1.35 (0.94, 1.95)	0.107	0.321

RIQ = Rango intercuartílico; PCR-us= Proteína C reactiva ultrasensible; RaMG = Razón ajustada de medias geométricas.

1 = Preeclampsia severa.

2 = Corrección para pruebas múltiples utilizando el método de Bonferroni.

Tabla 6. Análisis de correlación entre los biomarcadores PCR-us, PCT e IL-6 maternos y de los recién nacidos con la PAM y el IMC.

<i><u>Biomarcadores</u></i>	<i>Procalcitonina</i>	<i>PCR-us</i>	<i>IL-6</i>	<i>PAM</i>	<i>IMC</i>
<i><u>maternos</u></i>					
N = 156					
Procalcitonina	1.00				
PCR-us	0.15 ($p = 0.06$)	1.00			
IL-6	-0.015 ($p = 0.85$)	0.32 ($p = <0.001$)	1.00		
PAM	0.57 ($p = <0.001$)	0.39 ($p = <0.001$)	0.09 ($p = 0.26$)	1.00	
IMC	0.27 ($p = <0.001$)	0.18 ($p = 0.021$)	0.09 ($p = 0.26$)	0.33 ($p = <0.001$)	1.00
<i><u>Biomarcadores</u></i>	<i>Procalcitonina</i>	<i>PCR-us</i>	<i>IL-6</i>	<i>PAM</i>	<i>IMC</i>
<i><u>recién nacidos</u></i>					
N=156					
Procalcitonina	1.00				
PCR-us	0.09 ($p = 0.24$)	1.00			
IL-6	0.007 ($p = 0.93$)	0.14 ($p = 0.075$)	1.00		
PAM	0.41 ($p = <0.001$)	0.28 ($p = <0.001$)	-0.05 ($p = 0.55$)	1.00	
IMC	0.24 ($p = 0.002$)	0.12 ($p = 0.15$)	0.02 ($p = 0.82$)	0.33 ($p = <0.001$)	1.00

PCR-us = Proteína C reactiva ultrasensible; IL-6 = Interleucina 6; PAM = Presión arterial media; IMC = Índice de masa corporal.



DISCUSIÓN

El estado de inflamación materna en preeclampsia ha sido estudiado con anterioridad por múltiples investigadores [44-48]. Nuestros hallazgos aportan evidencia a favor de la existencia de una respuesta inflamatoria materna y del recién nacido aumentada en PE. Observamos niveles significativamente mayores en las concentraciones de los biomarcadores PCT, PCR-us e IL-6 en mujeres con PE al compararlas con embarazos normales. Las concentraciones de PCT y PCR-us se mostraron significativamente superiores en los recién nacidos de madres con PE, no observamos diferencias significativas en las concentraciones de IL-6. Estos resultados aportan evidencia a favor de la presencia del estado inflamatorio sistémico en la PE en relación a los marcadores de inflamación PCT, PCR-us e IL-6 evaluados. Los valores significativamente superiores encontrados son acordes a los reportados por otros autores en investigaciones anteriores [58-62, 67, 68].

Con respecto a la PCT, su estudio en el embarazo ha sido limitado [76, 77], Kucukgoz y Cols. [83] encontraron niveles significativamente aumentados de PCT en pacientes con PE severa y no severa en comparación con pacientes sanas. Recientemente ha surgido evidencia acerca de la relación que guarda la PCT en enfermedades en el embarazo como la PE [90]. Agostinis y Cols. [91] han tenido éxito al demostrar que esta pro-hormona presenta una expresión abundante y extensa en el tejido placentario en condiciones normales del embarazo y que, además, ha sido superior en mujeres con PE al compararse con embarazos normo-evolutivos. Estos hallazgos aportan un antecedente que podría contribuir a dirigir las investigaciones de prevención y tratamiento farmacológicos en la PE [92].

Interesantemente, encontramos una correlación positiva y significativa entre los valores incrementados de los biomarcadores PCT, PCR-us (tanto maternos como fetales) y la PAM. Una correlación que había sido previamente evidenciada por Kucukgoz y Cols. [83] en mujeres con PE. Ahora, observamos también una correlación positiva y significativa en relación a los biomarcadores (PCT y PCR-us) de los recién nacidos con la PAM. Evento que apoya aún más la relación que pudiera guardar esta patología materna con el estado de salud fetal.



La evidencia es limitada en cuanto a la evaluación de la inflamación en la circulación fetal en PE; este estudio ha encontrado modificaciones en la circulación materna en PE que son consistentes a las encontradas en muestras de sangre de cordón umbilical. Una investigación con resultados similares con respecto a la elevación de marcadores de inflamación en recién nacidos de madres con PE fue realizado por Catarino y Cols. [86], ellos evaluaron otros marcadores bioquímicos asociados a inflamación, sin embargo el hallazgo es consistente con este estudio, donde el efecto inflamatorio aumentado es también encontrado en los recién nacidos de madres con PE cuando se compara con recién nacidos de madres con embarazo normo-evolutivo. En nuestra investigación, observamos diferencias significativas en relación al peso al nacimiento de los recién nacidos; teniendo un menor peso los hijos de madres con PE. Este hallazgo pudiera expresar la presencia de evento lesivo en el periodo de plasticidad del desarrollo, mismo que pudiera asociar cambios epigenéticos en el feto alterando así su fenotipo [93].

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa las concentraciones de PCT en madres y recién nacidos con embarazos complicados con PE. Los niveles significativamente superiores en mujeres con PE, apoyan el estado de inflamación materna incrementada y proveen una nueva perspectiva de evaluación del estado de inflamación sistémica en PE.



CONCLUSIONES

Este estudio confirma la elevación de los biomarcadores de inflamación PCT, PCR-us e IL-6 en madres con embarazos complicados con PE y sus recién nacidos. La correlación entre los niveles incrementados PCT y PCR-us con la PAM en PE sustenta la posibilidad de que a futuro sea posible evaluar el daño endotelial de la hipertensión en la PE de una forma novedosa. Se requieren investigaciones prospectivas para evaluar la utilidad clínica de la medición de los biomarcadores PCR-us, PCT e IL-6 en el diagnóstico, tratamiento y predicción de preeclampsia, así como su efecto a largo plazo sobre los hijos de madres con PE.



LIMITACIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Encontramos una limitación importante en nuestro estudio, dado el diseño que utilizamos no podemos realizar inferencias causales. Nuestros hallazgos en relación a un incremento significativo de los biomarcadores PCT y PCR-us en sangre de cordón umbilical en PE, convierten en mandatorio tener en cuenta posibles mecanismos de plasticidad del desarrollo del recién nacido [93] que pudieran afectar el estado de salud en la edad adulta. Por lo que es recomendable realizar estudios prospectivos a hijos de madres con PE y evaluar el riesgo o el desarrollo temprano de enfermedades asociadas a procesos inflamatorios endoteliales como la hipertensión, la obesidad y otras comorbilidades crónico-degenerativas.

Al igual que en enfermedad CV, los niveles incrementados de PCR se han asociado con un riesgo incrementado de PE. Nuestra investigación provee un precedente que pudiera ayudar a comprender los mecanismos bioquímicos entre la disfunción vascular materna en PE y el riesgo CV en la vida futura, mismos que hasta ahora son desconocidos [94]. La respuesta inflamatoria en PE ha sido estudiada en relación a un evento posterior de enfermedad CV; 5-15 años tras el embarazo, las mujeres que han sido afectadas con PE, tienen entre tres y cuatro veces más riesgo de desarrollar hipertensión [95], EVC o enfermedad cardíaca [96]. Por lo tanto, existe una necesidad de establecer un seguimiento, apoyados en la cuantificación periódica de los marcadores de inflamación aquí estudiados (PCR-us, PCT e IL-6), así como la búsqueda intencionada de factores de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades en mujeres con antecedente de PE.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lenfant C, National Education Program Working Group on High Blood Pressure in P. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(2):75-88.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323-e33.
3. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working G. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-41.
4. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.
5. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *American family physician*. 2016;93(2):121-7.
6. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241.
7. Ceres R, Modrono A, Ruiz S. Doppler velocimetry: is it useful in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):522-3.
8. Luttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest*. 2003;111(5):600-2.
9. Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, Lomthaisong K, Gladwell RT, Butlin DJ, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature*. 2000;405(6788):797-800.
10. van der Weiden RM, Helmerhorst FM. Prostacyclin and thromboxane and the development of preeclampsia. *JAMA*. 2000;283(12):1568; author reply -9.
11. Okazaki S, Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Wibowo N, Okai T. Placenta-derived, cellular messenger RNA expression in the maternal blood of preeclamptic women. *Obstet Gynecol*. 2007;110(5):1130-6.
12. Gans RO, Dekker GA. Preeclampsia - a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1326; author reply 7.
13. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol*. 1993;82(1):78-83.
14. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996;7(3):182-8.
15. Saleh S, Antoniou A, Harrington K, Aquilina J. Second trimester maternal serum cystatin C levels in preeclamptic and normotensive pregnancies: A small case-control study. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(1):112-9.



16. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenatal diagnosis*. 2005;25(10):949-53.
17. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):168-80.
18. Lim JH, Kim SY, Park SY, Yang JH, Kim MY, Ryu HM. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1403-9.
19. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):995-9.
20. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Pastorelli G, Stangoni G, Angeli G, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA*. 1999;282(15):1447-52.
21. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BW, Franx A, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7653):1117-20.
22. Bergel E, Carroli G, Althabe F. Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD001231.
23. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):956-66.
24. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22.
25. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM. Determination of placental growth factor (PIGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2013;3(2):124-32.
26. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121-31.
27. Thangaratnam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review g. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG*. 2006;113(4):369-78.
28. Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, Macones GA, Tuuli MG. The Utility of 12-Hour Urine Collection for the Diagnosis of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):731-6.
29. Tun C, Quinones JN, Kurt A, Smulian JC, Rochon M. Comparison of 12-hour urine protein and protein:creatinine ratio with 24-hour urine protein for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):233.e1-8.
30. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345:e4342.
31. Brown MA. Pre-eclampsia: proteinuria in pre-eclampsia-does it matter any more? *Nature reviews Nephrology*. 2012;8(10):563-5.



32. Cote AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;336(7651):1003-6.
33. Random urine protein:creatinine ratio was an accurate method for diagnosing proteinuria in pregnant women with hypertension. *Evidence-based medicine*. 2008;13(3):84.
34. Hofmeyr GJ, Belfort M. Proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia. *BMC Med*. 2009;7:11.
35. Wen SW, Huang L, Liston R, Heaman M, Baskett T, Rusen ID, et al. Severe maternal morbidity in Canada, 1991-2001. *CMAJ*. 2005;173(7):759-64.
36. Zwart JJ, Richters A, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol*. 2008;112(4):820-7.
37. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3078.
38. Timpka S, Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Franks PW, Rich-Edwards JW. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: observational cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3024.
39. Orbach H, Matok I, Gorodischer R, Sheiner E, Daniel S, Wiznitzer A, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):301 e1-6.
40. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771-81.
41. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):107 e1- e6.
42. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA*. 2006;296(11):1357-62.
43. Norwitz ER, Funai EF. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: hope for the best, but expect the worst. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):209-12.
44. Raijmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension*. 2004;44(4):374-80.
45. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2006;11(5):309-16.
46. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A:S21-7.
47. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension*. 2004;44(5):708-14.
48. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):499-506.
49. Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stress in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1177-8.
50. Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJ, Knight M, Linton EA, Dhir S, et al. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(11):1195-9.



51. Wang Y, Walsh SW. Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia. *Placenta*. 2001;22(2-3):206-12.
52. Sankaralingam S, Arenas IA, Lalu MM, Davidge ST. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Expert Rev Mol Med*. 2006;8(3):1-20.
53. Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):80-6.
54. von Dadelszen P, Wilkins T, Redman CW. Maternal peripheral blood leukocytes in normal and pre-eclamptic pregnancies. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999;106(6):576-81.
55. Belo L, Santos-Silva A, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al. Neutrophil activation and C-reactive protein concentration in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):129-41.
56. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323(1):27-36.
57. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(9):1000-6.
58. Kupferminc MJ, Peaceman AM, Aderka D, Wallach D, Socol ML. Soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin-6 levels in patients with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1996;88(3):420-7.
59. Williams MA, Farrand A, Mittendorf R, Sorensen TK, Zingheim RW, O'Reilly GC, et al. Maternal second trimester serum tumor necrosis factor-alpha-soluble receptor p55 (sTNFp55) and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 1999;149(4):323-9.
60. Ouyang YQ, Li SJ, Zhang Q, Cai HB, Chen HP. Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(1):56-62.
61. McMaster-Fay RA. Oxidative stress and inflammatory biomarkers in normal and preeclamptic pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;217(4):492-3.
62. de Sousa Rocha V, Della Rosa FB, Ruano R, Zugaib M, Colli C. Association between magnesium status, oxidative stress and inflammation in preeclampsia: A case-control study. *Clinical Nutrition*. 2015;34(6):1166-71.
63. Guven MA, Coskun A, Ertas IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(2):190-200.
64. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Bjog*. 2002;109(3):297-301.
65. Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, Brosstad F, Berg K, Henriksen T. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre-eclampsia. *Bjog*. 2002;109(7):759-64.



66. Kluft C, de Maat MP. Sensitive markers of inflammation make it possible to study the chronic process: the rise of interest in low levels of C-reactive protein. *Vascular pharmacology*. 2002;39(3):99-104.
67. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75(3):243-9.
68. Wolf MS KE, Ecker JL, Frigoletto FD, Thadhani RI. First trimester high resolution C-reactive protein and risk of hypertensive disorders of pregnancy. *J Soc Gynecol Invest*. 2001;8:278A.
69. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annual review of medicine*. 1994;45:491-503.
70. Madazli R, Aydin S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(9):797-802.
71. Lotz M. Interleukin-6: a comprehensive review. *Cancer Treat Res*. 1995;80:209-33.
72. Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of reproductive immunology*. 2003;59(1):29-37.
73. Assicot M GD, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515-8.
74. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2000;28(4):977-83.
75. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology*. 2007;39(4):383-90.
76. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. 2008;15(6):581-7.
77. Torbe A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:35782.
78. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50(1):34-41.
79. Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, Rana S, Siddhu S, Pandhi P. Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a marker of the severity of acute pancreatitis: a meta-analytic approach. *JOP : Journal of the pancreas*. 2005;6(3):231-7.
80. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(2):206-17.
81. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2006;34(7):1996-2003.
82. de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DPM, ten Cate H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Critical care medicine*. 2010;38(2):457-63.



83. Kucukgoz Gulec U, Tuncay Ozgunen F, Baris Guzel A, Buyukkurt S, Seydaoglu G, Ferhat Urunsak I, et al. An analysis of C-reactive protein, procalcitonin, and D-dimer in pre-eclamptic patients. *Am J Reprod Immunol*. 2012;68(4):331-7.
84. Ozler A, Turgut A, Sak ME, Evsen MS, Soydinc HE, Evliyaoglu O, et al. Serum levels of neopterin, tumor necrosis factor-alpha and Interleukin-6 in preeclampsia: relationship with disease severity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(12):1707-12.
85. Catarino C, Rebelo I, Belo L, Rocha S, Castro EB, Patricio B, et al. Relationship between maternal and cord blood hemostatic disturbances in preeclamptic pregnancies. *Thrombosis research*. 2008;123(2):219-24.
86. Catarino C, Santos-Silva A, Belo L, Rocha-Pereira P, Rocha S, Patrício B, et al. Inflammatory Disturbances in Preeclampsia: Relationship between Maternal and Umbilical Cord Blood. *Journal of Pregnancy*. 2012;2012:1-10.
87. Duckworth S, Griffin M, Seed PT, North R, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic Biomarkers in Women With Suspected Preeclampsia in a Prospective Multicenter Study. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):245-52.
88. Can M, Sancar E, Harma M, Guven B, Mungan G, Acikgoz S. Inflammatory markers in preeclamptic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1469-72.
89. Sibai BM. Biomarker for hypertension-preeclampsia: are we close yet? *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(1):1-2.
90. White WM, Sun Z, Borowski KS, Brost BC, Davies NP, Rose CH, et al. Preeclampsia/Eclampsia candidate genes show altered methylation in maternal leukocytes of preeclamptic women at the time of delivery. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):394-404.
91. Agostinis C, Rami D, Zacchi P, Bossi F, Stampalija T, Mangogna A, et al. Pre-eclampsia affects procalcitonin production in placental tissue. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(4):e12823.
92. Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):590-9.
93. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41(6):158-76.
94. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):88-97.
95. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974.
96. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62.



ANEXO 1

Carta de consentimiento informado.

Título y número del proyecto	Marcadores de Inflamación endotelial PCT, IL-6 y PCR en mujeres con preeclampsia-eclampsia y en mujeres con embarazo normo-evolutivo al momento de la resolución de embarazo.
Investigador principal	Jesús Lumbreras Márquez.
Nombre de la institución	Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
Dirección	Avenida Venustiano Carranza #2395, Zona Universitaria, 78290 San Luis, S.L.P.
Teléfono	01 444 834 2700
Núm. de identificación del paciente	
Iniciales del paciente	

Naturaleza y propósito del estudio.

Se le invita a participar, de manera voluntaria, en un estudio de investigación sobre “Marcadores de Inflamación endotelial PCT, IL-6 y PCR en mujeres con preeclampsia-eclampsia al momento de la finalización del embarazo”.

Para que usted pueda decidir si participa o no en este estudio, es importante que conozca y entienda los posibles riesgos y beneficios que le permitan tomar una decisión informada.

La persona responsable de la realización del estudio en la institución es el Dr. Jesús Lumbreras Márquez, y el Dr. Roberto Arturo Castillo Reyther.

El propósito de este estudio es medir en su sangre la concentración de moléculas que indican en parte el estado de inflamación del cuerpo; éstas son la procalcitonina (PCT), interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR) en mujeres que padecen de preeclampsia-eclampsia (enfermedades que cursan con incrementos de la tensión arterial de la embarazada y/o convulsiones por estos incrementos en la tensión arterial) y en pacientes con embarazos normo-evolutivos.

Se le invita a participar en este estudio para generar conocimientos que no han sido estudiados anteriormente en pacientes que padecen preeclampsia-eclampsia, ni en pacientes con embarazo



normal. Se incluirán 80 pacientes con diagnóstico de preeclampsia-eclampsia y 80 pacientes con embarazo normal. El embarazo normal se refiere a aquel que no cursa con ninguna complicación de enfermedad de la madre o del bebé.

Procedimientos del estudio.

Si usted acepta participar en este estudio, le pediremos su autorización para recabar información clínica de su expediente que será necesaria para el análisis de los resultados de este estudio.

También se realizará una encuesta en la que le solicitaremos algunos datos personales y antecedentes familiares que se codificarán con un número de identificación para mantener su privacidad pero que permitirá a los investigadores identificar toda su información.

Finalmente, le solicitaremos la donación de dos muestras de sangre venosa, una muestra de 7 ml (aproximadamente el volumen equivalente a una cucharadita) que se colectará en un tubo con tapa amarilla sin anticoagulante y la segunda muestra de 5ml (el volumen será menor a una cucharadita) que se colectará en un tubo con tapa color lila y con anticoagulante.

Las muestras de sangre serán preservadas y transportadas al laboratorio de investigación para evaluar los niveles de las tres moléculas de inflamación PCT, IL-6 y PCR,

Esta muestra será obtenida por un profesional de la salud (médico o enfermera) en una única ocasión al momento de la finalización del embarazo, después será analizada en el laboratorio.

Molestias y riesgos.

Las molestias para la obtención de la muestra venosa son mínimas y pueden ser un dolor leve o ardor durante la toma de sangre, la aparición de un moretón en la zona de la toma de muestra, el cual desaparecerá en 1 o 2 días. Algunas otras complicaciones infrecuentes son el posible desarrollo de una infección en el sitio de la punción o una trombosis. La obtención de la muestra se realizará mediante la punción de una vena periférica del antebrazo y se lleva a cabo por personal capacitado y con vasta experiencia.



Tratamiento médico en caso de lesiones.

Si usted llegará a sufrir una lesión como resultado **DIRECTO** de los procedimientos de obtención de la muestra para este estudio, se le brindará atención médica necesaria en la institución participante. El investigador asume la responsabilidad del costo derivado de dicha atención médica, siempre y cuando exista una relación **DIRECTA** entre el daño y los procedimientos del estudio. No habrá otra forma de compensación.

Beneficios.

El conocer los niveles de estos marcadores en mujeres con preeclampsia y eclampsia nos permitirá evaluar si estos niveles pueden ser una herramienta clínica para el diagnóstico oportuno y en futuro próximo conocer más sobre los efectos de tener estos marcadores y su posible manejo; sin embargo también es posible que usted no tenga ningún beneficio inmediato o directo, pero contribuirá al desarrollo de información científica acerca de las consecuencias y riesgos de la preeclampsia-eclampsia ocasionados por la presencia de estas moléculas. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y tampoco implicará un costo hacia su persona.

Confidencialidad de sus registros.

Usted tiene derecho a su privacidad, toda la información recopilada durante este estudio es confidencial, en conformidad con la Declaración de Helsinki. El comité de Ética de la institución y las autoridades de salud pueden examinar su expediente médico en relación con este estudio. Los investigadores de este estudio tendrán acceso a sus datos recolectados en este estudio. Si se publican los resultados de este estudio (la comparación entre los niveles de las moléculas que mediremos en las pacientes) a manera de un escrito en una revista de interés científico, su identidad y datos personales permanecerán totalmente confidenciales y secretos. Esta información únicamente podrá divulgarse a las autoridades oficiales de los Estados Unidos Mexicanos quienes pueden requerirla para realizar un seguimiento del buen manejo de la misma, pero no con fines de identificación personal.



Manejo del material biológico.

Las muestras obtenidas serán procesadas para medir las concentraciones de los marcadores de inflamación y después de terminado el estudio SERÁN DESECHADAS de acuerdo a la norma NOM-087 para la disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos. También existe la posibilidad de que usted autorice que sus muestras puedan conservarse durante un periodo de 5 años a partir de la fecha en la que se obtenga la muestra para evaluar otras moléculas que puedan estar relacionadas con este protocolo en futuros estudios de investigación, siempre y cuando se siga garantizando su confidencialidad. De ser así, deberá indicarlo por escrito más adelante.

En caso de que usted acepte que sus muestras se conserven por un periodo de 5 años, estas muestras serán descartadas al final de este periodo de tiempo, como se mencionó previamente. Todo el material biológico obtenido de sus muestras para este estudio se utilizará únicamente para los propósitos explicados en este documento de consentimiento informado y no se utilizarán para aislar material genético, para establecer líneas celulares permanentes, diferenciadas, inmortalizadas o para la mantener las células indefinidamente. Asimismo, en ninguna circunstancia las muestras podrán ser analizadas con motivos de identificación. El material biológico será destruido al finalizar este estudio.

Los investigadores, médicos tratantes, estudiantes o cualquier otra persona relacionada con este proyecto no podrán comercializar, donar o intercambiar alguna de las muestras que usted ha consentido en donar por los propósitos descritos en este documento.

Cualquier estudio posterior derivado de este proyecto que los investigadores responsables requieran realizar a las muestras que usted ha consentido en donar y que no esté relacionado con los objetivos específicos descritos en este documento de consentimiento informado, deberá ser notificado al Comité de Ética en Investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, S.L.P. para que sea evaluado y de ser el caso, aprobado para su realización.

Obtención de información adicional.

Se le invita a que usted haga preguntas en cualquier momento del estudio sobre sus derechos como sujeto participante, sobre la evolución o resultados del estudio por favor póngase en



contacto con el Dr. Jesús Lumbreras Márquez, al tel. 433-103-5685, El Dr. Roberto Arturo Castillo Reyther al tel 444-421-6310 o el Dr. en C Fernando Vázquez Alaniz al teléfono 618-157-9002

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas
Presidente del Comité de Ética e Investigación
Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395, Col. Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290
Tel (444) 8 34 27 01, Ext. 1710

Participación y retiro voluntario del estudio.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede interrumpirla en cualquier momento. Su decisión de participar o no en el estudio no afectará la atención médica que recibirá en este hospital. En caso de existir cualquier información nueva (Ejem. suspensión de los fondos económicos para la realización de este estudio o que los reactivos para sus pruebas sean discontinuados del mercado) y que pudiera influir en su voluntad de seguir participando en el estudio esto se le comunicará oportunamente.

Declaración de aceptación del consentimiento informado.

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha en este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.



2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento. En el caso de que la paciente sea menor de edad, el representante o tutor legal será quien otorgue el consentimiento para la participación de la paciente en este estudio.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizara un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio. Los resultados de este estudio podrían ser publicados con fines académicos y como apoyo a la práctica clínica. Los datos relacionados con mi privacidad familiar serán manejados en forma confidencial ya que se utilizara un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de todos nuestros datos.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.



Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan revisar su expediente clínico y utilizar los datos clínicos que se encuentran descritos en el mismo, de manera anónima para este protocolo de investigación cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado. Marque con una X su respuesta:

___ Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en mi expediente clínico en la investigación que me han explicado.

___ No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en mi expediente clínico en la investigación que me han explicado.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar sus muestras para realizar nuevas pruebas relacionadas con su enfermedad y una vez que estas hayan sido autorizadas por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Permito que mis muestras sean utilizadas para futuras investigaciones relacionadas con mi padecimiento actual dentro de un periodo de 5 años a partir de la fecha en la que firmé este documento de consentimiento informado.

SI

NO

El investigador ha explicado ampliamente los detalles importantes de este estudio al paciente cuyo nombre aparece arriba (o a su representante legal en caso de que aplique).

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio médico denominado “Marcadores de Inflamación endotelial PCT, IL-6 y PCR en mujeres con preeclampsia-eclampsia y en mujeres con embarazo normo-evolutivo al momento de la resolución de embarazo”, de manera libre y voluntaria.

Nombre y firma del paciente.

Nombre completo _____.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en
Ginecología y Obstetricia

Fecha _____ . Firma _____ .

Dirección _____ .

Nombre y firma del representante legal (si es necesario)

Nombre completo _____ .

Fecha _____ . Firma _____ .

Dirección _____ .

Relación o parentesco con el paciente _____ .

Nombre y firma de un primer testigo.

Nombre completo _____ .

Fecha _____ . Firma _____ .

Dirección del testigo _____ .

Relación o parentesco con el paciente _____ .

Nombre y firma de un Segundo testigo

Nombre completo _____ .

Fecha _____ . Firma _____ .

Dirección del testigo _____ .

Relación o parentesco con el paciente _____ .

Dr. Jesús Lumbreras Márquez

Investigador Principal

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Cédula profesional: 9010292



ANEXO 2

Hoja de recolección de datos.

Proyecto: Marcadores de Inflamación endotelial PCT, IL-6 y PCR en mujeres con preeclampsia-eclampsia y mujeres con embarazo normo-evolutivo al momento de la finalización del embarazo.

Fecha: _____

Folio: _____

Expediente:		Peso:		Talla:				
Nombre:								
Edad:	Teléfono:		Estado civil:					
Ocupación:								
Lugar de Origen:								
Domicilio:								
Referencia de vecino o familiar								
Dirección					Tel			
Gestas:	Partos:	Abortos:	Cesáreas:	Vía de resol. actual:				
Semanas de Gestación:								
AHF:								
AHF de Preeclampsia:								
APP:								
Uso de drogas	Cigarrillos ()	Alcohol ()	Drogas ()					
Peso Placenta	Peso RN							
T/A al momento del diagnóstico: mm/Hg			PAM: mm/Hg					
Edema en:	Piernas	Manos	Cara	+	++	+++		
Proteinuria	+	++	+++	y/o g/24h				
Cefalea	Si	No	Hiperreflexia	Si	No	Acufenos	Si	No

Plaquetas:	mm ³	Proteínas Totales:	mg/dl	Albúmina:	g/dl
DHL:	U/l	Fosfatasa Alcalina	U/l	Ác Úrico:	mg/dl
AST (TGO):	U/l	ALT (TGP):	U/l	Glucosa:	mg/dl
				Urea:	mg/dl
				Creat:	mg/dl

Tratamiento	Dosis:
Alfametildopamina ()	
Hidralazina ()	
Sulfato de Magnesio ()	
Nifedipino ()	
Dexametasona ()	
Betametasona ()	
Ácido Fólico ()	
Otros ()	

Marque la clasificación de la preeclampsia:

Preeclampsia	Preeclampsia Severa	Eclampsia	HELLP	PEE + HTA	Control
--------------	---------------------	-----------	-------	-----------	---------

Nombre y firma del Entrevistador.

ANEXO 3

Modelos de regresión lineal multivariable.

Tabla 7. Modelos de regresión lineal multivariable para los biomarcadores de inflamación maternos.

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	Log Procalcitonina	Log PCR-us	Log IL-6
	$\hat{\beta}/(SE)/t$	$\hat{\beta}/(SE)/t$	$\hat{\beta}/(SE)/t$
PE	1.20*** (0.18)	0.71*** (0.16)	0.41** (0.14)
Edad, años	6.67 0.01 (0.01)	4.43 0.00 (0.01)	2.86 -0.00 (0.01)
IMC (kg/m ²)	0.50 -0.00 (0.02)	0.06 -0.01 (0.02)	-0.43 0.01 (0.01)
Edad gestacional, semanas	-0.03 -0.00 (0.03)	-0.51 -0.04 (0.03)	0.94 0.07* (0.03)
Intercepción	-0.10 -1.55 (1.46)	-1.29 3.26* (1.30)	2.58 -0.61 (1.16)
	-1.06	2.51	-0.53
<i>N</i>	156	156	156
R cuadrado	0.286	0.175	0.0821
F	15.09	7.990	3.377
GL (modelo)	4	4	4
GL (residual)	151	151	151
RCECM	0.978	0.872	0.776
<i>p</i>	2.12e-10	0.00000719	0.0112

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



PCR-us = Proteína C reactiva ultrasensible; IL-6 = Interleucina 6; $\hat{\beta}/SE/t$ = Coeficiente/Error estándar/Estadístico t ; PE = Preeclampsia/preeclampsia severa; IMC = Índice de masa corporal; kg = Kilogramo; m^2 = metro cuadrado; F = Estadístico F; GL = Grados de libertad; RCECM = Raíz cuadrada del error cuadrático medio; p = Valor de p asociado al estadístico F.

$$\text{Modelo 1} = \text{Log } \widehat{\text{Procalcitonina}}_i = -1.55 + 1.20PE_i + 0.01\text{Edad}_i - 0.00IMC_i - 0.00\text{Edad gestacional}_i$$

$$\text{Modelo 2} = \text{Log } \widehat{PCR-us}_i = 3.26 + 0.71PE_i + 0.00\text{Edad}_i - 0.01IMC_i - 0.04\text{Edad gestacional}_i$$

$$\text{Modelo 3} = \text{Log } \widehat{IL-6}_i = -0.61 + 0.41PE_i - 0.00\text{Edad}_i + 0.01IMC_i + 0.07\text{Edad gestacional}_i$$

Tabla 8. Modelos de regresión lineal multivariable para los biomarcadores de inflamación de los recién nacidos.

	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6
	Log Procalcitonina	Log PCR-us	Log IL-6
	$\hat{\beta}/(SE)/t$	$\hat{\beta}/(SE)/t$	$\hat{\beta}/(SE)/t$
PE	0.93** (0.28) 3.32	0.37** (0.13) 2.90	0.38* (0.16) 2.42
Edad, años	-0.01 (0.02)	0.00 (0.01)	-0.01 (0.01)
IMC (kg/m ²)	-0.37 0.02 (0.02) 0.87	0.09 -0.01 (0.01) -1.01	-0.59 0.01 (0.01) 0.57
Edad gestacional, semanas	0.09 (0.07) 1.20	-0.05 (0.03) -1.47	0.03 (0.04) 0.71
Parto vaginal	-0.56* (0.29) -1.98	-0.01 (0.13) -0.06	0.30 (0.16) 1.88
Peso del recién nacido	0.00 (0.00) 0.10	0.00 (0.00) 1.07	0.00 (0.00) 0.65
Intercepción	-5.96* (2.49) -2.39	0.55 (1.14) 0.48	-0.07 (1.37) -0.05
<i>N</i>	156	156	156
R cuadrado	0.182	0.105	0.0716
F	5.539	2.924	1.915
GL (modelo)	6	6	6
GL (residual)	149	149	149
RCECM	1.371	0.627	0.756
<i>p</i>	0.0000331	0.0100	0.0819

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



PCR-us = Proteína C reactiva ultrasensible; IL-6 = Interleucina 6; $\hat{\beta}/SE/t$ = Coeficiente/Error estándar/Estadístico t ; PE = Preeclampsia/preeclampsia severa; IMC = Índice de masa corporal; kg = Kilogramo; m² = Metro cuadrado; F = Estadístico F; GL = Grados de libertad; RCECM = Raíz cuadrada del error cuadrático medio; p = Valor de p asociado al estadístico F.

Modelo 4 = $\text{Log } \widehat{\text{Procalcitonina}}_i = -5.96 + 0.93PE_i - 0.01Edad_i + 0.02IMC_i + 0.09Edad\ gestacional_i - 0.57Parto\ vaginal_i + 0.00Peso\ del\ recién\ nacido_i$

Modelo 5 = $\text{Log } \widehat{PCR-us}_i = 0.55 + 0.37PE_i + 0.00Edad_i - 0.01IMC_i - 0.05Edad\ gestacional_i - 0.01Parto\ vaginal_i + 0.00Peso\ del\ recién\ nacido_i$

Modelo 6 = $\text{Log } \widehat{IL-6}_i = -0.07 + 0.38PE_i - 0.01Edad_i + 0.01IMC_i + 0.03Edad\ gestacional_i + 0.3Parto\ vaginal_i + 0.00Peso\ del\ recién\ nacido_i$