



Diferencia entre la concentración de factores angiogénicos en preeclampsia e hipertensión gestacional y su relación con el resultado materno y perinatal

Romero-Arauz JF,¹ Álvarez-Jiménez MG,² Encalada-Mijangos A,³ Pérez-Valdés MC,⁴ Chan-Verdugo RG,⁴ Leaños-Miranda A⁵

Resumen

OBJETIVO: determinar la relación entre las concentraciones séricas de factores angiogénicos con la severidad de la preeclampsia e hipertensión gestacional y con el resultado materno y perinatal adverso.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio transversal y comparativo efectuado en pacientes atendidas entre los meses de septiembre de 2013 y agosto de 2015 en la Unidad Médica de Alta Especialidad. La población de estudio se dividió en cinco grupos: 1) hipertensión gestacional leve, 2) preeclampsia leve, 3) hipertensión gestacional severa, 4) preeclampsia severa y 5) preeclampsia severa complicada. Además, el total de pacientes se analizó según el resultado materno o perinatal adverso. Las concentraciones séricas de sFlt-1, PlGF y su relación sFlt-1/PlGF se midieron con electroquimioluminiscencia.

RESULTADOS: se estudiaron 196 mujeres con embarazo único ≥ 20 semanas de gestación, con hipertensión gestacional y preeclampsia. Las concentraciones de sFlt-1, PlGF y la relación sFlt-1/PlGF fueron significativamente diferentes entre los cinco grupos de estudio ($p < 0.001$). La diferencia en la concentración de los factores angiogénicos fue más marcada conforme mayor fue la severidad de la enfermedad hipertensiva en el embarazo ($p < 0.001$). La relación sFlt-1/PlGF fue significativamente mayor en las pacientes con resultado materno o perinatal adverso en comparación con quienes no lo tuvieron (222.5 vs 112.8 y 158.3 vs 53.1, respectivamente) $p < 0.001$.

CONCLUSIÓN: conforme mayor fue la severidad de la enfermedad hipertensiva en el embarazo se observó mayor alteración en la concentración de factores angiogénicos ($p < 0.001$). Así mismo, la relación sFlt-1/PlGF fue mayor en pacientes con resultado materno y perinatal adverso ($p < 0.001$).

PALABRAS CLAVE: preeclampsia, factores angiogénicos, resultado adverso.

¹ División de Educación en Salud.

² Ginecoobstetra.

³ Residente de Ginecoobstetricia.

⁴ Laboratorio clínico.

⁵ Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: junio 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Juan Fernando Romero Arauz
jfromarauz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Romero-Arauz JF, Álvarez-Jiménez MG, Encalada-Mijangos A, Pérez-Valdés MC, Chan-Verdugo RG, Leaños-Miranda A. Diferencia entre la concentración de factores angiogénicos en preeclampsia e hipertensión gestacional y su relación con el resultado materno y perinatal. Ginecol Obstet Mex 2017 sept;85(9):561-568.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Sep;85(9):561-568.

Differences between concentrations of angiogenic factors in preeclampsia and gestational hypertension and their relationship with adverse maternal and perinatal outcome.

Romero-Arauz JF,¹ Álvarez-Jiménez MG,² Encalada-Mijangos A,³ Pérez-Valdés MC,⁴ Chan-Verdugo RG,⁴ Leaños-Miranda A⁵

Abstract

BACKGROUND: Preeclampsia is a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality. The loss of the balance between pro-angiogenic and antiangiogenic factors precedes the clinical presentation of preeclampsia. This alteration is greater in early and severe forms of the disease and shows association to adverse perinatal outcome.

OBJECTIVE: To determine the relationship between serum concentrations of angiogenic factors and the severity of preeclampsia and gestational hypertension with the maternal and perinatal outcome.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional comparative study from September 2013 to August 2015 was performed in the Hospital of Gynecology and Obstetrics No. 4 IMSS Luis Castelazo Ayala. A total of 196 patients were analyzed including singleton pregnancies ≥ 20 weeks' gestation diagnosed with preeclampsia and gestational hypertension. The patients were divided in five groups: mild gestational hypertension ($n = 46$), mild preeclampsia ($n = 20$), severe gestational hypertension ($n = 19$), severe preeclampsia ($n = 89$), and severe complicated preeclampsia ($n = 22$). Additionally the total patients were divided in two groups: with and without adverse maternal outcome and the second group with and without adverse perinatal outcome. The serum concentration of sFlt-1, PLGF and the respective sFlt1/PLGF ratio were determinate with electrochemiluminescence. The management and timing of the termination of pregnancy was performed based on established guidelines for clinical practice.

RESULTS: The serum concentration of sFlt-1, PLGF and the respective sFlt1/PLGF ratio were significant different between the 5 groups analyzed ($p < 0.001$). Moreover, the difference of the concentrations of angiogenic factors are closely associated with the severity of hypertensive disease of pregnancy ($p < 0.001$). The sFlt1/PLGF ratio was higher in those with adverse maternal and fetal outcomes compared to those who did not had (222.5 vs 112.8 and 158.3 vs 53.1 respectively) $p < 0.001$.

CONCLUSION: Major alteration was observed in the concentration of angiogenic factors as the greater the severity of hypertensive disease in pregnancy. Likewise, the sFlt-1/PLGF ratio was higher in those with adverse maternal and perinatal outcomes compared to those who did not have. Therefore this relationship has potential use as a biochemical marker of severity and risk stratification.

KEYWORDS: Preeclampsia, Angiogenic factors, Adverse outcome

¹ División de Educación en Salud.

² Ginecoobstetra.

³ Residente de Ginecoobstetricia.

⁴ Laboratorio clínico.

⁵ Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Juan Fernando Romero Arauz
jfromarauz@hotmail.com



ANTECEDENTES

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica, heterogénea, que afecta de 2 a 5% de todos los embarazos. Se asocia con alto riesgo de prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y mortalidad perinatal, así como elevadas morbilidad y mortalidad materna.^{1,2}

Su causa se desconoce pero se cree se debe a isquemia placentaria relacionada con una remodelación anormal de las arterias espirales. En este síndrome las concentraciones séricas maternas circulantes del factor soluble *fms-like* tirosina cinasa-1 (sFlt-1) están elevadas y las del factor de crecimiento placentario (PIGF) disminuidas. El bloqueo del PIGF por el sFlt-1 causa vasoconstricción y daño endotelial, lo que quizá origina las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la preeclampsia.¹⁻³

La definición clásica de preeclampsia, sustentada en hipertensión arterial y proteinuria, es pobre para predecir resultados maternos y perinatales adversos con un valor predictivo positivo de 30%.⁴ Además, es inespecífica porque en un estudio clínico de mujeres diagnosticadas con preeclampsia, las biopsias renales revelaron que el diagnóstico fue incorrecto en 20% de las primigestas y en más de 30% de las multíparas; la glomerulonefritis fue el hallazgo más común.⁵

Los factores angiogénicos son marcadores potencialmente útiles para la predicción, diagnóstico y estratificación del riesgo de preeclampsia.⁶ En la actualidad se dispone de pruebas, como el inmunoensayo Elecsys sFlt-1 y PIGF para diagnosticar preeclampsia temprana con sensibilidad de 95% y especificidad de 99.5% en embarazos menores de 34 semanas; en gestaciones mayores de 34 semanas se reporta una sensibilidad de 74%.⁷

Una relación elevada de sFlt-1/PIGF en suero materno se asocia con riesgo alto de preeclampsia y resultado materno y perinatal adverso, pudiendo tener un valor pronóstico en *triage* obstétrico.^{1,6,7}

El objetivo de este estudio fue: determinar la relación entre las concentraciones séricas de los factores angiogénicos con la severidad de la preeclampsia e hipertensión gestacional, así como con el resultado materno y perinatal adverso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal efectuado en pacientes atendidas entre los meses de septiembre de 2013 a agosto de 2015 en el servicio de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología y Obstetricia 4 del IMSS Luis Castelazo Ayala. Criterios de inclusión: mujeres con embarazo único ≥ 20 semanas con feto vivo, sin malformaciones congénitas incompatibles con la vida, con diagnóstico de hipertensión gestacional o preeclampsia, excepto las que tengan alguna enfermedad crónica asociada, como: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica, enfermedad renal crónica, etc.

Las pacientes se dividieron en cinco categorías: 1) hipertensión gestacional leve, 2) preeclampsia leve, 3) hipertensión gestacional severa, 4) preeclampsia severa, y 5) preeclampsia severa complicada. Todos los casos se reanalizaron de acuerdo con dos categorías: primera, pacientes con y sin resultado materno adverso y, segunda, con y sin resultado perinatal adverso y se relacionaron, respectivamente, con la concentración sérica materna de sFlt-1, PIGF y relación sFlt1-PIGF.

Se consideró hipertensión gestacional leve cuando la presión arterial fue $\geq 140/90$ pero menor

de 160/110 mmHg después de la semana 20 del embarazo, sin proteinuria ni otros signos de preeclampsia. Se definió hipertensión gestacional severa a la presión arterial $\geq 160/110$ mmHg.^{8,9}

Preeclampsia leve: presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg pero menor de 160 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg pero menor de 110 mmHg, después de la semana 20 de gestación, en dos tomas con diferencia de seis horas entre cada una, en un lapso no mayor de siete días, y proteinuria ≥ 300 mg en una recolección de orina de 24 horas. Sin evidencia de daño multisistémico o de vasoespasma persistente.⁸

Preeclampsia severa con uno o más de los siguientes criterios: tensión arterial ≥ 160 o 110 mmHg asociada con proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24 horas, oliguria: diuresis menor de 500 mL en 24 horas, creatinina sérica ≥ 1.2 mg/dL, trastornos cerebrales o visuales persistentes, edema agudo pulmonar, dolor epigástrico, disfunción hepática (aspartato aminotransferasa ≥ 70 UI/L) y trombocitopenia (menos de 100,000 mm^3).⁸

Preeclampsia severa no complicada: coexistencia sola de hipertensión arterial severa y proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24 horas o: cefalea, vómitos, fosfenos o epigastralgia sin otros datos multisistémicos.⁸

Preeclampsia severa complicada: coexistencia de una o más de las siguientes afecciones: eclampsia, síndrome de HELLP, edema agudo pulmonar, insuficiencia renal aguda o coagulación intravascular diseminada.

Eclampsia: convulsiones o coma en una paciente con signos y síntomas de preeclampsia. **Síndrome de HELLP:** bilirrubina total ≥ 1.2 mg/dL, elevación de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa ≥ 70 UI/L y trombocitopenia con menos de 100,000 plaquetas por mm^3).⁸

Restricción del crecimiento intrauterino: peso fetal menor del percentil 10 para su edad gestacional con Doppler anormal de la arteria umbilical con un IP con mayor al percentil 95. **Coagulación intravascular diseminada:** menos de 100,000 plaquetas por mm^3 , prolongación del tiempo de tromboplastina mayor de 3 segundos, fibrinógeno menor de 100 mg/dL.⁸

Resultado materno adverso: existencia de uno o más datos multisistémicos: síndrome HELLP, eclampsia, insuficiencia renal aguda, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, coagulación intravascular diseminada y perinatal adversa como: óbito, restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad menor de 32 semanas de gestación y asfixia perinatal.

Se obtuvo una muestra de sangre materna, antes de la interrupción del embarazo, cuando de acuerdo con los criterios establecidos en las guías de práctica clínica y decisión del médico tratante se decidió finalizar la gestación. La muestra se centrifugó para obtener el componente sérico, que se almacenó a -20°C hasta su análisis, mediante electroquimioluminiscencia con los ensayos automatizados Elecsys® sFlt-1 y Elecsys® PIGF, según las instrucciones del fabricante (Roche Diagnostics) y se calculó el índice sFlt-1/PIGF en cada estudio obtenido.

Se registró el resultado materno y perinatal y se relacionó con las concentraciones séricas de factores angiogénicos.

Análisis estadístico

Las diferencias entre variables continuas se determinaron con t de Student no pareada (o la prueba de U Mann-Whitney para variables sin distribución normal). Las diferencias entre ≥ 3 variables continuas se determinaron con análisis de 1-vía (ANOVA), seguida por pruebas a posteriori (prueba de Scheffé) o por la prueba de



Kuskal-Wallis de 1 vía, seguida por la prueba de U Mann-Whitney para variables sin distribución normal. En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ bimarigal como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se analizaron 196 pacientes. Las diferencias entre las concentraciones de factores angiogénicos en las cinco categorías analizadas se muestran en el **Cuadro 1**. El grupo 1 ($n = 46$) incluyó a pacientes con hipertensión gestacional leve. La edad gestacional promedio al nacimiento fue de 36.6 semanas, con medianas de los valores séricos de PIGF de 86 pg/mL, sFlt-1 de 5,855 pg/mL y la relación sFlt-1/PIGF de 60.4.

En el grupo 2 de preeclampsia leve ($n = 20$), la edad gestacional promedio al nacimiento fue de 36 semanas, con medianas de los valores de PIGF de 55.6 pg/mL, sFlt-1 de 6,688 pg/mL y la relación sFlt-1/PIGF de 119.9.

En el grupo 3, que correspondió a hipertensión gestacional severa ($n=19$), la edad gestacional promedio fue de 32.6 semanas al momento de la interrupción del embarazo, con medianas de los valores de PIGF de 60.3 pg/mL, sFlt-1 de 9,147 pg/mL y la relación sFlt-1/PIGF de 211.7.

El grupo 4, formado por la preeclampsia severa ($n=89$), la edad promedio al nacimiento fue de 33.1 semanas, con medianas de los valores de PIGF de 55.6 pg/mL, de sFlt-1 de 10,273 pg/mL y la relación sFlt-1/PIGF de 189.

Por último, el grupo 5 estuvo integrado por las pacientes con preeclampsia severa complicada ($n=22$). La edad promedio al nacimiento fue de 31.1 semanas con medianas de los valores de PIGF de 46.7 pg/mL, sFlt-1 de 11,157 pg/mL y la relación sFlt-1/PIGF de 223.6.

Cuadro 1. Diferencia entre las concentraciones de factores angiogénicos en preeclampsia e hipertensión gestacional

n = 196	Hipertensión gestacional leve n = 46	Preeclampsia leve n = 20	Hipertensión gestacional severa n = 19	Preeclampsia severa n = 89	Preeclampsia severa complicada n = 22	p
Edad materna	30.0 ± 5.6	32.4 ± 6.5	28.5 ± 6.7	29.4 ± 6.7	31.9 ± 6.3	0.17
Edad gestacional	36.6 ± 2.1*	36.1 ± 3.0	32.6 ± 2.6**	33.1 ± 3.4**	31.1 ± 4.5**	<0.001
PIGF	86.0 (62.7-166.5) §α	55.6 (40.5-107.8) §α	60.3 (37.6-88.0) **	55.6 (35.5-98.3) **	46.7 (35.1-98.4) **	0.004
sFlt-1	5,855 (3,143-7,607) §α	6,688 (4,596-10,095) §α	9,147 (6,347-11,913) **	10,273 (6,340-14,396) **	11,157 (8,738-17,814) **	<0.001
sFlt-1/PIGF	60.4 (23.0-134.4) §α	119.9 (50.3-216.2) §α	211.7 (65.1-273.4) **	189 (71.1-327.0) **	223.6 (127.9-435.2) **	<0.001

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. * Hipertensión gestacional leve. † Preeclampsia leve vs † hipertensión gestacional severa. ‡ Preeclampsia severa complicada

Al comparar los cinco grupos entre sí se observó una diferencia significativa entre la edad gestacional al nacimiento entre la preeclampsia y la hipertensión gestacional leve y las formas severas: grupo 1 vs 3,4 y 5 ($p \leq 0.001$); grupo 2 vs 3,4 y 5 ($p \leq 0.03$). Al comparar la concentración de PIGF entre el grupo 1 de hipertensión gestacional leve y los demás grupos, se observó una diferencia significativa: grupo 1 vs 2 ($p = 0.02$); 1 vs 3 ($p = 0.04$); 1 vs 4 ($p < 0.001$); 1 vs 5 ($p = 0.005$).

Por lo que se refiere a la concentración de sFlt-1 se encontró una diferencia significativa al comparar la hipertensión gestacional leve y la preeclampsia leve *versus* las formas severas: grupo 1 vs 3 $p = 0.007$; 1 vs 4 ($p < 0.001$); 1 vs 5 ($p < 0.001$); 2 vs 4 ($p = 0.03$); 2 vs 5 ($p = 0.013$).

Al comparar la relación sFlt/PIGF se encontró una diferencia significativa entre la hipertensión gestacional leve y las formas severas: grupo 1 vs 3 ($p = 0.012$); 1 vs 4 ($p < 0.001$); 1 vs 5 ($p < 0.001$); al comparar la preeclampsia leve *versus* la severa complicada 2 vs 5 ($p = 0.018$).

En el **Cuadro 2** se aprecia que 149 pacientes no tuvieron resultado materno adverso y 47 sí lo tuvieron. En el primer grupo las medianas de los valores de PIGF fueron de 69.9 pg/mL, sFlt-1 de 7,579 pg/mL y de la relación sFlt-1/ PIGF de 112.8. En el segundo grupo con resultado materno adverso las medianas de los valores de PIGF fueron de 41 pg/mL, de sFlt-1 de 11,314 pg/mL y de la relación sFlt-1/ PIGF 222.5, ob-

servándose una diferencia significativa en ambos grupos ($p < 0.001$).

Entre las 47 pacientes que tuvieron eventos maternos adversos hubo 22 casos de síndrome de HELLP; 20 pacientes con insuficiencia renal aguda, 2 casos de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, 2 casos de coagulación intravascular diseminada y un caso de eclampsia. No hubo muertes maternas.

En el **Cuadro 3** se observa que 31 pacientes no tuvieron resultado perinatal adverso y 165 sí lo experimentaron. En el primer grupo las medianas de los valores de PIGF fueron de 86 pg/mL, sFlt-1 de 5,659 pg/mL y de la relación sFlt-1/ PIGF de 53.1, mientras que en el segundo grupo, con resultado fetal adverso, las medianas de los valores de PIGF fueron de 41 pg/mL, sFlt-1 de 9,658 pg/mL y de la relación sFlt-1/ PIGF 158.31, observándose una diferencia significativa en ambos grupos ($p < 0.001$). En los 165 casos que evidenciaron eventos perinatales adversos se encontraron 98 casos de prematuridad, 55 de restricción del crecimiento intrauterino, 7 de asfixia perinatal y 5 óbitos.

DISCUSIÓN

En la actualidad, los factores angiogénicos tienen un papel emergente en la estratificación del riesgo en preeclampsia. La estimación de la relación sFlt-1/PIGF puede permitir la identificación de pacientes con alto riesgo de nacimiento inminente y el resultado materno y perinatal adverso.⁶

Cuadro 2. Diferencia entre las concentraciones de factores angiogénicos y el resultado materno

n = 196	Sin resultado materno adverso n = 149	Con resultado materno adverso n = 47	p
Edad materna	30.0 ± 6.2	30.4 ± 7.2	0.68
Edad gestacional	34.7 ± 3.1	31.7 ± 4.3	<0.001
PIGF	69.9 (45.6 -119.0)	41.0 (28.6-74.4)	<0.001
sFlt-1	7,579 (4,227-11,375)	11,314 (8,961-17,209)	<0.001
sFlt/PIGF	112.8 (42.6-248.5)	222.5 (147.6-442.2)	<0.001

**Cuadro 3.** Diferencia entre las concentraciones de factores angiogénicos y el resultado perinatal

n = 196	Sin resultado perinatal adverso n = 31	Con resultado perinatal adverso n = 165	p
Edad materna	30.1 ± 6.5	29.7 ± 6.2	0.68
Edad gestacional	38 (37-39)	33.5 (32-36)	<0.001
PIGF	86.0 (62.3-154.6)	41.0 (28.6-74.4)	<0.001
sFlt-1	5,659 (3,672-7,840)	9,658 (6,137-13,505)	<0.001
sFlt/PIGF	53.1 (26.9-100.9)	158.3 (66.7-305.0)	<0.001

Estos biomarcadores angiogénicos pueden predecir resultados adversos graves e inminentes mucho mejor que los informes de laboratorio tradicionales y los criterios clínicos de preeclampsia.^{3,10}

Rana y su grupo efectuaron un estudio con 616 mujeres con preeclampsia. La evaluación consistió en la determinación sFlt-1, la relación sFlt-1/PIGF al ingreso y su resultado materno y perinatal subsecuente en dos semanas.

En preeclampsia temprana, la relación sFlt-1/PIGF tuvo mayores elevaciones que se asociaron con resultado adverso (226 *versus* 4) en comparación con las que no tuvieron complicaciones ($p < 0.0001$) y el riesgo fue mayor cuando la relación más elevada de sFlt-1/PIGF fue comparada con la más baja (RM: 47.8; IC95%: 14.6-156.6).

El nacimiento ocurrió en las siguientes dos semanas en 86% con una relación sFlt-1/PIGF ≥ 85 comparada con 15.8% de las pacientes con un valor menor de 85. Se concluye que la relación sFlt-1/PIGF mejora la estratificación del riesgo.³

Leaños y su grupo evaluaron la asociación entre la relación sFlt-1-PIGF y la severidad de las enfermedades hipertensivas del embarazo y su resultado adverso. Se incluyeron 764 mujeres, de las que 75 eran sanas, 83 con hipertensión gestacional, 105 con hipertensión gestacional severa, 122 con preeclampsia leve y 379 con preeclampsia severa.

Las concentraciones de factores angiogénicos fueron significativamente diferentes ($p < 0.041$) en las enfermedades hipertensivas del embarazo en comparación con las sanas. Además, fueron distintos en preeclampsia severa que en preeclampsia leve, hipertensión gestacional leve e hipertensión gestacional severa ($p \leq 0.27$). Las pacientes con preeclampsia severa tuvieron más resultados maternos adversos que quienes tuvieron hipertensión gestacional y preeclampsia leve e hipertensión gestacional severa ($p < 0.001$). En todos los casos los niveles de la relación sFlt-1/PIGF fueron significativamente más elevados en pacientes con hipertensión gestacional y preeclampsia severa que tuvieron resultados maternos y perinatales adversos en comparación con las que no lo tuvieron ($p < 0.016$).¹¹

En nuestro estudio, conforme mayor fue la severidad de la enfermedad hipertensiva en el embarazo mayor fue la alteración en la concentración de factores angiogénicos ($p < 0.001$). La relación sFlt-1/PIGF fue mayor en quienes tuvieron resultado materno y perinatal adverso en comparación con las que no lo tuvieron ($p < 0.001$).

El uso de los biomarcadores para clasificar correctamente a las mujeres con preeclampsia en términos de severidad de la enfermedad y ayudar a determinar quién tiene mayor riesgo de resultado materno o perinatal adverso, es un aspecto prioritario. Ahora, los factores angiogénicos se

consideran marcadores promisorios de preeclampsia,^{6,10} aunque se requieren más estudios multicéntricos para determinar su repercusión en la toma de decisiones clínicas basadas en la relación sFlt-1/PIGF en los resultados maternos y perinatales.

CONCLUSIONES

Conforme mayor fue la severidad de la enfermedad hipertensiva en el embarazo mayor fue la alteración en la concentración de factores angiogénicos ($p < 0.001$). La relación sFlt-1/PIGF fue mayor en pacientes con resultado materno y perinatal adverso que en las que no lo tuvieron ($p < 0.001$).

REFERENCIAS

1. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, et al. Predictive value of the sFLT-1: PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374:13-22.
2. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-99.
3. Rana S, Karumanchi A, Lindheimer M. Angiogenic factor in diagnosis, management and research in preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63:198-202.
4. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97:261-67.
5. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer M. Hypertension in Pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine* 1981; 60:267-76.
6. Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2015; 37:81-92.
7. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the uses of soluble fms-like tyrosine kinase-1/ placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63:346-52.
8. Romero JF, García M, Morales E. Guía de práctica clínica Preeclampsia-Eclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50(5):565-79.
9. Romero JF, Ortiz CJ, Leañes A. Evolución de hipertensión gestacional a preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex*, 2014; 82:229-35.
10. Malshe AK, Sibai BM. Angiogenic and antiangiogenic makers for prediction and risk classification of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2017; 60:134-40.
11. Leañes A, Mendez F, Ramirez K, Serrano M, et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and their adverse outcomes. *Medicine* 2017; 96:4.

AVISO PARA LOS AUTORES

Los autores de *GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO* estarán de acuerdo en que los artículos aceptados para publicación serán objeto de una revisión de sintaxis y ortografía del español y editorial para adaptar el escrito al estilo de esta publicación y de las revistas internacionales.