

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*  
**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS MARCADORES  
ANTIANGIOGÉNICOS VERSUS ECOGRAFÍA DOPPLER DE  
ARTERIAS UTERINAS PARA EL DIAGNOSTICO DE  
PREECLAMPSIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: ARIANA MILENA AGUIRRE BARRETO**

**DIRECTOR: DR. AMÉRICO GERARDO RODAS TORRES**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Ariana Milena Aguirre Barreto** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0706437019**. Declaro ser el autor de la obra: **“Sensibilidad y especificidad de los marcadores antiangiogénicos versus ecografía doppler de arterias uterinas para el diagnóstico de preeclampsia. Revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **20 de diciembre de 2024**



Firmado electrónicamente por:  
**ARIANA MILENA  
AGUIRRE BARRETO**

.....  
**Ariana Milena Aguirre Barreto**

**C.I. 0706437019**

## CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Víctor Aníbal Idrovo Vásquez  
**DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA**

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado “**Sensibilidad y especificidad de los marcadores antiangiogénicos versus ecografía doppler de arterias uterinas para el diagnóstico de preeclampsia. Revisión sistemática**”, realizado por: **Ariana Milena Aguirre Barreto**, con documentos de identificación: **0706437019**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 20 de diciembre de 2024



Firmado electrónicamente por:  
**AMÉRICO GERARDO  
RODAS TORRES**

---

**Dr. Américo Gerardo Rodas Torres**

**CI: 0301532701**

Director

Sensibilidad y especificidad de los marcadores antiangiogénicos versus ecografía doppler de arterias uterinas para el diagnóstico de preeclampsia. Revisión sistemática

Ariana Milena Aguirre Barreto, Américo Gerardo Rodas Torres

Universidad Católica de Cuenca, amaguirreb19@est.ucacue.edu.ec

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar la sensibilidad y especificidad de los marcadores antiangiogénicos en la detección temprana de la preeclampsia en comparación con la ecografía doppler de arterias uterinas a través del análisis de los resultados de una revisión sistemática.

**Metodología:** Revisión sistemática descriptiva, cualitativa y retrospectiva utilizó criterios de inclusión: artículos publicados entre 2014 y 2024 sobre factores angiogénicos y ecografía doppler, escritos en inglés, español o portugués, asociados a revistas indexadas, de acceso gratuito y texto completo. Los criterios de exclusión: artículos previos al 2014, que involucren otro tipo de biomarcadores, que sean de paga o no se encuentren escritos en los idiomas antes descritos. Las fuentes información fueron gestores de búsqueda online, biblioteca física y virtual de la Universidad Católica de Cuenca, libros electrónicos. Se utilizó herramienta de evaluación de riesgo de sesgos Cochrane Review Manager 5.4.1 para los estudios de casos y controles y de cohortes. **Resultados:** Se incluyeron 12 artículos encontrados en las bases de datos: PubMed: 2, Scopus:3, Web of Science: 2, Springer Link: 2 y Science Direct: 3. En total, se analizaron 13234 pacientes, los estudios investigan la preeclampsia desde diferentes ángulos, como la predicción en distintos trimestres, factores angiogénicos y riesgos materno-fetales. **Conclusiones:** El análisis de los marcadores antiangiogénicos, la relación sFlt-1/PIGF, ha demostrado ser una herramienta eficaz en la predicción de PE, mejorando sensibilidad y especificidad en comparación con métodos tradicionales. La combinación de estos marcadores con la ecografía doppler de arterias uterinas incrementó la precisión diagnóstica.

**Palabras clave:** ecografía doppler, factores antiangiogénicos, predicción, preeclampsia, relación sFlt-1/PIGF.

*Sensitivity and Specificity of Antiangiogenic Markers versus Uterine Artery Doppler  
Ultrasound for the Diagnosis of Preeclampsia: A Systematic Review*

**ABSTRACT**

**Objectives:** To evaluate the sensitivity and specificity of antiangiogenic markers in the early detection of preeclampsia compared to uterine artery Doppler ultrasound through a systematic review analysis. **Methodology:** A descriptive, qualitative, and retrospective systematic review was conducted. The inclusion criteria encompassed articles in English, Spanish, or Portuguese published from 2014 to 2024 focusing on angiogenic factors and Doppler ultrasound, linked to indexed journals, freely accessible, and available in full text. Exclusion criteria included articles published before 2014, studies involving other biomarkers, paid articles, or those not published in the languages mentioned above. Information sources included online search engines, the physical and virtual library of the Catholic University of Cuenca, and e-books. The Cochrane Review Manager 5.4.1 tool was used to assess the risk of bias for case-control and cohort studies. **Results:** Twelve articles were included from the following databases: PubMed (2), Scopus (3), Web of Science (2), Springer Link (2), and Science Direct (3). A total of 13,234 patients were analyzed. The studies explored preeclampsia from various perspectives, such as prediction in different trimesters, angiogenic factors, and maternal-fetal risks. **Conclusions:** The analysis of antiangiogenic markers, specifically the sFlt-1/PIGF ratio, has proven to be an effective tool in predicting preeclampsia, improving sensitivity and specificity compared to traditional methods. Combining these markers with uterine artery Doppler ultrasound enhanced diagnostic accuracy.

*Keywords:* Doppler ultrasound, antiangiogenic factors, prediction, preeclampsia, sFlt-1/PIGF ratio

## Contenido

RESUMEN .....	III
ABSTRACT.....	IV
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	5
objetivo general.....	5
objetivos específicos.....	5
METODOLOGÍA.....	5
Diseño del estudio .....	5
Proceso de selección de los estudios .....	5
Criterios de elegibilidad.....	5
Proceso de extracción de los datos Fuentes de información .....	6
Estrategias de búsqueda .....	6
Selección de estudio.....	7
Fuentes de financiamiento.....	7
Medidas de resumen.....	7
Síntesis de Resultados .....	7
Evaluación del riesgo de sesgo en la publicación .....	8
Sesgo de publicación .....	9
RESULTADOS .....	10
Diagrama de flujo.....	10
Características de los estudios.....	11
Riesgo de sesgo de los estudios individuales .....	22
Resultados de la síntesis .....	23
DISCUSIÓN.....	25
LIMITACIONES.....	31
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA .....	35
ANEXOS .....	39

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) constituyen un gran desafío en la reducción de la morbilidad, mortalidad y discapacidad en mujeres gestantes y sus bebés, 10% de las gestaciones se complican con algún THE. La ACOG (Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia) menciona que las complicaciones relacionadas a THE han aumentado las hospitalizaciones de un 5,3% en 1993 a 10,02% en 2019. Dentro de estos trastornos, la preeclampsia (PE) maneja mayores índices de morbilidad (ingresos a UCI, hospitalizaciones prolongadas, transfusiones de hemoderivados, intervenciones quirúrgicas, prematuridad iatrogénica, entre otros) y consecuente incremento de la mortalidad ya que complica entre 2 a 5% de las gestaciones en el mundo, con mayor incidencia en naciones de escasos recursos, constituyendo una de las cuatro causas más comunes de muerte materna y perinatal a nivel global (1–6).

La preeclampsia (PE) es una patología caracterizada por presión arterial elevada más proteinuria que se presenta posterior a las 20 semanas de gestación (SG). Es una enfermedad sistémica cuyo origen reside en la placenta, sin embargo, este no es el único mecanismo que permite explicar la alteración endotelial que la precede. Existen múltiples factores que incrementan la posibilidad de presentar PE, entre estos: diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial previa o trombofilias. Todos estos agentes, sumados al fallo de la placentación, inician la generación de noxa vascular materna, esta a su vez está influenciada por factores bioquímicos liberados hacia el sistema circulatorio de la madre desde la placenta disfuncional. Esta enfermedad incluye complicaciones agudas como: eclampsia, accidente cerebrovascular, coagulación intravascular diseminada, síndrome de HELLP, edema de pulmón, insuficiencia renal agudas entre otras que pueden terminar con el fallecimiento de la paciente. Las mujeres que desarrollan preeclampsia requieren un tratamiento intensificado, que incluye hospitalización y un parto acelerado (1,4,7)

Se estima que la PE constituye la primera razón de hospitalización materna en UCI y la responsable de 76.000 muertes maternas al año. En Europa, la preeclampsia representa la quinta parte de las hospitalizaciones por complicaciones derivadas del embarazo. La incidencia de PE ha incrementado en un 25% en los últimos 20 años en Estados Unidos, datos recientes demuestran que la tasa de PE en partos hospitalarios incrementó en un 21% entre 2005 y 2014, además, durante este último 4,7% de todos los alumbramientos en hospitales se asociaron a PE, lo que representa 176.925 casos. En América latina y el Caribe los THE concluyen con deceso materno en el 26% de los casos. En Costa Rica,

durante el año 2017 las cifras de ese país arrojaron que la tasa de mortalidad por THE correspondió a 0,19 casos por cada cien mil gestantes. En Perú, 56,89% de los THE registrados en el sistema de salud de dicho país correspondieron a preeclampsia y esta patología fue la causante del 22% de todos los fallecimientos maternos en esa nación. En Colombia los THE generan el 14,7% de los fallecimientos maternos, precedidos únicamente por la hemorragia obstétrica. En México, un estudio de 2010 realizado por la Secretaría de Salud arrojó que la PE fue responsable del 34% de los fallecimientos maternos, siendo la primera causa de fallecimiento relacionado con complicaciones de la gestación en ese país. En Ecuador, la incidencia de preeclampsia es de 8,3% y tanto esta enfermedad como la eclampsia constituyen la primera causa de deceso materno y representan el 27,53% del total de causas de muerte materna (5–13)

Los costos de atención de esta patología han incrementado de manera exponencial, los costos directos incluyen pruebas, medicamentos, hospitalización y parto, mientras que la licencia por enfermedad de los padres del trabajo también tiene un impacto indirecto en el costo. Por ejemplo, solamente en Estados Unidos, se estima que el gasto anual en esta patología es de 20 mil millones de dólares (4,14)

En la actualidad, el 10% de fallecimientos neonatales están asociados a PE, lo que se traduce en 500.000 muertes aproximadamente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) evidenció que la mortalidad fetal por PE es de aproximadamente 2,2 % y la mortalidad perinatal es de 2,4%. En nuestro país se estima que la preeclampsia es responsable del 14% de muertes infantiles. La prematurez iatrogénica es la principal complicación neonatal que se puede observar en hijos de madres con preeclampsia, sobre todo en aquellas que desarrollaron criterios de severidad. Estos fetos también pueden presentar restricción de crecimiento intrauterino. Al nacer, los hijos de mujeres con PE tienen dos veces mayor posibilidad de presentar muerte neonatal, convulsiones o encefalitis, y en algunos casos, suelen necesitar cuidados intensivos y medidas invasivas lo que incrementa su morbimortalidad (4,6,12)

Actualmente los criterios que se utilizan para identificar la preeclampsia son confusos y poco confiables y no permiten predecir la evolución clínica de la enfermedad. La identificación de preeclampsia a través de la presión arterial alterada y el incremento de proteínas en orina tiene utilidad limitada debido a que son características que se evidencian solamente cuando la enfermedad ya se ha instaurado y en algunas

circunstancias, la clínica no es suficiente para estimar la severidad de la PE. La ecografía Doppler de arterias uterinas (EDAU) es una herramienta no invasiva utilizada en la identificación de PE, sin embargo, su efectividad es reducida cuando se utiliza como único predictor de enfermedades placentarias, además, suele depender de la edad gestacional en la que se realiza el control, alcanzando una especificidad de 60% durante el segundo semestre. En pacientes de alto riesgo la ecografía suele detectar hasta el 80% de casos de PE con un valor predictivo positivo (VPP) de 71,4%, sin embargo, en mujeres con bajo riesgo, la sensibilidad es del 33,3% y la especificidad de 92,8% y VPP de 24,4% según el estudio de Harrinton et al (4,15,16)

Debido a su prevalencia, gran morbimortalidad e influencia como factor de riesgo cardiovascular, es de suma importancia diagnosticar la PE de manera oportuna para reducir sus complicaciones. A pesar de que actualmente no existen estrategias terapéuticas o de prevención, a excepción del ácido acetil salicílico en bajas dosis, la experiencia clínica sugiere que la identificación y monitoreo temprano de marcadores biofísicos y bioquímicos pueden ser de gran utilidad. Es fundamental identificar tempranamente factores de riesgo y valores predictivos de PE como una estrategia de prevención primaria (2,7,17). Es por estas razones que planteamos la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es el valor diagnóstico de los factores angiogénicos en la identificación precoz de preeclampsia en comparación con la ecografía Doppler de arterias uterinas?

A medida que la placenta se desarrolla en esta se generan procesos de neoformación de vasos sanguíneos de novo y angiogénesis, es decir, la creación de estos desde un vaso preexistente. Estos procesos están regulados por el equilibrio entre marcadores angiogénicos como el factor de crecimiento vascular (VEGF) y el PIGF y marcadores antiangiogénicos con el sFLt-1, sFLk-1 y el receptor soluble de endogлина (sEng). Durante la gestación normal hay equilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, sin embargo, un desbalance en la armonía de los factores genera disfunción endotelial e hipertensión originando la PE. El desbalance entre los factores es inducido por el desarrollo placentario anormal (implantación anómala), factores genéticos, ambientales, respuesta inmunológica o hipoxia placentaria (18).

Los factores o marcadores antiangiogénicos y angiogénicos son marcadores secundarios de disfunción placentaria relacionada con PE, dentro de los cuales los dos biomarcadores con mayor utilidad predictiva son el factor angiogénico PIGF (Factor de crecimiento placentario) y el factor antiangiogénico sFlt-1 (factor soluble de la tirosina cinasa 1). Estos factores pueden cuantificarse en sangre y suelen expresarse como un nivel que está directamente relacionado con el inicio y la gravedad de la PE. La relación sFlt-1/PIGF posee un alto valor predictivo negativo (VPN), lo que permite eliminar el desarrollo de PE en los próximos 7 días en mujeres con sospecha de esta condición (1,2,7,19)

El efecto de la sFlt-1 ha sido evaluado en estudios preclínicos de mujeres con PE en las cuales existen un incremento de los niveles de este factor y reducción de PIGF y el factor de crecimiento vascular, además hallazgos histopatológicos de placentas de recién nacidos con RCIU han evidenciado múltiples rasgos de mala perfusión vascular materna, entre estos, el hallazgo de nudos sinciciales, estos se encargan de la producción de sFlt-1. Esta enfermedad ocasiona grandes costos para el sistema de salud por lo cual diagnosticarla a tiempo es la clave para reducir sus complicaciones y desenlaces. Un estudio realizado en Brasil evidenció que la prueba sFlt-1 ahorro entre 182 a 636 dólares por paciente en comparación con no realizar ninguna prueba, esto se debe a la precisión diagnóstica y disminución de hospitalizaciones no requeridas, en esto radica la importancia en salud pública de la adecuada identificación precoz de la PE (1,2,4,7).

Esta revisión sistemática se justifica en lo imperativo de incorporar un método de diagnóstico precoz para preeclampsia que permita identificar a tiempo a las pacientes predisponentes a desarrollar la enfermedad y de esta forma tomar medidas terapéuticas tempranas para reducir las complicaciones que derivan de esta, es por esto que las conclusiones de esta revisión busquen apoyar el uso de marcadores antiangiogénicos en el diagnóstico temprano de PE en pacientes predisuestas mediante el análisis de evidencias científicas de calidad. El estudio Sensibilidad y especificidad de los marcadores antiangiogénicos versus ecografía Doppler de arterias uterinas para el diagnóstico de preeclampsia. Revisión sistemática concuerda con las líneas de investigación de la Universidad Católica de Cuenca, línea 12: “Salud y Bienestar por ciclos de vida”, sublínea 1 “Promoción de la salud y prevención de enfermedades”.

## **OBJETIVOS**

### **objetivo general**

Evaluar la sensibilidad y especificidad de los marcadores antiangiogénicos en la detección temprana de la preeclampsia en comparación con la ecografía Doppler de arterias uterinas a través del análisis de los resultados de una revisión sistemática.

### **objetivos específicos**

- Determinar si la evaluación simultánea de los marcadores antiangiogénicos y la ecografía Doppler de arterias uterinas mejora la predicción de PE.
- Revisar el impacto del diagnóstico temprano de la preeclampsia mediante marcadores antiangiogénicos en los resultados perinatales y maternos
- Identificar el valor predictivo positivo y negativo de los marcadores antiangiogénicos

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

Revisión sistemática descriptiva, cualitativa y retrospectiva que buscó identificar la efectividad de los factores antiangiogénicos como método de diagnóstico precoz de preeclampsia. El presente escrito se estructuró a través de las directrices de las guías Preferred Reporting Intems for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) del año 2020.

### **Proceso de selección de los estudios**

### **Criterios de elegibilidad**

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática tuvieron concordancia con los ítems de la declaración PICO (P = población; I = intervención; C = comparación; O = resultado):

- P: Mujeres gestantes con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia temprana
- I: Marcadores o factores antiangiogénicos

- C: Comparar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los factores antiangiogénicos versus la ecografía Doppler de arterias uterinas
- O: Diagnóstico precoz de preeclampsia

#### Criterios de inclusión:

- Artículos científicos publicados entre 2014 y 2024 sobre factores antiangiogénicos y EDAU en el diagnóstico de PE
- Artículos científicos en idioma inglés, español y portugués
- Artículos científicos asociados a revistas indexadas
- Artículos científicos de gratuitos y con información completa

#### Criterios de exclusión:

- Artículos científicos publicados previos a 2014
- Artículos científicos que involucren otro tipo de biomarcadores
- Artículos científicos de paga
- Artículos científicos que no se encuentren en inglés, español o portugués

### **Proceso de extracción de los datos**

#### **Fuentes de información**

Las fuentes de información fueron conformadas principalmente por gestores de búsqueda online, biblioteca física y virtual de la Universidad Católica de Cuenca, libros electrónicos, etc.

#### **Estrategias de búsqueda**

La pesquisa de artículos científicos (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, metaanálisis, entre otros) en idioma inglés, español o portugués publicados en el periodo 2014 a 2024 se llevó a cabo a través de gestores bibliográficos que contienen artículos indexados tales como: PubMed, Springer Link, Scopus, Science Direct y Web of Science. Las publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y se indagarán

mediante las siguientes palabras clave en inglés: “anti-angiogenic factors”, “prediction”, “preeclampsia”, “sFIT-1/PIGF ratio”, “ultrasound” y en español: “ecografía Doppler”, “factores antiangiogénicos”, “predicción”, “preeclampsia”, “relación sFIT-1/PIGF” con los comandos de búsqueda AND y OR.

### ***Filtrado inicial***

- *Título y Resumen:* Examinar los títulos y resúmenes de los estudios seleccionados para identificar su aptitud y calidad para ser incluidas en esta revisión sistemática.
- *Revisión Completa del Texto:* Revisar a profundidad los estudios que superaron los primeros filtros para incluirlos en el informe final.

### **Selección de estudio**

- **Identificación:** Se distinguirán los estudios candidatos mediante el empleo de palabras clave.
- **Cribado:** Después de la eliminación de las publicaciones que no cumplan los criterios de inclusión se establecerán los artículos que participarán en el cribado según su título y resumen.
- **Elegibilidad:** Las publicaciones que pasen la etapa de cribado serán analizadas y según su nivel de evidencia se escogerán para participar en este estudio.
- **Inclusión:** Estudios de casos y controles y estudios de cohortes elegidos para el análisis cualitativo.

### **Fuentes de financiamiento**

Autofinanciado

### **Medidas de resumen**

Se emplearon las siguientes medidas para analizar la información recolectada: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y/o negativo, relative ratio, odds ratio, intervalos de confianza, diferencia de medias y valor  $p < 0,05$ .

### **Síntesis de Resultados**

Para condensar los resultados de esta revisión, se empleó una tabla resumen comprendida por las características principales de cada artículo: autor, título, año y país, tipo de estudio,

resultados y objetivos. Se incluyeron 12 artículos encontrados en bases de datos de pertinencia médica tales como: PubMed: 2, Scopus:3, Web of Science: 2, Springer Link: 2 y Science Direct: 3.

### **Evaluación del riesgo de sesgo en la publicación**

El autor de la presente revisión analizó la calidad de los estudios de casos y controles y estudios de cohortes de forma independiente a través de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos Cochrane Review Manager 5.4.1, la cual se fundamenta en las estrategias de evaluación de calidad creadas por la National Health Lung and Blood Institute (NHLBI) con el objetivo de proporcionar a los autores de revisiones sistemáticas los recursos que les permitan valorar los conceptos clave que le sumen validez interna a su publicación (20).

Para la evaluación de calidad de estudios de casos y controles se utilizarán las siguientes interrogantes recomendadas por la NHLBI

1. ¿La pregunta u objetivo de investigación en este documento fue claramente establecido y apropiado?
2. ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio?
3. ¿Los autores incluyeron una justificación del tamaño de la muestra?
4. ¿Se seleccionaron o reclutaron controles de la misma población o de una población similar a la que dio lugar a los casos (incluido el mismo período de tiempo)?
5. ¿Las definiciones, los criterios de inclusión y exclusión, los algoritmos o los procesos utilizados para identificar o seleccionar los casos y controles fueron válidos, confiables e implementados de manera consistente en todos los participantes del estudio?
6. ¿Los casos estaban claramente definidos y diferenciados de los controles?
7. Si menos del 100 por ciento de los casos y/o controles elegibles fueron seleccionados para el estudio, ¿los casos y/o controles fueron seleccionados al azar entre los elegibles?
8. ¿Se utilizaron controles simultáneos?
9. ¿Pudieron los investigadores confirmar que la exposición/riesgo ocurrió antes del desarrollo de la afección o evento que definió a un participante como un caso?
10. ¿Las medidas de exposición/riesgo estaban claramente definidas, eran válidas, fiables y se aplicaron de forma coherente (incluido el mismo período de tiempo) en todos los participantes del estudio?
11. ¿Los evaluadores de exposición/riesgo estaban ciegos al caso o al estado de control de los participantes?
12. ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las principales variables de confusión potenciales en los análisis? Si se utilizó el emparejamiento, ¿los investigadores tuvieron en cuenta el emparejamiento durante el análisis del estudio?

***Imagen 1: Criterios de evaluación de calidad para estudios de casos y controles***

***Fuente: NHLBI. Herramientas de evaluación de la calidad del estudio [Internet]. 2021***

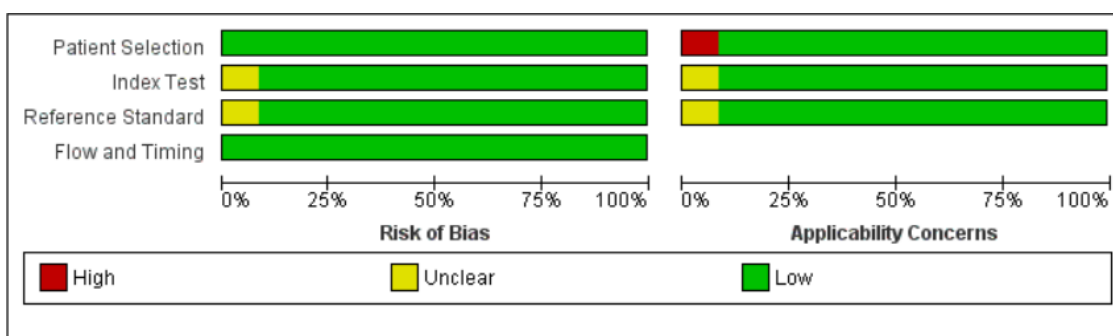
Para la evaluación de calidad de los estudios de cohortes se utilizarán las siguientes interrogantes recomendadas por la NHLBI

1. ¿Se estableció claramente la pregunta u objetivo de investigación en este documento?
2. ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio?
3. ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue de al menos el 50%?
4. ¿Todos los sujetos fueron seleccionados o reclutados de la misma población o de poblaciones similares (incluyen el mismo período de tiempo)? ¿Los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio se preespecificaron y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes?
5. ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de la varianza y el efecto?
6. Para los análisis de este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de que se midieran los resultados?
7. ¿Era suficiente el marco temporal para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado, si existiera?
8. En el caso de exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿examinó el estudio diferentes niveles de exposición en relación con el resultado (por ejemplo, categorías de exposición o exposición medida como variable continua)?
9. ¿Las medidas de exposición (variables independientes) estaban claramente definidas, eran válidas, fiables y se aplicaron de forma coherente en todos los participantes del estudio?
10. ¿Se evaluó la(s) exposición(es) más de una vez a lo largo del tiempo?
11. ¿Las medidas de resultado (variables dependientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?
12. ¿Los evaluadores de resultados no tenían en cuenta el estado de exposición de los participantes?
13. ¿La pérdida en el seguimiento después del inicio fue del 20% o menos?
14. ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las principales posibles variables de confusión en función de su impacto en la relación entre la exposición o exposiciones y los resultados?

**Imagen 2:** Criterios de evaluación de calidad para estudios de cohortes

**Fuente:** NHLBI. Herramientas de evaluación de la calidad del estudio [Internet]. 2021

**Sesgo de publicación**



**FIGURA 1:** Este gráfico muestra que, en general, los estudios incluidos tienen bajo riesgo de sesgo y preocupaciones de aplicabilidad. Las áreas que presentan algunos problemas están relacionadas con la prueba índice y el estándar de referencia, donde algunos estudios tienen riesgo incierto o alta preocupación de aplicabilidad. Sin embargo, la mayoría de los estudios son sólidos en estos aspectos.

## RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de estudios de casos y controles y estudios de cohortes usando las palabras clave y comandos descritos con anterioridad en las bases científicas mencionadas. Como resultado, se encontraron 1178 publicaciones de las cuales 1003 fueron eliminadas por criterios de exclusión. De las 175 publicaciones restantes para cribado, 126 fueron descartadas según su título y resumen dando como resultado 49 estudios para elegibilidad. De los 49 estudios, 37 se excluyeron por no cumplir con el nivel de evidencia necesario. Por último, se incluyeron 12 estudios en la elaboración de esta revisión.

### Diagrama de flujo

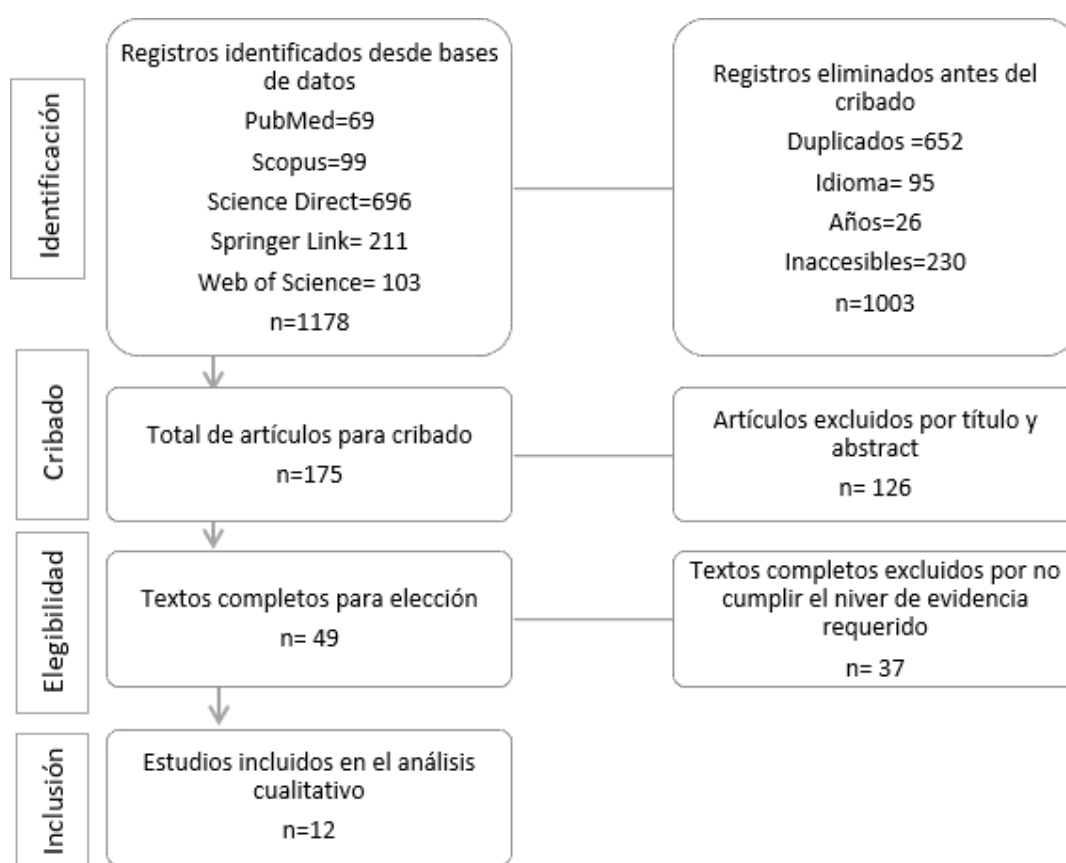


Gráfico 1: Diagrama de Flujo

Fuente: Elaboración propia

## Características de los estudios

No	Autor	Título	País/Año	Tipo de estudio	Resultados	Objetivos			
						Valor diagnóstico	Evaluación simultánea	Valor predictivo positivo y negativo	Resultados perinatales y maternos
1	Anna Peguero, Lorena Fernández-Blanco, Edurne Mazarico, et al.	Predicción de resultados neonatales adversos al ingreso para la preeclampsia de inicio temprano con características graves	España 2023	Estudio de cohorte prospectivo	Puntuación PREP-L + Doppler AUC ROC: 0,69 IC 95%: 0,51-0,86 <hr/> Puntuación PREP-L + concentraciones PIGF AUC ROC:				Evaluar el valor predictivo de los resultados neonatales adversos de la ecografía Doppler, los factores angiogénicos y los modelos multiparamétricos de puntuación de riesgo en mujeres con preeclampsia

					0,91 IC 95%: 0,84-0,98				grave de inicio temprano
2	Adi L. Tarca, Andrea Taran, Roberto Romero, et al.	Predicción de la preeclampsia a lo largo de la gestación con características maternas y marcadores biofísicos y bioquímicos: un estudio longitudinal	Estados Unidos 2021	Estudio longitudinal de casos y cohortes	Aumentó la sensibilidad para la predicción temprana de PE del 44% al 54% observó a los 20-23 + 6 semanas	Construir y evaluar los modelos predictivos de la preeclampsia basados en los factores de riesgo maternos, los marcadores biofísicos (MAP) y bioquímicos (PIGF, sVEGFR-1 y sEng) recogidos a lo largo del embarazo			

3	<p>Abdalla E. Diab, Manal M. El-Behery, Moustafa A. Ebrahiem, Amal E. Shehata</p>	<p>Factores angiogénicos para la predicción de preeclampsia en mujeres con velocimetría Doppler anormal de la arteria uterina del trimestre medio</p>	<p>Egipto 2018</p>	<p>Estudio de cohorte prospectivo</p>	<p>Niveles de sFlt-1 altos y niveles de PIGF bajos en mujeres con PE o RCIU P&lt;0,001</p> <p>Relación sFlt-1/PIGF</p> <p>Sensibilidad: 98%</p> <p>Especificidad: 95%</p> <p>VPP: 93%</p>		<p>Determinar si la evaluación simultánea de la perfusión uterina y los factores angiogénicos en el segundo trimestre mejora la predicción de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).</p>	<p>Determinar si la evaluación simultánea de la perfusión uterina y los factores angiogénicos en el segundo trimestre mejora la predicción de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).</p>	<p>Determinar si la evaluación simultánea de la perfusión uterina y los factores angiogénicos en el segundo trimestre mejora la predicción de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).</p>
4	<p>Manisha Kumar, Kirti Balyan,</p>	<p>Papel de la relación sFLT-1/PIGF en la predicción de resultados</p>	<p>India 2022</p>	<p>Estudio prospectivo analítico</p>	<p>Combinación de la relación sFLT-1/PIGF con el PI de la arteria uterina</p> <p>VPP: 87%</p>	<p>Evaluar la función de los biomarcadores angiogénicos en la predicción de resultados</p>		<p>Evaluar la función de los biomarcadores angiogénicos en la predicción de resultados</p>	<p>Evaluar la función de los biomarcadores angiogénicos en la predicción de resultados</p>

	Ekta Debnath, et al.	materno-fetales adversos graves en mujeres de alto riesgo			Relación sFLT-1/PIGF a las 20 semanas VPP: 97,6%	materno-fetales adversos graves (SAO) en mujeres con alto riesgo de preeclampsia (EP).		materno-fetales adversos graves (SAO) en mujeres con alto riesgo de preeclampsia (EP).	materno-fetales adversos graves (SAO) en mujeres con alto riesgo de preeclampsia (EP).
5	Oliver Graupner, Anne Karge, Sarah Flechsenha, et al	Papel de la relación sFlt-1/PIGF y el Doppler fetomaterno para la predicción de resultados perinatales adversos en la preeclampsia de inicio tardío	Alemania 2020	Análisis retrospectivo de cohorte unicéntrico	sFlt-1/PIGF AUC ROC 0,856 p=0,001 IC 95%: 0,75-0,97		Evaluar el grado en que la relación sFlt-1/PIGF y el Doppler fetomaterno pueden ser útiles en la predicción de la APO en embarazos únicos complicados por PE de inicio tardío y/o		Evaluar el grado en que la relación sFlt-1/PIGF y el Doppler fetomaterno pueden ser útiles en la predicción de la APO en embarazos únicos complicados por PE de inicio tardío y/o síndrome de HELLP.

							síndrome de HELLP.		
6	Lisa Antonia Lorenz-Meyer, Julie Thoma, Valerie Scherfeld, et al.	La relación sFlt-1/PIGF y el riesgo de resultados adversos relacionados con la preeclampsia en embarazos posteriores con signos y síntomas de preeclampsia	Alemania 2024	Estudio de cohorte retrospectiva	<p>sFlt-1/PIGF en primer embarazo</p> <p>E: 81,3%</p> <p>S: 92,9 %</p> <hr/> <p>sFlt-1/PIGF en 2do embarazo</p> <p>E: 92,6%</p> <p>S: 33,3%</p>				Se investigó la exactitud diagnóstica de los signos clínicos, los exámenes Doppler y la relación entre la tirosina quinasa-1 (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) soluble en fms para predecir los resultados adversos

									relacionados con la EP
7	Franz Bahlmann & Ammar Al Naimi	Uso de los factores angiogénicos sFlt-1 y PlGF con ecografía Doppler de la arteria uterina para confirmar la preeclampsia	Alemania 2016	Estudio prospectivo unicéntrico	<p>sFlt-1 para confirmación PE</p> <p>S: 83,7%</p> <p>E: 68,1%</p> <hr/> <p>Aumento de sFlt-1 se correlaciona con aumento gravedad PE</p> <p><math>\rho</math> 0,49 Spearman</p> <hr/> <p>Disminución de la PlGF correlaciona negativamente</p>	El objetivo de este estudio es evaluar el valor de los factores angiogénicos para el diagnóstico de la preeclampsia y predecir la gravedad de la manifestación	Un objetivo secundario es evaluar la combinación del Doppler de la arteria uterina con los factores angiogénicos para mejorar el poder diagnóstico.		

					<p>aumento gravedad PE</p> <p><math>\rho</math> Spearman -0,39</p> <hr/> <p>PIGF para confirmación dPE</p> <p>S: 47,6%</p> <p>E: 71,4%</p> <hr/> <p>sFlt-1/PIGF + PI AU</p> <p>Poder Dx : 74,4%</p>				
8	Guili Chen, Yuanyuan Chen, Yao Shi, et al	Un modelo dinámico de predicción de la preeclampsia que utiliza la	China 2024	Estudio observacional, unicéntrico y prospectivo	Adición de factores maternos, Ut-IP y relación sFlt-1 / PLGF		Este estudio tiene como objetivo establecer un modelo dinámico de		

		relación sFlt-1/PLGF combinada con múltiples factores			AUC ROC 0,826 en 20-24 SG 0,879 en 25-28 SG 0,862 en 30-34 SG		predicción para la EP.		
9	Mostafa Abdo Ahmed Salem & Islam Mohamed Magdi Ammar	Índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el primer trimestre y PAPP-A y PIGF séricos maternos en la predicción de preeclampsia	Egipto 2017	Estudio observacional prospectivo	Al combinar los niveles de corte de los tres métodos S: 56,7% E: 99,3% VPP: 89,5% VPN: 95,4% Precisión general: 67%		Evaluar el papel del índice de pulsatilidad (IP) medio de las arterias uterinas y las concentraciones séricas maternas de proteína A (PAPP-A) asociada al embarazo y factor de	Evaluar el papel del índice de pulsatilidad (IP) medio de las arterias uterinas y las concentraciones séricas maternas de proteína A (PAPP-A) asociada al embarazo y factor de	

		en Primigravida					crecimiento placentario (PIGF) en la predicción temprana de PE en la primomigravida.	crecimiento placentario (PIGF) en la predicción temprana de PE en la primomigravida.	
10	Carlos José Molina Pérez ; Ana Graciela Nolasco Leños; Reyes Ismael Carrillo Juárez, et al	Endoglina soluble y ecografía Doppler de flujo uterino como marcadores de progresión a preeclampsia en mujeres con hipertensión gestacional	México 2021	Estudio anidado de casos y controles	<p>sEng tercil más alto OR <math>\geq 3,7</math></p> <p>Pulsatilidad Doppler UT AF anormal ORg <math>\geq 3,3</math></p> <p>Presencia de notch OR <math>\geq 2,9</math></p> <p>sEng sérico: factor independiente</p>		Determinar la utilidad clínica de la endoglina soluble y los parámetros del flujo de la arteria uterina medidos por ecografía Doppler como marcadores de progresión a PE en mujeres con HG	Determinar la utilidad clínica de la endoglina soluble y los parámetros del flujo de la arteria uterina medidos por ecografía Doppler como marcadores de progresión a PE en mujeres con HG	

					OR $\geq$ 3.1				
11	Francesca Crovetto, Francesc Figueras, Stefania Triunfo, et al.	Exámenes de detección de preeclampsia temprana y tardía en el primer trimestre según las características maternas, los parámetros biofísicos y los factores angiogénicos	Español 2014	Estudio de casos y controles anidado	Tasas de detección para PE temprana 87,7% y 91,2% AUC ROC 0,98 Tasas de detección para PE tardía 68,3% y 76,4% AUC ROC 0,87		Desarrollar el mejor modelo de cribado de preeclampsia (EP) en el primer trimestre basado en las características maternas, los parámetros biofísicos y los factores angiogénicos		
12	Carlos José Molina-Pérez, Ana Graciela Nolasco-Leaños,	Utilidad clínica de los factores angiogénicos en mujeres con	México 2022	Estudio prospectivo	Desequilibrio angiogénico grave genera tasas más altas de PE superpuestas	El objetivo de este estudio fue evaluar las características clínicas y los resultados de las			

	<p>Reyes Ismael Carrillo- Juárez &amp; Alfredo Leaños- Miranda</p>	<p>enfermedad renal crónica y sospecha de preeclampsia superpuesta</p>			<p>p&lt;0,001</p> <hr/> <p>Tasa de progresión de PE aumentó según el grado de desequilibrio angiogénico</p> <p>Leve: 60%</p> <p>Grave: 100%</p>	<p>gestantes con enfermedad renal crónica (ERC) con sospecha de preeclampsia superpuesta, estratificados según el grado de su desequilibrio angiogénico</p>			
--	--	--	--	--	---	---	--	--	--

Fuente: Investigador

## Riesgo de sesgo de los estudios individuales

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Ahmed Salem & Magdi Ammar. 2018	+	+	+	+	+	+	+
Bahlmann & Al Naimi. 2016	+	+	+	+	+	+	+
Chen et al. 2024	+	?	+	+	+	?	+
Crovetto et al. 2014	+	+	+	+	+	+	+
Diab et al. 2018	+	+	+	+	+	+	+
Graupner et al. 2020	+	+	+	+	+	+	+
Kumar et al. 2022	+	+	+	+	+	+	+
Lorenz-Meyer et al. 2024	+	+	+	+	+	+	+
Molina Pérez, et al. 2022	+	+	+	+	+	+	+
Molina Pérez et al. 2021	+	+	?	+	●	+	+
Puguerro et al. 2023	+	+	+	+	+	+	+
Tarca et al. 2021	+	+	+	+	+	+	?

● High	? Unclear	+ Low
--------	-----------	-------

**Figura 2:** Un gran porcentaje de estudios presenta bajo riesgo de sesgo en todas las áreas evaluadas. Chen et al. 2024 y Molina Pérez et al. 2021 muestran algunas áreas de riesgo incierto en la evaluación de la prueba índice y el estándar de referencia. Molina Pérez et al. 2021 es el único estudio que presenta alto riesgo de sesgo en el estándar de referencia, lo que podría afectar la confianza en sus resultados. Tarca et al. 2021 tiene preocupaciones inciertas en cuanto a la aplicabilidad del estándar de referencia. La mayoría de los estudios son sólidos, pero algunos tienen áreas que podrían comprometer sus resultados.

## Resultados de la síntesis

Estudios de casos y controles	Participantes
Predicción de resultados neonatales adversos al ingreso para la preeclampsia de inicio temprano con características graves	63
Predicción de la preeclampsia a lo largo de la gestación con características maternas y marcadores biofísicos y bioquímicos: un estudio longitudinal	1150
Factores angiogénicos para la predicción de preeclampsia en mujeres con velocimetría Doppler anormal de la arteria uterina de mitad de trimestre	108
Papel de la relación sFLT-1/PIGF en la predicción de resultados materno-fetales adversos graves en mujeres de alto riesgo	287
Papel de la relación sFlt-1/PIGF y el Doppler fetomaterno para la predicción de resultados perinatales adversos en la preeclampsia de inicio tardío	67
La relación sFlt-1/PIGF y el riesgo de resultados adversos relacionados con la preeclampsia en embarazos posteriores con signos y síntomas de preeclampsia	84
Uso de los factores angiogénicos sFlt-1 y PIGF con ecografía Doppler de la arteria uterina para confirmar la preeclampsia	728
Un modelo dinámico de predicción de la preeclampsia que utiliza la relación sFlt-1/PLGF combinada con múltiples factores	737
Índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el primer trimestre y PAPP-A y PIGF séricos maternos en la predicción de preeclampsia en Primigravida	300

Endoglina soluble y ecografía Doppler de flujo uterino como marcadores de progresión a preeclampsia en mujeres con hipertensión gestacional	77
Exámenes de detección de preeclampsia temprana y tardía en el primer trimestre según las características maternas, los parámetros biofísicos y los factores angiogénicos	9462
Utilidad clínica de los factores angiogénicos en mujeres con enfermedad renal crónica y sospecha de preeclampsia superpuesta	171
<b>Total</b>	13234

La tabla resume estudios de casos y controles y de cohorte que analizan la preeclampsia, enfocándose en la predicción de resultados adversos usando marcadores como sFlt-1/PIGF y ecografía Doppler. Los estudios varían en tamaño de muestra, desde 63 hasta 9462 participantes, con un total de 13,234. Todos investigan la preeclampsia desde diferentes ángulos, como la predicción en distintos trimestres, factores angiogénicos y riesgos materno-fetales.

## DISCUSIÓN

Los marcadores antiangiogénicos son moléculas involucradas en la regulación del crecimiento de los vasos sanguíneos, específicamente en la inhibición de la angiogénesis. En el contexto del embarazo y la preeclampsia (PE), los marcadores más relevantes son: tirosina quinasa 1 soluble similar a fms (sFlt-1), el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la endoglina soluble (sEng). Tarca et al buscó evaluar modelos predictivos de PE basados en factores de riesgo maternos y marcadores como PIGF, sFlt-1 y sEng con muestras recolectadas en un estudio longitudinal de casos y cohortes durante todo el embarazo de 1150 mujeres participes del estudio. En esta investigación, la inclusión de sEng, PIGF y sFlt-1, sumado a la estimaciones de riesgo previo, incrementó la sensibilidad de predicción temprana de PE superpuesta de un 44% a 54% en las semanas 20-23<sup>6</sup> con una tasa fija de falsos positivos de 10% y  $p < 0,05$ . En este mismo estudio, al incluir los marcadores antes mencionados, la sensibilidad para PE prematura fue de 55% a las 8-15 semanas, 48% a las 16-19 semanas, 62% en la 20 a 23 semanas, 72% en las 24 y 27 semanas y de un 84% en las semanas 28 a 31 con una tasa de falsos positivos de 10%. En el caso de la PE a término, la sensibilidad de la introducción de los marcadores fue de 36% en la semanas 8 a 19; 41% y 43% en las semanas 20-23 y 24-27; 49% en las 28 a 31 semanas y de 51% en las 32 a 26 semanas de gestación (21).

La ecografía Doppler de arterias uterinas (UtA PI) es una herramienta fundamental en la detección temprana de la preeclampsia (PE), especialmente en las primeras etapas del embarazo, a pesar de eso la UtA PI por sí sola no identifica de forma precisa todos los casos de PE en mujeres sin factores de predisposición, además, su efectividad depende de la experiencia del operador y la calidad del equipo. Salem & Ammar evaluaron la UtA PI (índice de pulsatilidad  $\geq 1.69$ ) y encontraron que esta tenía una sensibilidad del 56.7% y especificidad del 99.3% en las semanas 11-13 con VPP: 89.5% y VPN: 95.4% para el diagnóstico de PE (22). En el análisis de Crovetto et al, el UtA PI combinado con otras variables mostró una sensibilidad del 87.7% para la detección de PE temprana y una tasa de falsos positivos del 5%. La UtA PI se utiliza como marcador de perfusión uteroplacentaria y puede identificar embarazos con mayor riesgo de PE, sin embargo, su sensibilidad como herramienta independiente es limitada, generalmente inferior al 60%, especialmente en comparación con marcadores angiogénicos como sFlt-1/PIGF (23)

El estudio de cohorte prospectivo de Diab et al., buscó determinar la evaluación simultánea de la perfusión uterina y los factores angiogénicos en el segundo trimestre para mejorar la predicción de PE y restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) a través del análisis y seguimiento de 108 mujeres con perfusión uterina anormal en la velocimetría Doppler en la 23 SG (semana de gestación), en las cuales se evaluó la cantidad plasmática de sFlt-1 y PIGF. La relación sFlt-1/PIGF presentó una sensibilidad y especificidad de 98% y 95% respectivamente y VPP de 93% para prevenir PE y RCIU (24).

El estudio de Kumar et al buscó evaluar la función de los MAG como predictores de complicaciones materno-fetales en mujeres con alto riesgo de PE a través del estudio prospectivo analítico de casos y controles en el cual se incluyeron 287 embarazadas en las cuales se estimó la presión arterial media (PAM), cociente sFlt-1/PIGF y la evaluación Doppler de arteria uterina (UtA PI) entre las semanas 20 a 36 de gestación con seguimiento hasta el parto. La relación sFlt-1/PIGF fue estadísticamente significativa entre los casos de pacientes con resultados adversos graves versus los controles en todos los momentos de la medición con una  $p < 0.001$  y una sensibilidad y especificidad de 100% y 98,6% respectivamente para predecir complicaciones antes de las 30 semanas con un VPP y VPN de 63,6% y 100% respectivamente. En el caso de las complicaciones antes de las 34 semanas, la sensibilidad y especificidad de la relación sFlt-1/PIGF fue de 50% y 98,8% cuando la medición se realizó a las 20 semanas y 62,5% y 94,8% respectivamente cuando la medición se realizó a las 28 semanas. El VPP fue 72,7% y el VPN 97,1% para la medición de las 20 semanas mientras que para la de 28 semanas fue 41,7% y 97,7% respectivamente. Para las complicaciones después de las 34 semanas, la medición de la relación tomada tuvo una sensibilidad de 79% y una especificidad de 95,7% (25).

Bahlmann & Al Naimi buscaron evaluar el valor predictivo de los MAG para diagnosticar PE y también, la combinación de estos con el valor de la UtA PI para mejorar el poder diagnóstico. Este estudio prospectivo unicéntrico incluyó 728 participantes. Las pacientes con PE mostraron un incremento significativo de sFlt-1 que se correlacionó directamente con el aumento de la gravedad de la patología, el valor de corte de sFlt-1 de 5424 pg/ml confirma la PE con una sensibilidad de 83,7%, especificidad de 68,1% y tasa de clasificación errónea de 24%. Respecto al PIGF, las pacientes con PE muestran una reducción de este, lo que se correlaciona negativamente con el incremento de la gravedad de la manifestación. Con un valor de corte de PIGF de 118 pg/ml en este estudio, se

confirmó PE con una sensibilidad de 47,6%, especificidad de 71,4% y tasa de clasificación errónea de 27% (26). En el estudio de Chen et al, a las 25-29 semanas y a las 30-34 semanas de embarazo, la relación sFlt-1/PLGF en el grupo de PE fue superior que la del grupo control ( $p < 0,001$ ) (27).

El estudio transversal de Molina Pérez et al evaluó 171 embarazos en pacientes con enfermedad renal crónica y sospecha de PE superpuesta, con el objetivo de evaluar su grado de desequilibrio angiogénico a través de la relación sFlt-1/PIGF. Las pacientes con desequilibrio angiogénico grave tuvieron tasas más altas de preeclampsia superpuesta confirmada y resultados maternos y perinatales adversos relacionados con la preeclampsia ( $p < 0,001$ ) en comparación con las pacientes sin desequilibrio angiogénico o con desequilibrio angiogénico leve. Se evidenció una tendencia de niveles mayores de sEng en sangre a medida que incrementaba el grado de desbalance angiogénico. La tasa de progresión a preeclampsia superpuesta aumentó progresivamente a medida que aumentaba el grado de desequilibrio angiogénico (28). Los estudios señalan que la relación sFlt-1/PIGF y otros marcadores angiogénicos permiten predecir de manera más efectiva la PE, tanto prematura como a término. La inclusión de estas mediciones mejora la capacidad de identificar a mujeres en riesgo y ajustar el manejo clínico para evitar complicaciones severas.

Existen múltiples estrategias que buscan detectar PE de manera precoz. Los métodos tradicionales que se suelen emplear son: características clínicas, medición de presión arterial y alteraciones en el flujo de la EDAU. Las mediciones tradicionales carecen de biomarcadores específicos, lo que ha impulsado la investigación sobre biomarcadores angiogénicos (como el ratio sFlt-1/PIGF) para mejorar la predicción y el diagnóstico precoz. Peguero et al realizaron un estudio de cohortes prospectivo con la finalidad de evaluar el valor predictivo de los resultados neonatales adversos de la ecografía Doppler de arterias uterinas (UtA-PI), Los factores angiogénicos (FA) y el cuestionario PREP-L (Predicción de complicaciones en la preeclampsia de inicio temprano) en 63 mujeres con preeclampsia (PE) grave de inicio temprano. Respecto a los factores angiogénicos, el PIGF en combinación con el puntaje PREP-L demostró un valor predictivo de resultados adversos con un AUC ROC 0,91; IC 95%: 0,84-0,98 y  $p=0,012$  (29). La curva ROC se utiliza para comparar diferentes métodos de clasificación. Un modelo se considera mejor cuanto mayor sea la altura de la curva, ya que un área más grande debajo de ella indica

un clasificador más eficaz, esta área se abrevia como AUC (área bajo la curva) y su valor puede variar entre 0 y 1 (30).

En el estudio de Diab et al, en comparación con los niveles plasmáticos de factores angiogénicos de pacientes con embarazos normales, los niveles de sFlt-1 fueron significativamente superiores, mientras que los niveles de PIGF fueron significativamente más bajos en las embarazadas que desarrollaron PE o RCIU con una  $p < 0,001$  (24). En el estudio de Kumar et al, la evaluación simultánea de la UtA-PI y la relación sFlt/PIGF tuvo una sensibilidad de 100% y especificidad de 79,3% con VPP de 22,2% y VPN de 100% antes de las 34 semanas. La medición simultánea antes de las 36 semanas tuvo una sensibilidad y especificidad de 90,9% y 77,4% respectivamente con VPP y VPN de 26,3% y 99% para la predicción de PE (25). En el estudio de Bahlmann & Al Naimi los resultados evidenciaron que la combinación entre la relación sFlt-1/PIGF y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtA-PI) proporciona un modelo útil para el diagnóstico de PE con un poder diagnóstico de 74,4% (26).

El estudio observacional, unicéntrico y prospectivo de casos y controles de Chen et al buscó establecer un modelo dinámico de predicción para PE a través del análisis de 737 pacientes. Se investigó la relación sFlt-1/PIGF combinada con las características maternas y resultados de laboratorio prenatales para predecir la PE en distintas semanas de gestación. Al agregar factores maternos, UtA PI y otros indicadores de laboratorio a la relación sFlt-1/PIGF el rendimiento de predicción para PE mejoró. El AUC mejoró a 0,826 versus 0,568 cuando el factor se evaluó de manera individual a las 20-24 semanas; 0,879 versus 0,773 a las 25-29 semanas y 0,862 versus 0,773 a las 30-34 semanas (27).

Ahmed & Magdi en su estudio observacional prospectivo buscaron evaluar el UtA PI y las concentraciones séricas de proteína plasmática A (PAPP-A) y el PIGF en la predicción de PE en 300 pacientes primigestas. Existió diferencia significativa entre las mujeres con PE versus las sanas en cuanto al UtA PI, los niveles de PAPP-A y PIGF en las semanas 11 a 13. Al combinar los niveles de corte de los tres métodos ( UtA PI:  $\geq 1,69$ , PAPP-A  $< 0,96$  y PIGF  $< 0,91$ ) la sensibilidad y especificidad fue de 56,7% y 99,3% respectivamente. El valor predictivo positivo fue 89,5% mientras que el negativo fue 95,4%. La precisión general fue de 67% (22).

El estudio de casos y controles de Crovetto et al involucró 9462 embarazos sometidos a exámenes de detección de primer trimestre (características maternas, PAM, UTA,

gonadotropina coriónica humana, PAPP-A, sFlt-1 y PIGF) con el objetivo de desarrollar un modelo de cribado de PE en la primera fase de la gestación. Como resultado, el mejor modelo para detección PE temprana incluyó las características maternas, PMA, UtA, PIGF y sFlt-1 logrando tasas de detección de 87,7% y 81,2% para tasas de falsos positivos de 5 y 10% respectivamente con una AUC 0,98. En el caso de la PE tardía, el mejor modelo incluyó las características materna, PAM, UtA, PIGF y sFlt-1 con tasas de detección del 68,3% y 76,4% con tasas de falsos positivos del 5% y 10%, respectivamente y AUC: 0,87 (23). Los resultados indican que estos biomarcadores mejoran significativamente la precisión predictiva, especialmente cuando se combinan con características maternas y otros factores como el UtA-PI. Los estudios muestran que el uso combinado de estas herramientas incrementa la sensibilidad y especificidad para predecir PE y resultados neonatales adversos, con altos valores de AUC, lo que indica un buen desempeño diagnóstico.

La preeclampsia puede causar efectos adversos graves tanto para el binomio madre-hijo. En la madre, puede provocar hipertensión severa, síndrome HELLP (daño hepático y coagulación), eclampsia (convulsiones), y daño a órganos como el riñón y el hígado. En el feto genera RCIU, desprendimiento placentario, parto prematuro y muerte en casos graves. El análisis de cohorte retrospectivo de Graupner et al buscó evaluar el grado en el que el cociente sFlt-1/PIGF y el Doppler fetal pueden ser útiles en la prevención de complicaciones perinatales en pacientes con PE o síndrome de HELLP a través del análisis de 67 pacientes. Los valores anómalos de sFlt-1/PIGF y el Doppler fetal se asociaron a menor peso al nacer, además, el parto prematuro y el diagnóstico de recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG) fueron más frecuentes en los casos de pacientes con PE con valores angiogénicos anómalos. En el caso de la relación sFlt-1/PIGF, esta presentó un valor predictivo significativo para el PEG con una  $p=0,001$  y  $AUC=0,856$  (31).

Kumar et al evaluaron los resultados adversos materno-fetales en su estudio, en el 18,8% de participantes se observó resultados materno-fetales adversos, de los cuales la PE grave representó el 7,3%; RCIU 8% y la muerte intrauterina o neonatal 3,5%. Además, el parto prematuro, la cesárea y RCIU se observaron más comúnmente en los casos versus los controles con  $p<0,001$ ;  $p=0,007$  y  $p<0,001$  respectivamente (25). El estudio de cohorte retrospectivo de Lorenz-Meyer et al buscó evaluar la relación sFlt-1/PIGF y el riesgo de resultados adversos en relación con la PE en embarazos posteriores con signos y síntomas

de PE, el estudio se aplicó en 84 pacientes que presentaron sospecha de PE en dos embarazos posteriores. La comparación de la exactitud de los marcadores clínicos para resultados adversos mostró alta especificidad, 81,3% versus 92,6%, para la relación sFlt-1/PIGF en ambas gestaciones, pero una sensibilidad menor en el segundo embarazo con porcentajes de 92,9% versus 33,3%, evidenciando que los marcadores angiogénicos son una herramienta a corto plazo dentro de la PE para evaluar eventos adversos (32).

Molina et al realizaron un estudio anidado de casos y controles que incluyó a 77 mujeres embarazadas con hipertensión gestacional con el objetivo de especificar la utilidad clínica de la sEng y los parámetros de flujo de la UtA como marcadores de progresión a PE y resultados adversos. Las mujeres con valores de sEng en el tercil más alto tuvieron mayor riesgo de progresión a preeclampsia, parto prematuro <34 semanas de gestación y restricción del crecimiento fetal, OR  $\geq 3,7$ . Las pacientes con un índice de pulsatilidad UtA Doppler anormal tuvieron un mayor riesgo de progresión a preeclampsia, parto prematuro <34 semanas de gestación, lactante pequeño para la edad gestacional y restricción del crecimiento fetal OR  $\geq 3,3$ . El análisis de regresión logística reveló que solo el sEng sérico fue un agente de riesgo significativo e independiente para la progresión de la GH a preeclampsia, el parto prematuro <34 semanas de gestación y la restricción del crecimiento fetal OR  $\geq 3,1$  (33). Estos estudios se enfocan en el VP de los biomarcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF) y la ecografía Doppler para predecir resultados adversos perinatales en PE, como el bajo peso al nacer y el parto prematuro. Los estudios muestran que niveles anormales de estos marcadores están asociados a mayor riesgo de parto prematuro, RCIU y mortalidad perinatal, con altos valores de precisión diagnóstica, especialmente para predecir restricción del crecimiento fetal.

## **LIMITACIONES**

Dentro de las limitaciones de este estudio, el tamaño de muestra fue variable, algunos estudios tienen muestras pequeñas (63 participantes), lo que puede limitar la generalización de los resultados. Algunos estudios presentan riesgo incierto en la evaluación de la prueba índice y el estándar de referencia, lo que genera dudas sobre la calidad y precisión de sus conclusiones. Un estudio presenta alta preocupación en cuanto a la aplicabilidad del estándar de referencia, lo que podría limitar la utilidad de sus resultados en otros contextos o poblaciones. El uso de diferentes marcadores (sFlt-1/PlGF, Doppler, etc.) puede generar heterogeneidad, dificultando la comparación directa entre estudios. El riesgo incierto en varias áreas indica que algunos estudios no proporcionaron suficiente información sobre cómo se llevaron a cabo ciertas partes del análisis, lo que afecta la confianza en los resultados.

## CONCLUSIONES

La ecografía Doppler de arterias uterinas es una herramienta de alta especificidad en la detección de preeclampsia, especialmente en el primer y segundo trimestre, donde valores anormales del índice de pulsatilidad reflejan alteraciones en la perfusión uteroplacentaria. Sin embargo, su sensibilidad es limitada cuando se utiliza de manera aislada, lo que disminuye su capacidad de identificar todos los casos potenciales de PE, en particular los de inicio tardío. Por otra parte, los marcadores antiangiogénicos como la relación sFlt-1/PIGF han mostrado una alta sensibilidad, hasta un 100% en algunos estudios y especificidad de hasta un 98.6% para la predicción de PE. Su uso en diferentes fases de la gestación permite una identificación más precisa del riesgo de desarrollar esta condición, especialmente en mujeres con factores de riesgo o episodios previos de hipertensión gestacional y/o preeclampsia.

La combinación de los marcadores antiangiogénicos y el UtA-PI mejora significativamente la predicción de preeclampsia. Algunos estudios muestran una sensibilidad de hasta el 100% y especificidad del 79.3% para predecir PE antes de las 34 SG cuando se utilizan ambos métodos. La utilidad del Doppler aumenta significativamente al combinarse con marcadores angiogénicos como sFlt-1/PIGF y factores clínicos maternos, lo que optimiza su rendimiento predictivo en modelos multimodales. Por lo tanto, mientras el Doppler es una herramienta eficaz para señalar alteraciones vasculares uterinas, su máximo potencial reside en su integración con otras técnicas de evaluación para mejorar la predicción y manejo de la PE.

El diagnóstico temprano de preeclampsia mediante marcadores antiangiogénicos está asociado a una mejora significativa en los resultados perinatales y maternos. Estudios revelan que niveles anormales de sFlt-1/PIGF están relacionados con mayor probabilidad de presentar parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y resultados adversos neonatales, como recién nacidos pequeños para la edad gestacional. La identificación temprana permite intervenciones oportunas, disminuyendo la mortalidad y morbilidad tanto materna como fetal.

El valor predictivo positivo (VPP) de los marcadores antiangiogénicos, como la relación sFlt-1/PIGF, varía según el momento de la medición y el tipo de preeclampsia (temprana o tardía). En algunos estudios, el VPP ha alcanzado el 93% para preeclampsia temprana, mientras que el valor predictivo negativo (VPN) ha llegado al 100%, lo que destaca su

utilidad para descartar complicaciones severas. Esto refleja la alta fiabilidad de estos marcadores en la predicción tanto de preeclampsia como de sus complicaciones asociadas .

La mejor semana de gestación para medir los marcadores antiangiogénicos (como la relación sFlt-1/PlGF) y obtener resultados materno-fetales óptimos varía según el tipo de preeclampsia. Para el diagnóstico de PE prematura, entre las semanas 28 a 31, se obtiene una alta sensibilidad de hasta 84% para predecir PE prematura con una baja tasa de falsos positivos, lo que favorece intervenciones tempranas y efectivas. Respecto a la preeclampsia a término, los estudios indican que entre las semanas 32 a 36, el uso de estos marcadores proporciona una sensibilidad de hasta el 51% en el diagnóstico de PE. Sin embargo, los estudios especifican que el segundo trimestre es el momento óptimo para la detección temprana de PE y sus complicaciones.

Se recomienda cuantificar la relación sFlt-1/PlGF en pacientes de alto riesgo de desarrollar preeclampsia, tales como mujeres con antecedentes de PE, hipertensión crónica, enfermedad renal, obesidad, diabetes, o embarazos múltiples y también en pacientes con anomalías en el EDUA en el primer trimestre o con factores clínicos que sugieren un riesgo elevado de complicaciones materno-fetales. El uso temprano de estos marcadores permite intervenciones oportunas, como el manejo preventivo con medicamentos o monitoreo frecuente, mejorando los resultados perinatales y reduciendo las tasas de morbilidad materno-fetal.

El análisis de los marcadores antiangiogénicos, particularmente la relación sFlt-1/PlGF, ha demostrado ser una herramienta eficaz en la predicción temprana de la preeclampsia, mejorando tanto la sensibilidad como la especificidad en comparación con métodos tradicionales. La combinación de estos marcadores con la ecografía Doppler de las arterias uterinas incrementa aún más la precisión diagnóstica, permitiendo distinguir a las embarazadas en mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y sus complicaciones, como el parto prematuro y RCIU. A pesar de estos avances, persisten varias limitaciones. Los estudios actuales han mostrado variabilidad en los VPP y VPN dependiendo de la población estudiada, el momento de la medición y las características específicas del embarazo, lo que sugiere la necesidad de una mayor estandarización en los protocolos de medición. Además, algunos estudios han reportado una tasa significativa de falsos positivos, lo que podría llevar a un manejo clínico innecesario y mayor estrés para las

pacientes. Futuros estudios deberían involucrar muestras más grandes y diversas para evaluar la aplicabilidad de estos biomarcadores en diferentes contextos demográficos, además, sería útil investigar la viabilidad económica y los impactos a largo plazo de implementar el uso rutinario de estos marcadores en diferentes sistemas de salud como paso esencial antes de que su aplicación generalizada sea recomendada

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Camacho-Méndez K, Ventura-Arizmendi E, Zárata A, Hernández-Valencia M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. *Perinatol y Reprod Humana*. 2018 Mar 1;32(1):39–42.
2. Córdoba-Vives S, Brenes-Fallas GA, Fonseca-Peñaranda G. Algoritmo de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo utilizando la relación sFLt-1/PIGF Abordaje de los trastornos hipertensivos del embarazo con la relación sFLt-1/PIGF. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2021 Jul 1;48(3):100635.
3. Lacunza-Paredes RO, Avalos-Gómez J. Anti-angiogenesis en la fisiopatología de la preeclampsia. ¿la piedra angular? *Rev Peru Investig Matern Perinat*. 2019 Dec 18;8(4):48–53.
4. Duarte M J, Ezeta M M, Sanchez R G, Lee-Eng V, Romero F S. Risk factors associated with severe preeclampsia (with severity criteria). *Med Interna Mex*. 2022;38(1):99–108.
5. Santa Cruz-Pavlovich F, Salmeron-Salcedo C, Ponce-Rivera M, Luna-Flores A. Preeclampsia: Revisión. *Rev Homeost*. 2023;5(1):10.
6. Alcaine Villarroya M. J, Barrenechea Iparraguirre EM, Casals E, González Rodríguez C, Martín Navas I, Macher Manzano H, et al. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. *Rev del Lab Clínico*. 2019 Jul;12(3):e9–24.
7. Godoy P, Caicedo A, Pabón D, Paba S. Preeclampsia: un Acercamiento a su Fisiopatología y Predicción por medio de Biomarcadores. *Fed Argentina Sociedades Ginecol y Obstet*. 2022;13(1):1–7.
8. Ybaseta Medina J, Ybaseta Soto M, Oscoco Torres O, Medina Saravia C. Factores De Riesgo Para Preeclampsia En Un Hospital General De Ica, Perú. *Rev Médica Panacea*. 2021;10(1):6–10.
9. Pacheco-Romero J, Acosta Conchucos O, Huerta Canales D, Cabrera Ramos S, Vargas Chávez M, Mascaro Sánchez P, et al. Genetic markers for preeclampsia in peruvian women. *Colomb Med*. 2021;52(1).

10. Valdés G. Preeclampsia y enfermedad cardiovascular: un enfoque integral para detectar las fases subclínicas de complicaciones obstétricas y cardiovasculares. *Rev Chil Cardiol.* 2019 Aug;38(2):132–45.
11. Huppertz B. Biology of preeclampsia: Combined actions of angiogenic factors, their receptors and placental proteins. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2020 Feb 1;1866(2):165349.
12. Morantes Sornoza GM, Ruiz Miranda SA, Durán Cañarte AL. La preeclampsia: síntomas, diagnóstico, complicaciones y enfoque epidemiológico en América Latina. *MQRInvestigar.* 2023 Jan 18;7(1):269–308.
13. Rojas Pérez LA, Villagómez Vega MD, Rojas Cruz AE, Rojas Cruz AE, Rojas Pérez LA, Villagómez Vega MD, et al. Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. *Rev EUGENIO ESPEJO.* 2019 Dec 2;13(2):79–91.
14. Schlembach D, Hund M, Wolf C, Vatish M. Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: A health economics review. Vol. 17, *Pregnancy Hypertension.* Elsevier; 2019. p. 28–35.
15. Rivera Mena MJ, Mercado González AF, Vega Cobos M del C, Vanegas Contreras GM. Doppler de arterias uterinas para tamizaje y prevención de preeclampsia. *Tesla Rev Científica.* 2023 Jan 16;3(1):e119.
16. Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jan 1;23(1):50–5.
17. Chimbo Oyaque C, Mariño Tapia M, Chimbo Oyaque T, Caicedo Torres C. Factores de riesgo y predictores de preeclampsia: una mirada al futuro Risk factors and preeclampsia predictors: A look into the future. *Rev Latinoam Hipertens.* 2018;13(1):6–12.
18. Revista Electrónica de Portales Médicos. Factores angiogénicos y antiangiogénicos en la preeclampsia. Vargas Wille, Maria Ramirez Sanabria, Kendall Alfaro Lizano, Maria. 2020;XV(13):630.

19. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar 1;27:42–50.
20. NHLBI. Herramientas de evaluación de la calidad del estudio [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 22]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
21. Tarca AL, Taran A, Romero R, Jung E, Paredes C, Bhatti G, et al. Prediction of preeclampsia throughout gestation with maternal characteristics and biophysical and biochemical markers: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jan 1;226(1):126.e1-126.e22.
22. Salem MAA, Ammar IMM. First-Trimester Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Serum PAPP-A and PlGF in Prediction of Preeclampsia in Primigravida. *J Obstet Gynecol India*. 2018 Jun 1;68(3):192–6.
23. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2015 Feb 1;35(2):183–91.
24. Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynecol Obstet*. 2018 Aug 1;102(2):146–51.
25. Kumar M, Balyan K, Debnath E, Shankar S, Apte A, Jha S. Role of sFLT-1/PlGF ratio in predicting severe adverse materno-fetal outcome in high risk women. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Dec 1;30:154–60.
26. Bahlmann F, Al Naimi A. Using the angiogenic factors sFlt-1 and PlGF with Doppler ultrasound of the uterine artery for confirming preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Nov 1;294(6):1133–9.

27. Chen G, Chen Y, Shi Y, Mao Z, Lou J, Ma J. A dynamic prediction model for preeclampsia using the sFlt-1/PLGF ratio combined with multiple factors. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 Dec 1;24(1):1–10.
28. Molina-Pérez CJ, Nolasco-Leaños AG, Carrillo-Juárez RI, Leaños-Miranda A. Clinical usefulness of angiogenic factors in women with chronic kidney disease and suspected superimposed preeclampsia. *J Nephrol*. 2022 Jul 1;35(6):1699–708.
29. Peguero A, Fernandez-Blanco L, Mazarico E, Benitez L, Gonzalez A, Boada D, et al. Prediction of adverse neonatal outcome at admission for early-onset preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertens*. 2023 Jun 1;32:64–9.
30. Aldana GE, Martínez LE, Hosman MA, Ardila DA, Mariño IF, Sagra MR, et al. Factores predictores perioperatorios de complicaciones de la colecistectomía por laparoscopia. *Rev Colomb Cirugía*. 2018;33(2):162–72.
31. Graupner O, Karge A, Flechsenhar S, Seiler A, Haller B, Ortiz JU, et al. Role of sFlt-1/PlGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Feb 1;301(2):375–85.
32. Lorenz-Meyer AL, Thoma J, Scherfeld V, Sroka D, Aigner A, Henrich W, et al. The sFlt-1/PlGF-ratio and the risk of preeclampsia-related adverse outcomes in subsequent pregnancies with signs and symptoms of a preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2024 Sep 1;37:101140.
33. Molina Pérez CJ, Nolasco Leaños AG, Carrillo Juárez RI, Berumen Lechuga MG, Isordia Salas I, Leaños Miranda A. Soluble Endoglin and Uterine Artery Flow Doppler Ultrasonography as Markers of Progression to Preeclampsia in Women with Gestational Hypertension. *Gynecol Obstet Invest*. 2021 Nov 23;86(5):445–53.

## ANEXOS

- Diagrama de flujo selección de estudios.

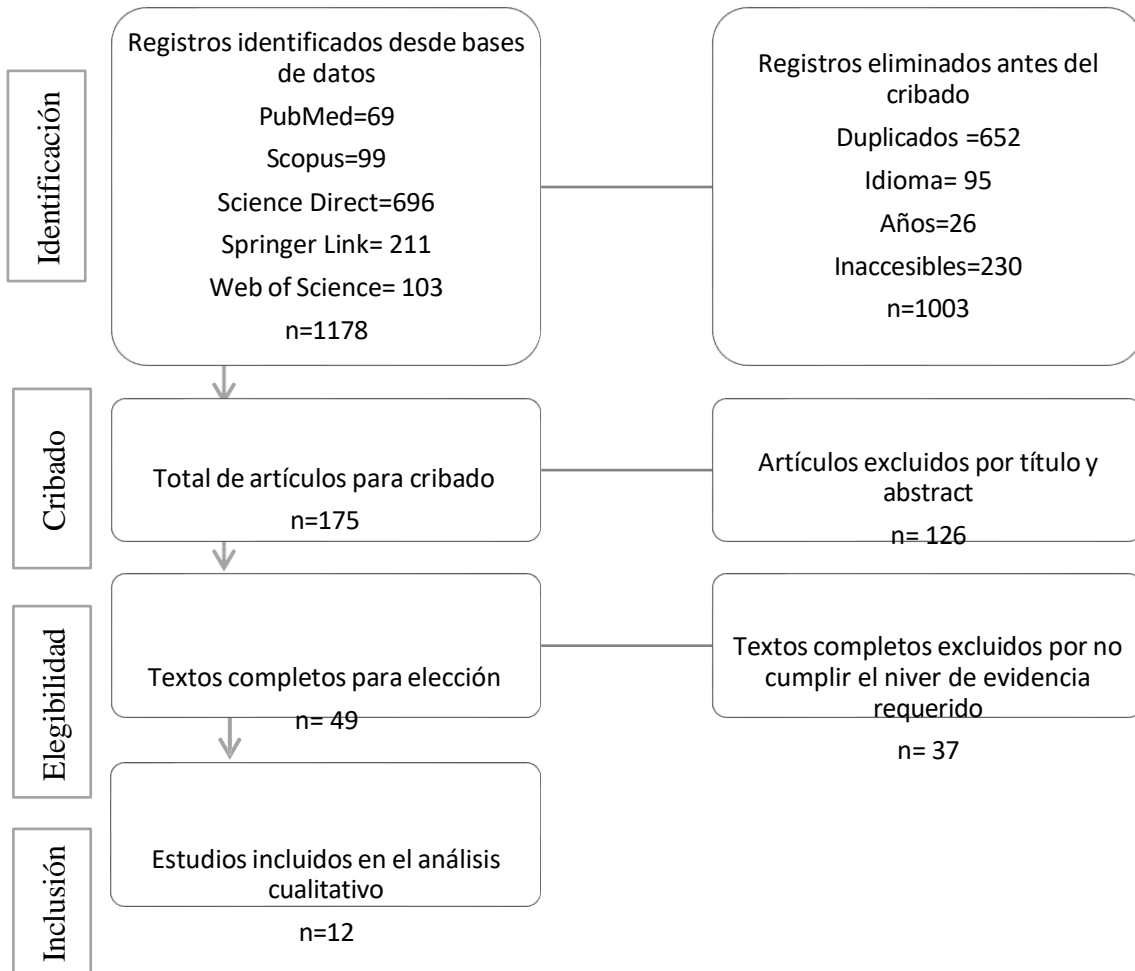


Gráfico 1: Diagrama de Flujo

Fuente: Elaboración propia

## **AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Ariana Milena Aguirre Barreto** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0706437019**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Sensibilidad y especificidad de los marcadores antiangiogenicos versus ecografía doppler de arterias uterinas para el diagnóstico de preeclampsia. Revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **20 de diciembre de 2024**



Firmado electrónicamente por:  
**ARIANA MILENA  
AGUIRRE BARRETO**

**Ariana Milena Aguirre Barreto**

**C.I. 0706437019**