



Relación de la hiperreflexia con los biomarcadores antiangiogénicos y proangiogénicos (sFlt-1, PIgf) en preeclampsia con criterios de severidad y eclampsia

Relationship of hyperreflexia with antiangiogenic and proangiogenic biomarkers

(sFlt-1, PIgf) in preeclampsia with severity criteria and eclampsia

Relação da hiperreflexia com os biomarcadores antiangiogénicos e proangiogénicos

(sFlt-1, PIgf) na pré-eclâmpsia com critérios de gravidade e eclâmpsia

Aldo Zúñiga Ramírez,* Felipe de Jesús Montelongo,*[†] Araceli Suárez Suárez,* Jonathan Galindo Ayala,* Blanca Estela Herrera Morales,[§] Nancy Mariana Calderón Magallán^{II}

RESUMEN

Introducción: la preeclampsia es un síndrome que se presenta después de la semana 20 de gestación y se caracteriza por hipertensión arterial y proteinuria, o hipertensión con disfunción orgánica. Los síntomas incluyen alteraciones visuales, cefalea, dolor abdominal, trombocitopenia y disfunción hepática, resultantes de una microangiopatía en órganos como el cerebro, hígado, riñones y placenta. La disfunción endotelial generalizada causa estos signos y en el ámbito neurológico, la hiperreflexia puede indicar daño neuronal en la corteza cerebral debido a edema citotóxico, lo que puede llevar a *clonus* y crisis convulsivas. La «Escala del Hospital General Las Américas y Terapia Intensiva» ayuda a evaluar los reflejos osteotendinosos profundos en estas pacientes. Durante el embarazo, la placentación requiere angiogénesis para una adecuada red vascular. Un desequilibrio entre factores proangiogénicos (como VEGF y PIgf) y antiangiogénicos (como sFlt-1) puede causar disfunción endotelial y preeclampsia. Aunque estos biomarcadores son útiles para predecir la enfermedad, no se ha estudiado su relación con las manifestaciones neurológicas como la hiperreflexia en la preeclampsia severa o eclampsia.

Objetivo: determinar si existe asociación con la presencia de hiperreflexia y sus grados con niveles de sFlt-1, PIgf y la relación sFlt-1/PIgf en preeclampsia con criterios de severidad y eclampsia.

Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo y analítico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Las Américas, el cual se llevó a cabo del 31 de agosto de 2023 al 05 de abril de 2024, incluyó la medición de niveles séricos de sFlt-1 y PIgf, y la evaluación de reflejos osteotendinosos mediante una escala validada. Las muestras sanguíneas fueron procesadas en un laboratorio central y los resultados se obtuvieron en aproximadamente 48 horas. Los datos se analizaron con SPSS utilizando medianas y pruebas estadísticas, como Kruskal-Wallis, para determinar la relación entre los biomarcadores y la hiperreflexia.

Resultados: se incluyeron a 96 pacientes, de las cuales 63 tenían preeclampsia con criterios de severidad, todas recibieron tratamiento con sulfato de magnesio, 88.5% mostró niveles elevados de sFlt-1 y 84.2% presentó hiperreflexia aumentada o severa. La mediana de sFlt-1 en pacientes con hiperreflexia severa fue de 2,186 pg/ml, indicando una relación positiva entre sFlt-1 y la hiperreflexia. Aunque el valor de corte para la relación sFlt-1/PIgf varió con las semanas de gestación, no se encontró significancia en los valores medidos en el estudio. La prueba de Kruskal-Wallis mostró una diferencia significativa ($p = 0.018$) entre los niveles de sFlt-1 y el grado de hiperreflexia, confirmado que mayores niveles de sFlt-1 están asociados con mayor grado de hiperreflexia.

Conclusiones: la hiperreflexia en la preeclampsia está asociada con la disfunción endotelial, problemas en la perfusión cerebral y altos niveles de sFlt-1. Conocer esta relación puede ayudar a mejorar la evaluación y el manejo de la preeclampsia, haciendo que la exploración de reflejos osteotendinosos sea una herramienta útil en cualquier nivel de atención médica.

Palabras clave: preeclampsia, preeclampsia con criterios de severidad, eclampsia, sFlt-1, PIgf, relación sFlt-1/PIgf, hiperreflexia.

ABSTRACT

Introduction: preeclampsia is a syndrome that presents after the 20th week of gestation and is characterized by arterial hypertension and proteinuria, or hypertension with organ dysfunction. Symptoms include visual disturbances, headache, abdominal pain, thrombocytopenia and liver dysfunction, resulting from microangiopathy in organs such as the brain, liver, kidneys and placenta. Widespread endothelial dysfunction causes these signs and in the neurological setting, hyperreflexia may indicate neuronal damage in the cerebral cortex due to cytotoxic edema, which can lead to clonus and seizures. The «Las Américas General Hospital and Intensive Care Scale» helps to assess deep osteotendinous reflexes in these patients. During pregnancy, placentation requires angiogenesis for an adequate vascular network. An imbalance between proangiogenic factors (such as VEGF and PIgf) and antiangiogenic factors (such as sFlt-1) can cause endothelial dysfunction and preeclampsia. Although these biomarkers are useful in predicting disease, their relationship with neurological manifestations such as hyperreflexia in severe preeclampsia or eclampsia has not been studied.

Objective: to determine whether there is association with the presence of hyperreflexia and its degrees with levels of sFlt-1, PIgf and sFlt-1/PIgf ratio in preeclampsia with severity criteria and eclampsia.

Material and methods: a prospective and analytical study was performed in the intensive care unit of Hospital General «Las Américas» which was carried out from August 31, 2023 to April 5, 2024, included the measurement of serum levels of sFlt-1 and PIgf, and the evaluation of osteotendinous reflexes using a validated scale. Blood samples were processed in a central laboratory and results were obtained in approximately 48 hours. Data were analyzed with SPSS using medians and statistical tests, such as Kruskal-Wallis, to determine the relationship between biomarkers and hyperreflexia.

Results: ninety-six patients were included, of whom 63 had preeclampsia with severity criteria; all received magnesium sulfate treatment. 88.5% showed elevated sFlt-1 levels and 84.2% had increased or severe hyperreflexia. The median sFlt-1 in patients with severe hyperreflexia was 2186 pg/ml, indicating a positive relationship between sFlt-1 and hyperreflexia. Although the cutoff value for the sFlt-1/PIgf ratio varied with gestational weeks, no significance was found in the values measured in the study. The Kruskal-Wallis test showed a significant difference ($p = 0.018$) between sFlt-1 levels and degree of hyperreflexia, confirming that higher sFlt-1 levels are associated with higher degree of hyperreflexia.

Conclusions: hyperreflexia in preeclampsia is associated with endothelial dysfunction, cerebral perfusion problems, and high sFlt-1 levels. Knowing this relationship may help to improve the evaluation and management of preeclampsia, making osteotendinous reflex scanning a useful tool at any level of medical care.

Keywords: preeclampsia, preeclampsia with severity criteria, eclampsia, sFlt-1, PIgf, sFlt-1/PIgf ratio, hyperreflexia.

RESUMO

Introdução: a pré-eclâmpsia é uma síndrome que ocorre após a 20^a semana de gestação e se caracteriza por hipertensão arterial e proteinúria, ou hipertensão com disfunção orgânica.

* Hospital General Las Américas. Instituto de Salud del Estado de México. IMSS-Bienestar.

[†] Universidad Autónoma del Estado de México, Hospital General de Zona 197 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) México.

[§] Hospital General Regional No. 196. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México.

^{II} Laboratorio Estatal de Salud Pública. Instituto de Salud del Estado de México (ISEM).

Recibido: 17/09/2024. Aceptado: 24/09/2024.

Citar como: Zúñiga RA, Montelongo FJ, Suárez SA, Galindo AJ, Herrera MBE, Calderón MNM. Relación de la hiperreflexia con los biomarcadores antiangiogénicos y proangiogénicos (sFlt-1, PIgf) en preeclampsia con criterios de severidad y eclampsia. Med Crit. 2024;38(8):664-668. <https://dx.doi.org/10.35366/120013>

www.medigraphic.com/medicinacritica

Os sintomas incluem distúrbios visuais, cefaleia, dor abdominal, trombocitopenia e disfunção hepática, resultantes de microangiopatia em órgãos como cérebro, fígado, rins e placenta. A disfunção endotelial generalizada causa esses sinais e, no quadro neurológico, a hiperreflexia pode indicar dano neuronal no córtex cerebral devido ao edema citotóxico, que pode levar a clônios e convulsões. A «Escala do Hospital Geral Las Américas e Terapia Intensiva» ajuda a avaliar os reflexos osteotendinosos profundos nesses pacientes. Durante a gravidez, a placenta requer angiogéneses para uma rede vascular adequada. Um desequilíbrio entre fatores pró-angiogénicos (como VEGF e PIGF) e fatores antiangiogénicos (como sFlt-1) pode causar disfunção endotelial e pré-eclâmpsia. Embora estes biomarcadores sejam úteis para prever a doença, a sua relação com manifestações neurológicas como a hiperreflexia na pré-eclâmpsia grave ou na eclâmpsia não foi estudada.

Objetivo: determinar se existe uma associação entre a presença de hiperreflexia e os seus graus com os níveis de sFlt-1, PIGF e o rácio sFlt-1/PIGF na pré-eclâmpsia com critérios de gravidade e na eclâmpsia.

Material e métodos: foi realizado um estudo prospectivo e analítico na unidade de terapia intensivos do Hospital Geral «Las Américas» de 31 de agosto de 2023 a 5 de abril de 2024, incluindo a medição dos níveis séricos de sFlt-1 e PIGF, e a avaliação dos reflexos osteotendinosos utilizando uma escala validada. As amostras de sangue foram processadas em laboratório central e os resultados foram obtidos em aproximadamente 48 horas. Os dados foram analisados no SPSS por meio de medianas e testes estatísticos, como Kruskal-Wallis, para determinar a relação entre biomarcadores e hiperreflexia.

Resultados: foram incluídas 96 pacientes, das quais 63 apresentavam pré-eclâmpsia com critérios de gravidade, todas recebendo tratamento com sulfato de magnésio. 88.5% apresentaram níveis elevados de sFlt-1 e 84.2% apresentaram hiperreflexia aumentada ou grave. A mediana do sFlt-1 em pacientes com hiperreflexia grave foi de 2186 pg/ml, indicando uma relação positiva entre sFlt-1 e hiperreflexia. Embora o valor de corte para a relação sFlt-1/PIGF tenha variado com as semanas de gestação, não foi encontrada significância nos valores medidos no estudo. O teste de Kruskal-Wallis mostrou diferença significativa ($p = 0.018$) entre os níveis de sFlt-1 e o grau de hiperreflexia, confirmando que níveis mais elevados de sFlt-1 estão associados a um maior grau de hiperreflexia.

Conclusão: a hiperreflexia na pré-eclâmpsia está associada à disfunção endotelial, problemas de perfusão cerebral e níveis elevados de sFlt-1. Conhecer essa relação pode ajudar a melhorar a avaliação e o manejo de pré-eclâmpsia, tornando o exame dos reflexos tendinosos profundos uma ferramenta útil em qualquer nível de atendimento médico.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia com critérios de gravidade, eclâmpsia, sFlt-1, PIGF, relação sFlt-1/PIGF, hiperreflexia.

Abreviaturas:

VEGF = factor de crecimiento vascular endotelial

PIGF = factor de crecimiento placentario

sFlt-1= tirosin cinasa 1 soluble tipo fms

UCI = unidad de cuidados intensivos

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un síndrome caracterizado por la aparición de hipertensión arterial sistémica y proteinuria o hipertensión arterial sistémica y disfunción de órganos blanco con o sin proteinuria posterior a las 20 semanas de gestación.¹ Los signos y síntomas que se pueden presentar en la preeclampsia incluyen alteraciones visuales, cefalea, dolor en epigastrio, trombocitopenia y disfunción hepática. Estas manifestaciones son resultado de una microangiopatía de leve a grave de los órganos blanco; incluidos el cerebro, hígado, riñones y placenta. Todas las características clínicas de la preeclampsia pueden explicarse como respuesta a la disfunción endotelial generalizada.^{1,2} Dentro de las manifestaciones neurológicas, la hiperreflexia es relativamente frecuente y ésta se define como los reflejos hiperactivos o repetitivos (clónicos) del sistema osteotendinoso profundo. Estos suelen indicar una interrup-

ción de las vías corticoespinales y otras vías descendentes que influyen en el arco reflejo debido a una lesión suprasegmentaria, es decir, una lesión por encima del nivel de las vías reflejas espinales o cortical. Este signo en la preeclampsia se considera una lesión neuronal en la corteza cerebral, que se manifiesta fisiopatológicamente por edema cerebral, principalmente de origen citotóxico. Este edema puede causar una incapacidad para producir neurotransmisores en el citoplasma y en las placas neuromusculares, especialmente el ácido gama-aminobutírico (GABA), que tiene un efecto inhibitorio hacia la médula espinal y modula los reflejos, por lo tanto, la hiperexcitación neuronal cortical persiste, puede intensificarse, manifestándose como *clonus*, fasciculaciones musculares y, finalmente crisis convulsivas. En la actualidad hay una escala de evaluación de los reflejos de estiramiento muscular patelar (cuádriceps femoral) para paciente obstétrica, la cual se le domina la «Escala del Hospital General Las Américas y Terapia Intensiva», que permite con base en la exploración clínica darle una significancia y establecer el riesgo de incluso presentar una crisis convulsiva (eclâmpsia).

Por otra parte, la placentación en mamíferos durante el embarazo requiere de una angiogénesis extensa para el establecimiento de una red vascular adecuada para suministrar oxígeno y nutrientes al feto. La placenta en desarrollo elabora una variedad de factores proangiogénicos (factor de crecimiento vascular endotelial [VEGF], factor de crecimiento placentario [PIGF]) y antiangiogénicos (tirosin cinasa 1 soluble tipo fms [sFlt-1]) y el equilibrio entre estos factores es importante para el desarrollo normal de la placenta. El aumento de los factores antiangiogénicos altera este equilibrio y produce la disfunción endotelial sistémica que se encuentra presente en la preeclampsia. Las alteraciones en los valores séricos del sFlt-1 como en PIGF se correlacionan con resultados maternos y neonatales adversos asociados a la preeclampsia.³⁻⁹ El estudio *Preeclampsia Risk Assessment: Evaluation of Cut-offs to Improve Stratification* (PRAECIS) reclutó a 1,014 pacientes hospitalizadas con un trastorno hipertensivo del embarazo entre las semanas 23 y 34 de gestación y obtuvo niveles iniciales de sFlt-1 y PIGF, así como la relación que guardan entre sí para determinar si esta prueba podría predecir con precisión desarrollo de preeclampsia con criterios de severidad o predecir resultados adversos en dos semanas. La sensibilidad y especificidad para desarrollar preeclampsia con criterios de severidad fueron: sensibilidad 94%, IC95% 89-96; especificidad 75%, IC95% 70-79. Por lo que, según este estudio, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó el uso de estos factores en pacientes hospitalizadas para predecir la progresión a preeclampsia con criterios

de severidad.⁴ Si bien los biomarcadores angiogénicos y antiangiogénicos demuestran la presencia de la enfermedad de preeclampsia, éstos no se han estudiado en las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad. Por lo tanto, actualmente no hay evidencia científica que sustente la asociación de dichos biomarcadores con la presencia y los grados de hiperreflexia en la preeclampsia con criterios de severidad y eclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal y analítico para determinar la asociación de la hiperreflexia por medio de la exploración física con los factores antiangiogénicos y proangiogénicos (sFlt-1, PIGF y su relación de ambos marcadores, Thermo scientific BRAHMS, KRYPTOR) en la preeclampsia con criterios de severidad y eclampsia, en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital General Las Américas de Instituto de Salud del Estado de México. Llevado a cabo a partir de 31 de agosto de 2023 al 05 abril de 2024. Con el fin de establecer esta asociación, se midieron los niveles séricos de dichos biomarcadores y se evaluaron los reflejos osteotendinosos de las pacientes por medio de la exploración física.

La toma de los biomarcadores se llevó a cabo con previo consentimiento informado de la paciente o del familiar, por medio de punción directa y también por medio de un catéter venoso central. Se tomaron las muestras sanguíneas en un tubo rojo y se procesaron en el laboratorio local. Posteriormente se trasladaron las muestras al laboratorio clínico central estatal del Instituto de Salud del Estado de México localizado en el municipio de Toluca en el Estado de México. Las muestras fueron procesadas y posteriormente los resultados fueron entregados a nuestra UCI por medio del laboratorio clínico de nuestra unidad en un promedio de 48 horas.

Se utilizó la escala de evaluación de los reflejos de estiramiento muscular patelar (cuádriceps femoral) validada para paciente obstétrica^{10,11} para estandarizar la exploración y la respuesta clínica, utilizando para ello un martillo de reflejos calibrado de Taylor. La clasificación de esta escala se muestra en la *Tabla 1*.

Tabla 1: Escala de evaluación de los reflejos osteotendinosos de estiramiento muscular patelar (cuádriceps femoral).

Sitio de estímulo y respuesta	Puntaje
Tendón rotuliano por debajo de la rótula	0
Arreflexia, ausente o abolido	0
Hiperreflexia o disminuido	1 o una cruz (+)
Normal	2 o dos cruces (++)
Hiperreflexia o aumentado	3 o tres cruces (+++)
Tendón rotuliano por arriba de la rótula o masa muscular	4 o cuatro cruces (****)
Hiperreflexia severa o incrementado <i>clonus</i> y/o fasciculaciones	

Tabla 2: Variables demográficas, de diagnóstico y de severidad.

Variable	n (%)
Edad, años*	27.0 [19-31]
Semanas de gestación*	36.3 [32.0-38.3]
Gestas*	1.0 [1-2]
Preeclampsia con criterios de severidad	63 (65.6)
Síndrome de HELLP	22 (22.9)
Eclampsia	5 (5.2)
Hipertensión crónica con preeclampsia severa sobreagregada	6 (6.25)
Puerperio	95 (98.7)
Diabetes gestacional	1 (1.04)
Hipertensión arterial	6 (6.25)
Preeclampsia previa	4 (4.16)
Severidad neurológica (no incluye hiperreflexia)	8 (8.3)
Hemodinámica	68 (70.8)
Gastrometabólica	18 (18.75)
Renal	5 (5.2)
Hematológica	18 (18.75)

HELLP = *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets* (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia).

* Los datos se presentan en mediana y [rango intercuartílico].

Se llevó el registro de la clasificación por medio de la exploración física de los reflejos osteotendinosos y los valores reportados de laboratorio del sFlt-1, PIGF y relación sFlt-1/PIGF en una hoja de recolección de datos. Los criterios de inclusión para este estudio fueron pacientes diagnosticadas con preeclampsia con criterios de severidad o eclampsia que fueron admitidas en la UCI. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron pacientes con alteraciones previas de reflejos osteotendinosos, pacientes con ausencia de extremidades inferiores, pacientes incapaces de someterse a la determinación de biomarcadores y pacientes bajo el efecto de fármacos que modificaran los reflejos osteotendinosos. Finalmente, los criterios de eliminación abarcaron a pacientes con registros incompletos en la hoja de recolección de datos, así como pacientes que no firmaron el consentimiento informado. Se realizó el cálculo de muestra por una estimación por proporción con un nivel de confianza de 95%, una precisión de 3% y proporción de 5%, dando como resultado una muestra de 78 pacientes, la cual ajustada por pérdidas de 18% se obtiene un tamaño muestral de 96 pacientes. La base de datos se llevó a cabo en un programa de Windows Excel 2019 y los resultados se procesaron en el paquete estadístico SPSS para Windows versión 26, en donde se elaboraron las tablas y pruebas estadísticas. Para la estadística descriptiva las variables cuantitativas se representaron en medianas y rangos intercuartiles. Para las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes y finalmente, para mostrar diferencia entre los reflejos y los factores angiogénicos y antiangiogénicos se utilizó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Se incluyeron 96 pacientes, de las cuales 63 contaban con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad como el diagnóstico más frecuente, recibiendo una impregnación con esquema de Zuspan en 100% de los casos, en el cual se administran 4 gramos de sulfato de magnesio intravenoso en 30 minutos y posteriormente se administró una dosis de mantenimiento con infusión continua de 1 gramo por hora al inicio con niveles séricos de magnesio medidos normales en toda la serie de pacientes. El promedio de dosis de mantenimiento del sulfato de magnesio fue de 1.4 gramos por hora y la duración promedio de la dosis de mantenimiento fue de 36 horas continuas (*Tabla 2*), 88.5% de nuestra muestra de población de estudio tuvo una elevación de sFlt1 por arriba de los puntos de corte séricos, de los cuales 84.2% tuvo hiperreflexia aumentada o severa, encontrando además que todos los pacientes con reflejos osteotendinosos normales tuvieron niveles de sFlt1 anormales en 15.6% (15 pacientes de la muestra). Se obtuvo una mediana de 67 pacientes que cursaron con hiperreflexia severa o incrementada y una mediana de 2,186 pg/mL para los valores séricos de sFlt-1, por lo que la relación es positiva entre ambos fenómenos (*Tabla 3*).

El valor de corte superior para la relación sFlt-1/PIGF fue dependiendo de las semanas de gestación de la paciente, teniendo en cuenta que nuestra mediana de semanas de gestación fue de 36.3; el valor corte reportado

por laboratorio clínico fue de 17 pg/mL. En nuestro estudio se observó que la mediana del valor para esta variable fue de 89 pg/mL con un rango intercuantil de 46.6 a 897 pg/mL pero no fue significativo.

Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica que demostró que existe una diferencia significativa entre las categorías de la variable independiente: *reflejos osteotendinosos* con respecto a la variable dependiente: sFlt-1, de $p = 0.018$, para hiperreflexia severa o grado 4. Por lo que se demostró que hay una significancia estadística en la población de estudio, en la cual a mayor nivel sérico de sFlt1 mayor grado de hiperreflexia en la evaluación clínica (*Tabla 4*).

DISCUSIÓN

La hiperreflexia, caracterizada por un aumento exagerado de los reflejos osteotendinosos profundos, es un signo relevante en la evaluación clínica de la preeclampsia con criterios de severidad y eclampsia, además del síndrome de HELLP como se demostró en nuestro estudio, con una alta asociación de 80.3%. En la preeclampsia, la disfunción endotelial y la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario conducen a una serie de cambios bioquímicos en la circulación materna, incluyendo la liberación de factores antiangiogénicos como el sFlt-1 y la disminución de factores proangiogénicos como el PIGF. La relación entre la hiperreflexia y los niveles séricos de sFlt-1 y PIGF no se ha investigado hasta este momento y nuestro estudio es el primero en hacerlo. Se observó que los niveles elevados de sFlt-1 y la disminución de PIGF (aunque el PIGF no se demostró en nuestro estudio) están asociados con la patogénesis de la preeclampsia y sus manifestaciones clínicas neurológicas, incluyendo la hiperreflexia, lo cual se demostró en nuestro estudio, con una alta asociación del incremento del sFlt-1.

La disfunción endotelial es un componente central en la fisiopatología de la preeclampsia. Se cree que la placenta preeclámptica libera grandes cantidades de sFlt-1, un receptor soluble de VEGF que actúa como un antagonista del VEGF y del PIGF. Esto conduce a una disminución de la angiogénesis y a la disfunción endotelial sistémica, lo que podría contribuir a un signo como la hiperreflexia y la progresión de ellos, en nuestro estudio se demostró la correlación de los grados de hiperreflexia con los niveles séricos de sFlt-1 y PIGF.

Tabla 3: Reflejos de estiramiento muscular y biomarcadores séricos.

Variable	n (%)
Reflejos de estiramiento muscular	
Normal	15 (15.6)
Hiperreflexia o aumentado	14 (14.5)
Hiperreflexia severa o incrementado	67 (69.7)
Mg sérico*	3.2 [2.1-3.9]
Relación sFlt-1/PIGF*	89 [46.6-89.7]
sFlt-1*	2,186 [1,207-6,963]
PIGF*	18.50 [7.80-34.00]

PIGF = factor de crecimiento placentario (*Placental Growth Factor*). sFlt-1 = tirosina cinasa 1 soluble tipo fms.

* Los datos se presentan en mediana y [rango intercuartílico].

Tabla 4: Relación de rangos.

Valores	Reflejos			p
	Normales	Aumentados	Hiperreflexia severa	
Relación sFlt-1/PIGF*	48.3 [19.9-152.3]	148.3 [62.80-405.60]	89 [48.01-156.50]	0.171
sFlt-1*	862.30 [256.40-2,148.00]	3,854.00 [1,441.00-8,738.00]	2,480.00 [1,264.00-8,097.00]	0.018
PIGF*	10.90 [5.60-24.10]	26.00 [11.30-30.70]	19.60 [7.55-37.35]	0.470

PIGF = factor de crecimiento placentario (*Placental Growth Factor*). sFlt-1 = tirosina cinasa 1 soluble tipo fms.

* Los datos se presentan en mediana y [rango intercuartílico].

flexia, con la gradación de la escala de los reflejos con una $p = 0.018$, encontrando niveles altos de sFlt-1 en el grado más severo de la enfermedad de hiperreflexia, estado que se conoce como inminencia de eclampsia.

Se ha observado que la relación sFlt-1/PIGF se asocia con formas más graves de la enfermedad, que pueden presentar síntomas neurológicos, incluyendo la hiperreflexia; sin embargo, esto no se demostró en nuestro estudio.

La detección temprana de cambios en los niveles de sFlt-1 y PIGF puede tener implicaciones importantes para la monitorización y el manejo de la preeclampsia. La identificación de pacientes con niveles elevados de sFlt-1 y bajos niveles de PIGF puede ayudar a estratificar el riesgo de complicaciones maternas y fetales, incluyendo los signos neurológicos como la hiperreflexia, probablemente la progresión a un estado de eclampsia. Principalmente la monitorización de los reflejos osteotendinosos en una paciente embarazada se asocia fuertemente con un estado de preeclampsia cuando estos se encuentran anormales, como fuertemente lo sugiere este estudio, por lo que un tamizaje precoz de los reflejos osteotendinosos ayudará al clínico a detectar en forma temprana a la enfermedad de preeclampsia.

CONCLUSIONES

La hiperreflexia en el contexto de la preeclampsia está relacionada con la disfunción endotelial, la alteración en la perfusión cerebral y los cambios en los niveles séricos de sFlt-1. La comprensión de esta relación puede tener implicaciones importantes para la evaluación clínica y el manejo de las pacientes con preeclampsia de una forma redituable, reproducible, factible y disponible en todos los niveles de atención médica al sólo explorar los reflejos osteotendinosos.

REFERENCIAS

- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):499-506.
- Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1991;4(8):700-708.
- Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, Rana S, Zhang D, Laskin CA, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):108.e1-108.e14.
- Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verloren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125(7):911-919.
- Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TA, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2651-2657.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(2):132-144.
- March MI, Geahchan C, Wenger J, Raghuraman N, Berg A, Haddow H, McKeon BA, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of adverse outcomes among haitian women with preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126815.
- Rana S, Salahuddin S, Mueller A, Berg AH, Thadhani RI, Karumanchi SA. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:100-106.
- Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(3):330-345.
- Sierra UA. Terapéutica en medicina crítica (Cap 27 Montelongo FJ). McGraw Hill/UNAM, ISBN 978-607-30-2441-9. 2020, p. 366-375.
- Montelongo FJ, Canedo NAC. Regresando a nuestras bases clínicas de formación académica para salvar vidas: la exploración de los reflejos osteotendinosos para abatir la muerte materna por preeclampsia en México. *Certeza CONACEM.* 2022; 3-4: 29-31.

Financiamiento: ninguno.

Conflictos de intereses: ninguno.

Correspondencia:

Aldo Zúñiga Ramírez

E-mail: aldozunigaramirez@gmail.com