

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Estudio del cociente angiogénico (sFIT-1:PIGF)
realizado en urgencias obstétricas hospitalarias en el
diagnóstico de Preeclampsia.

Autora: Inmaculada Concepción Martínez González

Director: Dr. Juan Pedro Martínez Cendán

Murcia, Mayo de 2024

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Estudio del cociente angiogénico (sFIT-1:PIGF)
realizado en urgencias obstétricas hospitalarias en el
diagnóstico de Preeclampsia.

Autora: Inmaculada Concepción Martínez González

Director: Dr. Juan Pedro Martínez Cendán

Murcia, Mayo de 2024

TRABAJO FIN DE GRADO



DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Martínez González	Nombre: Inmaculada Concepción
DNI: 49597447V	Grado: Medicina
Facultad: Universidad Católica San Antonio	
Título del trabajo: Estudio del cociente angiogénico (sFIT-1:PIGF) realizado en urgencias obstétricas hospitalarias en el diagnóstico de Preeclampsia.	

El Dr. Juan Pedro Martínez Cendán tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 15 de Mayo de 2024

MARTINEZ
CENDAN
JUAN
PEDRO -
22942847W

Firmado digitalmente por MARTINEZ CENDAN JUAN PEDRO - Fdo.: 22942847W Fecha: 2024.05.17 14:50:38 +02'00'

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.2 Hipótesis y objetivos.....	18
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
2.1 Población de referencia.....	19
2.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	19
2.3 Diseño del estudio y tamaño muestral.....	19
2.4 Variables de interés.....	20
2.5 Recogida de datos y fuentes de información.....	20
2.6 Análisis de datos.....	21
2.7 Ética.....	22
3. RESULTADOS.....	23
4. DISCUSIÓN.....	30
5. CONCLUSIONES.....	35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	37
7. ANEXOS.....	40

INDICE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1: Variables epidemiológicas de las gestantes.....	23
Tabla 2: Variables obstétricas maternas.....	24
Tabla 3: Variables neonatales.....	25
Tabla 4: Variables analíticas obstétrica-maternas.....	26
Tabla 5: Ratio angiogénica con sensibilidad y especificidad para cada valor...	27

FIGURAS

Figura 1: Curva ROC ratio angiogénica.....	29
--	----

ABREVIATURAS

CIR= retraso del crecimiento fetal.

CID= coagulación intravascular diseminada.

DM= Diabetes Mellitus.

HTA= hipertensión arterial.

PAS= presión arterial sistólica.

PAD= presión arterial diastólica.

PAM= presión arterial media.

PE= preeclampsia.

PIGF= Placenta Growth Factor. Factor de crecimiento placentario.

sFlt-1= Soluble fms-like tyrosine kinase 1. Inhibidor crecimiento endotelial.

PFE= peso fetal estimado.

LDH= deshidrogenasa láctica.

Cr= creatinina.

AAS= ácido acetilsalicílico.

AUC= área bajo la curva.

IC= Intervalo de Confianza.

VPP= valor predictivo positivo.

VPN= valor predictivo negativo.

SEGO= Sociedad Española Ginecología y Obstetricia.

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia, con su riesgo tanto para la madre como para el feto, plantea desafíos diagnósticos debido a síntomas superpuestos. La identificación de biomarcadores angiogénicos como sFlt-1 y PIGF ha sido crucial, con la relación sFlt-1/PIGF mostrando un alto valor predictivo negativo para descartar la preeclampsia. Aunque hay directrices clínicas internacionales, aún falta consenso sobre su uso práctico, especialmente en la estratificación del riesgo y la predicción de resultados adversos, lo que destaca la necesidad de orientación para los médicos en el manejo de la preeclampsia. Este estudio busca proporcionar esa orientación, particularmente en la prueba de relación sFlt-1/PIGF.

Objetivos: en este estudio se busca estudiar si la ratio angiogénica solicitada en urgencias puede ayudar a realizar el diagnóstico de preeclampsia y el punto de corte con mayor rentabilidad diagnóstica y estudiar las variables obstétricas maternas y neonatales.

Materiales y métodos: estudio observacional, transversal, retrospectivo. Se incluyen variables maternas y neonatales recogidas de las historias clínicas de 130 gestantes, 84 gestantes obtuvieron un diagnóstico de no preeclampsia y 46 gestantes obtuvieron un diagnóstico de preeclampsia. Todas estas variables han sido recogidas en el Hospital Universitario Santa Lucía y han sido analizadas estadísticamente.

Resultados: Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables entre el grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia y el grupo de gestantes sin diagnóstico de preeclampsia: ratio angiogénica ($p < 0,01$), ratio proteína/creatinina ($p < 0,01$), LDH ($p < 0,05$), GPT ($p < 0,05$), semanas gestacionales recién nacido ($p < 0,01$), peso recién nacido ($p < 0,01$), Apgar 1 minuto ($p < 0,01$) e ingreso neonatal ($p < 0,01$).

Conclusiones: el grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia presentaron un valor de la ratio angiogénica mayor que el grupo de gestantes sin diagnóstico de preeclampsia.

Palabras clave: preeclampsia, ratio angiogénica.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia, with its risk to both mother and fetus, poses diagnostic challenges due to overlapping symptoms. The identification of angiogenic biomarkers such as sFlt-1 and PlGF has been crucial, with the sFlt-1/PlGF ratio showing a high negative predictive value for ruling out preeclampsia. Although there are international clinical guidelines, there is still a lack of consensus on their practical use, especially in risk stratification and prediction of adverse outcomes, highlighting the need for guidance for clinicians in the management of preeclampsia. This study seeks to provide that guidance, particularly in testing the sFlt-1/PlGF ratio.

Objectives: This study seeks to study whether the angiogenic ratio requested in the emergency room can help to make the diagnosis of preeclampsia and the cut-off point with greater diagnostic profitability and to study the maternal and neonatal obstetric variables.

Materials and methods: observational, cross-sectional, retrospective study. Maternal and neonatal variables collected from the medical records of 130 pregnant women are included, 84 pregnant women obtained a diagnosis of non-preeclampsia and 46 pregnant women obtained a diagnosis of preeclampsia. All these variables have been collected at the Santa Lucía University Hospital and have been statistically analyzed.

Results: Statistically significant differences were found in the following variables between the group of pregnant women with a diagnosis of preeclampsia and the group of pregnant women without a diagnosis of preeclampsia: angiogenic ratio ($p < 0.01$), protein/creatinine ratio ($p < 0.01$), LDH ($p < 0.05$), GPT ($p < 0.05$), newborn gestational weeks ($p < 0.01$), newborn weight ($p < 0.01$), Apgar 1 minute ($p < 0.01$) and neonatal admission ($p < 0.01$).

Conclusions: the group of pregnant women with a diagnosis of preeclampsia presented a higher angiogenic ratio value than the group of pregnant women without a diagnosis of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, angiogenic ratio.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo afectan aproximadamente al 10% de las mujeres embarazadas. La preeclampsia, caracterizada por un daño endotelial multisistémico, se manifiesta en el 3% de los embarazos. Aunque la mayoría de los casos son leves (75%), constituye la segunda causa de mortalidad materna. Además de incrementar los riesgos para la madre, la preeclampsia también aumenta la morbimortalidad neonatal, lo que incluye prematuridad, restricción del crecimiento fetal (CID), impacto en el desarrollo neurológico, complicaciones cardiovasculares y riesgo de Diabetes Mellitus (DM). (1) (2)

HTA durante el embarazo (3): es la presencia de la presión arterial sistólica igual o más de 140 o presión diastólica igual o más de 90, después de 10 minutos la gestante sentada y el brazo a nivel del corazón. Para confirmarlo, es necesario tomar dos veces la tensión en el mismo brazo y separadas al menos 4 horas.

Hipertensión severa (3): dos tomas con PAS igual o más de 160 y PAD igual o más 110, separada cada toma al menos 15 minutos.

La clasificación de los diferentes tipos de hipertensión en el embarazo es (1) (4):

Hipertensión crónica: Se refiere a la presión arterial alta que ya estaba presente antes del embarazo o que se diagnostica antes de las primeras 20 semanas de gestación. Puede ser primaria o secundaria, dependiendo de su causa subyacente.

Hipertensión de bata blanca: Ocurre cuando los pacientes muestran lecturas normales de presión arterial fuera del entorno médico, pero muestran cifras elevadas de manera persistente durante las consultas médicas. Existen controversias sobre sus implicaciones pronósticas y la necesidad de tratamiento.

Hipertensión gestacional: Se caracteriza por la presión arterial elevada que aparece por primera vez después de las 20 semanas de gestación. No está acompañada de proteinuria ni de lesión en órganos específicos. Sin embargo, existe un riesgo del 25% de que progrese a preeclampsia.

Preeclampsia: HTA de nueva aparición a partir de las 20 semanas de gestación, asociada al menos a uno de los siguientes criterios:

- **Proteinuria:** presencia del cociente proteína/creatinina igual o más de 30 mg/umol o más de 300 mg (0.3g) de proteínas en orina 24 horas o igual o más de 2+ en tira reactiva de orina. Todo esto siempre en ausencia de infección de orina y/o contaminación.

- **Disfunción orgánica materna clínica o analítica** (cuando está presente al menos uno de los siguientes criterios, se considera PE con criterios de gravedad):

- ***Clínicas:*** alteraciones neurológicas (alteraciones visuales persistentes, estupor, cefalea que no remiten con analgésicos o *clonus*), epigastralgia o dolor hipocondrio derecho, signos o síntomas de edema agudo de pulmón u oliguria (<30-35 ml/h o <500 ml/24h).

- ***Analíticos:*** insuficiencia renal (Cr en sangre \geq 90 umol/l o 1 mg/dl), elevación transaminasas (por encima del doble del límite de la normalidad), trombocitopenia (< 100.000 /udl), hemólisis (esquistocitosis, LDH> 600 UI/L, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina) y coagulación intravascular diseminada (aumento TP o Dímero-D, disminución de fibrinógeno).

- **Disfunción útero placentaria:** peso fetal estimado (PFE) entre percentiles 3 y 10 con alteración Doppler o peso fetal estimado (PFE)< p3 independientemente de Doppler fetomaterno.

PE sobreañadida a hipertensión crónica: Se refiere a la aparición de preeclampsia en una paciente que ya tiene hipertensión crónica y proteinuria previa. Se sospecha cuando hay un repentino empeoramiento de la hipertensión, un aumento en la proteinuria o daño en órganos específicos sin una causa atribuible.

Eclampsia: Se define como la aparición de convulsiones en una paciente con preeclampsia, sin que estas puedan ser atribuidas a otros diagnósticos.

Síndrome de HELLP: Se trata de la forma grave de presentación de la preeclampsia. Se diagnostica cuando se cumplen los siguientes criterios: hemólisis (indicada por esquistocitosis, LDH superior a 600 UI/L, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina), elevación significativa de las

transaminasas (más del doble del límite superior de la normalidad) y trombocitopenia (recuento plaquetario inferior a 100,000/dl).

La etiopatogenia de la PE es un trastorno placentario que resulta en una disminución del flujo sanguíneo adecuado hacia la placenta, lo que conduce a la isquemia y al estrés oxidativo. Este desequilibrio provoca una alteración en los niveles de factores angiogénicos y antiangiogénicos. Esto produce un aumento en los niveles de sFlt-1, un inhibidor del crecimiento endotelial, y una disminución en los niveles de PIGF, un factor de crecimiento placentario. Esta relación desequilibrada entre sFlt-1 y PIGF se refleja en un aumento en la relación sFlt-1:PIGF. Por lo tanto, esta relación se ha reconocido como una herramienta útil para descartar la preeclampsia, y se utiliza como marcador de sospecha de este trastorno en mujeres embarazadas. (5)

Los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo se pueden clasificar en riesgos elevados y riesgos moderados (6):

- Riesgo elevado: Antecedentes de trastornos hipertensivos en embarazos previos, enfermedad renal, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, diabetes mellitus o hipertensión crónica.
- Riesgo moderado: Primípara, edad materna igual o mayor de 40 años, intervalo intergenésico mayor de 10 años, índice de masa corporal mayor de 35 kg/m², antecedentes familiares de preeclampsia o embarazo múltiple.

Se realiza a todas las gestantes un cribado de PE en el primer trimestre de gestación. Los estudios abalan la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas con alto riesgo antes de la semana 16 mediante la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) a una dosis mínima de 100 mg. (6)

El tratamiento de la preeclampsia implica la detección del cuadro clínico con criterios de gravedad o complicaciones fetales, considerando que la enfermedad puede evolucionar rápidamente y que el tratamiento definitivo es la finalización del embarazo. Se separa según presente PE sin criterios de gravedad o PE con criterios de gravedad: (7)

- PE sin criterios de gravedad: el ingreso hospitalario no es necesario. Se aconseja reposo relativo, una dieta normocalórica, normosódica y normoproteica. Un análisis inicial y la detección de proteinuria solo en el momento del diagnóstico, sin necesidad de repetir pruebas de seguimiento frecuentes. Se debe controlar regularmente la presión arterial, con al menos tres mediciones por semana, y realizar consultas médicas de seguimiento junto con análisis de sangre semanales. Se recomienda un registro cardiotocográfico semanal para controlar el bienestar fetal. Realizar ecografías cada dos semanas para monitorear el crecimiento fetal y, si hay indicios de restricción del crecimiento intrauterino o compromiso del crecimiento fetal, se debe realizar un estudio Doppler del flujo sanguíneo.

- PE con criterios de gravedad: requiere ingreso hospitalario obligatorio. Se recomienda reposo moderado y una dieta normocalórica, normosódica y normoproteica. La presión arterial debe ser monitoreada diariamente, con intervalos de 4-6 horas. Es necesario realizar seguimiento respiratorio, controlando la saturación de oxígeno y la frecuencia respiratoria. Se indica fluidoterapia y colocación de sonda Foley para monitorear la diuresis y calcular el balance hídrico durante 24 horas. El peso debe ser controlado diariamente. Realizar análisis de seguimiento y la detección de proteinuria (esta última solo se realizan en el momento del diagnóstico, sin necesidad de repetir pruebas de seguimiento frecuentes). Se recomienda realizar ecografías y monitoreo cardiorácico fetal cada 12 horas. Considerar la maduración fetal con corticoides. Si el embarazo supera las 32 semanas, se debe realizar un despistaje de *estreptococo agalactiae*. Se indica profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular.

Si TAS de 150-160 y TAD 100-110 de forma persistente, se recomienda empezar con tratamiento farmacológico. La primera opción terapéutica es el labetalol. (1) (7)

1.2 Hipótesis y objetivos.

La hipótesis consiste en estudiar si la ratio angiogénica solicitada en urgencias puede ayudar a realizar el diagnóstico de preeclampsia.

El objetivo principal es el estudio de la ratio angiogénica en el ámbito de urgencias en la sospecha de preeclampsia.

Los objetivos secundarios son dos, uno el estudio de las variables obstétricas maternas y neonatales y en el otro estudiaremos el punto de corte de la ratio angiogénica con mayor eficacia diagnóstica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Población de referencia

Como parte de nuestro estudio retrospectivo, seleccionamos a todas las pacientes gestantes mayor de 20 semanas de gestación que acudieron a las Urgencias del Hospital Universitario Santa Lucia con sintomatología clínica de preeclampsia (es decir, con una de las siguientes: presión arterial elevada, dolor de cabeza intenso, síntomas visuales, dolor cuadrante superior derecho y/o edemas). A todas estas pacientes se les realizó una analítica sanguínea, la cual recogimos los valores en nuestra base de datos (PIGF, SFIT1, cociente angiogénico, LDH, GPT y cociente proteína/creatinina). Seguimos el estudio tanto del embarazo de la gestante como del parto y la evolución del neonato.

2.2 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión: mujeres con edad gestacional mayor de 20 semanas con HTA o con signos clínicos de preeclampsia (alteración neurológica, epigastralgia o edemas).
- Criterios de exclusión: paciente con edad gestacional menor de 20 semanas y embarazos múltiples.

2.3 Diseño del estudio y tamaño muestral

Estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal. Las gestantes se recogen entre enero del año 2022 y marzo del año 2023.

El tamaño de la muestra consta de un total de 130 pacientes. A todas se les realizó una analítica de sangre en su llegada a urgencias y esos son los resultados que usaremos en nuestro estudio.

Dentro de nuestra muestra, 84 gestantes obtuvieron un diagnóstico de no preeclampsia y 46 gestantes obtuvieron un diagnóstico de preeclampsia.

2.4 Variables de interés

2.4.1 Variables epidemiológicas de las gestantes:

- Edad de la gestante.
- Edad gestacional en su llegada a Urgencias.

2.4.2 Variables obstétricas maternas:

- Presiones arteriales sistólicas y diastólicas tomadas en Urgencias.
- Resultados de laboratorio: ratio proteinuria/creatinina, PIGF, sFlt-1, LDH y GPT en urgencias.
- Ratio sFlt-1:PIGF.
- Diagnóstico en Urgencias.

2.4.3 Variables neonatales:

- Semanas de gestación del recién nacido en el momento del parto.
- Peso recién nacido.
- Apgar 1 minuto.
- Ingreso en Unidad Pediatría Neonatal.
- Muerte fetal.

2.5 Recogida de datos y fuentes de información

Los valores del cociente angiogénico los recogimos del registro de laboratorio de las pacientes gestantes que llegaron a Urgencias con HTA o con síntomas de riesgo clínico de presentar preeclampsia durante el embarazo, por lo que se les realizó el cociente angiogénico.

Se recogió también las variables de las embarazadas en el momento de su llegada a Urgencias, con el informe de Alta de Urgencias si no se ingresaba o con el informe de Alta de Hospitalización, si se ingresaban. También se recogió variables de la historia del Alta de Hospitalización del Parto. Por otro lado, tuvimos que recoger las variables del neonato junto con su evolución de ingreso en Neonatología o en Maternidad y las posibles muertes fetales.

Todas las variables fueron recogidas en un Excel.

2.6 Análisis de datos

Calculamos la estadística descriptiva donde recogimos: el tamaño de la muestra, la media aritmética, la mediana, la desviación estándar y el valor P de las siguientes variables cuantitativas: edad materna, semanas gestacionales, PAS, PAD, ratio angiogénica, ratio proteína/creatinina, LDH, GPT, semanas gestacionales del recién nacido, peso del recién nacido, Apgar, Ingreso en Unidad Pediátrica Neonatal y muerte fetal.

A continuación, para comparar las analíticas de preeclampsia con las de no preeclampsia, estamos comparando dos variables, una cuantitativa (la ratio angiogénica) y otra cualitativa dicotómica (PE/ No PE), por lo que usamos el T-Student (test paramétrico) donde vemos que hay diferencias estadísticamente significativas.

Para calcular el valor de significancia dentro de las n patológicas de las variables analíticas maternas (ratio angiogénica, ratio proteína/creatinina, LDH y GPT) usamos el Test de Fisher.

Para determinar el punto de corte de la ratio angiogénica, utilizamos las curvas de características operativas para el receptor (curva ROC). La curva ROC se construye en base a la unión de los distintos puntos de corte de la ratio angiogénica, correspondiendo el eje Y a la sensibilidad y el eje X a (1-Especificidad) de cada uno de esos puntos de corte. Ambos ejes incluyen valores comprendidos entre 0 y 1 (0% y 100%).

El Área Bajo la Curva (AUC) refleja que tan bueno es la prueba para discriminar pacientes con y sin la enfermedad a lo largo de todo el rango de puntos de corte de la ratio angiogénica. El punto de corte de una escala continua que determina la sensibilidad y especificidad más alta es aquel que presenta el mayor índice de Youden (sensibilidad + especificidad-1). Gráficamente, esto corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico, es decir, ese punto tendría una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100%. Por lo tanto, en esta curva se selecciona varios puntos

de corte (ratio angiogénica) y se estima la sensibilidad y la especificidad para cada uno de ellos.

Por último, recogemos en una tabla todos los puntos de corte extraídos de la curva ROC con su sensibilidad y especificidad para poder ver con más facilidad cual sería nuestro punto de corte con más rentabilidad.

Todos estos análisis se realizaron con el programa estadístico MedCalc.

2.7 Ética

El estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del Hospital Universitario Santa Lucia de Cartagena. (Anexo 1)

En este estudio recogimos la base de datos asignando un número a cada gestante y a cada neonato para así mantener la confidencialidad del paciente. La recogida de datos se realizó en un Excel, el cual solo ha sido usado dentro del Hospital Universitario Santa Lucia. Ninguna de las variables recogidas ha sido usada fuera del hospital ni para otro uso que no fuera la realización del Trabajo Fin de Grado.

3. RESULTADOS

La tabla 1 recoge las variables epidemiológicas de las gestantes. Se calcula la media aritmética, la mediana y la desviación estándar de la edad materna en años y de las semanas de gestación recogidas en su llegada a Urgencias. Se calculó cada variable separando en dos grupos: gestantes con diagnóstico de preeclampsia y gestantes sin diagnóstico de preeclampsia. En la última columna calculamos el valor P (grado de significación estadística) de cada variable.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ambas variables.

	Gestantes sin PE (n=84)	Gestantes con PE (n=46)	Valor P
Edad en años	M. Aritmética= 33 Mediana= 34 DE= 7	M. Aritmética= 32 Mediana= 33 DE= 5	0,8663
Semanas gestacionales	M. Aritmética= 35 Mediana= 36 DE= 3	M. Aritmética= 35 Mediana= 37 DE=4,8	0,1274

TABLA 1: Variables epidemiológicas de las gestantes

En la Tabla 2 se encuentran las variables obstétricas maternas. Calculamos la media aritmética, la mediana y la desviación estándar de las variables: PAS, PAD, ratio angiogénica, ratio proteína/creatinina, LDH y GPT. Calculamos cada variable separando en dos grupos: grupo de gestantes sin diagnóstico de preeclampsia y grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia. También calculamos el valor P de cada una de ellas.

	Gestantes sin PE (n=84)	Gestantes con PE (n=46)	Valor P
PAS	M. Aritmética= 146 Mediana= 145 DE= 9	M. Aritmética= 149 Mediana= 145 DE= 12	0,0817
PAD	M. Aritmética= 93 Mediana= 95 DE= 7	M. Aritmética= 94 Mediana= 95 DE= 5	0,2971
Ratio angiogénica	M. Aritmética= 14,5 Mediana= 10,6 DE= 10,9	M. Aritmética= 98 Mediana= 77,8 DE=77,3	0,0100
Ratio proteína/Cr	M. Aritmética= 210 Mediana= 160 DE= 220	M. Aritmética=736 Mediana= 309 DE= 1337	0,0100
LDH	M. Aritmética= 194 Mediana= 179 DE= 67	M. Aritmética= 282 Mediana= 201 DE= 49	0,0400
GPT	M. Aritmética= 25 Mediana= 12 DE= 67	M. Aritmética= 42 Mediana= 23 DE= 125	0,0320

TABLA 2: Variables obstétricas maternas

Las variables PAS y PAD no presentan diferencias estadísticamente significativas. Las variables ratio angiogénica y ratio proteína/creatinina sí que tienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) y las variables LDH y GPT ($p < 0,05$). Esto quiere decir que las analíticas realizadas a las gestantes, obtenemos valores de ratio angiogénica, ratio proteína/creatinina, LDH y GPT mayores en los grupos con diagnóstico de preeclampsia que en los grupos sin diagnóstico de preeclampsia.

En la Tabla 3 recogemos las variables neonatales. Calculamos la media aritmética, la mediana y la desviación estándar de las siguientes variables: semanas de gestación del recién nacido, peso del recién nacido, Apgar 1 minuto,

Ingresos en Unidad Pediátrica Neonatal y muertes fetales. Separamos las variables en dos grupos: grupo de gestantes sin diagnóstico de preeclampsia y grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia. Por último, de todas las variables se calcula el grado de significación estadística ($p < 0,01$).

	Gestantes sin PE (n=84)	Gestantes con PE (n=46)	Valor P
SG recién nacido	M. Aritmética= 38 Mediana= 39 DE= 2	M. Aritmética= 36 Mediana= 37 DE= 2	0,0026
Peso recién nacido	M. Aritmética= 3390 Mediana= 3380 DE= 458	M. Aritmética= 2637 Mediana= 2540 DE= 593	0,0001
Apgar 1 minuto	M. Aritmética= 8 Mediana= 8 DE= 0,95	M. Aritmética= 6 Mediana= 6 DE= 13	0,0021
Ingreso neonatal	M. Aritmética= 0,07 Mediana= 0 DE= 0,2	M. Aritmética= 0,5 Mediana= 1 DE= 0,5	0,0001
Muerte fetal	n patológica= 0 M. Aritmética= 0 Mediana= 0 DE= 0	n patológica= 1 M. Aritmética= 0,0 Mediana= 0 DE= 0,1	0,3246

TABLA 3: Variables neonatales

Hay diferencias estadísticamente significativas en: semanas gestacionales del recién nacido ($p < 0,0026$), peso ($p < 0,0001$) y Apgar 1 minuto ($p < 0,0021$). El grupo de las gestantes con diagnóstico de preeclampsia tuvieron neonatos con menor tiempo gestacional, menor peso y una numeración en la

escala Apgar al minuto menor que en el grupo de gestantes sin diagnóstico de preeclampsia.

El ingreso en Unidad Pediátrica Neonatal presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). En el grupo de las madres con diagnóstico de preeclampsia hubo más neonatos ingresados en la Unidad Pediátrica Neonatal que en el grupo de gestantes sin diagnóstico de preeclampsia.

Por último, en la variable de muerte fetal no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

En la Tabla 4, calculamos las n patológicas y los porcentajes de: ratio angiogénica, ratio proteína/creatinina, LDH y GPT, separando ambos grupos (gestantes sin diagnóstico de preeclampsia y gestantes con diagnóstico de preeclampsia). Calculamos el valor significativo de cada una de ellas.

	Gestantes sin PE (n =85)	Gestantes con PE (n =46)	Valor P
ratio angiogénica patológica (>38)	18/85 (21%)	32/46 (70%)	0,00001
ratio proteina/Cr patológico (>300)	10/85 (12%)	29/46 (63%)	0,00001
LDH patológica (>600)	0/85 (0%)	2/46 (4%)	0,12110
GPT patológica (>70)	4/85 (5%)	10/46 (21%)	0,11321

Tabla 4: variables analíticas obstétrico-maternas

Observamos como en el grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia presenta un 70% de gestantes con una ratio angiogénica patológicas y un 63% de gestantes con una ratio proteína/creatinina patológica, presentando ambas diferencias estadísticamente significativas.

En la Tabla 5, calculamos tantos puntos de corte de la ratio angiogénica como valores posee nuestra escala de medición. Cada punto de corte posee su respectiva Sensibilidad y Especificidad para el diagnóstico de la preeclampsia. Así podremos ver cuál es el valor dentro de nuestro estudio con más sensibilidad y especificidad, es decir, con más eficacia diagnóstica. También calculamos el Intervalo de Confianza tanto de la sensibilidad como de la especificidad.

Ratio angiogénica	Sensibilidad	95% IC	Especificidad	95% IC
≥0,89	100,00	92,1 - 100,0	0,00	0,0 - 4,3
>0,89	100,00	92,1 - 100,0	1,19	0,03 - 6,5
>1,14	97,78	88,2 - 99,9	1,19	0,03 - 6,5
>3,37	97,78	88,2 - 99,9	16,67	9,4 - 26,4
>3,73	95,56	84,9 - 99,5	16,67	9,4 - 26,4
>4,1	95,56	84,9 - 99,5	21,43	13,2 - 31,7
>5,88	93,33	81,7 - 98,6	21,43	13,2 - 31,7
>7,56	93,33	81,7 - 98,6	30,95	21,3 - 42,0
>7,68	91,11	78,8 - 97,5	30,95	21,3 - 42,0
>8,1	91,11	78,8 - 97,5	34,52	24,5 - 45,7
>8,28	88,89	75,9 - 96,3	34,52	24,5 - 45,7
>9,82	88,89	75,9 - 96,3	40,48	29,9 - 51,7
>10,37	84,44	70,5 - 93,5	40,48	29,9 - 51,7
>12,34	84,44	70,5 - 93,5	47,62	36,6 - 58,8
>14,41	80,00	65,4 - 90,4	47,62	36,6 - 58,8
>17,29	80,00	65,4 - 90,4	51,19	40,0 - 62,3
>17,31	77,78	62,9 - 88,8	51,19	40,0 - 62,3
>27,63	77,78	62,9 - 88,8	66,67	55,5 - 76,6
>27,72	75,56	60,5 - 87,1	66,67	55,5 - 76,6
>30	75,56	60,5 - 87,1	71,43	60,5 - 80,8
>30,15	73,33	58,1 - 85,4	71,43	60,5 - 80,8
>30,62	73,33	58,1 - 85,4	72,62	61,8 - 81,8
>32,35	66,67	51,0 - 80,0	72,62	61,8 - 81,8

>32,66	66,67	51,0 - 80,0	75,00	64,4 - 83,8
>34,56	64,44	48,8 - 78,1	75,00	64,4 - 83,8
>36,18	64,44	48,8 - 78,1	78,57	68,3 - 86,8
>41,58	53,33	37,9 - 68,3	78,57	68,3 - 86,8
>41,95	53,33	37,9 - 68,3	79,76	69,6 - 87,7
>44,19	51,11	35,8 - 66,3	79,76	69,6 - 87,7
>48,84	51,11	35,8 - 66,3	85,71	76,4 - 92,4
>51,88	48,89	33,7 - 64,2	85,71	76,4 - 92,4
>53,59	48,89	33,7 - 64,2	86,90	77,8 - 93,3
>57,23	44,44	29,6 - 60,0	86,90	77,8 - 93,3
>60,08	44,44	29,6 - 60,0	88,10	79,2 - 94,1
>67,47	37,78	23,8 - 53,5	88,10	79,2 - 94,1
>76,66	37,78	23,8 - 53,5	90,48	82,1 - 95,8
>80,58	31,11	18,2 - 46,6	90,48	82,1 - 95,8
>85,63	31,11	18,2 - 46,6	92,86	85,1 - 97,3
>98,5	22,22	11,2 - 37,1	92,86	85,1 - 97,3
>99,22	22,22	11,2 - 37,1	94,05	86,7 - 98,0
>113,41	15,56	6,5 - 29,5	94,05	86,7 - 98,0
>113,94	15,56	6,5 - 29,5	95,24	88,3 - 98,7
>118,26	13,33	5,1 - 26,8	95,24	88,3 - 98,7
>119,55	13,33	5,1 - 26,8	96,43	89,9 - 99,3
>123,75	11,11	3,7 - 24,1	96,43	89,9 - 99,3
>155,47	11,11	3,7 - 24,1	97,62	91,7 - 99,7
>176,32	4,44	0,5 - 15,1	97,62	91,7 - 99,7
>187,1	4,44	0,5 - 15,1	98,81	93,5 - 100,0
>193,56	2,22	0,06 - 11,8	98,81	93,5 - 100,0
>237,71	2,22	0,06 - 11,8	100,00	95,7 - 100,0
>504,45	0,00	0,0 - 7,9	100,00	95,7 - 100,0

Tabla 5: ratio angiogénica con la sensibilidad y especificidad para cada valor

Vemos como el punto de la variable de la ratio angiogénica 30,62 es el punto con más sensibilidad (73,33%) y especificidad (72,62%) dentro de nuestro estudio.

En la siguiente Figura 1 vemos la curva ROC. Este gráfico ilustra la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la preeclampsia.

Nuestra curva ROC tiende a acercarse al punto en el ángulo superior-izquierda. Vemos que $AUC=0,748$. El valor $p<0,001$, por lo tanto, hay diferencias estadísticamente significativas.

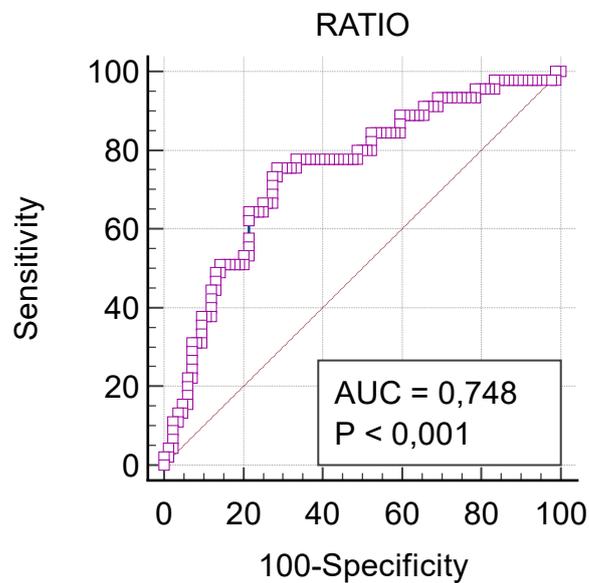


Figura 1: Curva ROC ratio angiogénica

4. DISCUSIÓN

La preeclampsia es una causa significativa de complicaciones médicas graves tanto para la madre como para el feto. Identificar de manera precisa los posibles efectos adversos tanto para la madre como para el neonato permitiría la prevención temprana de medidas terapéuticas para mitigar los riesgos asociados. Aparte de los síntomas clínicos y toma de TA, actualmente se usa diversos marcadores bioquímicos en la sangre materna como posibles herramientas para detectar la preeclampsia, tales como la creatinina, el cociente proteína/creatinina, la deshidrogenasa láctica (LDH), la bilirrubina, así como anomalías en los niveles de enzimas hepáticas y recuentos sanguíneos como plaquetas, tiempo de protrombina o Dímero-D.

En primer lugar, en las variables epidemiológicas de las gestantes (edades maternas y semanas gestacionales) vemos como no hay diferencias estadísticamente significativas. Esto es debido a que la edad materna y las semanas gestacionales de la paciente en su llegada a Urgencias eran las mismas tanto en el grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia como en el grupo de gestantes sin diagnóstico de preeclampsia. Sheen en 2020 (8) si obtuvo diferencias del diagnóstico de preeclampsia entre diferentes grupos de edad y observó que efectivamente en los grupos de mayor edad aumentaba la incidencia de preeclampsia y que el riesgo de morbilidad aumentaba de manera "dosis dependiente" a medida que aumentaba la edad materna.

En las variables obstétricas maternas (Tabla 2), vemos como la PAS y PAD no presentan diferencias significativas. Esto es porque ambos grupos (gestantes con diagnóstico de preeclampsia y gestantes sin diagnóstico de preeclampsia) se recogieron de pacientes que llegaban a Urgencias con hipertensión en el embarazo con/sin sintomatología clínica (cefalea, alteraciones visuales...). Por lo que ambos grupos presentan los mismos valores (TA>140/95).

En las variables analíticas de LDH y GPT, no encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando usamos el valor que define preeclampsia como severa (Tabla 4), mientras que si encontramos diferencias

estadísticamente significativas ($p < 0,05$) cuando comparamos la media de los valores de estas variables en ambos grupos (gestantes sin diagnóstico de preeclampsia y gestantes con diagnóstico de preeclampsia) (Tabla 2).

Existen investigaciones (9) que respaldan el uso de la deshidrogenasa láctica (LDH) total en suero como un indicador confiable y económico de la preeclampsia. Este marcador puede ser útil para evaluar la gravedad de la preeclampsia y, por tanto, ayudar en la predicción y prevención de complicaciones tanto para la madre como para el feto. Asimismo, se han publicado estudios que exploran cómo niveles elevados de transaminasas se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia hacia el final del embarazo (10). Aunque en nuestro estudio encontramos la media de LDH y GPT aumentados en el grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia ($p < 0,05$), no encontramos diferencias significativas en estas dos variables cuando realizamos el corte que se utiliza para describir la preeclampsia severa, porque nuestra analítica es la realizada en Urgencias la primera vez que consulta la gestante y no hemos capturado los valores analíticos de los casos cuando evolucionaron más tarde a una preeclampsia severa.

En el cociente proteína/creatinina vemos como Chadha en 2022 (11) estudia que es una herramienta de laboratorio simple que puede ayudar a predecir resultados fetomaternos anormales en la preeclampsia con buena sensibilidad y VPP (valor predictivo positivo) y puede usarse como complemento para ayudar en las decisiones clínicas. Xiao en 2022 (12) referencia que existe una correlación significativa y positiva entre el cociente proteína/creatinina y el diagnóstico de preeclampsia. También se vió como para resultados adversos neonatales y maternos, el cociente proteína/creatinina es un predictor independiente de pronóstico. En nuestro estudio también obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,01$), observando como en el grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia el cociente proteína/creatinina está aumentado, presentando 63% de gestantes con una ratio proteína/Cr patológica dentro del grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia, mientras que en el grupo de gestantes sin diagnóstico de

preeclampsia encontramos un 12% de gestantes con una ratio proteína/Cr patológica.

En las variables neonatales (semanas gestacionales neonato, peso neonato y Apgar 1 minuto), vemos como hay diferencias significativas entre los dos grupos (gestantes con diagnóstico de preeclampsia y gestantes sin diagnóstico de preeclampsia). (Valor $p < 0,01$). Observamos que los neonatos nacidos de madres diagnosticadas con preeclampsia tienden a tener una menor edad gestacional, menor peso al nacer y puntajes más bajos en la escala de Apgar 1 minuto. Esto se traduce en un mayor número de ingresos en la Unidad de Pediatría Neonatal para los neonatos nacidos de madres con diagnóstico de preeclampsia. Coincidiendo con la bibliografía general, como describe el considerado como el “padre de la preeclampsia”, el profesor Sibai en 1993 (7).

Rocha en 2023 (13) estudió cómo la preeclampsia representa una de las principales causas de muerte perinatal en el ámbito obstétrico. El aumento en la incidencia de complicaciones y fallecimientos neonatales en casos de embarazos afectados por preeclampsia se atribuye a cambios en factores angiogénicos y proinflamatorios que directamente impactan la salud del recién nacido. Se ha observado una asociación entre la preeclampsia temprana y la restricción del crecimiento fetal. La prematuridad en el momento del parto constituye el principal factor de riesgo para la morbilidad neonatal. (13)

En la muerte fetal no encontramos diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio. Esto es debido a que nuestro tamaño muestral no es suficiente y de las 130 gestantes solo hubo una muerte fetal. Harmon en 2015 (14) observó un riesgo relativo notablemente elevado de muerte fetal en los embarazos diagnosticados con preeclampsia durante el periodo prematuro.

Verlohren en 2022 (15) referenció como diagnosticar la preeclampsia supone un desafío, especialmente cuando las pacientes presentan síntomas que se superponen con los de otras enfermedades. El descubrimiento de factores angiogénicos circulantes ha supuesto un avance significativo tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. La medición de sFlt-1 y PIGF en plasma se ha relacionado con un aumento de la disfunción placentaria y se ha demostrado

como puede facilitar el diagnóstico de preeclampsia en el segundo y tercer trimestre. Sin embargo, su uso en la práctica clínica necesita más estudios. (5)

Bonacina en 2022 (16) describe el punto de corte de sFlt-1/PIGF=38 como el más útil para detectar la aparición de preeclampsia. También estudió como el punto de corte <38 tiene un valor predictivo negativo (VPN) muy alto para descartar la preeclampsia en 4 semanas en mujeres con sospecha de la enfermedad. Verlohlen en 2020 (17) estudió como este punto de corte (sFlt-1/PIGF=38) puede descartar una preeclampsia durante 4 semanas con un valor predictivo negativo del 99,3%. Esto quiere decir que por debajo de ese punto de corte tenemos mucha seguridad de que realmente esas gestantes no van a presentar preeclampsia a las 4 semanas.

En nuestro estudio vemos como hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en la ratio angiogénica de ambos grupos. El 79% de las gestantes del grupo sin diagnóstico de preeclampsia presentaron una ratio angiogénica <38, en cambio, el 70% de las gestantes del grupo con diagnóstico de preeclampsia presentaron una ratio angiogénica >38. Datos que confirman el alto valor predictivo negativo de una ratio angiogénica <38, coincidiendo con los hallazgos de Verlohen en 2020 (17).

En la Tabla 5, podemos observar que conforme baja la sensibilidad, sube la especificidad y viceversa. El punto de corte 30,62 es el punto con más sensibilidad (73,33%) y especificidad (72,62%). Por lo que, para nuestro estudio, este sería el punto de corte con más eficacia diagnóstica. Similar a lo que describe Bonacina en 2022 (16).

En nuestra curva ROC (Figura 1) vemos como tiende a acercarse al punto en el ángulo superior-izquierda. Vemos que $AUC=0,748$. Esto quiere decir que nuestra prueba proporciona un alto poder de fiabilidad. (Valor $p < 0,001$)

Por tanto, la ratio angiogénica puede servir como marcador bioquímico de preeclampsia o no preeclampsia mediante una prueba de laboratorio que se pide en Urgencias y que se tiene el resultado en muy poco tiempo, pudiendo clasificar

las gestantes en preeclampsia o no preeclampsia y nos orienta al ingreso o control ambulatorio, inicio de tratamiento antihipertensivo o no y marcar el seguimiento de la gestante mediante control ambulatorio o ingresando en Unidad de Hospitalización Obstétrica.

5. CONCLUSIONES

1) La ratio angiogénica es útil para como marcador de preeclampsia, con un alto valor predictivo negativo, cuando se utiliza en urgencias obstétricas ($p < 0,0083$).

2) Se han encontrado valores más altos de las variables analíticas maternas estudiadas (ratio angiogénica, ratio proteína/creatinina, LDH y GPT) con diferencias significativas en el grupo de gestantes con diagnóstico de preeclampsia. Igualmente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables neonatales (edad gestacional del neonato, peso neonatal, Apgar 1 minuto e ingreso en la Unidad Pediátrica Neonatal) y preeclampsia.

3) En nuestro estudio se encuentra el punto de corte de la ratio angiogénica con mayor eficacia diagnóstica en 30.62, este es el punto de corte con mayor sensibilidad (73,33%) y especificidad (72,62%). ($p < 0,001$)

6. BIBLIOGRAFIA

1. SeGO GAP, Perinatal M. Parto Pretérmino. Guía de Asistencia Práctica actualizada en febrero de 2020 Índice. SEGO, Guía Asist Práctica, Med Perinat [Internet]. 2020;1–62. Available from: www.prosego.com.
2. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: Disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008; 117(3):405-10.
3. Cade TJ, Gilbert SA, Polvakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:179-82.
4. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
5. Serra B, Mendoza M, Scuzzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020. DOI:doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.020.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010
7. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8.

8. Sheen JJ, Huang Y, Andrikopoulou M, Wright JD, Goffman D, D'Alton ME, Friedman AM. Maternal Age and Preeclampsia Outcomes during Delivery Hospitalizations. *Am J Perinatol*. 2020 Jan;37(1):44-52. DOI: 10.1055/s-0039-1694794.
9. Saleem FR, Chandru S, Biswas M. Evaluation of total LDH and its isoenzymes as markers in preeclampsia. *J Med Biochem*. 2020 Sep 2;39(3):392-398. DOI: 10.2478/jomb-2019-0045.
10. Lee SM, Park JS, Han YJ, Kim W, Bang SH, Kim BJ, Park CW, Kim MY. Elevated Alanine Aminotransferase in Early Pregnancy and Subsequent Development of Gestational Diabetes and Preeclampsia. *J Korean Med Sci*. 2020 Jul 6;35(26):e198. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e198.
11. Chadha A, Tayade S. Urinary Protein-to-Creatinine Ratio: An Indicator of Adverse Clinical Outcomes in Preeclampsia With Proteinuria. *Cureus*. 2022 Mar 20;14(3):e23341. DOI: 10.7759/cureus.23341.
12. Xiao J, Fan W, Zhu Q, Shi Z. Diagnosis of proteinuria using a random urine protein-creatinine ratio and its correlation with adverse outcomes in pregnancy with preeclampsia characterized by renal damage. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022 May;24(5):652-659. DOI: 10.1111/jch.14467.
13. Rocha G. Consequences of early-onset preeclampsia on neonatal morbidity and mortality. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023 Feb;75(1):87-97. DOI: 10.23736/S2724-5276.22.06714-3
14. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsøyr K, Engel SM, Magnus P, Skjærven R, Zhang J, Wilcox AJ. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar;125(3):628-635. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000696.
15. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, Stepan H, Vatish M, Zeisler H, Rana S. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:42-50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.

16. Bonacina E, Armengol-Alsina M, Hurtado I, Garcia-Manau P, Ferrer-Oliveras R, Monreal S, Pancorbo M, Mendoza M, Carreras E. sFlt-1 to PlGF ratio cut-offs to predict adverse pregnancy outcomes in early-onset FGR and SGA: a prospective observational study. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar;27:42-50. DOI: 10.1080/01443615.2022.2109956.
17. Verlohren S, Dröge LA. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):451-459. PMID: 33002498. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.046.

7. ANEXOS

 Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Consumo

 Servicio Murciano de Salud

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º En reunión celebrada el 30 de abril de 2024, el CEI ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Observacional**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
No costa	No procede
Estudio de la rentabilidad diagnóstica del cociente angiogénico (sFIT:PIGF) en gestantes con sintomatología clínica o analítica de preeclampsia	
Protocolo	Vs.1.0 de 30/04/24
HIP	-

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

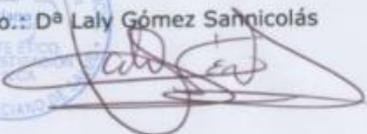
INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

1. D/D^a . Inmaculada Concepción Martínez González, Est. UCAM

Lo que firmo en Cartagena, 06 de mayo de 2024

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás



Anexo 1

