

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Estudio del cociente angiogénico patológico
(sFIT-1/PIG >39) como factor pronóstico de
complicaciones maternas y fetales.

Autor: Lucía Vera Bernal

Director: Dr. Juan Pedro Martínez Cendán.

Murcia, 16 de Mayo de 2021

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Estudio del cociente angiogénico patológico
(sFIT-1/PIG >39) como factor pronóstico de
complicaciones maternas y fetales.

Autor: Lucía Vera Bernal

Director: Dr. Juan Pedro Martínez Cendán.

Murcia, 16 de Mayo de 2021

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Vera Bernal	Nombre: Lucia
DNI: 77238169Y	Grado: Medicina
Facultad: Universidad católica San Antonio	
Título del trabajo: Estudio del cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF>39) como factor pronóstico de complicaciones maternas y fetales.	

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

En Murcia, a 16 de mayo de 2021

MARTINEZ CENDAN
JUAN PEDRO -
22942847W

Firmado digitalmente por
MARTINEZ CENDAN JUAN
PEDRO - 22942847W
Fecha: 2021.05.15
11:41:58 +02'00'

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a mi tutor, Dr. Martínez Cendán el tema propuesto ya que he sentido motivación a diario por aprender sobre el mismo. Agradezco su guía en la realización del trabajo.

A todos mis compañeros, profesores y tutores de prácticas, gracias. Gracias por hacerme crecer en la medicina, por la vocación y la dedicación a la misma.

Por otro lado, agradecer a mi pareja y su familia Colomina Salazar el cariño y ayuda en todo momento, gracias por estar a mi lado.

Finalmente, quiero destacar el apoyo incondicional de mi familia, pues ellos apostaron por mí hace seis años y aquí me encuentro a día de hoy, terminando mi objetivo, ser médico. Gracias de corazón.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	- 17 -
2. MATERIALES Y MÉTODOS	- 21 -
2.1. Población de referencia	- 21 -
2.2. Criterios de inclusión y exclusión	- 21 -
2.3. Tamaño muestral y procedimientos de muestreo	- 21 -
2.4. Diseño del estudio.....	- 22 -
2.5. Variables de interés para el estudio	- 22 -
2.6. Recogida de datos y fuentes de información	- 23 -
2.7. Análisis de datos	- 24 -
3. RESULTADOS	- 27 -
4. DISCUSIÓN	- 33 -
4.1. Dificultades y limitaciones del estudio.....	- 37 -
5. CONCLUSIÓN	- 39 -
6. BIBLIOGRAFÍA	- 41 -
7. FIGURAS	- 43 -
8. ANEXOS	- 45 -

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1: Variables epidemiológicas de las gestantes.....	-27-
Tabla 2: Variables antropométricas de los neonatos.....	-28-
Tabla 3: Complicaciones maternas y perinatales.....	-28-

FIGURAS

Figura 1: Fisiopatología vascular en gestantes sin y con preeclampsia.....	-43-
Figura 2: Algoritmo del cociente angiogénico (sFIT-1/PIGF) para evaluar el riesgo de preeclampsia. (HUSLC).....	-43-

ABREVIATURAS

CID	Crecimiento intravascular diseminada.
CIR	Crecimiento intrauterino restringido.
DPPNI	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.
E	Especificidad.
HTA	Hipertensión arterial.
HUSLC	Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.
IMC	Índice de masa corporal.
PE	Preeclampsia.
PFE	Peso fetal estimado.
PIGF	Placental Growth Factor. Factor de crecimiento plaquetario.
S	Sensibilidad.
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
sFIT-1	Soluble fms-like tyrosine kinase 1.
UCIN	Unidad de cuidados intermedios.
VPN	Valor predictivo negativo.

RESUMEN

Introducción: A nivel mundial la enfermedad hipertensiva del embarazo asocia una elevada morbimortalidad materno-fetal. Siendo la preeclampsia la segunda causa de mortalidad materna en los países desarrollados. Estando su origen en el daño endotelial a nivel placentario. El desbalance de factores reguladores de la angiogénesis (sFIT1/PIGF) presentes en la placenta, supone una nueva herramienta complementaria a las ya existentes para la predicción y diagnóstico de preeclampsia así como factor pronóstico de las complicaciones materno-fetales.

Objetivos: Se pretende estudiar si hay un aumento en la incidencia de preeclampsia en las gestantes con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF >39) respecto a las gestantes con cociente normal (sFIT-1/PIGF ≤38). Y analizar las complicaciones materno-fetales según el valor del cociente angiogénico (sFIT-1/PIGF).

Materiales y métodos: Estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo de casos y controles. El cual incluye variables pertenecientes a las historias clínicas de 130 pacientes. 65 pacientes del grupo control (sFIT-1/PIGF ≤38) y las 65 restantes del grupo casos con sFIT-1/PIGF>39. Todas ellas pertenecen al Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena. Las variables han sido analizadas a través de pruebas estadísticas.

Resultados: Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: parámetros antropométricos del recién nacido ($p=0,001$). Tensión arterial sistólica y diastólica ($p=0,001$), peso fetal estimado (PFE) ($p=0,001$), preeclampsia ($p=0,001$), síndrome de Hellp ($p=0,001$), final del parto ($p=0,020$), cesárea ($p=0,003$), episiotomía ($p=0,027$) CIR ($p=0,001$), Apgar 1-5 minutos ($p=0,001$), ingreso recién nacido UCIN ($p=0,001$), hipoglucemia ($p=0,001$), distrés respiratorio ($p=0,031$), alteraciones cardiológicas ($p=0,013$), óbito fetal ($p=0,042$) y prematuridad ($p=0,001$).

Conclusión: Las gestantes con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF>39) presentan un aumento de preeclampsia y mayor incidencia de

complicaciones maternas y fetales frente a las gestantes con cociente angigénico normal (sFIT-1/PIGF ≤ 38).

Palabras clave: preeclampsia, hipertensión gestacional, factor de crecimiento placentario.

ABSTRACT

Introduction: Globally, hypertensive pregnancy disease associates high maternal-fetal morbimortality. Preeclampsia is the second leading cause of maternal mortality in developed countries. Being its origin in endothelial damage at the placental level. The imbalance of angiogenesis regulatory factors (sFIT1/PIGF) present in the placenta is a new complementary tool to the existing ones for the prediction and diagnosis of preeclampsia as well as the prognostic factor of maternal-fetal complications.

Objectives: it is intended to study whether there is an increase in the incidence of maternal-fetal complications in pregnant women with a high angiogenic quotient (sFIT-1/PIGF>39) compared to pregnant women with a normal quotient (sFIT-1/PIGF ≤38). And analyze the differences between the two groups in study.

Materials and methods: observational, retrospective case-control study which includes variables belonging to the medical records of 130 patients. 65 patients in the control group (sFIT-1/PIGF≤38) and the remaining 65 in the group with sFIT-1/PIGF>39. All of them belong to the Santa Lucia University Hospital in Cartagena. The variables have been analyzed through statistical tests.

Results: statistically significant differences have been found in the following variables: anthropometric parameters of the newborn (p=0.001), systolic and diastolic blood pressure (p=0.001), estimated fetal weight (PFE) (p=0.001), preeclampsia (p=0.001), Hellp syndrome (p=0.001), start of labor (p=0.001) end of delivery (p=0.001), caesarean section (p=0.003), CIR (p=0.001), Apgar 1-5 minutes (p=0.001), admission of the newborn to the NICU (p=0.001), hypoglycemia (p=0.001) and prematurely (p=0.001).

Conclusion: pregnant women with a pathological angiogenic quotient (sFIT-1/PIGF>39) have a higher incidence of maternal and fetal complications compared to pregnant women with a normal angiogenic quotient (sFIT-1/PIGF≤38).

Key words: preeclampsia, gestational hypertension, placental growth factor.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva engloba desde la hipertensión crónica hasta la eclampsia, afectando a un 10% de las gestaciones. (1)

La sociedad española de ginecología y obstetricia clasifica los trastornos hipertensivos según los criterios de la international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSH), en siete entidades: (1) (2)

- **Hipertensión previa a la gestación:** HTA que se encuentra presente desde el inicio de la gestación, antes de la semana 20.
- **Hipertensión crónica:** la cual se diagnostica durante las primeras 20 semanas de gestación.
- **HTA gestacional:** aparece después de la semana 20 de gestación. No presenta síntomas ni signos asociados a la preeclampsia. Sin embargo, el 25% pueden progresar a preeclampsia.
- **Preeclampsia (PE):** HTA que aparece después de la semana 20 de gestación junto con uno o más de los siguientes datos; proteinuria, disfunción orgánica materna clínica (alteraciones neurológicas, epigastralgia y oliguria) o analítica (elevación de las transaminasas el doble del límite de la normalidad, trombocitopenia, hemólisis, CID) y/o disfunción útero placentaria (peso fetal estimado (PFE) entre el percentil 3 y 10 con alteración del doppler). La preeclampsia puede clasificarse en función de la semana de gestación en la que debuta siendo, PE precoz (antes de la semana 34) y PE tardía después de la semana 34.
- **PE sobreañadida a hipertensión crónica:** paciente que presenta HTA crónica de larga evolución y que de forma brusca asocia proteinuria o signos y síntomas de alteración multiorgánica.
- **Eclampsia:** paciente con preeclampsia que asocia convulsiones, no siendo éstas justificadas por causas orgánicas.
- **Síndrome de Hellp:** PE muy grave en la que se encuentran alteraciones analíticas como; anemia hemolítica +elevación de enzimas hepáticas + plaquetopenia.

La enfermedad hipertensiva durante el embarazo asocia una gran morbimortalidad materna y fetal a nivel mundial. Siendo la preeclampsia la segunda causa de mortalidad materna en los países desarrollados. (1)

Actualmente, en nuestro entorno el 1-2% de los embarazos presentan preeclampsia. De todos ellos el 75% son casos leves y el 25% severos. (1)

Los factores de riesgo asociados al aumento de la preeclampsia (PE) son los siguientes: la edad materna (>40 años), la obesidad (IMC>35KG/m²), periodo intergenésico >10 años, primigesta, las técnicas de reproducción asistida y las comorbilidades médicas que predisponen a dicha enfermedad tales como diabetes mellitus, la hipertensión crónica, la enfermedad renal previa, lupus eritematosos sistémico y el síndrome antifosfolípido. (1)

Al finalizar la gestación mediante el parto o cesárea terminamos la preeclampsia. Sin embargo, numerosos estudios asocian el aumento en la incidencia de la enfermedad cardiovascular en la mujer con el antecedente de haber presentado preeclampsia en el embarazo. (1) (3)

Encontramos varias teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia de entre ellos destacamos: la toxicidad de las lipoproteínas de muy baja densidad, la isquemia uteroplacentaria, la impronta genética, el aumento de la apoptosis o necrosis de los trofoblastos y ciertos procesos de inadaptación inmunológica. (1) (4)

El avance en el conocimiento fisiopatológico de la preeclampsia en los últimos años, a través de los nuevos métodos para la predicción, diagnóstico y prevención de la enfermedad nos lleva a considerar la preeclampsia como una enfermedad multisistémica. Cuyo sustrato anatomopatológico se encuentra en el daño endotelial. (1)(4)

La placenta presenta numerosos factores reguladores de la angiogénesis, entre ellos destacamos dos:

- Factor inhibidor del crecimiento endotelial sFIT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1).
- Factor de crecimiento placentario PIGF (placental growth factor).

Cuando estos factores se encuentran en desequilibrio (entendido como un aumento de sFIT-1 y una disminución de los niveles de PIGF) se favorece la aparición de preeclampsia (Figura 1).

Numerosos estudios han demostrado que los marcadores angiogénicos (sFIT-1 y PIGF) ayudan a predecir y diagnosticar la preeclampsia en las gestaciones con riesgo de la misma. (1) (5)

Durante el primer trimestre de gestación se aconseja hacer cribado de PE a través de historia clínica + presión arterial media (PAM) + índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAUt) + factores de crecimiento placentario (PIGF) + proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A). Mujeres que presenten dicho cribado positivo, lo que significa riesgo elevado de desarrollar PE, se les administra ácido acetilsalicílico (AAS) a una dosis de al menos 100-150mg antes de la semana 16, lo que podría reducir la incidencia de la enfermedad. (1) (6)

Se ha documentado que ni la toma de la tensión arterial repetidamente y la proteinuria son buenos predictores de efectos adversos en la preeclampsia. Sin embargo, si se encuentra una relación inversa entre los valores del cociente sFIT-1/PIGF elevado y el tiempo hasta el parto de la gestante con sospecha de PE. Se ha comprobado también que el aumento del ratio sFIT-1/PIGF se correlaciona con el aumento del riesgo de presentar: crecimiento intrauterino restringido (CIR), desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPN) y muerte fetal. (1)

Los cambios en los niveles de los factores angiogénicos y antiangiogénicos son más pronunciados en la enfermedad de inicio temprano que en la de inicio tardío, por lo que conlleva mayor severidad del trastorno clínico. (1) (7)

Anticiparse al diagnóstico del desbalance angiogénico permite seleccionar a gestantes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia además de las consecuencias feto-maternas asociadas a la misma. Por lo que incluir el ratio sFIT-1/PIGF en el cribado de primer y segundo trimestre de gestación ha reducido los ingresos hospitalarios de pacientes con sospecha de debut hipertensivo. (1)

En las gestaciones menores de 34 semanas, un valor del cociente sFIT-1/PIGF inferior a 38 descarta preeclampsia en las próximas 4 semanas con un valor predictivo negativo superior al 92%. Mientras que, un valor superior a 39 del cociente sFIT-1/PIGF permite asociarlo al diagnóstico de preeclampsia. (1) (6) (8) (Figura 2).

Por otro lado, en las gestaciones de más de 34 semanas, los valores de los cocientes angiogénicos serían los siguientes; cociente menor a 38, excluye preeclampsia en la siguiente semana con un VPN del 99%. Cociente superior a 39, manifiesta alta probabilidad de PE (E=99,5%; S=88%) con necesidad de control estrecho de la gestante. (1) (6) (8) (Figura 2).

El objetivo principal del estudio es observar si la medición del cociente sFIT-1/PIGF tiene utilidad para la predicción y diagnóstico de preeclampsia. Como objetivos secundarios se pretende identificar qué variables maternas y fetales se alteran cuando el cociente angiogénico es patológico (sFIT-1/PIGF >39).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Población de referencia

Consta de dos grupos de pacientes: mujeres gestantes de 34 semanas o superior con cociente angiogénico normal (sFIT-1/PIGF \leq 38) y patológico (sFIT-1/PIGF $>$ 39). Y otro grupo de gestantes de menos de 34 semanas con cociente angiogénico normal (sFIT-1/PIGF \leq 38) y patológico (sFIT-1/PIGF $>$ 39). Todas ellas pertenecen a las consultas externas de obstetricia del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena (HUSLC). El estudio se realiza tanto en la gestante como en el feto durante el embarazo, y posteriormente tras la finalización del mismo, se estudia el puerperio y la evolución neonatal durante el ingreso en el hospital.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión: mujeres gestantes con cociente angiogénico normal (sFIT-1/PIGF \leq 38), mujeres gestantes con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF $>$ 39) y sus neonatos.
- Criterios de exclusión: mujeres con embarazo múltiple.

2.3. Tamaño muestral y procedimientos de muestreo

El tamaño de la muestra consta de un total de 130 pacientes.

96 pacientes se encuentran en la semana 34 de gestación o superior. De éstas 48 tienen un cociente angiogénico normal \leq 38 (grupo control) y las restantes presentan un cociente angiogénico patológico $>$ 39 (grupo casos).

34 pacientes del estudio se encuentran por debajo de la semana 34 de gestación, siendo 17 de ellas, pacientes con cociente angiogénico normal \leq 38 (grupo control) y el resto con cociente angiogénico patológico $>$ 39 (grupo casos).

La muestra ha sido extraída de forma aleatoria, a través del registro del laboratorio de pacientes que presentaban cocientes angiogénicos realizados durante los años 2017, 2018, 2019 y primer semestre del 2020, a cargo del

servicio de obstetricia y ginecología del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

2.4. Diseño del estudio

Estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo de casos y controles. Siendo el grupo control, 65 pacientes con cociente angiogénico normal ($sFIT-1/PIGF \leq 38$) y el grupo casos, 65 pacientes con cociente angiogénico patológico ($sFIT-1/PIGF > 39$).

Se realizan comparaciones entre ambos grupos para observar si existe un aumento de morbimortalidad en las gestantes y sus neonatos en el grupo con cociente angiogénico patológico ($sFIT-1/PIGF > 39$).

Al ser un estudio retrospectivo, se recogen las gestaciones desde el primer semestre de 2020 hasta el 1 de enero de 2017.

2.5. Variables de interés para el estudio

2.5.1. Variables epidemiológicas de las gestantes:

- Grupo de gestantes respecto a los niveles del cociente angiogénico: $sFIT-1/PIGF \leq 38$ o $sFIT-1/PIGF > 39$.
- Edad de la gestante en años.
- Índice de masa corporal de las gestantes (peso (kg)/talla (m^2)), calculado en la consulta del primer trimestre.
- Patologías crónicas de las gestantes.
- Primíparas.
- Número de gestaciones previas.
- Número de abortos previos.

2.5.2. Variables antropométricas de los neonatos

- Medidas antropométricas del neonato: peso (g), longitud (cm) y perímetro cefálico (cm) tomadas en el momento del nacimiento.

2.5.3. Complicaciones maternas y perinatales

- Hábitos tóxicos: fumadoras durante la gestación.
- Desarrollo de diabetes gestacional en el embarazo actual.
- Peso fetal estimado (PFE) en la última ecografía antes del parto.
- Tensión arterial al ingreso para el parto.
- Preeclampsia (PE) y la forma de presentación: leve o grave.
- Síndrome de Hellp durante la gestación.
- Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI).
- Inicio de parto: espontáneo o inducido.
- Terminación del parto: eutócico o instrumentado (ventosa o fórceps).
- Necesidad de cesárea para terminar la gestación.
- Episiotomía.
- Apgar patológico: definido como una puntuación menor de 7 en la escala de Apgar, al primer y quinto minuto del nacimiento.
- Crecimiento intrauterino restringido (CIR): presencia de un peso fetal estimado inferior al percentil 3 o presencia de un peso fetal estimado inferior al percentil 10 con la alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas.
- Reanimación neonatal al nacimiento.
- Ingreso del recién nacido en la unidad de cuidados intermedios (UCIN).
- Distrés respiratorio.
- Hipoglucemia neonatal: valor inferior a 45mg/gl.
- Alteraciones cardiológicas.
- Pretérmino: recién nacido vivo con menos de 37 semanas de gestación, medidas por ecografía.
- Óbito fetal: muerte fetal intraútero a partir de la semana 22 de gestación o con un peso mayor de 500 g. al nacimiento.

2.6. Recogida de datos y fuentes de información

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

Los datos del cociente angiogénico han sido extraídos del registro de laboratorio de las pacientes gestantes, que en las consultas externas de obstetricia o en urgencias se han detectado HTA o riesgo de presentar preeclampsia durante el embarazo, lo que ha obligado a realizar el cociente angiogénico (sFIT-1/PIGF).

Además, se recogen las variables de la historia clínica de urgencias y de consultas externas junto con el informe del partograma y del alta de hospitalización.

Por otro lado, fue necesario la recogida de las historias clínicas del recién nacido y sus consultas en el primer mes al servicio de pediatría, para obtener conclusiones acerca de la morbimortalidad en neonatos nacidos de madre con preeclampsia o en riesgo de padecerla.

Las variables fueron recogidas en una hoja de cálculo Excel.

Las fuentes de información utilizadas han sido PubMed y la SEGO.

2.7. Análisis de datos

Se calcularon la media aritmética (medida de tendencia central) y la desviación típica (medida de dispersión) en las siguientes variables cuantitativas: edad materna, IMC materno, parámetros antropométricos del recién nacido (peso, longitud y perímetro craneal), peso fetal estimado en la última ecografía (PFE), tensión arterial sistólica y diastólica materna.

Por otro lado, se calculó la frecuencia absoluta y relativa de las siguientes variables cualitativas, todas ellas dicotómicas: patologías crónicas, primíparas, gestaciones y abortos previos, fumadoras, diabetes gestacional, preeclampsia, gravedad de la preeclampsia, síndrome de Hellp, desprendimiento de placenta normoinsera (DPPNI), inicio de parto espontáneo o inducido, final del parto eutócico o instrumentado, cesárea, episiotomía, CIR, Apgar al primer y quinto minuto del nacimiento, necesidad de reanimación neonatal, ingreso del recién nacido en unidad de cuidados intermedios (UCIN),

distrés respiratorio, hipoglucemia neonatal, alteraciones cardiológicas, prematuridad y óbito fetal.

A continuación se analizó si las variables cuantitativas se distribuían de forma normal en la muestra. Para ello se utilizó el test de Saphiro Wilk, en el cual se observó que el IMC materno, la tensión arterial sistólica materna, la longitud (cm) y el perímetro cefálico (cm) del recién nacido no cumplían una distribución normal. Mientras que el resto de variables cuantitativas sí se distribuían normalmente.

Posteriormente, se comparan las medias entre ambos grupos del estudio en función del supuesto de normalidad. Se utilizó el test de U de Mann Whitney, test no paramétrico para las variables cuantitativas con distribución anormal. La prueba T-Student (test paramétrico), se empleó para las variables cuantitativas con distribución normal.

Por último, se utilizó la prueba Chi cuadrado (X^2) para comparar las medias entre las variables cualitativas de ambos grupos del estudio.

Los análisis se realizaron con el programa estadístico JASP versión 0.14.1.

3. RESULTADOS

La tabla 1 recoge las características epidemiológicas de las gestantes. Se calcula la media aritmética y desviación típica para la edad en años y el IMC de las gestantes. Por otro lado, se realiza la frecuencia absoluta y relativa en las siguientes variables: patologías crónicas, ser primípara y el número de gestaciones y abortos previos. La última columna de la tabla alberga el grado de significación estadística (valor p) de las variables incluidas en ambos grupos (control y casos).

Como se puede observar, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes.

TABLA 1: Variables epidemiológicas de las gestantes:

Características	Grupo control sFIT-1/PIGF ≤38 (n=65)	Grupo casos sFIT1/PIGF>39 (n=65)	Total (n=130)	p
Edad en años	31,2 (±6,7) n=65	32,8 (±5,9) n=65	32,0 (±6,4) (n=130)	0,164
IMC (kg/m²)	25,8 (±5,6) n=65	25,7 (±5,3) n=65	25,7 (±5,4) (n=130)	0,918
Patologías crónicas (%)	52 (80%)	42 (65%)	94 (72%)	0,252
Primíparas (%)	24 (37%)	31 (48%)	55 (43%)	0,214
Gestaciones previas	41 (63%)	33 (51%)	74 (57%)	0,157
Abortos previos	18 (28%)	21 (32%)	39 (30%)	0,566

En la tabla 2 se encuentran las variables antropométricas de los neonatos en el momento del nacimiento. Consta del peso (g), longitud (cm) y perímetro craneal (cm) en las que se ha calculado la media aritmética y la desviación típica, así como el valor de significación estadística.

TABLA 2: Variables antropométricas de los neonatos.

Características	Grupo control sFIT-1/PIGF≤38 (n=65)	Grupo casos sFIT-1/PIGF>39 (n=65)	Total (n=130)	p
Peso (g)	2861,2 (±532,1) (n=65)	2231,7 (±786,0) (n=61)	2546,4 (±656,0) (n=126)	0,001
Longitud (cm)	47,2 (±2,5) (n=63)	44,4 (±4,5) (n=61)	45,8 (±3,5) (n=124)	0,001
Perímetro craneal (cm)	33,3 (±1,7) (n=63)	31,4 (±1,1) (n=60)	32,3 (±1,3) (n=123)	0,001

Todas las variables antropométricas analizadas presentan diferencias estadísticamente significativas (p=0,001), obteniendo recién nacidos con menor peso, menor longitud y menor perímetro craneal en el grupo casos que en el grupo control.

TABLA 3: complicaciones maternas y perinatales.

Características	Grupo control sFIT-1/PIGF ≤38 (n=65)	Grupo casos sFIT-1/PIGF>39 (n=65)	Total (n=130)	p
Fumadoras (%)	14 (22%)	8 (12%)	22 (17%)	0,160

Diabetes gestacional (%)	13 (20%)	10 15%	23 18%	0,491
TA sistólica	123,0 (±14,2)	135,6 (±17,7)	129,3 (±15,9)	0,001
TA diastólica	72,0 (±11,4)	81,7 (±11,7)	76,8 (±11,5)	0,001
PFE intraútero	2732,4 (±550,4)	2108,1 (±839,26)	2420,2 (±689,5)	0,001
Preeclampsia (%)	14 (22%)	43 (66%)	57 (44%)	0,001
PE grave (%)	0 (0%)	17 (26%)	17 (26%)	0,001
Sd. Hellp (%)	0 (0%)	7 (11%)	7 (5%)	0,007
DPPNI (%)	3 (5%)	4 (6%)	7 (5%)	0,396
Inicio del parto espontáneo (%)	23 (35%)	16 (24%)	39 (30%)	0,180
Inicio del parto inducido (%)	42 (64,6%)	49 (75,4%)	91 (70,0%)	0,180
Final del parto eutócico (%)	32 (49%)	19 (29%)	51 (39%)	0,020
Final del parto instrumentado (%)	33 (51%)	46 (71%)	79 (61%)	0,020
Cesárea (%)	23 (35%)	40 (62%)	63 (49%)	0,003
Episiotomía (%)	9 (14%)	2 (3%)	11 (8%)	0,027
Crecimiento intraútero restringido (%)	17 (26%)	36 (55%)	53 (41%)	0,001

Apgar <7 en el primer minuto (%)	4 (6%)	13 (20%)	17 (13%)	0,001
Apgar <7 a los cinco minutos (%)	0 (0%)	4 (6%)	4 (3%)	0,001
Reanimación (%)	6 (9%)	10 (15%)	16 (12%)	0,228
Ingreso UCIN (%)	9 (14%)	29 (45%)	38 (30%)	0,001
Distrés respiratorio (%)	0 (0%)	17 (26%)	17 (13%)	0,031
Hipoglucemia (%)	3 (5%)	16 (25%)	19 (15%)	0,002
Alteraciones cardiológicas (%)	1 (2%)	9 (14%)	10 (8%)	0,013
Prematuro (%)	2 (3%)	21 (32%)	23 (17%)	0,001
Óbito fetal (%)	0 (0%)	4 (6%)	4 (3%)	0,042

La Tabla 3 contiene todas las variables analizadas en las gestantes durante el embarazo, el parto y el puerperio, junto con las propias del neonato.

Se calcula la media aritmética y desviación típica de la tensión arterial sistólica, diastólica y del peso fetal estimado (PFE). Del resto de variables a estudio se calcula la frecuencia absoluta y relativa. Por último, de todas las variables se analiza el grado de significación estadística (valor $p < 0,05$).

Se encuentran diferencias significativas ($p = 0,001$) entre ambos grupos en las siguientes variables:

- La tensión arterial sistólica y diastólica, siendo ambas más elevadas en el grupo casos respecto al grupo control.
- El peso fetal estimado (PFE) es menor en los pacientes del grupo casos.

- Los pacientes del grupo casos presentan un aumento de diagnósticos de preeclampsia con respecto a los del grupo control. Siendo más grave la preeclampsia en el grupo casos. Así mismo, también se observa un aumento de síndrome de Hellp en este grupo de pacientes respecto al grupo control con significación estadística ($p=0,007$).

Con respecto a la finalización de la gestación, hay un aumento de partos eutócicos en gestantes con cociente angiogénico ≤ 38 (grupo control) a diferencia de las gestantes con cociente angiogénico >39 (grupo casos), en las que para terminar la gestación es necesario instrumentación mediante fórceps o ventosa. Ambos grupos presentan significancia estadística ($p=0,020$).

También se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) en la práctica de cesáreas, siendo más frecuentes las cesáreas en el grupo casos que en el grupo control. La realización de episiotomía fue mayor en el grupo control ($sFIT-1/PIGF \leq 38$) respecto al grupo casos, encontrando significancia estadística ($p=0,027$).

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) en las variables referidas al neonato, siendo las siguientes:

- Aumento de neonatos con crecimiento intrauterino restringido (CIR) en el grupo casos respecto al grupo control.
- El grupo casos presenta un aumento de pacientes con Apgar menor de 7, tanto en el primer minuto como en el quinto, respecto al grupo control.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$) en la presencia de neonatos con hipoglucemia, siendo estas diferencias mayores en el grupo casos que en el grupo control.

A su vez, se encuentran diferencias significativas en neonatos con distrés respiratorio ($p=0,031$) y alteraciones cardiológicas ($p=0,013$) procedentes de gestantes con cociente angiogénico patológico ($sFIT-1/PIGF > 39$) respecto a las gestantes con cociente normal ($sFIT-1/PIGF \leq 38$).

También se encuentran diferencias significativas ($p=0,001$) en los diagnósticos de prematuros, habiendo un número más elevado de los mismos en el grupo casos que en el grupo control.

Por último, hay diferencias significativas ($p=0,042$) entre ambos grupos de pacientes en la variable óbito fetal. Encontrando un aumento de óbitos en el grupo patológico ($sFIT-1/PIGF>39$).

El resto de variables analizadas no presentan significancia estadística ($p<0,05$).

4. DISCUSIÓN

La preeclampsia es conocida como la enfermedad de las teorías, ya que hay diferentes etiologías que justifican la causa de la misma. Sin embargo, una de las más actualizadas a día de hoy es reconocer su origen en la disfunción endotelial de la placenta, siendo el desbalance de los factores angiogénicos (sFlt-1/PIGF) los responsables de tal enfermedad. (Figura 1) (4)

Con este trabajo se pretende estudiar la incidencia de complicaciones maternas y fetales en un grupo de pacientes con cociente angiogénico patológico >39 (grupo casos) frente a un grupo control (cociente angiogénico normal ≤ 38), y analizar qué variables muestran diferencias estadísticamente significativas.

En primer lugar, con respecto a las variables epidemiológicas de las gestantes (tabla 1), no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos y las variables analizadas. Sin embargo, la SEGO en la última actualización (febrero 2020) sobre trastornos hipertensivos en la gestación, incluye como factor de riesgo moderado para desarrollar preeclampsia: ser primigesta, presentar un IMC $>35 \text{ kg/m}^2$ y una edad materna avanzada. (1)

O'Brien publica una revisión sistemática en la que presenta que un aumento de $5\text{-}6 \text{ kg/m}^2$ del IMC antes del embarazo duplica el riesgo de sufrir preeclampsia durante el mismo. (9)

En lo referente a las variables: gestaciones y abortos previos y padecer patologías crónicas, no se han encontrado diferencias significativas en nuestro estudio.

En segundo lugar, se analizan las variables antropométricas de los neonatos (tabla 2), en las que se han encontrado diferencias significativas. Este hallazgo tiene una explicación fisiopatológica; El grupo patológico, el cual presenta un cociente angiogénico elevado (sFlt-1/PIGF >39), cuenta con un daño endotelial placentario inducido por la elevación de sFlt-1 y disminución de PIGF lo cual produce vasoconstricción placentaria, este fenómeno implica una menor cantidad de nutrientes al feto dando lugar a fetos más pequeños y de

menor peso, en contraposición con el grupo de cociente angiogénico normal (sFIT-1/PIGF \leq 38). (4)(3)

Finalmente, se exponen las complicaciones maternas y perinatales (tabla 3) acontecidas durante la gestación, el parto y el puerperio de las 130 pacientes reclutadas y sus neonatos.

Como se puede observar, hay diferencias significativas en la tensión arterial sistólica y diastólica, siendo mayores en el grupo con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF $>$ 39). Como se ha mencionado anteriormente, este grupo presenta alto riesgo de sufrir preeclampsia y una condición indispensable para ello es tener una tensión arterial elevada. (1) (6)

Así mismo, el desarrollo de preeclampsia y la gravedad de la misma son mayores en el grupo casos (sFIT-1/PIGF $>$ 39). También se encuentra un aumento de diagnósticos de síndrome de Hellp en gestantes con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF $>$ 39). Esto apoya la teoría de la angiogénesis como causa de la enfermedad, y favorece que el cociente (sFIT-1/PIGF) sea una herramienta más para la predicción y diagnóstico de la enfermedad hipertensiva del embarazo. (1) (3) (7) (8)

Por otro lado, hay diferencias significativas en las variables: peso fetal estimado en la última ecografía (PFE) y restricción del crecimiento intrauterino (CIR), siendo mayor en el grupo con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF $>$ 39) respecto al control (sFIT-1/PIGF \leq 38). Este hallazgo se explica por la redistribución del flujo sanguíneo, al presentar este grupo de pacientes una disfunción útero-placentaria, el feto recibe menor flujo de sangre, siendo este dirigido a órganos vitales, como el cerebro. Hecho que condiciona una menor ganancia de peso y por ende un percentil menor 3. (1) (3) (2)

Durante el trabajo de parto se ha encontrado un aumento de partos eutócicos en las gestantes con cociente normal (sFIT-1/PIGF \leq 38), y un aumento de partos instrumentados (ventosa o fórceps) en las gestantes con cociente patológico (sFIT-1/PIGF $>$ 39).

En las gestantes con cociente angiogénico normal (grupo control) hay un aumento de episiotomías durante el parto. Este hallazgo está relacionado con

el crecimiento fetal intraútero, pues si existe un retraso de crecimiento, el feto es más pequeño y por tanto, no requiere ayuda en el periodo expulsivo del parto mediante la episiotomía. (10)

Por otro lado, la realización de cesáreas es más frecuente en el grupo con cociente angiogénico patológico ($sFIT-1/PIGF > 39$) respecto al control, resultando significativo estadísticamente. Este hallazgo tiene varias explicaciones como muestran los diferentes estudios analizados. Para empezar, este grupo de pacientes con cociente angiogénico patológico presenta predisposición a preeclampsia o sufrir estados hipertensivos moderados-graves durante la gestación, es por ello que en el momento de dar a luz aumente la incidencia de cesáreas para terminar la gestación. (11)

Mencionar que la mayoría de estudios acuerdan que la decisión de terminar la gestación no depende únicamente de los valores de $sFit-1/PIGF$, sino de la presencia de pruebas complementarias sugestivas de mala evolución gestacional y más importante aún, de los signos y síntomas materno-fetales. (3) (1) (2)

Tras la extracción del feto, se observa el Apgar al primer y quinto minuto. Este test proporciona información del estado hemodinámico y respiratorio del neonato, siendo un valor menor de 7 indicativo de mal estado al nacimiento. Como se puede observar, el grupo de pacientes con cociente angiogénico patológico presentan un aumento de neonatos con Apgar menor de 7 respecto al control, con significación estadística. Esto debe su explicación a un aumento de fetos CIR en gestaciones con alto riesgo de preeclampsia o con diagnóstico de la misma. (12) (2)

De igual modo, hay diferencias significativas entre ambos grupos en el ingreso del recién nacido. Habiendo un aumento de neonatos ingresados en UCIN (unidades de cuidados intermedios) en las pacientes con $sFIT-1/PIGF > 39$ respecto al control ($sFIT-1/PIGF \leq 38$). Igualmente acontece con la hipoglucemia, encontrando un aumento de neonatos hipoglucémicos nacidos de madres con cociente angiogénico patológico. Ambos hallazgos explican un aumento en la incidencia de complicaciones fetales en el grupo de gestantes con alteraciones en el cociente angiogénico. (12)

Hua He, realiza un estudio en el que se demuestra que niveles bajos de PIGF en las gestantes se relaciona con el perfil metabólico de neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG). Así mismo, otros estudios indican que el desequilibrio del cociente (sFIT-1/PIGF) con niveles inferiores de PIGF, aumenta el riesgo de efectos adversos perinatales. (12) (13)

También se observa un aumento de neonatos con distrés respiratorio y alteraciones cardiológicas en el grupo de gestantes con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF>39) respecto a las gestantes con cociente normal. La tesis del Dr. Martínez Uriarte hace mención a que el desbalance del cociente (sFIT-1/PIGF) y sobre todo la disminución de PIGF tienen relación con los eventos perinatales adversos. (14)

El estudio realizado, encuentra diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en la variable prematuridad, siendo mayor para el grupo patológico (sFIT-1/PIGF>39) respecto al control. Como se ha comentado anteriormente, el riesgo de prematuridad es una complicación derivada de las pacientes que han presentado estados hipertensivos durante la gestación con necesidad de terminación antes de la semana 37. Afortunadamente cada día son menos los recién nacidos prematuros ya que las técnicas de predicción y diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo son más exactas. (13)

El pronóstico de algunos fetos nacidos de madres con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF>39) es ominoso, debido a que se observa un aumento de óbito fetal en este grupo de pacientes. Este hallazgo es consecuencia de la insuficiencia placentaria que causa el desbalance del cociente (sFIT-1/PIGF) en mujeres con preeclampsia. (1) (3)

Respecto al resto de variables analizadas en el estudio: fumadoras, desprendimiento de placenta normoinserta, diabetes gestacional y reanimación fetal; no se han identificado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, la presencia de gestantes fumadoras y diabetes gestacional a pesar de ser no significativos en este estudio, serían variables de gran interés para analizar en futuros estudios con tamaños muestrales más amplios.

En la literatura, hay pocos estudios que traten la relación del cociente angiogénico (sFIT-1/PIGF) con complicaciones materno-fetales. La mayoría de los estudios centran su atención en el cociente angiogénico como factor predictivo y diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo. De hecho, su principal función viene determinada por su alto valor predictivo negativo (VPN), el cual permite descartar con seguridad preeclampsia en las próximas semanas. (6)

Se ha demostrado que el seguimiento de las gestantes con sospecha de preeclampsia o diagnóstico de la misma a través del cociente sFIT-1/PIGF, mejora los resultados maternos y fetales, ya que implica actuar ante cualquier eventualidad de forma precoz. (1)

Finalmente, es necesario realizar nuevos estudios que analicen la relación del cociente en la producción de eventos adversos durante la gestación y el puerperio, tanto en las gestantes como en sus neonatos.

4.1. Dificultades y limitaciones del estudio

Esta investigación no ha contado con financiación externa y los autores declaran no tener conflictos de interés. La principal limitación del estudio ha sido el tamaño muestral, ya que es necesario un tamaño mayor para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a estudio y las variables analizadas.

5. CONCLUSIÓN

- 1) El cociente sFIT-1/PIGF demuestra ser útil para la predicción y diagnóstico de preeclampsia.
- 2) Las gestantes con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF >39) presentan un aumento de complicaciones maternas respecto a las gestantes con cociente angiogénico normal (sFIT-1/PIGF ≤38). Siendo éstas las siguientes: tensión arterial sistólica y diastólica más elevada, aumento de diagnósticos de preeclampsia así como la gravedad de la misma, síndrome de Hellp y mayor incidencia de partos instrumentados.
- 3) Los recién nacidos de madres con cociente angiogénico patológico (sFIT-1/PIGF>39) presentan más complicaciones fetales durante la gestación, el parto y el puerperio que los nacidos de madres con cociente angiogénico normal (sFIT-1/PIG≤38). Siendo éstas las siguientes: peso fetal estimado intraútero menor, recién nacidos con menor peso, menor longitud y menor perímetro craneal, retraso del crecimiento intrauterino, Apgar <7 en el primer y quinto minuto de vida del recién nacido, ingreso del recién nacido en unidad de cuidados intermedio, hipoglucemia, distrés respiratorio, alteraciones cardiológicas, prematuridad y óbito fetal.

6. BIBLIOGRAFÍA

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. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43.
3. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–89.
4. Alfonso JBZ. *Medsan* 2015; 18(8): 1020. *Medsan* [Internet]. 2015;18(8):1020–38. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v19n8/san12198.pdf>
5. Huppertz B. An updated view on the origin and use of angiogenic biomarkers for preeclampsia. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2018;18(12):1053–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1546579>
6. Pág D, De C, Pág H. ÍNDICE 6 . Conducta clínica al alta médica Sospecha y manejo de la intoxicación por SO₄Mg Pág . 24 Anexo 2- Diagnóstico. :1–25.
7. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PIGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):4–9.
8. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Bartha JL, De La Calle M, et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(2):81–9.
9. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: A systematic overview. *Epidemiology*. 2003;14(3):368–74.
10. Puerperio PY, Unidad PALA. Cuadernos de codificación ACTUALIZACIÓN COVID-19. 2020;
11. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaidis KH. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):194–202.
12. He H, Nuyt AM, Luo ZC, Audibert F, Dubois L, Wei SQ, et al. Maternal circulating placental growth factor and neonatal metabolic health biomarkers in small for gestational age infants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(APR):1–7.

13. Ukah UV, Hutcheon JA, Payne B, Haslam MD, Vatish M, Ansermino JM, et al. Placental growth factor as a prognostic tool in women with hypertensive disorders of pregnancy a systematic review. *Hypertension*. 2017;70(6):1228–37.
14. Mart JB, Directores U. Murcia, 15 de junio de 2017. 2017;
15. Muijsers HEC, Van Der Heijden OWH, De Boer K, Van Bijsterveldt C, Buijs C, Pagels J, et al. Blood pressure after PREEclampsia/HELLP by SELF monitoring (BP-PRESELF): Rationale and design of a multicenter randomized controlled trial. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):1–6.
16. Kumer K, Premru-Sršen T, Fabjan-Vodušek V, Tul N, Fabjan T, Osredkar J. Peripheral arterial tonometry and angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2018;37(4):197–203.
17. Villalain C, Herraiz I, Cantero B, Quezada S, Lopez A, Simón E, et al. Angiogenesis biomarkers for the prediction of severe adverse outcomes in late-preterm preeclampsia. *Pregnancy Hypertens [Internet]*. 2020;19(January):74–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.12.004>
18. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'Anna R. Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(8):837–42.

7. FIGURAS

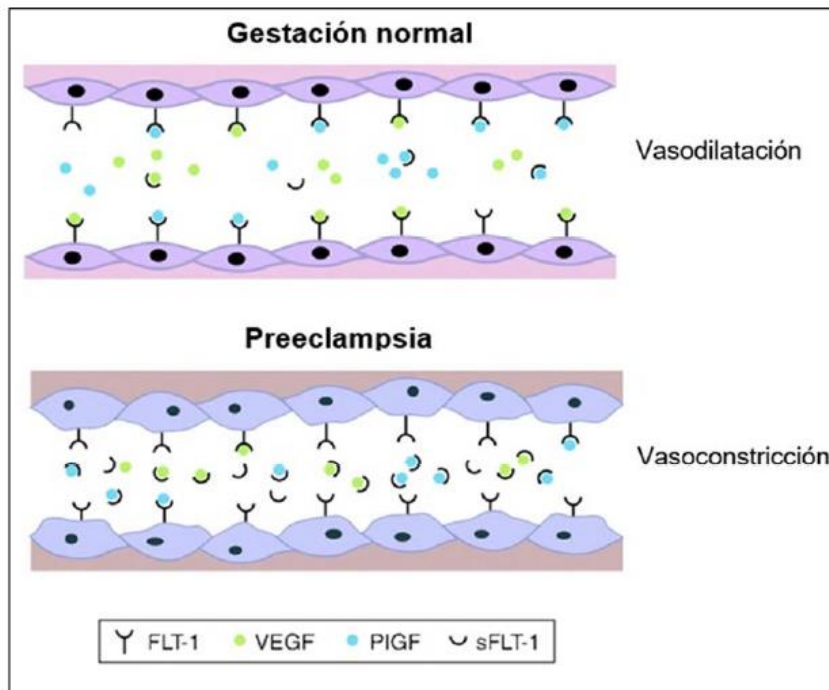
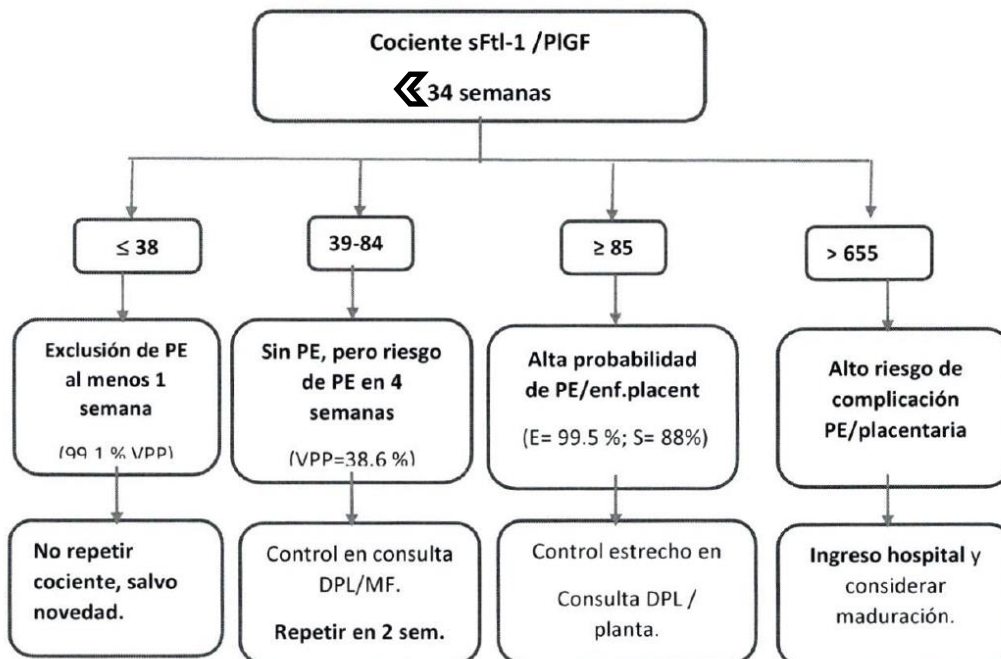


Figura 1. Fisiopatología vascular en gestantes sin y con preeclampsia. (14)



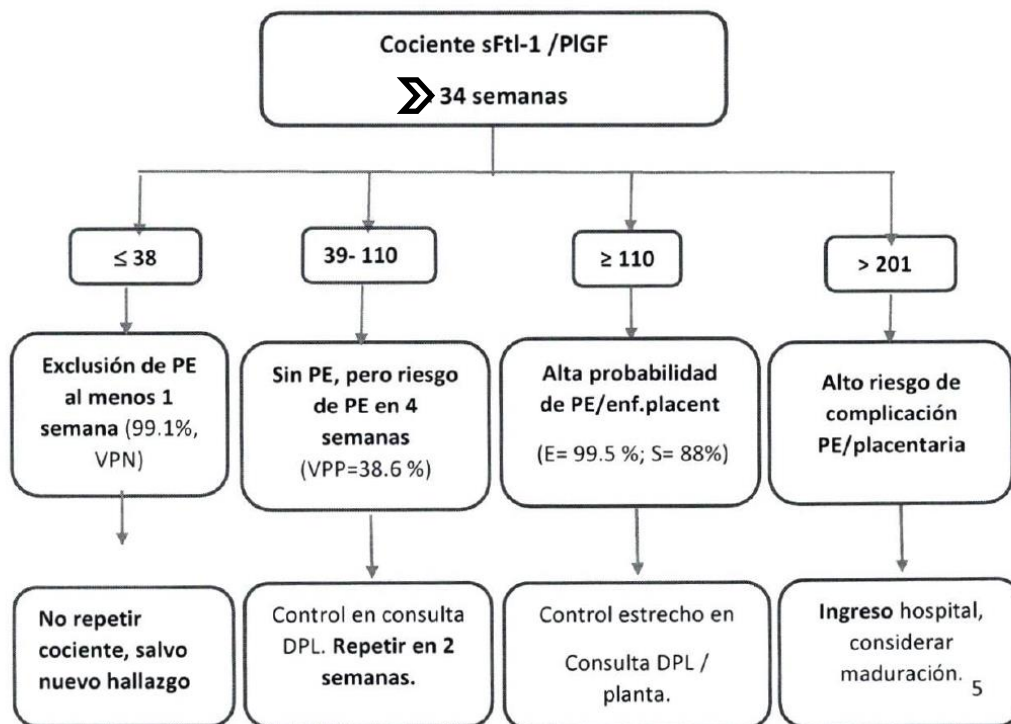


Figura 2. Algoritmo del cociente angiogénico (sFIT-1/PIGF) para evaluar el riesgo de preeclampsia. (HUSLC).

8. ANEXOS

Anexo 1



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 El CEI este CEI ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Observacional**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
No consta	No procede
Estudio del cociente angiogenico y morbimortalidad perinatal.	
Versión Protocolo	Vs1 de enero de 2021
Promotor:	No consta

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 grupo control ha sido adecuadamente elegido y es correcto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

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

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

D^a Lucía Vera Bernal, estudiante medicina.

Lo que firmo en Cartagena, 23 de febrero de 2021.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

1º Tras revisar y evaluar sujetos a las medidas de prevención ante la Covid-19, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º El CEIC "H. S. M. del Rosell", tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa.
Vicepresidente:	D. José Valverde Molina.	Jefe Servicio, 5ª Pediatría
Secretaria:	Dª Laly Gómez Sannicolás,	Secretaria Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	Dª Mª Teresa Roldan Chicano	Enfermera Diplomada.
	Dª Ruth L. Manrique Medina	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud
	D. Javier Aranda Lorca	Licenciado en Derecho
	D. Luis Escondrillas Gómez	Responsable Farmacia del HGUSL
	D. Eduardo Osuna Carrillo de	Catedrático Medicina Legal y Forense.
	Albornoz	Médico adjunto Sº Pediatría, Vocal C. Bioética, Hospital
	D. Manuel Jesús Cuenca Burgos	HULAMM.

En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

