

# Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos

## Pre-eclampsia: Biochemical Markers Age

Carlos Danilo Noroña Calvachi <sup>1,2</sup>

### RESUMEN

La preeclampsia es el trastorno multisistémico más frecuente en el embarazo y una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal ya que provoca parto prematuro y retardo de crecimiento intrauterino. La falta de predicción o la identificación temprana de ésta patología hacen difícil su prevención. Esta revisión tiene como propósito resumir los principales marcadores bioquímicos de preeclampsia que hasta el momento se han propuesto.

### ABSTRACT

Preeclampsia is the most common multisystem disorder in pregnancy and one the main causes of maternal and perinatal mortality that causes preterm birth and intrauterine growth restriction. The lack of prediction or early identification of this disease makes prevention difficult to achieve. This review tries to summarize the main biochemical markers of preeclampsia have been proposed.

### INTRODUCCIÓN

La preeclampsia sigue entre la principales causa de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, es una patología multisistémica y de etiología desconocida, más de 4 000.000 de mujeres desarrollarán preeclampsia a nivel mundial<sup>1,2</sup>. La incidencia estimada según la Organización Mundial de la Salud es 5 a 15% y en países en vías de desarrollo tiene un riesgo de mortalidad de 5 a 9 veces respecto a países del primer mundo<sup>2,3</sup>.

Este síndrome se caracteriza por tensión arterial elevada (generalmente sobre 140/90 mmHg) en embarazos sobre las 20 semanas con test de proteína en orina positiva o mayor a 300 mg en 24 horas, sin embargo este último tiene poco valor predictivo respecto a la severidad de la enfermedad. Se mencionan diferentes factores de riesgo que predisponen al desarrollo de preeclampsia tales como: embarazos múltiples, embarazos en edades extremas, obesidad, antecedentes familiares de preeclampsia, trastornos hipertensivos del embarazo previos o hipertensión esencial, enfermedad renal, entre los más comunes (Tabla 1)<sup>2,3,4</sup>. Aunque aún no se conoce la fisiopatología completa de la preeclampsia, se han propuesto varias teorías respecto a la invasión trofoblástica deficiente y su alcance a las arterias espirales, factores vasculares locales y el papel del óxido nítrico, estrés oxidativo, ambientales, genéticos e inmunológicos,

por esto gracias al conocimiento parcial de estos mecanismos han llevado a investigar y desarrollar marcadores bioquímicos que ayuden a predecir pacientes de alto riesgo de preeclampsia temprana o tardía<sup>2,5</sup>.

Actualmente la metabolómica, proteómica, y la genómica han descrito nuevos algoritmos en el screening adecuado en pacientes con factores de riesgo, así también nuevos biomarcadores como la cistatina C<sup>6,7</sup>.

#### Marcadores Bioquímicos Para Pre eclampsia

Los marcadores bioquímicos de preeclampsia poseen un amplio rango de valor predictivo entre el 10 o 80%, las combinaciones entre ellas ha mejorado notablemente la detección, en especial de preeclampsia temprana, sin embargo la Organización Mundial de la Salud no ha definido el mejor marcador ni las estrategias de screening que permiten identificar mujeres con alto riesgo de desarrollo de preeclampsia<sup>8,9</sup>.

#### 1. Biomarcadores inmunológicos, inflamatorios, angiogénicos, anti-angiogénicos y proteínas placentarias.

##### 1.1. Factor de crecimiento placentario (PIGF), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Kinasa de tirosina símil FMS (sFtl-1).

Estos factores angiogénicos son ampliamente producidos a nivel placentario, y se ha descrito su función como regulación de la función trofoblástica

<sup>1</sup>Médico Residente, Hospital Cantonal de Sangolquí

<sup>2</sup>Médico Adjunto, Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador

Correspondencia a:  
Carlos Danilo Noroña Calvachi  
carlosdnoronac@gmail.com

**Palabras clave:** preeclampsia, marcadores bioquímicos, predicción.

**Keywords:** pre - eclampsia, biochemical markers, Forecasting.

**Procedencia y arbitraje:** comisionado, no sometido a arbitraje.

**Recibido para publicación:**  
30 de agosto de 2014

**Aceptado para publicación:**  
8 de noviembre de 2014

**Citar como:**  
Rev Cient Cienc Med  
2014; 17(2): 32-38

Factor de Riesgo	Riesgo Relativo
Edad < 16 y > 40	1.68 – 1.96
Nuliparidad	1.28 – 2.91
Preeclampsia previa	5.8 – 7.1
Historia Familiar (miembro de 1er grado)	1.7 – 2.9
Gestaciones Múltiples	2.93
Diabetes insulina dependiente	3.5
Hipertensión previa al embarazo	3.2
Enfermedad Renal Crónica	1.8
Enfermedades autoinmunes	6.9
Síndrome Antifosfolípido	4.3 – 9.1
Etnia afroamericana	2.6

Fuente: Elaboración propia

de la homeostasis en los vasos sanguíneos. El desequilibrio de las concentraciones en estos factores se correlaciona con preeclampsia, más aún aquella que se presenta de forma temprana<sup>10</sup>. Fisiológicamente la placenta libera una isoforma sFlt-1 con el propósito de actuar como un factor anti-angiogénico regulando la acción del PlGF y VEGF, sin embargo en pacientes con preeclampsia aparece niveles anormalmente elevados de tirosina cinasa similar a FMS (sFlt-1) con niveles bajos de PlGF y VEGF libre, que ayuda en la predicción de preeclampsia en el segundo trimestre con eficacia no demostrada en el primer trimestre; el método más adecuado es la cuantificación de la relación PlGF/sFlt-1 donde el valor predictivo asciende hasta cerca del 100%. (Tabla 2)<sup>11,12</sup>.

### 1.2. Endoglina soluble (sEng)

La sEng disminuye la capacidad endotelial de generar capilares por su acción competitiva con el TGF- $\beta$ , induciendo además permeabilidad vascular y elevación de la tensión arterial, encontrándose elevada en preeclampsia y se relaciona con la severidad del cuadro junto a las complicaciones como el síndrome de HELLP donde se han encontrado los niveles más elevados de este biomarcador según estudios experimentales, además se ha hallado una elevación entre 3 a 5 veces el valor normal en pacientes con preeclampsia.

Sin embargo es poco específico, ya que se halla elevado en la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) aunque esta relación aún se mantiene controversial<sup>13</sup>.

La utilidad de su uso en el primer trimestre son escasos, su mayor eficacia se ha visto cuando se lo combina con la cuantificación sFlt-1 en el segundo trimestre del embarazo y es particularmente importante ya que su elevación se presenta antes del inicio de la sintomatología, según la revisión de Masuyama et.al (2007) (Recomendación 2B), el valor predictivo de la sEng en combinación con sFlt-1, y ultrasonido es de aproximadamente 78%. (Tabla 2)<sup>14,15</sup>.

### 1.3. Proteína Placentaria 13 (PP 13)

La PP13 ha mostrado un valor variable en la predicción de preeclampsia en el primer trimestre, se ha encontrado que niveles bajos en el primer trimestre del embarazo se asocia con desarrollo de preeclampsia en especial aquellas con nivel reducidos entre las 11 y 13 semanas<sup>16</sup>.

Según Nicolaides et. al, determina que la medición única de PP 13 presenta un valor predictivo entre 37 a 66%, sin embargo cuando se lo combina con ultrasonido Doppler con índice de pulsatilidad la predicción aumenta hasta aproximadamente el 90%<sup>17,18</sup> (Tabla 2). La PP13, parece ser un marcador bioquímico adecuado para predecir inicio temprano de preeclampsia. Se ha estudiado además su valor predictivo en combinación con Proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) en embarazos complicados con fetos pequeños para la edad gestacional, hallándose una discrepancia en sus niveles en las 11 y 13 semanas, donde PAPP-A muestras los niveles más bajos frente a PP-13 que parece no reducirse considerablemente<sup>18,19</sup>.

### 1.4. Proteína A asociada a embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A, es generalmente utilizada en el screening para el síndrome de Down y en la predicción de restricción de crecimiento intrauterino, sin embargo se ha estudiado su utilidad como biomarcador temprano para predicción de preeclampsia asociado a estudio por ultrasonido Doppler, pues el valor predictivo por sí mismo de la PAPP-A es de apenas 8 a 21%, mientras que en protocolo combinado su valor alcanza el 70% en el primer trimestre (Tabla 3)<sup>18,20</sup>. Los niveles elevados de PAPP-A en estados de preeclampsia o HELLP no predice la severidad de estas complicaciones<sup>20,21</sup>.

Marcador	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VP (%)*	FP (%)*	Estado en PE*	Referencia
sFlt-1	26 - 73	88.5 - 100	52	5	Elevado	11, 12, 39
PlGF	32 – 92.3	51 - 91	65	5	Disminuido	11, 12, 39
PlGF:sFlt-1	62 - 88.5	51 - 88.5	82 - 88.5	5	Elevado	11, 12
sEng	18 - 85	69 - 84.6	30	5	Elevado	13, 15
PP 13	79 - 100	80 - 90	37.5 - 80	5	Disminuido	17, 18, 39
Metabolitos	76.6	95 - 100	77	10	Elevados	39, 40
GlyFn	97	93	41-50	5	Elevado	45

\*VP: Valor Predictivo; FP: Falsos Positivos; PE: preeclampsia, sFlt-1: Kinasa de tirosina similar FMS, PlGF: Factor de crecimiento placentario  
sEng: Endoglina soluble, PP 13: Proteína Placentaria 13, GlyFn: Fibronectina materna sérica glicosilada  
Fuente: Elaboración propia

### 1.5. Pentraxina 3 (PTX-3)

La Pentraxina-3 ha sido descrita como parte de la familia de la proteína C reactiva y responde a los estímulos pro-inflamatorios en diversos tejidos como reactante de fase aguda y también es expresada en zonas de muerte celular. En el embarazo se reconoce la elevación de esta proteína a nivel del epitelio amniótico, trofoblasto, vellosidades coriónicas, estroma perivascular placentario. En embarazos complicados con preeclampsia y restricción del crecimiento ute-

#### Abreviaturas utilizadas en este Artículo

**PlGF** = Factor de crecimiento placentario.  
**VEGF** = Factor de crecimiento endotelial vascular.  
**sFlt-1** = Kinasa de tirosina similar FMS.  
**sEng** = Endoglina soluble  
**RCIU** = Restricción del crecimiento intrauterino.  
**PP 13** = Proteína Placentaria 13.  
**PAPP-A** = Proteína A asociada al embarazo.  
**PTX-3** = Pentraxina 3 PTX-3.  
**ADAM 12** = Metaloproteína 12.  
**sP-Selectin** = P-Selectina soluble.  
**HbF** = Hemoglobina fetal.  
**AIM** =  $\alpha$ 1-microglobulina.  
**AT1-AA** = Autoanticuerpos frente al receptor tipo 1 de angiotensina 2.  
**NADPH** = Nicotinamida adenosina dinucleótido fosforado reducido.  
**PAI-1** = plasminógeno.  
**ATII** = Angiotensina II.  
**SERPINA 1** = Serinoproteasa inhibidor 1.  
**Apo E** = Apolipoproteína E  
**miRNA** = micro ARN.  
**IL-8** = Interleucina 8.  
**MMP-9** = Metaloproteína de matriz 9.  
**GlyFn** = glicosilada materna.

rino sus niveles plasmáticos permanecen elevados a lo largo del embarazo, y es un marcador potencial de disfunción endotelial<sup>22,23</sup>.

Según un estudio multicéntrico de Cozzi et.al, se encontró la relación entre la severidad de la preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino, revelando un estado de disfunción endotelial que es característico en la preeclampsia. Su asociación con ultrasonido Doppler de arteria uterina parece mejorar su valor predictivo puesto que el estudio único de PTX-3 predice preeclampsia si se lo realiza en el primer trimestre en un 19%, mientras que asociado a ecografía y otros marcadores como PP13 o PIGF, su valor predictivo aproximado es de 65%, sin embargo es necesario mayor cantidad de estudios para definir su verdadera utilidad (Tabla 3)<sup>24</sup>.

### 1.6. Desintegrina y Metaloproteinasa 12 (ADAM 12)

Se trata de una proteasa dependiente de zinc, y fisiológicamente interviene en la interacción célula-matriz durante la fecundación, en estudios recientes se ha descrito que se secreta a nivel del saco gestacional y la placenta entre las 4 y 11 semanas, teniendo un máximo de secreción hacia las 8 semanas<sup>25</sup>.

Según Sherbiny et.al, determinan una disminución en los niveles de ADAM 12 en pacientes que desarrollaron preeclampsia moderada a severa, hallando además que sus niveles bajos en el primer y segundo trimestre se relacionan a preeclampsia severa, complicaciones maternas, y resultados neonatales adversos, con un valor predictivo aproximado de 56%, que asociado a ultrasonido Doppler llega al 71% (Tabla 3)<sup>26</sup>.

### 1.7. P-Selectina soluble (sP-Selectin)

La P-selectina se presenta como molécula de adhesión en la superficie celular, con alta expresión a nivel plaquetario y endotelial, fisiológicamente actúa durante procesos inflamatorios y es liberado desde las plaquetas al plasma donde se expresa como molécula soluble con actividad procoagulante.

En la fisiopatología inherente de la preeclampsia la

activación plaquetaria es uno de los principales mecanismos, es así que se han encontrado niveles muy elevados de la isoforma soluble en el plasma de pacientes con preeclampsia<sup>27,28</sup>.

Según Laskowska et.al, describe alteraciones en los niveles de P-selectina soluble antes de las 17 semanas de embarazo asociando este hallazgo con fenómenos vasculares asintomáticos y presenta un valor predictivo de preeclampsia temprana aproximado de 31%, valor que mejora parcialmente si se asocia con activina A y VEGF hasta un 59%, por lo que a pesar de su aparición temprana no es un marcador de screening adecuado<sup>27,28</sup>.

### 1.8. Hemoglobina fetal y $\alpha 1$ -microglobulina

La hemoglobina fetal (HbF) como parte de la fisiopatología de la preeclampsia ha sido recientemente descrita, identificándose además la defensa fisiológica frente a su presencia, en este caso el radical  $\alpha 1$ -microglobulina (A1M). Según Centlow et. al, se han encontrado niveles elevados de hemoglobina fetal en tejido y lumen vascular placentario en pacientes con preeclampsia, cuyo mecanismo se relaciona al efecto destructor de la HbF sobre las membranas celulares y la inactivación del óxido nítrico que lleva a vasoconstricción, junto a la activación de neutrófilos que el grupo heme (que es degradado a su vez por la A1M); así como los productos reactivos de oxígeno que se producen en el mecanismo de destrucción de membranas<sup>29,30</sup>.

Según Anderson et.al, las concentraciones séricas de HbF y A1M podrían predecir preeclampsia y ser marcadores bioquímicos adecuados para screening y diagnóstico, explicando que las concentraciones elevadas hacia las 10 a 16 semanas de embarazo han dado como resultado el desarrollo de preeclampsia. El valor predictivo que ambos biomarcadores presentan en la predicción de preeclampsia es de aproximadamente 69%<sup>31</sup>.

## 2. Biomarcadores asociados al Sistema Renina-Angiotensina, Endocrinológicos y Metabólicos.

### 2.1. Autoanticuerpos frente al receptor tipo 1 de angiotensina 2 (AT1-AA).

Los autoanticuerpos frente al receptor tipo 1 de angiotensina fueron descritos por Wallukat et.al estableciendo su relación en el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia por la activación de las vías de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosforado reducido) oxidasa y MAPK/ERK siguiendo por la activación de la vía NF- $\kappa$ B y el factor tisular en los vasos sanguíneos placentarios, este último fenómeno desencadena la cascada de coagulación y una reducción en la actividad fibrinolítica que se ha descrito como uno de los responsables en la fisiopatología de la preeclampsia, también se lo ha asociado a la activa-

Tabla 3. Valor predictivo de estrategia combinada de marcadores bioquímicos

Combinación	Valor Predictivo (%)	Falsos Positivos (%)	Referencia
TAM* + Doppler con IP* + PAPP-A + PP13 + sEng + Inhibina A + PTX 3 + PIGF	61-91	5	11,13,14,17,18,24,35,46
PAPP-A + Beta-hCG + PIGF + ADAM 12	44	5	13,14,25,26,46
Doppler con IP + PIGF + PAPP-A + Inhibina A	40 - 100	10	14,,26,46
Doppler con IP + PP13 + PAPP-A	60 - 68	5	14,17,18,46

TAM: Tensión arterial media, IP: Índice de pulsatilidad, PAPP-A: proteína A asociada al embarazo, PP 13: Proteína Placentaria 13, sEng: Endogлина soluble, Beta-hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana, PIGF: Factor de crecimiento placentario, ADAM 12: Desintegrina y Metaloproteinasa 12  
Fuente: Elaboración propia

ción del factor inactivador del activador del plasmínogeno (PAI-1) en las células del trofoblasto <sup>32</sup>.

En la preeclampsia además existe una marcada elevación de la sensibilidad a la Angiotensina II respecto a embarazos normales, la ATII es particularmente importante en la regulación de la sFtl-1, incrementando la secreción de esta a nivel placentario, por tanto los niveles elevados de AT1-AA han mostrado relación con la predicción de preeclampsia temprano sin predecir la severidad, así como también retraso del crecimiento intrauterino, su valor predictivo aproximado es de 17% el cual llega hasta aproximadamente 67% cuando se asocia con ultrasonido Doppler de arteria uterina según los reportes de Hubel et.al <sup>33</sup>.

## 2.2. Viscfatina, Inhibina y Activina A

La visfatina es una adipocina presente en el tejido adiposo y se relaciona en la biosíntesis de nicotinamida adenina dinucleótido y en la homeostasis de la glucosa, es secretada durante el embarazo por la placenta, el miometrio y saco gestacional. La presencia de niveles disminuidos de visfatina se observa en el retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, diabetes mellitus 2 y gestacional, en el caso de la preeclampsia también se le ha relacionado con la severidad de la enfermedad, aún se mantiene en estudio su valor predictivo en preeclampsia con resultados alentadores en el primer trimestre del embarazo <sup>34</sup>.

En cuanto a la inhibina y activina A, glicoproteínas de la familia del TGF- $\beta$  y son producidas en el embarazo por la placenta actuando en procesos endocrinológicos con feedback negativo en cuanto a la inhibina A frente a las gonadotropinas, en cambio la activina A es más frecuentemente encontrado en estrés oxidativo y en procesos proliferativos endoteliales a nivel placentario. Ambas se elevan en el tercer trimestre, en el caso de la inhibina también en el segundo trimestre hecho que no ocurre con la activina A; se ha cuantificado niveles diez veces superiores al normal en pacientes con preeclampsia severa. Estos biomarcadores tienen un valor predictivo entre 60 a 90% aproximadamente si se combinan con otros marcadores como la PAPP-A, PP13, PTX3, junto a ultrasonido Doppler <sup>35</sup>.

## 3. La proteómica, la metabolómica y marcadores bioquímicos para preeclampsia

La proteómica ha intentado explicar las proteínas implícitas en la fisiopatología de la preeclampsia a través de la medición de estas en fluidos. En orina se ha podido estudiar muchos de los componentes proteicos relacionados en la preeclampsia, usando la proteómica urinaria para predecir preeclampsia en el primer trimestre del embarazo donde se han identificado dos proteínas de gran importancia: la albumina y la SERPINA 1 (Serinproteasa inhibidor

1). El aumento en la excreción de ambas proteínas (al menos 10 veces sobre el nivel normal) se han asociado a preeclampsia. A la SERPINA 1 se la ha asociado como inhibidor de sistema kaliceína-cinasa, favoreciendo la activación del sistema de renina-angiotensina generando vasoconstricción e hipertensión y depositándose a nivel placentario, además que su sensibilidad y especificidad es aproximadamente entre 54% y 67% respectivamente <sup>36,37</sup>.

Se han estudiado otras proteínas que permiten la identificación precoz de preeclampsia entre ellas la alteración de las isoformas de la apolipoproteína E (Apo E) que según Atkinson et.al en la preeclampsia muestran un patrón de glicosilación distinto más no un cambio en su concentración plasmática <sup>37,38</sup>.

La metabolómica ha tenido un gran alcance y desarrollo en los últimos años en la predicción como biomarcador para preeclampsia temprana, en especial hacia el primer trimestre del embarazo. En un inicio se han descrito cuatro metabolitos que se incrementan de forma notable en la preeclampsia estos son: hidroxihexanoilcarnitina, alanina, fenilalanina y glutamato con sensibilidad y especificidad entre 60 a 80% respectivamente <sup>39,40</sup>.

Actualmente y según un estudio realizado por Bahado-Singh et.al se han identificado alrededor de 14 metabolitos con relación a desarrollo de preeclampsia cuando fueron medidos entre las 11 y 13 semanas; en este reporte la combinación entre los factores maternos y el complejo de metabolitos tiene una sensibilidad de 76.6% y una especificidad de 100% para detección de preeclampsia temprana, estos valores se reducen si solamente se toman ciertos factores maternos asociados con el complejo de metabolitos, destacando la buena especificidad de glicerol y metilhistidina que llegan hasta el 95% para detección de preeclampsia <sup>41</sup>.

## 4. Cistatina C y nuevos biomarcadores

La cistatina C es un inhibidor de la proteasa que indica la tasa de filtración glomerular y se halla elevada en casos de preeclampsia establecida, y su presencia se relaciona a isquemia placentaria, su valor predictor se ha estudiado ampliamente en el segundo trimestre y la asociación con injuria renal previo al inicio de la preeclampsia, actualmente se ha visto su utilidad en el primer trimestre asociado a otros biomarcadores, no resultando en un test de screening inicial <sup>42</sup>.

Los mARNs libre y la micro ARN (miRNA) se han postulado como el futuro de los biomarcadores de la preeclampsia, ambos son expresados en la placenta en el sincitiotrofoblasto, endotelio fetal y estroma vellosos, elevándose según estudios experimentales en situaciones de hipoxia hacia las 11-26 semanas alcanza una sensibilidad de 75% y una especificidad 67%,



siendo el miR-210 el que mejor evidencia presenta hasta el momento como predictor en combinación con otros biomarcadores en especial los angiogénicos y antiangiogénicos<sup>43</sup>.

La presencia de alteraciones en la IL-8 (interleucina 8), MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), HLA-G y la quimiocina CXCL10 son biomarcadores en estudio actual y aún no se ha demostrado su poder predictivo<sup>44</sup>.

Un nuevo marcador que hace poco tiempo ha sido estudiado es la fibronectina sérica glicosilada materna (GlyFn) determinando que las mujeres con preeclampsia presentaron niveles extremadamente alto de este marcador en el primer trimestre del embarazo con un área bajo la curva de 0.99, y presenta gran valor pronóstico pues la elevación en el primer trimestre no solo que podría determinar preeclampsia, sino también restricción del crecimiento intrauterino, desarrollo de síndrome de HELLP, con una sensibilidad de 97%, especificidad de 93% y con un valor predictivo entre 41 a 50%, siendo un marcador prometedor en la detección de preeclampsia temprana<sup>45</sup>.

#### **5. Relación entre biomarcadores: nuevos algoritmos**

Los biomarcadores en screening para preeclampsia siguen en constante avance, sin embargo por sí mismos su valor predictivo es bajo por lo que deben ser combinados entre sí junto a ultrasonido Doppler, entre aquellos con mejor evidencia se encuentra el algoritmo de tensión arterial media junto a niveles séricos de PAPP-A, PIGF, PP-13, inhibina y activina A, sEng, PTX-3, con gran valor de predicción que alcanza entre el 60 a 90%. La inclusión de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana y ADAM 12 pueden mejorar el screening en el primer trimestre aunque su resultado no ha sido del todo validado. El ultrasonido Doppler junto a biomarcadores PP13 y PAPP-A muestra resultados prometedores en valor predictivo (Tabla 3)<sup>46</sup>.

### **METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS, NIVELES DE EVIDENCIA**

Se realizó búsqueda en la base de datos PubMed, EMBASE, Medline, y MD Consult (Enero 2002 a Agosto 2014) de artículos en el idioma inglés, y en Scielo, LILACS y BVS (Enero 2002 a Julio 2014), utilizando los términos MeSH: "preeclampsia" or "biochemical markers" in combination with "review", "epidemiology", "genomic", "proteomic" "angiogenic factors" "pathophysiology", "pregnancy", "uterine artery ultrasound", y en español con los términos "preeclampsia", "marcadores bioquímicos", "proteomica", "genómica", se

priorizaron los estudios, reportes de caso y revisiones de los últimos cinco años, sin embargo, se ha incluido artículos desde el 2002 en la lista final de referencias.

Los niveles de evidencia se los ha calificado de acuerdo al sistema GRADE, donde la recomendación grado 1 o "recomendado" se toma en cuenta cuando los beneficios son claramente superiores a los riesgos y costos del tratamiento para aplicarlo a todos los pacientes, grado 2 o "sugerida" cuando el alcance de los beneficios no son claros, y requiere de un juicio clínico adecuado antes de aplicarlo.

### **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

La preeclampsia es una complicación multisistémica que afecta entre el 3-7% de embarazos y es causa de alta morbimortalidad a nivel mundial. Los marcadores bioquímicos han evolucionado gracias al conocimiento de la fisiopatología inmersa en la preeclampsia, sin embargo su valor predictivo individual es bajo en la predicción de esta patología, por lo que es necesario combinar dos o más biomarcadores donde la relación PIGF/sFtl presenta la mejor evidencia. La combinación entre la cuantificación de marcadores bioquímicos y factores maternos mejora notablemente la sensibilidad y especificidad, así también sucede cuando se correlaciona los resultados con el ultrasonido Doppler de arteria uterina. La metabólica, proteómica, y genómica han desarrollado nuevos marcadores para predecir preeclampsia, se concluye que aún se necesitan mayor cantidad de estudios para su validación.

La preeclampsia aún sigue siendo predominante en los países en vías de desarrollo donde la situación en salud es alarmante y en muchas ocasiones los equipos para el monitoreo de tensión arterial materna y evaluación fetal como el ultrasonido no están disponibles o son deficientes, por lo que es la observación clínica la que fundamenta el control en este grupo de pacientes<sup>6,7</sup>.

Los marcadores bioquímicos ofrecen una detección temprana de la patología, por lo que es necesario que el marcador ideal tenga una sensibilidad y especificidad apropiadas, permita dilucidar el mecanismo fisiopatológico, se correlacione con la severidad de la preeclampsia antes de su aparición y tenga una baja tasa de falsos positivos, menor al 5% de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud<sup>44</sup>. Los factores angiogénicos y anti-angiogénicos muestran los mejores resultados en especial la relación PIGF/sFtl convirtiéndose en los biomarcadores más promisorios pues su aparición en el plasma y su predicción se presentan 6 semanas antes del inicio de los síntomas de preeclampsia y es muy útil en el segundo trimestre<sup>11</sup>.

La metabólica es un nuevo horizonte en la era de los biomarcadores y ha permitido el conocimiento de vías tempranas de fisiopatología en preeclampsia, con una gran sensibilidad y valor predictivo entre las

14 y 16 semanas se muestran como un nuevo modelo de screening; lamentablemente los procesos implícitos de análisis y recolección de muestras lo hacen aún lejano para los países en vías de desarrollo <sup>41</sup>.

## REFERENCIAS

1. Duley L. **The global impact of pre-eclampsia and eclampsia.** *Semin. Perinatol*; 2009; 33(3): 130-7. Acceso 02 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.seminperinat.com/article/S0146-0005\(09\)00021-4/abstract](http://www.seminperinat.com/article/S0146-0005(09)00021-4/abstract).
2. Brosens J, Pijnenborg R, Brosens I. **The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature.** *Am J. Obstet Gynecol*; 2002; 187(5): 1416-23. Acceso 09 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(02\)00430-1/pdf](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(02)00430-1/pdf).
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. **Pre-eclampsia.** *Lancet*; 2005; 365(9461): 785-99. Acceso 19 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)17987-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)17987-2/fulltext).
4. Lindheimer M, Umans J. **Explaining and predicting preeclampsia.** *N Engl J Med*; 2006; 355(10):1056-8. Acceso 12 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe068161>.
5. Lipstein H, Lee CC, Crupi R. **A current concept of eclampsia.** *Am J Emerg Med*; 2003; 21(3): 223-6. Acceso 01 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757\(02\)42241-3/abstract](http://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757(02)42241-3/abstract).
6. Monte S. **Biochemical markers for prediction of preeclampsia: review of the literature.** *J Prenat Med*; 2011; 5(3): 69-77. Acceso 30 de julio 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279168/pdf/prenatal-05-0069.pdf>
7. Carty D, Delles C, Dominiczak A. **Novel biomarkers for predicting preeclampsia.** *Trends Cardiovasc Med*; 2008; 18(5): 186-94. Acceso 04 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2577131/?report=reader>.
8. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. **Prediction and prevention preeclampsia.** *Hypertens Pregnancy*; 2009; 28(2): 138-55. Acceso 21 de agosto 2014. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/10641950802022384>.
9. Kanagasabai S. **Biochemical Markers in the prediction of preeclampsia, Are We There Yet?.** *Journal of Gynecology and Obstetrics*; 2010; 14(1): 1-10. Acceso 13 de agosto 2014. Disponible en: <http://ispub.com/IJGO/14/1/4750>.
10. Lim J, et al. **Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of Angiogenesis-Related Factors.** *Obstet Gynecol*; 2008; 111(6): 1403-6. Acceso 18 de agosto 2014. Disponible en: [http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2008/06000/Effective\\_Prediction\\_of\\_Preeclampsia\\_by\\_a\\_Combined.22.aspx](http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2008/06000/Effective_Prediction_of_Preeclampsia_by_a_Combined.22.aspx).
11. Kim S, et al. **Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia.** *J Korean Med Sci*; 2007; 22(5): 873-7. Acceso 20 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.jkms.org/Synapse/Data/PDFData/0063JKMS/jkms-22-873.pdf>.
12. Chaiworapongsa T, et al. **Low maternal concentration of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age.** *J Matern Fetal Neonatal Med*; 2008; 21(1): 41-52. Acceso 19 de agosto 2014. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/14767050701831397>.
13. Levine RJ, et al. **Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia.** *N Engl J Med*; 2006; 355(10): 992-1005. Acceso 28 de julio 2014. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa055352>.
14. Masuyama H et al. **Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia.** *J Clin Endocrinol Metab*; 2007; 92(7): 2672-9. Acceso 22 de agosto 2014. Disponible en: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2006-2349>.
15. Foidart J, et al. **Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks gestation in pre-eclampsia.** *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2010; 35(6): 680-7. Acceso 17 de agosto 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.7621/pdf>.
16. Akolekar R, et al. **Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biochemical markers at 11-13 weeks.** *Prenat Diagn*; 2011; 31(1): 66-74. Acceso 21 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/preeclampsia.pdf>.
17. Nicolaides K, et al. **A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound.** *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2006; 27(1):13-7. Acceso 22 de agosto 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.2686/pdf>.
18. Stamatopoulou A, et al. **Placental Protein-13 and pregnancy-associated plasma Protein-A as first trimester screening markers for hypertensive disorders and small for gestational age outcomes.** *Hypertens Pregnancy*; 2011; 30(4): 384-95. Acceso 11 de agosto 2014. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/10641955.2010.484081>.
19. Chafetz I, et al. **First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction.** *Am J Obstet Gynecol*; 2007; 197(1): 35-9. Acceso 10 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(07\)00261-X/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(07)00261-X/abstract).
20. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. **Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia.** *Prenat Diagn*; 2008; 28(1): 7-10. Acceso 6 de agosto 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.1890/pdf>.
21. Ranta JK, et al. **Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2011; 157(1): 48-52. Acceso 3 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ejog.org/article/S0301-2115\(11\)00162-X/abstract](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(11)00162-X/abstract).
22. Rovere-Querini P, et al. **Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia.** *Obstet Gynecol*; 2006; 108(1): 148-55. Acceso 12 de agosto de 2014. Disponible en: [http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2006/07000/Plasma\\_and\\_Tissue\\_Expression\\_of\\_the\\_Long\\_Pentraxin.24.aspx](http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2006/07000/Plasma_and_Tissue_Expression_of_the_Long_Pentraxin.24.aspx).
23. Hamad RR, et al. **Impaired endothelial function and elevated levels of pentraxin 3 in early-onset preeclampsia.** *Acta Obstet Gynecol Scand*; 2012; 91(1): 50-6. Acceso 16 de agosto 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0412.2011.01238.x/abstract>.
24. Cozzi V, et al. **PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR.** *Placenta*; 2012; 33(12): 1039-44. Acceso 7 de agosto 2014. Disponible en:

- [http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(12\)00356-6/abstract](http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(12)00356-6/abstract).
25. Sahraravand M, et.al. **The secretion of PAPP-A, ADAM12, and PP13 correlates with the size of the placenta for the first month of pregnancy.** *Placenta*; 2011; 32(12): 999-1003. Acceso 1 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(11\)00497-8/abstract](http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(11)00497-8/abstract).
26. Sherbiny W, et.al. **Metalloprotease (ADAM12-S) as a Predictor of Preeclampsia: Correlation with Severity, Maternal Complications. Fetal Outcome, and Doppler Parameters.** *Hypertens Pregnancy*; 2012; 31(4): 442-50. Acceso 17 julio 2014. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/10641955.2012.690059>.
27. Chavarria ME, et.al. **Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2008; 137(2): 157-64. Acceso 26 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ejog.org/article/S0301-2115\(07\)00288-6/abstract](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(07)00288-6/abstract).
28. Laskowska M, et.al. **Elevated maternal serum sP-selectin levels in preeclamptic pregnancies with and without intrauterine fetal growth restriction, but not in normotensive pregnancies complicated by isolated IUGR.** *Med Sci Monit*; 2013; 19: 118-24. Acceso 20 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.medsimonit.com/download/index/idArt/883780>.
29. Centlow M, et.al. **Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes.** *Fertil Steril*; 2008; 90(5): 1834-43. Acceso 29 de julio 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628488/>.
30. May K, et.al. **Perfusion of human placenta with hemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by alpha1-microglobulin.** *Placenta*; 2011; 32(4): 323-32. Acceso 16 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(11\)00040-3/abstract](http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(11)00040-3/abstract).
31. Anderson UD, et.al. **Fetal hemoglobin and alpha (1)-microglobulin as first- and early second trimester predictive biomarkers for preeclampsia.** *Am J Obstet Gynecol*; 2011; 204(6): 1-5. Acceso 22 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(11\)00151-7/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(11)00151-7/abstract).
32. Herse F, La Marca B. **Angiotensin II type 1-Receptor Autoantibody (ATI-AA) –mediated pregnancy hypertension.** *Am J Reprod Immunol*; 2013; 69(4):1-8. Acceso 5 de agosto 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.12072/pdf>.
33. Hubel CA, et. al. **Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia.** *Hypertension*; 2007; 49(3): 612-7. Acceso 3 de agosto 2014. Disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/content/49/3/612.long>.
34. Hu W, et.al. **Serum visfatin levels in late pregnancy and preeclampsia.** *Acta Obstet Gynaecol Scand*; 2008; 87(4): 413-8. Acceso 3 de agosto 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/00016340801976012/pdf>.
35. Spencer K. **Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia.** *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2008; 32: 622-6. Acceso 2 de agosto 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.6212/abstract>.
36. Jiménez E, et.al. **Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica.** *Rev Chil Obstet Ginecol*; 2013; 78(2): 148-53. Acceso 6 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v78n2/art14.pdf>.
37. Myers JE, et.al. **Integrated Proteomics Pipeline Yields Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia.** *Hypertension*; 2013; 61(6): 1281-8. Acceso 4 de agosto 2014. Disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/content/61/6/1281.long>.
38. Atkinson KR, et.al. **An altered pattern of circulating apolipoprotein E3 isoforms is implicated in preeclampsia.** *J Lipid Res*; 2009; 50(1): 71-80. Acceso 10 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.jlr.org/content/50/1/71.long>.
39. Polsani S, Phipps E, Jim B. **Emerging New Biomarkers of Preeclampsia.** *Adv Chronic Kidney Dis*; 2013; 20(3): 271-9. Acceso 8 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595\(13\)00002-5/abstract](http://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595(13)00002-5/abstract).
40. Odibo AO, et.al. **First-trimester prediction of Preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study.** *Prenat Diagn*; 2011; 31(10): 990-4. Acceso 13 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3713070/>.
41. Bahado-Singh RO, et.al. **First-trimester metabolomic detection of late-onset preeclampsia.** *Am J Obstet Gynecol*; 2013; 208(58): 1-7. Acceso 17 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(12\)02057-1/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(12)02057-1/abstract).
42. Saleh S, et.al. **Second Trimester Maternal Serum Cystatin C Levels in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies: A Small Case-Control Study.** *Hypertens Pregnancy*; 2010; 29(1):112-9. Acceso 13 de agosto 2014. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/10641950902968627>.
43. Ishibashi O, et.al. **Hydroxysteroid (17-β) Dehydrogenase 1 is dysregulated by Mir-210 and Mir-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia.** *Hypertension*; 2012; 59(2): 265-73. Acceso 20 de agosto 2014. Disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/content/59/2/265.long>.
44. Kar M. **Role of Biomarkers in Early Detection of Preeclampsia.** *J Clin Diagn Res*; 2014; 8(4):1-4. Acceso 21 de agosto 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064886/>.
45. Rasanen J, et.al. **Maternal serum glycosylated fibronectin as a point-of-care biomarker for assessment of preeclampsia.** *Am J Obstet Gynecol*; 2014; 211-8. Acceso 26 de agosto 2014. Disponible en: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(14\)00801-1/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)00801-1/abstract).
46. Kenny LC, et.al. **Early Pregnancy Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women, Combining Clinical Risk and Biomarkers: The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) International Cohort Study.** *Hypertension*; 2014; 64: 644-52. Acceso 26 de agosto 2014. Disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/content/64/3/644.long>.