UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ULTRASONOGRÁFICOS PARA LA PREDICCIÓN TEMPRANA DE PREECLAMPSIA EN MUJERES CON FACTORES DE RIESGO

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Marilyn Andrea Melgar Gaytan

Margareth Gabriela Monroy Grande

Médico y Cirujano

Guatemala, Octubre de 2021

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

1. MARILYN ANDREA MELGAR GAYTAN 201500611 3142343810501
2. MARGARETH GABRIELA MONROY GRANDE 201500648 3216467700502

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ULTRASONOGRÁFICOS PARA LA PREDICCIÓN TEMPRANA DE PREECLAMPSIA EN MUJERES CON FACTORES DE RIESGO

Trabajo asesorado por el Dr. Luis Humberto Araujo Rodas y revisado por el Dr. Antonio Isaías Palacios López, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintidós de octubre de dos mil veintiuno

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano

eavs
91_21MAMMP

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. MARILYN ANDREA MELGAR GAYTAN 201500611 3142343810501
2. MARGARETH GABRIELA MONROY GRANDE 201500648 3216467700502

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ULTRASONOGRÁFICOS PARA LA PREDICCIÓN TEMPRANA DE PREECLAMPSIA EN MUJERES CON FACTORES DE RIESGO

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Lic. Oscar Hugo Machuca Coronado,** profesor de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintidós de octubre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

eavs
91_21MAMMP

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021

Guatemala, 22 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotras:

1. MARILYN ANDREA MELGAR GAYTAN ----------
2. MARGARETH GABRIELA MONROY GRANDE ----------

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ULTRASONOGRÁFICOS PARA LA PREDICCIÓN TEMPRANA DE PREECLAMPSIA EN MUJERES CON FACTORES DE RIESGO

Del cual asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Dr. Luis Humberto Araujo Rodas
GINECOLOGO Y OBSTETRA
COLEGIADO No. 10,583

Asesor: Dr. Luis Humberto Araujo Rodas ----------

Dr. Antonio Isaías Palacios López
ESPECIALISTA EN CIRUGIA
Colegiado 10,818

Revisor: Dr. Antonio Isaías Palacios López ----------

Reg. de personal 20060662

eavs
91_21MAMMP

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

Las autoras son las únicas responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y las autoras deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Dedicatoria

A Dios por regalarnos el milagro de la vida, por darnos sabiduría para poder tomar buenas decisiones, por darnos fortaleza en este camino de formación profesional, ya que sin su ayuda ninguno de los propósitos en nuestras vidas se convertiría en realidad. A nuestros padres por creer en nosotros desde el primer día, mostrándonos amor y paciencia. Apoyándonos en todo sentido y dándonos palabras de aliento en momentos difíciles en los que solo un padre puede consolar; infinitas gracias porque sabemos que sus oraciones hicieron que todo el proceso se convirtiera en algo más sencillo. A nuestros abuelos que son parte fundamental en nuestra formación de valores, gracias por las palabras de aliento y amor incondicional para nosotros. A nuestros hermanos que son ejemplo de vida, que siempre apoyaron y nos ayudaron a seguir adelante cuando ya no podíamos más. A nuestra familia en general porque sabemos que con cualquier muestra de apoyo y cariño que mostraban, demostraban que compartían la misma alegría que nosotros por cumplir este gran sueño. A nuestros amigos que son parte fundamental de este proceso, ya que en cualquier situación adversa estuvieron para apoyarnos, ayudarnos y darnos mutuamente palabras de aliento.

Agradecimientos

Primero que todo, a Dios por darnos fortaleza y serenidad, que da aplomo a nuestro crecimiento personal y profesional. Deseamos manifestar nuestro profundo agradecimiento a la Facultad de ciencias médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala por darnos la oportunidad de formarnos como profesionales de calidad y permitirnos adquirir conocimiento. Gracias a todos los docentes que formaron parte a lo largo de estos años, quienes nos enseñaron a expandir nuestros conocimientos y crear interés por ser investigadores, para mejorar el país y a todas las personas que de forma directa o indirectamente nos ayudaron a salir adelante y permitir llegar a este momento.

A nuestro Asesor, Dr. Luis Humberto Araujo Rodas y revisor Dr. Antonio Isaías Palacios López, por su apoyo desde el inicio y por su disponibilidad en todo momento, para la elaboración de esta investigación documental. A nuestro revisor asignado por la facultad, por darnos las directrices y facilidades para el desarrollo de esta investigación.

Índice General

Prólogo ……..……....i

Introducción.....ii

Objetivos v

Método y técnicas vi

Contenido temático

Capítulo 1. Marcadores bioquímicos y ultrasonográficos predictores de preeclampsia . …..1

Capítulo 2. Estrategias combinadas de marcadores como predictores de preeclampsia…….. . 31

Capitulo 3. Análisis..... 47

Conclusiones..... 51

Recomendaciones..... 52

Referencias bibliográficas 53

Apéndices 66

Prólogo

Esta monografía fue elaborada con el propósito de aportar información actualizada y consistente sobre la utilización de marcadores bioquímicos y biofísicos para la predicción de la preeclampsia; principalmente, de las nuevas guías más importantes de Ginecología y Obstetricia alrededor del mundo que incluyen una combinación de dichos marcadores asociados a los factores de riesgo y clínica de la gestante, para predecir tempranamente esta enfermedad. Por dicha razón se tituló “Marcadores Bioquímicos y ultrasonográficos predictores de preeclampsia” debido a que como se encontrará a lo largo de la investigación, existen marcadores aprobados que son utilizados en países de Europa, mientras que en otros países como Estados Unidos y América Latina no han sido aprobados por la Asociación de Drogas y Alimentos (FDA) y continúan en investigación. El estudio cuenta con tres capítulos, en el primero se aborda la fisiopatología, factores de riesgo y todos los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos más investigados con relación en su mecanismo fisiopatológico. El segundo capítulo trata de las estrategias combinadas más utilizadas y aprobadas en las nuevas guías y la tecnología analítica disponible con sus fabricantes para dichas pruebas en algunos países de Europa. En el tercer capítulo se realiza un análisis comparativo y certero del uso de los marcadores para evidenciar su utilidad como cribado a nivel universal en todas las gestantes con factores de riesgo para preeclampsia.

La elaboración de este trabajo es el producto de una recolección de datos e información por parte de estudiantes y de la experiencia clínica y metodológica del asesor y revisor en el campo de la investigación científica.

Antonio Isaías Palacios López

Introducción

La preeclampsia es una complicación multisistémica de la gestación que afecta a alrededor del 2% de las mujeres embarazadas. Es una causa importante de morbimortalidad materno-perinatal, especialmente cuando se presenta en gestaciones pretérmino. Existe una clasificación según el momento de aparición de la preeclampsia, distinguiéndose una preeclampsia de inicio precoz (aparición antes de la semana 32 o 34) y una preeclampsia de aparición tardía (después de las 34 semanas). El único tratamiento de la preeclampsia es la finalización de la gestación.[1]

Los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos son pruebas no invasivas y reproducibles, que ayudan a evidenciar cambios en las fases precoces de la preeclampsia. Estas razones hacen que los marcadores sean candidatos excelentes para la predicción y diagnóstico de la enfermedad. El uso de estos marcadores ayuda a realizar una mejor estratificación del riesgo durante la gestación, ya que permite planificar el seguimiento adecuado y manejo clínico.[2]

Los biomarcadores angiogénicos y anti angiogénicos son los más utilizados, ya que su alteración indica disfunción placentaria. Entre los más utilizados están: el factor de crecimiento vascular endotelial 1 (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PLGF), mostrando una sensibilidad y especificidad del 56% y 91% respectivamente; mientras que el marcador antiangiogénico más utilizado es el receptor soluble de tirosina cinasa tipo 1 del factor de crecimiento vascular (sFlt-1).[3] Los marcadores ultrasonográficos como el doppler de las arterias uterinas permite estudiar la circulación uteroplacentaria y evaluar la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria uterina en el segundo trimestre, lo que proporciona una evidencia indirecta de este proceso, ya que el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas se eleva durante todo el embarazo en mujeres con riesgo de presentar preeclampsia. Este marcador presenta una sensibilidad del 82% en el primer trimestre del embarazo.[4]

Durante las últimas tres décadas, se han propuesto numerosas pruebas clínicas, biofísicas y bioquímicas para la detección precoz de la preeclampsia. Algunas pruebas se han estudiado extensamente, mientras que otras aún se encuentran en nivel de investigación de laboratorio o en ensayos preclínicos. La literatura muestra grandes discrepancias en la sensibilidad y el valor predictivo de algunas pruebas, este es un factor que contribuye a la falta de integración de estas pruebas en la práctica clínica a nivel mundial, por lo que, se necesita más

evidencia para avalar el uso de marcadores séricos, idealmente, con análisis costo-beneficio, considerando que los sistemas de salud cuentan con recursos limitados.

Para la recolección bibliográfica, se realizó una búsqueda estandarizada de los términos a investigar. Se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la Salud -DeCs- para los términos en español y los encabezados de temas médicos *-MeSH-* para términos en inglés. Los metabuscadores que se utilizaron fueron: *PubMed, MedLine, HINARI, EBSCO, AccessMedicine, SciELO, e-libro, BVS*. Estos motores de búsqueda tienen información relevante, actualizada y relacionada con el tema de interés, lo que permitió una búsqueda confiable, amplia y segura. En el proceso se recuperaron 78 referencias bibliográficas, principalmente artículos científicos, investigaciones descriptivas transversales, ensayos clínicos y publicaciones actualizadas, con un máximo de 10 años de antigüedad. Solo se tomaron en cuenta publicaciones con un tiempo mayor de publicación cuando la información se consideró relevante.

Para la predicción precoz de la preeclampsia, se combinan características maternas, marcadores bioquímicos y ecográficos. Para mejor comprensión de estos últimos, es fundamental conocer la fisiopatología de la enfermedad, debido a que los biomarcadores se clasifican en función del mecanismo fisiopatológico en el que se basan. De tal cuenta, en la presente investigación documental se plantean las siguientes preguntas: ¿Cuáles son los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos predictores tempranos de preeclampsia en mujeres con factores de riesgo? ¿Cuál es el marcador bioquímico y la combinación de marcadores más utilizados como predictores tempranos de preeclampsia en mujeres con factores de riesgo? El objetivo principal de la investigación fue describir los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos que pueden ser de utilidad en la práctica clínica para la predicción de la preeclampsia en las mujeres con factores de riesgo.

El contenido temático que se presenta en este documento inicia con una visión acerca de la fisiopatología y factores de riesgo de la preeclampsia. Posteriormente, se describen los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos que actualmente tienen validez en países de Europa, y que en Estados Unidos continúan en investigación. Se abordan estrategias combinadas de marcadores donde se evidencia mayor sensibilidad y especificidad de estos. Finalmente, se presenta información sobre la tecnología analítica avalada por fabricantes aceptados por la Comisión Europea (CE).

Con base en la información registrada en el proceso de investigación, se determinó que los marcadores más utilizados son el PIGF, sFlt-1, Proteína Plasmática A asociada a embarazo (PAPP-A) y ultrasonido Doppler de la Arteria Uterina. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) no recomienda el uso de estos marcadores de manera individual, debido a la variabilidad de la fisiopatología de la preeclampsia, ya que muchos de los estudios realizados en embarazadas se han visto limitados por el número pequeño de sus muestras.

En Europa, los marcadores bioquímicos han tenido buena aceptación, ya que se tiene evidencia de que poseen un amplio rango de valor predictivo de la preeclampsia (entre el 10 a 80%). La combinación entre marcadores, por ejemplo, la relación sFlt-1/PlGF, ha mejorado notablemente la detección. Esta prueba certificada por diferentes compañías farmacéuticas en Europa, América Latina, Oriente Medio, África y Asia no está disponible en Estados Unidos, debido a que la Asociación de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) no la ha aprobado. Según estudios de la *Maternal-Fetal Medicine Foundation (*FMF) el uso combinado de factores maternos, marcadores bioquímicos y ultrasonográficos aumentó la tasa de detección de la preeclampsia hasta un 95%.[3,5]

Objetivos

Objetivo General

Describir los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos para la predicción temprana de preeclampsia en mujeres con factores de riesgo.

Objetivos Específicos

- Identificar el marcador bioquímico más utilizado como predictor temprano de preeclampsia en mujeres con factores de riesgo.

- Describir la combinación de marcadores más utilizada como predictora de preeclampsia en mujeres con factores de riesgo.

Método y técnicas

Diseño

Se realizó una investigación documental tipo monografía, con diseño descriptivo.

Descriptores

La recolección bibliográfica se realizó por medio de una búsqueda estandarizada de los términos a investigar, utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud -DeCs- para los términos en español y los encabezados de temas médicos -*MeSH*- para términos en inglés. Se utilizaron los operadores lógicos *and, not* y *or,* para delimitar la estrategia de búsqueda (Apéndice A).

Selección de las fuentes de información

Se realizó una búsqueda exhaustiva en fuentes primarias como libros, revistas científicas, documentos oficiales de instituciones públicas, e informes técnicos y de investigación de instituciones públicas o privadas. Además, se utilizaron fuentes secundarias y terciarias. Los metabuscadores que se utilizaron fueron: *PubMed, MedLine, HINARI, EBSCO, AccessMedicine, SciELO, e-libro, BVS*; estos motores de búsqueda tienen información relevante, actualizada y relacionada con el tema de interés, lo que permitió una búsqueda confiable, amplia y segura**.**

Se tomaron en cuenta estudios de metaanálisis; ensayos controlados aleatorizados; de casos y controles; revisiones narrativas. Además, de ensayos clínicos de América y Europa para comparar los resultados y describir su efectividad según el lugar donde se realizó el estudio (Apéndice B).

Selección del material a utilizar

Los criterios de inclusión para la recolección de la información fueron publicaciones en inglés y español. Diseños de investigaciones descriptivas transversales y publicaciones actualizadas con un máximo de 10 años de antigüedad. Solo se tomó en cuenta material bibliográfico con mayor tiempo de publicación cuando se consideró la información como relevante. Las fuentes de información tuvieron como unidad de estudio a mujeres embarazadas

con factores de riesgo de preeclampsia y marcadores bioquímicos y ultrasonográficos predictores tempranos de preeclampsia. Una vez elegidos los artículos y demás fuentes de información, se clasificaron en la base de datos de Mendeley, donde se ordenaron según los capítulos propuestos, agregándoles un correlativo constituido por una letra y número, estableciendo un orden específico según el tema. Esta información se guardó de forma digital y se identificó con el título completo, año de publicación, URL o link, puntuación Caspe. Posteriormente se procedió a la realización de una matriz por tema según los tipos de estudios, niveles de evidencia clínica y grados de recomendación basados en la guía Oxford de cada artículo. De las referencias utilizadas se identificaron 15 documentos clasificados como literatura gris (Apéndice C).

Se procedió a la redacción del contenido de cada capítulo, citando las fuentes bibliográficas correspondientes. Además, se utilizaron programas como, Plag.es utilizado para detectar el porcentaje de plagio contenido en cada uno de los párrafos. Posteriormente, se utilizó el programa *Plagiarism checker* para el análisis completo de la información presentada en la monografía.

CAPÍTULO 1. MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ULTRASONOGRÁFICOS PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

SUMARIO

- Fisiopatología de la preeclampsia y factores de riesgo
- Clasificación de marcadores bioquímicos
- Marcadores ultrasonográficos

La preeclampsia es un síndrome sistémico del embarazo que se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas tanto para las madres como para los fetos. En este capítulo se describe la fisiopatología y los factores de riesgo de preeclampsia; además la clasificación de los biomarcadores utilizados para la detección temprana de preeclampsia de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos.

1.1 Fisiopatología de la preeclampsia y factores de riesgo

La preeclampsia se define como una presión arterial mayor o igual a 140/90 milímetros de mercurio (mmHg) sistólica y diastólica respectivamente, en dos tomas con 4 horas de diferencia, asociado a proteinuria (mayor o igual a 300 mg en 24 horas) en embarazadas con 20 semanas de gestación, y con presiones arteriales normales previo al embarazo, según lo establecido por la ACOG en el año 2013.[6] Preeclampsia, también se define como una enfermedad multisistémica de etiología multifactorial pero principalmente dada por una placentación anormal e interacción multifactorial que llevan a daño endotelial progresivo.[7]

La Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) que está respaldada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en el año 2019 hace énfasis a esta definición acompañada de una o más de las siguientes afecciones de nueva aparición a las 20 semanas de gestación o después de este periodo:

- Proteinuria (relación proteína: creatinina ≥30mg/mol; ≥300mg/24 h; o ≥2+ tira reactiva)

- Disfunciones de órganos maternos, que incluyen: lesión renal aguda (creatinina ≥1mg/dL); afectación hepática (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa >40 UI/L) con o sin dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o epigástrico; complicaciones neurológicas (eclampsia, alteración del estado mental, ceguera, accidente

cerebrovascular, clonus, dolores de cabeza intensos y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (recuento de plaquetas <150.000µL, coagulación intravascular diseminada, hemólisis).

- Disfunción uteroplacentaria como restricción del crecimiento fetal (RCIU), análisis de forma de onda Doppler anormal de la arteria umbilical o muerte fetal. [6,8]

Estudios recientes han descubierto que la proteinuria no es una condición indispensable para caracterizar la preeclampsia. La Sociedad Internacional de Estudios sobre la Hipertensión Gestacional, realizó una propuesta publicada en 2014 y actualizada en 2018, donde definen que las mujeres embarazadas hipertensas deben ser investigadas por la afectación multiorgánica, incluso si presentan proteinuria negativa. Este enfoque es innovador y promueve el estudio de estos casos que se descuidan por la ausencia de proteinuria. [9]

Actualmente, existen discrepancias en la terminología y la definición en las directrices internacionales. La ACOG, reconoció en las recomendaciones recientemente publicadas, que sus definiciones de hipertensión entran en conflicto con los criterios de diagnóstico recientemente modificados por el Colegio Estadounidense de Cardiología y la Asociación Estadounidense del Corazón. [10]

Como se mencionó anteriormente, la designación de preeclampsia basada en la definición que incluye hipertensión y proteinuria está desactualizada, ya que se deben considerar otros síntomas con escaso valor predictivo. Por esta razón, el grupo de trabajo sobre hipertensión 2013 del ACOG, hizo que se revisara la definición de preeclampsia para incluir la presencia de características graves con o sin proteinuria.[11]

El término sobre preeclampsia definida por ACOG, podría ampliarse para incluir la combinación de hipertensión de nueva aparición y marcadores angiogénicos alterados de nueva aparición. Este nuevo enfoque es vinculado con la directriz actualizada del 2019 de las Sociedades de Obstetricia y Ginecología de Alemania, Suiza y Austria para los trastornos hipertensivos en el embarazo, donde se combinó la hipertensión de nueva aparición, más el estado angiogénico alterado (aumento de la relación sFlt-1/PlGF o disminución de PlGF); sugiriendo que el término preeclampsia debe evolucionar a síndrome angiogénico-placentario.[11]

Aunque se dice que la etiología de la preeclampsia no es clara, los estudios la han relacionado principalmente a una placentación anormal asociada a una serie de eventos tales como la ineficaz invasión trofoblástica de los vasos uterinos; mal tolerancia inmunitaria de la madre hacia los tejidos fetoplacentarios; respuesta inflamatoria materna; y alteración en la función cardiovascular materna por una mala adaptación de la madre al proceso de gestación. La disfunción endotelial progresiva de origen materno como respuesta a factores circulantes de origen fetoplacentario se considera la base sobre el inicio de la enfermedad.[12]

La preeclampsia es una de las enfermedades con mayor impacto en la salud pública; sin embargo, múltiples interrogantes en los sucesos fisiopatológicos que explican el cuadro clínico materno limitan su manejo. Ante este escenario, el único tratamiento realmente efectivo es el término de la gestación.[13]

La preeclampsia es la primera causa de morbilidad (ingresos a unidad de cuidados Intensivos, estancias hospitalarias prolongadas, transfusión de hemoderivados, múltiples cirugías, prematuridad iatrogénica) y mortalidad materna en todo el mundo; por lo que, el entendimiento de sus mecanismos ayuda a mejorar el manejo desde su predicción temprana. Además, con base en este conocimiento en el futuro, se podrán proponer tratamientos que controlen el proceso fisiopatológico, pudiendo evitar la finalización prematura de la gestación.[13]

Los factores de riesgo de la preeclampsia han sido clasificados bajo diferentes parámetros. Algunos autores establecen la división en genéticos y medioambientales; otros autores establecen la clasificación en preconcepcionales o crónicos y vinculados con el embarazo.[14] También, se acepta la división en placentarios y maternos. Finalmente, otra clasificación se basa en medioambientales y maternos, y éstos a su vez en preconcepcionales y relacionados con la gestación en curso (tabla 1.1).

Varios estudios epidemiológicos han llegado al consenso de clasificar los factores de riesgo en modificables y no modificables, siendo más práctico debido a que los modificables pueden ser fácilmente transformados por la gestante. En el Reino Unido, según el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) los factores de riesgo se dividen en grandes grupos, estos son factores de alto y moderado riesgo (tabla 1.1).

Dentro de los factores de riesgo de la preeclampsia, está la alteración del sistema inmunitario, en el que la exposición al semen de parejas recientes está relacionada con mayor riesgo de padecer preeclampsia. En la madre los factores de riesgo son el tabaquismo, estrés o trabajos pesados, padecimiento de enfermedades renales, inmunológicas, o alteraciones de la coagulación. Se incluye en esta lista el propio embarazo como mola vesicular, anomalías fetales congénitas e infección urinaria durante el embarazo. Los factores mencionados anteriormente, no son precisos, es decir, ninguno por sí solo o combinados puede causar preeclampsia de inmediato.[14]

Se ha estimado que la preeclampsia se puede heredar en el 50% de los casos, favorecido por factores genéticos materno-fetales, es decir, que las mujeres que tuvieron preeclampsia en su primera gestación presentan un riesgo que persiste más allá de sus primeros embarazos. El sexo fetal también representa un riesgo, varias investigaciones han concluido que casi la mitad de los casos de preeclampsia están ligados al feto masculino; sin embargo, se necesitan más investigaciones para apoyar los resultados obtenidos. Las mujeres asiáticas e hispanas tienen una menor predisposición a padecer la enfermedad; un riesgo menor en comparación con mujeres anglosajonas y mínimo con las mujeres afrodescendientes.[2]

Se tiene evidencia que los factores de riesgo maternos descritos anteriormente, se asocian con el desarrollo de la preeclampsia. Dichos factores han sido descritos por varios profesionales para la identificación de mujeres en riesgo. Sin embargo, este enfoque de detección es inadecuado para la predicción eficaz de la enfermedad, por lo que la preeclampsia se puede subclasificar en:

- Preeclampsia de inicio temprano (con parto <34 + 0 semanas de gestación).
- Preeclampsia prematura (con parto <37 +0 semanas de gestación).
- Preeclampsia de inicio tardío (con parto ≥34 +0 semanas de gestación).
- Preeclampsia a término (con parto ≥37 +0 semanas de gestación).[6]

Estos criterios no se excluyen mutuamente; sin embargo, para mayor comprensión de la preeclampsia, se puede clasificar de forma general, en inicio temprano y tardío. La preeclampsia de inicio temprano registra el parto antes de las 34 semanas de gestación, y se asocia comúnmente con resultados maternos y neonatales adversos. Por el contrario, la preeclampsia de inicio tardío registra partos a las 34 semanas o después, y se asocia principalmente con una enfermedad materna leve y una tasa baja de afectación fetal por lo que los resultados perinatales suelen ser favorables.[15]

Tabla No. 1.1
Factores de riesgo de Preeclampsia

Factores de Riesgo (Cabrera J. et al)[14]	Maternos	Preconcepcionales	-Edad materna menor de 20 y mayor de 35 años. -Historia personal de preeclampsia (en embarazos anteriores). -Presencia de enfermedades crónicas: hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, enfermedad renal, neurofibromatosis, síndrome antifosfolípido (SAF) primario y otras enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido secundario), trombofilias y dislipidemia.
		Relacionados con la gestación en curso	-Primigravidez o embarazo de un nuevo compañero sexual. -Sobredistensión uterina (embarazo gemelar y polihidramnios). -Embarazo molar en nulípara.
	Ambientales	● Malnutrición por defecto o por exceso. ● Escasa ingesta de calcio durante la gestación ● Hipomagnesemia y deficiencias de zinc y selenio ● Alcoholismo durante el embarazo. ● Bajo nivel socioeconómico. ● Cuidados prenatales deficientes. ● Estrés crónico	
Factores de Riesgo (Encalada L.)[12]	No modificables	-Preeclampsia en embarazo anterior -Nuliparidad, primigestas o multiparidad -Periodo intergenésico prolongado (> 5 años) o muy corto (35 años y < 20 años Antecedentes familiares de preeclampsia, Diabetes mellitus, trombofilia, nefropatías	

		Comorbilidades maternas (hipertensión crónica, ERC, enfermedad vascular, Diabetes mellitus, obesidad, enfermedades autoinmunes como SAF o LES, hipertiroidismo mal controlado. -Factores psicológicos maternos -Mortinato, desprendimiento de placenta o RCIU previo -Primipaternidad (nueva adaptación genética) -Enfermedad trofoblástica del embarazo -Fertilización in vitro o reproducción asistida -Embarazo multifetal, embarazo molar -Antecedente materno de ser PEG -IMC > 30 previo al embarazo -Patologías fetales (hidropesía, trisomía 13) -Raza afrodescendiente
	Modificables	-Educación escolar reducida -Tabaquismo -Infecciones en el embarazo -Incremento del IMC durante el embarazo
Factores de riesgo según NICE[16]	De alto riesgo	-Antecedentes de enfermedad hipertensiva en embarazos anteriores -Enfermedad renal crónica -Enfermedad autoinmune -Diabetes mellitus -Hipertensión crónica
	De moderado riesgo	-Primer embarazo -Edad ≥ 40 años -Intervalo entre gestaciones >10 años -IMC en la primera visita ≥35 kilogramo/metro^2 -Antecedentes familiares de preeclampsia

Fuente: Elaboración propia, con información adaptada de: Encalada Rodríguez LM, Cabrera Ruilova JD, Pereira Ponton MP, Ollage Armijos RB, Ponce Ventura MM, O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagioties N, Mastrodima S, De Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides H. [12, 15 y 16]

La fisiopatología de la preeclampsia es compleja, debido a que no depende únicamente de las condiciones dadas desde antes de la concepción y hasta el comienzo del embarazo, sino también factores genéticos como la susceptibilidad paterna y la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo. Para aclarar interrogantes sobre los procesos fisiopatológicos relacionados a ello, han surgido varios estudios asociados a la proteómica y genómica y con ello los nuevos biomarcadores posibles.

La teoría más aceptada acerca del origen de la preeclampsia define la ocurrencia de la enfermedad en dos etapas. En la primera etapa existe una invasión superficial del citotrofoblasto hacia las arterias espirales, lo cual dificulta la perfusión placentaria. La segunda etapa ocurre como resultado de la progresión de la disfunción placentaria lo que da origen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La falla de la invasión trofoblástica es dada por dos factores conectados, una mala adaptación inmune paterno-materna; y un proceso inflamatorio extendido con estrés oxidativo que finalmente es el que conduce a disfunción placentaria y endotelial. Las diversas propuestas o teorías posibles de la génesis de la preeclampsia, se describen en los siguientes apartados.[17]

1.1.1 Placentación anormal

Un importante factor predisponente a la preeclampsia es la respuesta materna anormal durante el periodo de placentación. Durante la placentación normal, las células citotrofoblásticas forman un trofoblasto extravagante altamente invasivo, que puede migrar a la decidua e invadir el primer tercio del miometrio, induciendo la remodelación de las arteriolas espirales para producir el sistema vascular de baja resistencia, permitiendo un aumento 10 veces mayor del flujo sanguíneo, algo esencial para el crecimiento fetal.[18]

Se ha demostrado que hay una limitación en la capacidad invasiva de los citotrofoblasbastos en algunos casos de preeclampsia, es decir que, sin profundizar en el miometrio, la invasión sólo alcanza las capas más superficiales de la decidua, mientras que la invasión endovascular es tan embrionaria que no permite que exista una verdadera transformación de las arterias espirales. De modo que éstas mantienen un calibre reducido y una resistencia aumentada, limita el flujo hacia el feto. Esta reducción relativa del flujo útero-placentario, secundaria a la placentación anormal causada por una variación de la invasión del trofoblasto, es el desencadenante del desarrollo de la preeclampsia, ya que lleva a un estado de hipoxia placentaria que origina un aumento de la necrosis de la placenta.[18]

Si bien la preeclampsia se manifiesta clínicamente a partir de la segunda mitad del embarazo, su fundamento patogénico se establece durante la primera mitad y se debe a lo descrito como placentación anómala. Los primeros cambios fisiopatológicos conocidos que conducen a la enfermedad acontecen en la circulación uteroplacentaria, a consecuencia de un fallo en la invasión trofoblástica de los segmentos miometriales de las arterias espirales. Esto da lugar a un aumento de las resistencias vasculares que acaba produciendo una insuficiencia e

isquemia placentaria y activación de múltiples moléculas utilizadas como elementos de predicción que en estados de hipoperfusión prolongados y estrés oxidativo, genera moléculas que llevan a la disfunción endotelial materna.[5,18]

Estudios recientes han demostrado que la invasión del útero por citotrofoblasto es en realidad una vía de diferenciación única en la que las células fetales adoptan ciertos atributos del endotelio materno que normalmente reemplazan. En la preeclampsia, este proceso de diferenciación no es adecuado. Las anomalías pueden estar relacionadas con la vía del óxido nítrico, que contribuye sustancialmente al control del tono vascular. Además, la inhibición de la síntesis materna de óxido nítrico previene la implantación del embrión.[19]

1.1.2 Disfunción endotelial

El rasgo clínico más importante en la preeclampsia es la alteración de la función de la célula endotelial. La activación endotelial inadecuada, se asocia a una reacción inflamatoria intravascular generalizada. En las gestantes que desarrollan preeclampsia las múltiples moléculas producidas por la placenta son liberadas a la circulación materna como factores angiogénicos, interleucinas (IL), especies reactivas de oxígeno, fragmentos de trofoblasto, entre otras; generando la disfunción endotelial materna.[20]

El endotelio vascular en el embarazo realiza varias funciones esenciales para el sustento correcto de la gestación, regularizando la vasodilatación periférica placentaria y manteniendo una presión arterial en normalidad. Sin embargo, cuando existe un estímulo anormal, se activan genes que liberan una función defensiva y se expresa mediante un engrosamiento neointimal que puede llegar a la formación del ateroma; lo que define su participación en el proceso de aterosclerosis y esto a hipertensión arterial y demás enfermedades relacionadas. [12,18]

Las funciones fisiológicas clave de las células endoteliales para controlar la función vascular al detectar la composición de la sangre y al proporcionar una barrera física para el movimiento inadecuado de agua, iones, proteínas y células desde la sangre hacia la pared del vaso, probablemente estén comprometidas en la preeclampsia. En ese caso, la angiogénesis y la vasodilatación en respuesta a estímulos como la disminución de la tensión de oxígeno y el estrés mecánico debido a las fuerzas de cizallamiento ya no serían suficientes.[20,21]

1.1.2.1 Factores angiogénicos y antiangiogénicos:

En el embarazo normal los componentes adaptativos de la madre establecen un estado de equilibrio entre la angiogénesis y antiangiogenesis. Cuando existe una alteración en este equilibrio, hay incremento de factores antiangiogénicos, entre los que se encuentra principalmente, sFlt-1 y sEng; y disminución de los factores angiogénicos como el VEGF y PIGF.[20]

El VEGF es una proteína hemodimérica de 46 kilodalton (KDa), que actúa principalmente en las células endoteliales, estimula cambios en la expresión genética de dichas células en el proceso de migración, división y con el aumento de los niveles de calcio.

Se ha considerado que el VEGF tiene actividad mitogénica amplia en las células endoteliales de microvasculatura y macrovasculatura de arterias, venas y vasos linfáticos. Debido a esta acción, se ha considerado selectiva de las células endoteliales y se le atribuye participación en el aumento de la permeabilidad vascular, en la actividad del plasminógeno y en el factor tisular. Finalmente, tiene funciones vasodilatadoras en el endotelio vascular aumentando el influjo de calcio intracelular, ampliando la actividad de la sintetasa de óxido nítrico y de la prostaciclina (PGI2).[18,20]

Uno de los primeros factores en ser descubiertos es el PIGF, el cual es un mecanismo que actúa sobre el trofoblasto velloso y en la túnica media de los vasos de mediano calibre, son sus efectos dependientes de la unión al receptor 1 del VEGF. La angiotensina 1 y 2 (AT1 Y AT2) son consideradas como colaboradores en el proceso final de la angiogénesis. La AT1 tiene actividad mitogénica débil y causa maduración de las células endoteliales; la AT2 promueve mayor plasticidad endotelial y mejor respuesta al estímulo del VEGF.[7]

Dentro de las proteínas antiangiogénicas se encuentra el sFIt-1. Se han identificado altos niveles de sFIt-1 en el suero de las gestantes y en los vasos umbilicales. Estos niveles séricos tienen su origen en el trofoblasto extravelloso sujeto a hipoxia crónica en las pacientes con preeclampsia, posiblemente desarrollado por la acción del factor inducido por hipoxia-1 que produce una regulación al aumento del sFlt-1 en el trofoblasto. La principal acción de este factor es bloquear la unión del VGEF y PlGF a sus respectivos receptores celulares, provocando e incrementando la disfunción del endotelio. El sFIt-1 es importante como marcador, ya que se ha encontrado un incremento precoz antes de la etapa sintomática materna.[7,18,20]

En los últimos años se ha demostrado que la sEng, que es una forma de la endoglina placentaria, causa aumento de la permeabilidad vascular e hipertensión arterial en el embarazo. Además, se menciona que la combinación de sEng con sFlt-1, al ser ambas proteínas antiangiogénicas, producen disfunción endotelial y preeclampsia severa.[22]

Otro factor importante es la depleción VEGF en los podocitos, ya que hace que la endoteliosis aumente su capacidad de bloquear los diafragmas de hendidura en la membrana basal, lo que aumenta la filtración glomerular disminuida y causa proteinuria. Finalmente, la disfunción endotelial hace que exista anemia hemolítica microangiopática e hiperpermeabilidad vascular; la cual, está asociada con la albúmina sérica baja causando edema particularmente en las extremidades inferiores o los pulmones.[19]

De tal cuenta, el evento fisiopatológico común en las gestaciones que desarrollan preeclampsia, independientemente del tiempo de inicio de la enfermedad, grado de severidad o velocidad de progresión, es el desbalance antiangiogénico y la disfunción endotelial como consecuencia de éste, siendo responsable de los signos clínicos observados en la madre.

1.1.2.2 Vasodilatadores

La importancia central que juegan los vasodilatadores en la adaptación del embarazo los convierte en sospechosos y culpables de las patologías endoteliales de la preeclampsia. Es importante señalar que, si bien la mayoría de los estudios sobre la preeclampsia se han centrado en los tejidos uteroplacentarios, muchas de las mismas deficiencias en la producción de vasodilatadores se observan en todo el cuerpo.[7]

El óxido nítrico es un vasodilatador, que inhibe la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular; es un antiagregante plaquetario, modulador de la apoptosis y de la permeabilidad endotelial. Se ha encontrado una disminución de la producción o biodisponibilidad de óxido nítrico en los embarazos con preeclampsia, principalmente al estar asociado a una expresión y actividad disminuida del óxido nítrico sintetasa endotelial debido al incremento de la permeabilidad endotelial.[7]

Otro vasodilatador potente, la PGI2, también se ha demostrado que se reduce en gran medida en los embarazos con preeclampsia, y esto aparentemente precede al desarrollo de la enfermedad. La PGI2 tiene una vida media muy corta, pero las concentraciones plasmáticas y urinarias de los metabolitos de PGI2 están disminuidas en los embarazos con preeclampsia debido a reducciones generalizadas en la producción de PGI2 en muchos lechos vasculares, como el uterino.[21]

1.1.3 Estrés oxidativo e inflamación

El mal equilibrio entre las sustancias prooxidantes y antioxidantes se denomina estrés oxidativo y este es el elemento esencial que relaciona el déficit de perfusión placentaria al síndrome materno de preeclampsia. Este fenómeno está establecido por consecuencia de las moléculas antioxidantes y está presente en la preeclampsia por la formación de radicales libres de oxígeno. El causante del mayor daño endotelial es el radical hidroxil, establecido por la peroxidación lipídica. Este radical aumenta la permeabilidad capilar.[7,21]

Las citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno son moléculas que pueden inducir estrés oxidativo y disfunción celular endotelial en la circulación materna y fetal al causar hipoperfusión placentaria. Las vellosidades placentarias están expuestas a alteraciones o fluctuaciones de la concentración de oxígeno debido a un daño en la remodelación de las arterias espirales, ya que estas están dadas a una elevada presión y velocidad en la entrada de la sangre materna al espacio intervelloso.[23]

Se ha demostrado que la placenta de las preeclámpticas llega a ser una fuente considerable de citocinas a lo largo del embarazo, ya que existe un incremento considerable del proceso inflamatorio en la sangre materna y los vasos umbilicales. Dentro de este proceso, existen marcadores inflamatorios como proteínas de fase aguda (PCR y alfa1-antitripsina), citocinas proinflamatorias como IL6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y marcadores de activación leucocitaria (elastasa, lactoferrina, L-selectina).[12]

El estrés oxidativo activa al factor de transcripción kappa B fundamental para la respuesta inflamatoria y un sensor celular de estrés. Existe una secuencia de eventos que vinculan al estrés oxidativo con la inflamación por dos vías: a) el trofoblasto necrótico produce activación sistémica de células endoteliales a través de la IL-6, b) las partículas derivadas del sincitiotrofoblasto

liberadas a la circulación materna interaccionan con los leucocitos y monocitos potenciando la producción de citocinas proinflamatorias.[24]

El TNFα se cree que tiene un efecto directo sobre la función de las células endoteliales al aumentar la filtración vascular y reducir la respuesta celular a los vasodilatadores. Se han evaluado los niveles de TNFα en la circulación materna de pacientes con preeclampsia y en embarazos normales, y se ha encontrado que el TNFα se mantiene elevado a inicios y mitad del embarazo.[21]

Los niveles maternos elevados de IL-6 e IL-8, se ha relacionado ampliamente con la preeclampsia. Se tiene evidencia que la IL-6, está significativamente elevada en la circulación materna en la preeclampsia en comparación con el embarazo normal. Se han reportado datos contradictorios sobre los niveles de IL-10, algunos informaron niveles elevados de IL-10 en preeclampsia frente a embarazos normales; mientras que otros registros mostraron niveles disminuidos.[7]

1.1.4 Factores inmunológicos

La preeclampsia también puede describirse de alguna manera como un deterioro del sistema inmunológico materno que le impide reconocer la unidad fetoplacentaria. La producción excesiva de células inmunes provoca la secreción del TNFα que induce la apoptosis del citotrofoblasto extravelloso.[19]

Un sistema que parece tener participación en la invasión de las arterias espirales en las mujeres con preeclampsia es el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA), al mostrar niveles reducidos de HLA-G y HLA-E; principalmente, existe menor expresión del HLA- G placentario y menor secreción de este en la circulación materna. La inmunidad celular y humoral también han sido planteadas como participantes en la enfermedad. La inmunidad celular está dada por la actividad de monocitos y macrófagos; la humoral, por la acción de neutrófilos polimorfonucleares en la actividad de marcadores de superficie y liberación de enzimas granulares. [18,19]

Es importante resaltar que en un embarazo normal prevalece la inmunidad humoral, sobre la celular, pero en la preeclampsia ocurre lo contrario. La inmunidad celular predomina sobre la humoral lo que genera un incremento de la destrucción de la célula trofoblástica. Por lo tanto, no se presenta el efecto de detención del embrión a la decidua, lo cual demuestra la alta tasa de aborto en mujeres con preeclampsia. La inmunidad innata con la participación principal de los linfocitos T y la activación del sistema de complemento se ha vinculado a factores que desencadenan la expresión de la preeclampsia. [12,18]

1.1.5 Genoma y proteómica

La proteómica es el estudio simultáneo de múltiples proteínas en tejidos o fluidos corporales como el plasma y la orina. Se pueden aplicar técnicas de proteómica para descubrir nuevos biomarcadores de preeclampsia mediante un enfoque imparcial. La preeclampsia se desarrolla en el contexto de una formación anormal de la placenta que induce una respuesta materna a factores derivados de la placenta en la circulación materna. Dado que la placenta secreta muchos gramos al día de proteínas individuales en el sistema circulatorio materno, el "mapeo" del proteoma plasmático materno antes y después del diagnóstico de preeclampsia contribuye a su patogénesis y puede actuar como biomarcador.[25]

Con base en los estudios asociados a la proteómica y genómica, se han podido aclarar dudas e interrogantes acerca de los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia y con ello han surgido nuevos biomarcadores. Debido a la evidencia científica que ha tenido esta enfermedad sobre su heredabilidad, se ha descrito que el conocimiento de la genómica vinculada a la preeclampsia es de vital importancia. Se considera que cada uno de los factores y procesos mencionados y relacionados con la patogenia de esta enfermedad (isquemia uteroplacentaria, estrés oxidativo, inadaptabilidad inmune y alteración de placentación) pueden tener una base genética. [25]

Algunos genes candidatos que han sido identificados y vinculados por su susceptibilidad, para la preeclampsia y síndrome de HELLP, incluyen angiotensinógeno (AGT) y sus receptores AGTR1 y AGTR2 en el locus 1q42-43, óxido nítrico endotelial en 7q36 y TLR2 en 9p13.[13]

El hallazgo de la interacción entre factores genéticos fetales y el desarrollo de preeclampsia permite un nuevo enfoque, no sólo hacia la prevención y tratamiento de la enfermedad, sino para entender el inicio de la patología. Para las mujeres con preeclampsia esto puede marcar la diferencia entre la sobrevida o mortalidad fetal. Debido al desarrollo de este campo, se han realizado estudios recientes que ofrecen resultados mediante terapias génicas para extender el tiempo del embarazo.[12]

En los últimos años la fisiopatología de la preeclampsia se ha tratado de explicar con un modelo único que combine los mecanismos descritos anteriormente. Sin embargo, resumir la fisiopatología de la preeclampsia según este modelo es arriesgado, ya que como se ha mencionado, la etiología es multifactorial y los distintos subtipos de preeclampsia pueden responder a mecanismos diferentes. El modelo unificado distingue dos fases en la patogénesis de la enfermedad. [26]

La primera fase es asintomática y se da en el primer y segundo trimestre, tiene importancia la predisposición genética e inmunológica junto con el estrés oxidativo, ya que provocan la incapacidad de los citotrofoblastos para invadir la decidua materna, y para llevar a cabo de forma adecuada la remodelación de las arterias espirales. Así mismo, participan los factores placentarios, ya que hay liberación en cantidades excesivas de estos productos a la circulación materna produciendo una disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario llevando a la hipoxia/isquemia. [26]

En la placenta lesionada, se produce la liberación de fragmentos de citotrofoblasto por apoptosis y de sustancias reguladoras de la angiogénesis presente en el proceso de placentación. De estas sustancias unas poseen carácter proangiogénico y otras son antiangiogénicas. Del equilibrio de ambas depende el correcto desarrollo de la placenta y su adecuada función. En la preeclampsia, las sustancias antiangiogénicas predominan sobre las proangiogénicas, desencadenando los procesos de lesión endotelial propios de la enfermedad. Como resultado, hay una invasión superficial de la decidua y una remodelación defectuosa que compromete la perfusión maternofetal, generando una situación de isquemia útero placentaria. [27]

La segunda fase, se da en el tercer trimestre y es consecuencia de la placentación anómala. Se genera un estado inflamatorio y gran estrés oxidativo que provoca una alteración en el equilibrio entre factores proangiogénicos (disminuyen PlGF y VEGF) y antiangiogénicos (aumentan sFlt-1 y sEng) producidos por la placenta. Todo ello contribuye al desarrollo de la

disfunción endotelial, responsable de las típicas manifestaciones clínicas de la preeclampsia, como hipertensión arterial, proteinuria, fallo hepático, alteraciones neurológicas y alteraciones hematológicas.[26]

Para comprender toda la fisiopatología de la preeclampsia, este modelo sostiene que existe una causa pionera inmunológica que conduce a disfunción placentaria, con efectos en varios vasos sanguíneos debido a una desregulación angiogénica. Por tanto, el origen de la enfermedad es la mala adaptación inmune fetomaterna y la genética; y la vía común del síndrome es la disfunción y activación de las células endoteliales. [26]

1.2 Clasificación de marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos son pruebas no invasivas y reproducibles, que han sido estudiados como indicadores sensibles y específicos del cambio fisiológico. Este tipo de marcadores ayudan a identificar los cambios en fases precoces de la preeclampsia permitiendo una detección temprana de la enfermedad. Las pruebas de predicción deben ser simples, rápidas y fáciles de realizar; no deben ser invasivas o dolorosas; deben ser seguras para el paciente; no deben ser costosas; deben estar disponibles y ser reproducibles; deben ser fiables; y finalmente disponer de una buena sensibilidad y especificidad para ser capaces de proveer una intervención oportuna y temprana en el proceso de prevención de la enfermedad.[28]

Se han estudiado diversos marcadores a lo largo del tiempo para predecir la preeclampsia. Estudios publicados con una antigüedad superior a los 5 años, concluyen que no es clínicamente útil realizar pruebas de cribado para predecir el desarrollo de preeclampsia; sin embargo, en la mayoría de estos trabajos no se ha incluido el estudio ultrasonográfico de las arterias uterinas con la técnica que se realiza en la actualidad; ni se han incluido los marcadores bioquímicos más importantes que son utilizados actualmente en algunos países desarrollados y que siguen en investigación. Los marcadores bioquímicos que se han identificado y que pueden ser utilizados para la detección temprana de la preeclampsia, han sido clasificados de una forma categórica en función del mecanismo fisiopatológico en el que se basan (tabla 1.2). En la actualidad, la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico de preeclampsia es un desafío para la investigación genética y la biología molecular. [28]

Tabla No. 1. 2
Clasificación de marcadores bioquímicos y ultrasonográficos

Clasificación de Marcadores Bioquímicos y Ultrasonográficos	
Marcadores basados en la disfunción endotelial, factores de crecimiento y estrés oxidativo	• Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) • Factor de crecimiento placentario (PlGF) • Receptor soluble tipo tirosina cinasa 1 (sFlt-1) • Endoglina soluble (sEng) • Calprotectina • CXCL16 • El factor de necrosis tumoral soluble tipo 1 (sTNF-R1) • Citocinas • Pentraxina 3 (PTX-3) • Desintegrina y Metaloproteinasa 12 (ADAM 12) • P Selectina soluble (s-PSelectina) • Hemoglobina fetal y α1-microglobulina
Marcadores basados en la disfunción de la unidad endocrinológica fetoplacentaria	• Proteína Placentaria 13 (PP 13) • Proteína Plasmática A asociada a embarazo (PAPP-A) • Inhibina A y Activina A
Marcadores asociados a la disfunción de la perfusión placentaria y resistencia vascular	• Autoanticuerpos agonística (AT1)
Marcadores ultrasonográficos	• Ultrasonido Doppler de la Arteria Uterina

Fuente: Elaboración propia, con información adaptada de: Martínez Ruíz A, Bartha Rasero JL, Sáez-Benito A. [28,29]

1.2.1 Marcadores basados en la disfunción endotelial, factores de crecimiento y estrés oxidativo

Como se mencionó en la fisiopatología de la preeclampsia, la angiogénesis está estrictamente controlada por factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Cuando existe un desequilibrio entre estos factores, es decir, cuando inician las respuestas angiogénicas excesivas o insuficientes ocurre la base sobre la cual se desarrolla la enfermedad. El incremento de los factores antiangiogénicos, el sFLT-1 y la sENG y la disminución del PlGF ocurre varias semanas antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Múltiples investigaciones se han realizado para evaluar el valor predictivo de los niveles plasmáticos de los factores angiogénicos

en anticipación de la aparición clínica de la preeclampsia y así disminuir tempranamente la severidad de la enfermedad. [17]

Los marcadores angiogénicos son moléculas importantes, ya que participan en la regulación de los cambios vasculares que se producen en la placentación y, por ende, se están utilizando para tamizaje, diagnóstico y monitoreo de la preeclampsia. La angiogénesis es esencial tanto en el compartimento materno como fetal durante el embarazo, y si este proceso se produce de forma anormal en la placenta, hay alteración en la remodelación de las arterias espirales maternas e hipoperfusión placentaria, lo que puede producir restricción del crecimiento uterino y preeclampsia.[30,31]

Además, estos marcadores proporcionan un criterio de valoración claro para la detección de la preeclampsia; sin embargo, ninguna prueba de detección ha demostrado ser lo suficientemente precisa para un uso clínico generalizado, por lo que se siguen realizando investigaciones.

1.2.1.1 Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Este es un factor angiogénico que está formado por un conjunto de moléculas las cuales son: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PlGF. Estas se ubican en la placenta humana y realizan un papel importante en la vasculogénesis y la angiogénesis durante el desarrollo placentario.[3]

La forma predominante es el VEGF-A, factor que actúa en el ciclo de división celular endotelial específico, con propiedades proangiogénicas y antiangiogénicas y se expresa en tres isoformas diferentes. Poseen 3 receptores tirosincinasa: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) y el VEGFR-3; y 2 correceptores no proteincinasa: neuroepitelina-1 y 221. El receptor VEGFR-1 es un receptor de membrana para los factores VEGF-A, VEGF-B y PlGF**.**[3]

1.2.1.2 Factor de crecimiento placentario (PlGF)

El factor de crecimiento placentario es un miembro de la familia del VEGF y se expresa predominantemente en la placenta, aunque también se expresa en niveles bajos en muchos otros tejidos, incluidos el corazón, pulmón, tiroides, hígado, músculo esquelético y hueso. El gen de

PlGF humano se encuentra en el cromosoma 14q14 y codifica 4 isoformas de PlGF. La proteína se secreta como un homodímero glicosilado y PlGF 1 y 3 son isoformas difusibles, mientras que PlGF 2 y 4 tienen dominios de unión a heparina. De estos, PlGF 1 y 2 son las formas más abundantes y durante el embarazo se secretan de manera correlacionada, lo que indica un mecanismo de regulación común.[32] Este factor desempeña un papel importante en la regulación de la angiogénesis, debido a que estimula a las células endoteliales vía receptora sFlt-1; además, de potenciar la acción e inducir la secreción de VEGF-A y reclutar monocitos y macrófagos.[3,33]

Se ha estudiado que el PlGF sérico y urinario está disminuido en las mujeres tanto en el momento del diagnóstico de preeclampsia como mucho antes del inicio del síndrome. Es probable que la deficiencia de PlGF se deba a una combinación de expresión disminuida de PlGF y PlGF libre reducido debido a la unión con sFLT-1, que está elevado en las mujeres afectadas. Sin embargo, hacia la finalización del embarazo, existe una relación recíproca entre sFLT-1 y PlGF con niveles crecientes de sFLT-1 total (libre y unido a VEGF o PlGF) y niveles más bajos de PlGF libre. Esto sugiere que en la segunda mitad del embarazo, las concentraciones bajas de PlGF ocurren predominantemente debido al secuestro de PlGF por sFLT-1.[34]

El PlGF es un prometedor marcador predictor de preeclampsia que puede ser incluido en una futura prueba de cribado, debido a que las concentraciones en gestantes con preeclampsia son estadísticamente menores respecto a gestantes que no desarrollan dicha patología. Se ha estudiado el papel del PlGF como predictor de preeclampsia en el segundo trimestre de gestación, concluyendo que las gestantes con preeclampsia, al igual que en el primer trimestre de gestación presentan concentraciones estadísticamente menores.[29]

Este biomarcador solo tiene una tasa de detección del 55% y 33% con una tasa de falsos positivos del 10%, para la identificación de la preeclampsia de inicio temprano y tardío. Se ha demostrado que el PlGF es superior a otros biomarcadores para predecir la preeclampsia. Específicamente, las concentraciones maternas de PlGF por sí solas logran una tasa de detección del 56% con una tasa de falsos positivos del 9% para la predicción de preeclampsia de inicio temprano.[6]

La aplicación de este marcador en algoritmos de predicción para subgrupos específicos, como las mujeres con síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico, puede tener mayor éxito debido a que se puede determinar el aumento del riesgo inicial de preeclampsia y resultados adversos en estas pacientes. Los análisis de costo-beneficio de estas pruebas concluyen que la

prueba del factor angiogénico es útil para reducir recursos; además de disminuir la observación de mujeres consideradas con bajo riesgo de desarrollar preeclampsia.[32]

En una reciente revisión sistemática (2021) realizada por el departamento de obstetricia del hospital popular de la universidad de Pekín, se analizaron biomarcadores, especialmente PlGF. La detección del PlGF en este estudio utilizó un analizador de inmunoensayo de fluorescencia seco de *Hebei Twente Biotechnology Development Co., Ltd*. El PlGF es un factor proangiogénico que generalmente se mide a partir de la undécima semana de embarazo, cuando se forma la placenta, y el resultado es mejor cuando comienza la decimoquinta semana. La concentración sérica de PlGF en el embarazo normal continúa aumentando hasta el tercer trimestre y luego disminuye hasta el final del embarazo; sin embargo, en este estudio determinaron que dicho marcador solamente fue útil para mejorar la precisión y la calidad del modelo con una precisión del modelo superior al 90%, al combinarse con los factores maternos básicos. Por lo tanto, agregar el PlGF a los factores de riesgo mejora el modelo propuesto.[35]

1.2.1.3 Receptor soluble tipo tirosina cinasa 1 (sFlt-1)

SFlt-1 es la proteína antiangiogénica por excelencia. Esta es la forma soluble del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-1 (VEGFR-1) o Flt-1, que aumenta en respuesta a la hipoxia placentaria. Esta proteína se une al dominio de unión del receptor del PlGF, así como al VEGF-A y VEGF-B con gran afinidad. Inhibe la unión de PlGF a Flt-1 y la unión de VEGF-A a los receptores Flt-1 y KDR por lo que disminuye la angiogénesis placentaria. sFlt-1 es la forma predominante en el primer trimestre mientras que sFlt-14 es la forma casi exclusiva a término. Se sintetiza especialmente en los sincitiotrofoblastos degenerativos y su capacidad inhibitoria angiogénica es similar a la de sFlt-1. En estudios realizados con animales el sFlt-1 promueve hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular, características clínicas de la preeclampsia, lo cual apoya su papel fisiopatológico en dicha entidad.[3]

Investigaciones en Latinoamérica han evidenciado que el sFlt-1 plasmático tiene una sensibilidad del 89% y especificidad del 90% en el diagnóstico de preeclampsia temprana. Mientras que en España, se han realizado estudios donde no resulta útil para la detección temprana de embarazadas en riesgo de desarrollar preeclampsia, ya que a partir de la semana 29, el sFlt-1 comienza a elevarse de modo más pronunciado.[3,36]

Estados Unidos estableció que sFlt-1 no es un buen marcador predictor de preeclampsia en el primer trimestre de gestación, esto debido a que las concentraciones de sFlt-1 durante los dos primeros trimestres permanecen estables, aumentando a partir del tercer trimestre de gestación. Se ha evaluado la utilidad de sFlt-1 y PlGF, describiendo únicamente al PIGF como buen predictor de preeclampsia en las semanas 11-13 de gestación. [29]

Resultados que se obtuvieron en un estudio de casos y controles avalado por la universidad de Washington, Estados Unidos, establecieron muestras de suero materno recogidas de forma prospectiva desde el año 2009 al año 2012. Los resultados registraron un VEGF alto y ninguna diferencia significativa en sFlt-1, estando en desacuerdo con el modelo que vincula un desequilibrio en estos factores angiogénicos con una invasión trofoblástica alterada en la patogénesis de la preeclampsia. Otra hipótesis que se ha sugerido es que sFlt-1 aumenta en regiones particulares de la placenta e interfiere con la migración local del trofoblasto y la vasculogénesis, pero estos cambios no se reflejan en los niveles circulantes de sFlt-1 durante el primer trimestre del embarazo.[37,38]

1.2.1.4 Endoglina soluble (sEng)

sEng tiene propiedades antiangiogénicas que contribuyen al desarrollo de la preeclampsia debido a que dificultan la unión de TGF-ß a la endoglina y a la señalización intracelular. Este proceso es importante, no solo en la angiogénesis, sino también para mantener saludable el revestimiento de los vasos sanguíneos. Como resultado, las células que recubren los vasos sanguíneos comienzan a enfermarse y morir, la presión arterial aumenta y los vasos sanguíneos filtran proteínas hacia los tejidos y la orina.[3]

Las concentraciones séricas de sEng aumentan en el embarazo normal conforme avanza la edad gestacional, pero en la preeclampsia temprana los valores son más elevados desde la semana 18 de embarazo y la diferencia se incrementa conforme avanza la gestación. Concentraciones elevadas de sEng sérica aumentan a las 8-10 semanas antes de que se manifieste clínicamente la preeclampsia y tienen correlación con la gravedad de la enfermedad.[3]

Un estudio realizado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tanta (Egipto), reclutó a mujeres que asistían a la unidad de atención prenatal antes de la semana 12 de gestación y que tenían un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Los resultados del estudio revelan que las mujeres embarazadas clasificadas de

alto riesgo de preeclampsia en la semana 13 tenían niveles de sEng significativamente más altos en comparación con los controles de embarazadas sanas.[29,39]

Este hallazgo está respaldado por el estudio de casos y controles extraídos de un estudio observacional prospectivo en mujeres que asistieron a sus visitas hospitalarias de rutina durante el primer y tercer trimestre de embarazo en *el King's College Hospital London y el Medway Maritime Hospital Kent* (Reino Unido). En este estudio se concluye que la sEng es un buen predictor de preeclampsia en la semana 11-13 de gestación al combinarlo con factores maternos, factor de crecimiento placentario sérico, presión arterial media e índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UTPI). Esta combinación logró identificar aproximadamente el 95% de los casos destinados a desarrollar preeclampsia precoz. Si se realiza el cribado en la 30-33 semana de gestación, la identificación de preeclampsia intermedia y tardía es mayor mediante la medición de sEng de forma individual, al existir concentraciones mayores del marcador respecto al grupo control.[40]

La mayoría de los estudios relevantes realizados han sido retrospectivos con un número limitado de pacientes, por lo tanto, la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de sEng para el cribado en casos tempranos de preeclampsia. Se necesitan estudios prospectivos con una metodología rigurosa y un mayor número de pacientes con preeclampsia para sustentar la utilidad clínica de este marcador, dado que los mecanismos responsables de la preeclampsia favorecerán el desarrollo de estrategias terapéuticas para la enfermedad.[38]

En conclusión, la estimación de sEng en la semana 13 de gestación podría usarse como una prueba de detección sensible para mujeres de alto riesgo, propensas a desarrollar preeclampsia antes del inicio de sus manifestaciones clínicas, y potencialmente podría mejorar el resultado del embarazo al combinarse con los marcadores mencionados anteriormente.

1.2.1.5 Calprotectina

La Calprotectina es un complejo de 2 proteínas de unión al calcio y al cinc presente en los mamíferos (S100A8 y S100A9), también llamada como S100A8/A9. Se expresa en granulocitos, monocitos y macrófagos y se asocia con actividad inmunológica e inflamación crónica.[4]

Muchos investigadores han evidenciado que los niveles de calprotectina en pacientes con preeclampsia son mayores en comparación con gestantes sanas, pero en los niveles de muestras tomadas de la vena umbilical no hubo diferencia.[4] En una revisión sistemática donde se incluyeron siete estudios observacionales realizado por Pergialiotis et al.[41] se reclutaron a 439 mujeres (245 con preeclampsia y 194 controles sanos). Los resultados describen que los niveles séricos de calprotectina estaban significativamente elevados entre las pacientes preeclámpticas, principalmente en aquellas con preeclampsia grave.[41]

Otros investigadores han señalado que esta proteína puede ser un biomarcador importante para la preeclampsia; sin embargo, en la actualidad no existen valores de corte útiles para realizar pruebas de tamizaje en gestantes.

1.2.1.6 Las citocinas

En la preeclampsia, la placenta isquémica puede contribuir a la disfunción de las células endoteliales de la madre al mejorar la síntesis de IL6, TNF α e IL8. Estos son marcadores inflamatorios que se han estudiado por su potencial relación en la fisiopatología de la enfermedad; sin embargo, los estudios son poco concluyentes con niveles séricos muy variables en pacientes con preeclampsia.[42]

Según Udenze et al.[42] en el estudio de casos y controles realizado en la Clínica Prenatal del Hospital Universitario de Lagos (Nigeria), con una muestra de estudio de cincuenta mujeres con preeclampsia grave y cincuenta mujeres embarazadas con edad gestacional emparejadas con presión arterial normal; concluyeron, que los niveles de IL-6, TNF y PCR fueron significativamente mayores en las mujeres con preeclampsia grave.[42]

Para determinar si la detección temprana de preeclampsia puede mejorarse mediante novedosos biomarcadores de suero, Siljee et al.[43] en un estudio retrospectivo de casos y controles en el Instituto Nacional Holandés de Salud Pública y Medio Ambiente, analizaron muestras de suero materno de 35 casos de preeclampsia de inicio temprano y 35 controles. En dicho estudio, reportaron que los niveles de interleucina 1 beta fue significativamente mayor en pacientes con preeclampsia comparado con el grupo control, añadiendo valor predictivo a otros biomarcadores conocidos al aumentar la sensibilidad modelada del 38.2% al 44.1% a un FPR fijo del 5%. Sin embargo, los diversos estudios analíticos de suero realizados hasta la fecha dan una idea inequívoca del valor potencial de IL-1 β para el cribado de la preeclampsia.[4,43,44]

1.2.1.7 Pentraxina 3 (PTX-3)

La pentraxina 3 es parte de la familia de la proteína C reactiva y responde a los estímulos proinflamatorios en diversos tejidos como reactante de fase aguda y también es expresada en zonas de muerte celular. En el embarazo hay aumento de la proteína en el epitelio amniótico, trofoblasto, vellosidades coriónicas, estroma perivascular placentario.[45]

Esta proteína permanece elevada en embarazos asociados a preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, por lo que, es un marcador potencial de disfunción endotelial que al asociarse con ultrasonido Doppler de arteria uterina o con marcadores como PP13 o PIGF mejoran el valor predictivo a 65%, sin embargo, se siguen realizando más estudios.[45]

1.2.1.8 Desintegrina y Metaloproteinasa 12 (ADAM 12)

Es una proteasa dependiente de zinc, que interviene en la interacción célula-matriz durante la fecundación. 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. Se determinó que la disminución de ADAM se relaciona con preeclampsia y que sus niveles bajos en el primer y segundo trimestre se relacionan con trastornos hipertensivos en el embarazo, y complicaciones maternas y neonatales como restricción del crecimiento intrauterino, con un valor predictivo aproximado de 56%, que asociado al ultrasonido Doppler de las arterias uterinas alcanza un valor predictivo de 71%.[45]

1.2.1.9 P-Selectina soluble (sP-Selectina)

Es una molécula de adhesión en la superficie celular, con alta expresión a nivel plaquetario y endotelial, que actúa durante procesos inflamatorios y es liberado desde las plaquetas al plasma donde se expresa como molécula soluble con actividad procoagulante. Se han encontrado niveles elevados de la isoforma soluble en el plasma de pacientes con preeclampsia. Esta molécula tiene un valor predictivo de preeclampsia temprana de 31% y aumenta si se asocia con activina A y VEGF a un 59%, mostrando un bajo valor predictivo a pesar de combinarlo con otras pruebas.[45]

1.2.1.10 Hemoglobina fetal y α1-microglobulina

La hemoglobina fetal (HbF) se eleva en tejido y lumen vascular placentario en mujeres con preeclampsia. Esta produce destrucción de las membranas celulares y la inactivación del óxido nítrico que lleva a vasoconstricción, junto a la activación de neutrófilos y los productos reactivos de oxígeno que se producen en el mecanismo de destrucción de membranas. Por lo que, las concentraciones séricas de HbF y α1-microglobulina podrían predecir preeclampsia y ser marcadores bioquímicos adecuados para cribado y diagnóstico, encontrando que las concentraciones elevadas hacia las 10 a 16 semanas de embarazo dan como resultado el desarrollo de preeclampsia. El valor predictivo que estos biomarcadores tienen en la predicción de preeclampsia es de 69%.[45]

1.2.2 Marcadores basados en la disfunción de la unidad endocrinológica fetoplacentaria

1.2.2.1 Proteína Placentaria 13 (PP 13)

Es un dímero de 32 KDa expresado por el sincitiotrofoblasto y unido a las proteínas de la matriz extracelular entre la placenta y el endometrio. Se considera que está involucrada en la implantación placentaria, la remodelación de la vasculatura materna y representa un papel importante en la migración trofoblástica, la regulación de la presión sanguínea de las arterias espirales y la oxigenación tisular placentaria.[29]

No se ha aclarado si la disminución de los niveles de PP13 en el primer trimestre en las gestantes con preeclampsia se debe a una síntesis deficitaria, a un fallo en su paso desde la placenta a la circulación materna, a una mutación en su estructura, o a una combinación de las anteriores posibilidades. El primer trimestre de gestación se considera el momento óptimo para la determinación de PP13, ya que durante el embarazo normal las concentraciones de PP13 aumentan gradualmente, pero se han demostrado concentraciones anormales bajas en la semana 11-13 del embarazo en las pacientes que desarrollarán preeclampsia.[29]

Esta proteína al utilizarse como medición única presenta un valor predictivo entre 37 a 66%, sin embargo, cuando se combina con ultrasonido Doppler con índice de pulsatilidad, la predicción aumenta hasta aproximadamente el 90%. También se ha estudiado su valor predictivo en combinación con Proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) en embarazos complicados con

fetos pequeños para la edad gestacional, estableciendo una discrepancia en sus niveles en las 11 y 13 semanas, donde PAPP-A muestra los niveles más bajos frente a PP-13 que parece no reducirse considerablemente.[45]

La combinación de esta proteína con el Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre de la gestación parece mejorar la capacidad de predecir la preeclampsia. Es así que PP-13 se convierte en un marcador potencialmente útil como herramienta de *screening* en embarazos de alto riesgo.[46]

1.2.2.2 Proteína Plasmática A asociada a embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A es una enzima fijadora de zinc perteneciente a la superfamilia de las metaloproteinasas de aproximadamente 200 kDa, producida principalmente en el trofoblasto en desarrollo. Es utilizada como marcador de síndrome de Down. Durante el embarazo normal, esta proteína se produce en el trofoblasto a partir del día 21 de gestación, y los niveles en suero materno se incrementan hasta el parto, momento a partir del cual sus niveles descienden rápidamente, con una vida media de 3-4 días. Su función es degradar las proteínas ligadoras del factor de crecimiento insulínico (IGFBP). Esta proteasa tiene especificidad para IGFBP 2 y 4; y al ejercer su acción aumenta el nivel de factor de crecimiento insulínico (IGF) libre, con capacidad para actuar sobre los receptores celulares de la placenta y del feto, estimulando así la invasión trofoblástica de la decidua y el crecimiento fetal.[47,48]

Se utiliza más frecuentemente para el cribado del síndrome de Down y en la predicción de restricción de crecimiento intrauterino; sin embargo, se está estudiando su utilidad como biomarcador temprano para predicción de preeclampsia asociado al ultrasonido Doppler. El valor predictivo de la PAPP-A es de apenas 8 a 21%, mientras que en protocolo combinado su valor alcanza el 70% en el primer trimestre.[45]

El estudio de este marcador es interesante por ser económico y práctico en el laboratorio; ya que, al estar incluido en la prueba de cribado de 13 cromosomopatías en el primer trimestre de gestación, se utiliza en todas las gestantes junto a la fracción beta libre de la HCG. Han descrito en pacientes que posteriormente desarrollan preeclampsia, una disminución de las concentraciones de PAPP-A al principio del segundo trimestre en comparación con las gestantes que no la desarrollan. Por el contrario, en el tercer trimestre su concentración es mayor en gestantes con preeclampsia respecto a las que no presentan dicha patología.[29]

El inconveniente de este marcador si se determina de forma aislada como predictor de preeclampsia, es presentar una sensibilidad bastante baja y una tasa de falsos positivos (FPR) elevada, debido a bajas concentraciones de PAPP-A. También, se han encontrado en otras patologías como CIR, placenta previa, aborto de repetición, etc.; por lo que, la verdadera utilidad de este marcador es su combinación con el estudio Doppler, de esta manera la tasa de detección puede aumentar significativamente.[29]

Varios estudios han determinado la disminución sérica de PAPP-A a la 11-14 semana de gestación y demostraron que los niveles de esta proteína fueron sustancialmente menores durante el primer trimestre en las pacientes que desarrollan preeclampsia. Tomando en cuenta solamente los casos de preeclampsia temprana (antes de las 34 semanas), la sensibilidad de estos valores de PAPP-A aumenta a 69.2% para la preeclampsia, con una FPR del 5%.[47,49]

1.2.2.3 Inhibina A y Activina A

La inhibina A y la activina A son glicoproteínas miembros de la familia de TGF-β; tienen una actividad endócrina importante en la retroalimentación de las gonadotrofinas, sobre todo de 73 FSH. Durante el embarazo, la activina A y la inhibina A son producidas principalmente por la placenta y tienen funciones autocrinas y paracrinas, afectando la invasión trofoblástica.[46]

La inhibina A tiene un importante papel endocrino en la retroalimentación negativa de las gonadotrofinas, mientras que la activina A tiene actividad sobre varios tejidos biológicos. Los niveles de ambas proteínas aumentan con la gestación. En mujeres con preeclampsia los niveles se incrementan entre 1.5-10 veces sobre los valores normales.[47]

No se conoce exactamente cuál es el mecanismo de este incremento, sin embargo, se han registrado concentraciones urinarias de activina A e inhibina A elevadas en mujeres preeclámpticas; además, se ha reportado que las concentraciones en el segundo trimestre aportan información significativa cuando se miden con Doppler de la arteria uterina.[47]

Se analizó un estudio de cohorte prospectivo realizado en el departamento de urología del primer hospital de la provincia de Zhejiang (China), con una muestra de 800 mujeres embarazadas en el momento de la detección del síndrome de Down entre las 11 y 13 semanas; y 100 embarazos normales de edad gestacional como controles. En este estudio se determinó

que tanto los niveles séricos de inhibina A como de activina A aumentaron, mientras que el nivel de PlGF disminuyó al comienzo del segundo trimestre en mujeres que desarrollaron preeclampsia. Se evidenció que la predicción de la preeclampsia es técnicamente factible cuando se combina inhibina A, activina A, PlGF y Doppler de la arteria uterina. [50]

1.2.3 Marcadores asociados a la disfunción de la perfusión placentaria y resistencia vascular

Además del equilibrio angiogénico alterado y la invasión fallida de citotrofoblasto, el eje renina-angiotensina-aldosterona también se altera en la preeclampsia. Las mujeres con preeclampsia tienen una mayor capacidad de respuesta vascular a la angiotensina II y otros agentes vasoconstrictores. La angiotensina II es un mediador octapéptido bien conocido de la presión arterial elevada que indica vasoconstricción arterial después de unirse al receptor de AT1. En la preeclampsia, además, existe una marcada elevación de la sensibilidad a la angiotensina II, respecto a embarazos normales, esta hipersensibilidad también puede deberse a la heterodimerización de los receptores AT1 con los receptores de bradicinina.[51]

Se han identificado autoanticuerpos agonísticos del receptor en mujeres con preeclampsia. Estos autoanticuerpos del receptor AT1, como la propia angiotensina II, conducen a la producción de factor tisular por las células endoteliales. Estos autoanticuerpos pueden aumentar la sensibilidad a la angiotensina II en la preeclampsia y ser una de varias agresiones que pueden contribuir al daño placentario que está relacionado con la producción de factores antiangiogénicos.[51]

Como se mencionó, la ATII es particularmente importante en la regulación de la sFtl-1, incrementando su secreción a nivel placentario. Los niveles elevados de AT1-AA han mostrado relación con la predicción de preeclampsia temprana 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.[45]

1.3 Marcadores Ultrasonográficos

1.3.1 Ultrasonido Doppler de la Arteria Uterina

Este marcador biofísico proporciona un método no invasivo útil para la evaluación de la circulación útero-placentaria. Se ha demostrado que se produce una disminución significativa de la resistencia en las arterias espirales con el avance de la gestación, lo que está en relación con los cambios fisiológicos durante el embarazo. La alta impedancia persistente del flujo en las arterias uterinas es evidencia de una mala placentación que se manifiesta en forma de ondas de velocidad de flujo placentario anormales en el útero.[6]

Debido al mal remodelamiento vascular placentario, la preeclampsia se asocia a mayor resistencia vascular placentaria y alteraciones de la onda de la arteria uterina en el segundo trimestre, que se puede evidenciar en el ultrasonido o velocimetría Doppler de esta arteria.[6]

Para determinar la resistencia al flujo sanguíneo arterial por medio del Doppler de la arteria uterina se utilizan 3 índices: la proporción sistólica/diastólica (S/D), el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP). El incremento en la resistencia al flujo sanguíneo se manifiesta con una disminución en la velocidad telediastólica lo que provoca un aumento en los tres índices Doppler. De estos, el índice de pulsatilidad presenta el error de medida más pequeño y los límites de referencia más estrechos. Con los aumentos extremos en la resistencia al flujo sanguíneo, la velocidad de flujo telediastólica anterógrada puede estar ausente o invertida, y se denomina ausencia de velocidad telediastólica (AVTD) o velocidad telediastólica invertida (VTDI). [52,53]

Metodológicamente, la medición del UTPI a nivel de orificio interno durante el primer trimestre es más reproducible que las obtenidas a nivel de cruce de vasos ilíacos externos. Además, la UTPI se puede lograr a nivel del orificio cervical interno en una mayor proporción de mujeres que a nivel de cruce de vasos ilíacos externos.[6,52,53]

Con el conocimiento sobre la fisiopatología de la preeclampsia, se ha determinado que el rendimiento del Doppler de las arterias uterinas es mejor para la preeclampsia de comienzo temprano, con una tasa de detección al segundo trimestre alrededor del 80% con falsos positivos del 5 al 10%. Respecto al uso de ultrasonido Doppler de la arteria uterina para la predicción temprana de preeclampsia, los resultados varían debido a diferencias en las poblaciones estudiadas, la edad gestacional en el momento de la medición, la definición de un resultado

anómalo, la gravedad y la cronología de la preeclampsia detectada. Presenta una sensibilidad y especificidad entre el 65% y el 85%.[52,54]

Los embarazos complicados o en mujeres con factores de riesgo con resultados anormales en los índices de resistencia en el flujo de las arterias uterinas, se relaciona con probabilidad de preeclampsia seis veces mayor. Con una sensibilidad de 20 a 60% y con un valor predictivo positivo entre 6 a 40%.[55]

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo en el Hospital Universitario Ginecoobstétrico Mariana Grajales, de Villa Clara (Cuba), con gestantes en riesgo de preeclamsia, a las cuales se les realizó el ultrasonido Doppler de arterias uterinas entre las semanas 20 y 26. El estudio fue útil en todos los grupos específicos para la predicción de la preeclampsia, pero mostraron un mayor beneficio con la aplicación de la flujometría de arterias uterinas en el segundo trimestre en pacientes con enfermedades autoinmunes o con historia previa de preeclampsia. Los índices de resistencia en el flujo de las arterias uterinas anormales, se relaciona con probabilidad de preeclampsia seis veces mayor, con una sensibilidad de 20 a 60% y con un valor predictivo positivo entre 6 a 40%.[55]

En México, se considera que la ecografía Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre del embarazo es un marcador indirecto para evaluar la circulación uteroplacentaria y se sabe que es un estudio importante en el cribado de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino que puede ser utilizado en la clínica. En el Instituto Nacional de Perinatología de México, se establecieron valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas durante el primer trimestre que se relacionan con el inicio de preeclampsia o RCIU.[56]

En una revisión sistemática en donde se incluyeron 74 estudios de preeclampsia (79,547 pacientes), se determinó el IP por arriba del percentil 95 para la edad gestacional, el cuál fue el parámetro Doppler con mayor especificidad en el primer trimestre (95% para preeclampsia y 96% para RCIU) pero con baja sensibilidad (25% para preeclampsia y 12% para RCIU). En este proceso determinaron que de los estudios ultrasonográficos estudiados, el índice de pulsatilidad y el notch en el primer trimestre son los mejores predictores de preeclampsia.[56]

Se ha evidenciado que el Doppler de arteria uterina tiene una mayor predicción cuando se realiza en el segundo trimestre, en comparación con el primer o tercer trimestre. Según el índice en el doppler, se clasifica el riesgo y severidad del paciente de acuerdo con las

características predictivas y variables. Este marcador ha demostrado tener un mejor rendimiento en la predicción de preeclampsia de inicio precoz que con la preeclampsia de inicio tardío.[57]

La sensibilidad del marcador de forma aislada para la predicción de preeclampsia con mujeres de riesgo bajo es del 40% y 70%. Sin embargo, dicho marcador solo ha detectado menos del 50% de los casos de preeclampsia. Recientemente se ha demostrado que el cribado en el primer trimestre, combinado con factores maternos, IP de arteria uterina, MAP y PlGF predicen el 90% de preeclampsia temprana, 75% de preeclampsia pretérmino y 41% de preeclampsia a término.[57]

Todos los metaanálisis que se han realizado sobre este tema han presentado diferentes conclusiones. Hay gran variabilidad dependiendo del país o región en el que se ha realizado el estudio. Por ejemplo, en los Estados Unidos el Doppler de arteria uterina no es aceptado; mientras que en países de Europa se realiza frecuentemente. El Doppler no se considera un tamizaje rutinario, por el contrario, se considera que es una herramienta útil para detectar tempranamente, la preeclampsia en las mujeres embarazadas. [55]

Actualmente no hay un método recomendable de cribado que determine el riesgo de desarrollar preeclampsia en las embarazadas. Por lo que, se ha propuesto el estudio Doppler ecográfico de las arterias uterinas maternas, con el fin de valorar de forma indirecta las resistencias al flujo uteroplacentario, y poder implementarlo como un marcador que ayude a detectar gestantes con riesgo mayor de desarrollar preeclampsia. Los resultados son más significativos si se realiza entre las semanas 11-14 y 18-22 del embarazo, obteniendo una sensibilidad del 40-50% y del 60-70% respectivamente, para la predicción de preeclampsia temprana o grave y en embarazadas de riesgo alto. No ha aumentado el uso del mismo, ya que tiene un valor predictivo positivo bajo del 20% aproximadamente y hacen falta ecografistas experimentados para su medición.[5]

CAPÍTULO 2. ESTRATEGIAS COMBINADAS DE MARCADORES COMO PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

SUMARIO

- Relación entre marcadores: nuevos algoritmos
- Técnica analítica disponible

El reconocimiento temprano de preeclampsia es a menudo un desafío, ya que los criterios de diagnóstico todavía se basan en signos y síntomas inespecíficos. En este capítulo se describe la evidencia actual sobre la utilidad clínica de las combinaciones de marcadores y su integración a los nuevos protocolos y algoritmo.

2.1 Relación entre marcadores: nuevos algoritmos

En el pasado los modelos estaban basados solamente en antecedentes obstétricos y en riesgos clínicos, pero estos no fueron suficientes para obtener buenos resultados para predecir la preeclampsia, ya que presentan una sensibilidad del 30-40%. De tal cuenta, se han propuesto nuevas estrategias con diferentes parámetros para aumentar la sensibilidad y especificidad para la predicción temprana de preeclampsia.[3]

Existe evidencia que sugiere que la combinación de marcadores bioquímicos y Doppler de las arterias uterinas es útil en la predicción de preeclampsia, aumentando la capacidad predictiva cuando se agregan las características maternas. Las combinaciones utilizadas reflejan la variedad y amplia fisiopatología de la preeclampsia que limitan los análisis comparativos. En embarazadas con alto riesgo en el primer trimestre, la PP-13 más IP de la AU aumenta la sensibilidad.[36]

Aunque se ha demostrado que los biomarcadores predicen y diagnostican la preeclampsia, evidencia reciente respalda el uso de combinaciones de biomarcadores, con o sin otras medidas clínicas, para determinar mejor el problema clínico y el resultado. Los nuevos marcadores angiogénicos que se combinan con otros marcadores de preeclampsia como el estudio Doppler de las arterias uterinas, evidencian que se puede realizar un cribado eficiente de la preeclampsia al inicio de la segunda mitad del embarazo.[15]

La ACOG no recomienda ningún procedimiento de detección para predecir la preeclampsia, solamente un historial médico apropiado para evaluar los factores de riesgo, ya que esto hace que el diagnóstico sea más temprano. Sin embargo, una amplia investigación en los últimos años sobre estos mediadores y vías de señalización como resultado de la necesidad de una detección temprana en el primer trimestre para reducir la mortalidad y morbilidad materna, ha identificado combinaciones de marcadores biofísicos y bioquímicos tempranos de la preeclampsia.[15]

Uno de los marcadores que mejores resultados predictivos ha demostrado en el primer trimestre es la PlGF. Existen diversos estudios que respaldan esta aseveración, por ejemplo, el estudio PELICANO establecido en el Reino Unido, utilizó la prueba de la clasificación PIGF de Alere el cual fue un estudio de cohorte observacional prospectivo, en siete unidades de maternidad en las Islas Británicas. Se reclutaron 625 mujeres que presentaban entre 20 y 26 semanas de gestación con sospecha de preeclampsia, excluidas las que ya habían sido diagnosticadas con la enfermedad.[58]

En la prueba Alere Triage® PIGF, se evaluó la precisión diagnóstica del nivel de PIGF de inicio, para la disfunción placentaria que requiere parto dentro de 14 y 40 días, es decir, que el PlGF solo predijo el parto dentro de los 14 días para las mujeres con preeclampsia confirmada antes de las 35 semanas de gestación. Por lo que, se concluyó que el PIGF es un fuerte predictor del tiempo transcurrido hasta el parto y es una herramienta independiente y complementaria para ayudar en el diagnóstico y la estratificación del riesgo de embarazos complicados por disfunción placentaria.[58]

En combinación con otros marcadores bioquímicos, como la PAPP-A, y ecográficos, como el estudio Doppler de las arterias uterinas, ha demostrado alcanzar una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90% para la detección de la preeclampsia temprana, según los resultados publicados, aunque falta que estos resultados sean validados.[5]

Como se mencionó anteriormente, si se combina la PAPP-A con el estudio Doppler la tasa de detección puede aumentar significativamente. La valoración de la PAPP-A evidenció una sensibilidad de 14.1% con una tasa de falsos positivos de un 5% para predecir la preeclampsia en el primer trimestre; al combinarlo con la ecografía Doppler del segundo trimestre de gestación la sensibilidad se incrementó a un 62,1%. Se realizó un modelo de predicción en el que incluyeron PAPP-A, ADAM12, PlGF, presión arterial media (MAP) y características maternas, con una tasa

de detección de 72% para los casos de preeclampsia precoz y 49% en los casos de preeclampsia tardía con una tasa de falsos positivos del 10%. En las gestantes con preeclampsia y RCIU la sensibilidad se incrementó a un 92% para la preeclampsia precoz y 57% para la tardía.[29]

En 2009 se publicó el primer modelo que combinó factores clínicos maternos, MAP, UTPI con PAPP-A en suero y PlGF sérico, realizado entre la semana 11 y 13 de gestación. Este modelo tiene una sensibilidad y especificidad del 93% y 95% respectivamente, con una tasa de falsos positivos del 5% para predecir la preeclampsia de forma temprana; teniendo gran aceptación debido a la elevada sensibilidad y especificidad.[3]

En 2013, se comparó la utilidad de otro modelo basado en los múltiplos de la mediana (MoM) de MAP, UTPI, PAPP-A y PlGF (excluyendo los factores clínicos maternos) medidos entre las semanas 11 y 13. Este modelo tiene una sensibilidad de predicción temprana de preeclampsia del 93.4% y una tasa de falsos positivos del 5%. Desde 2014, los modelos retrospectivos propuestos, sin la inclusión de sFlt-1, presentan el 96% de sensibilidad de preeclampsia temprana, incluyendo una tasa de falsos positivos del 10%.[3,31]

2.1.1 Relación sFlt-1/PlGF

El *National Institute for Health and Care Excellence* recomienda el uso de la relación Elecsys sFlt-1/PlGF junto con la evaluación clínica estándar para ayudar a descartar la preeclampsia en mujeres que se presentan con sospecha de esta enfermedad entre las 20 semanas y las 34 semanas más 6 días de gestación.[11]

Las directrices de la Sociedad Alemana de Obstetricia y Ginecología, la Sociedad Austriaca de Obstetricia y Ginecología y la Sociedad Suiza de Obstetricia y Ginecología sobre trastornos hipertensivos en el embarazo, recomiendan el uso de biomarcadores angiogénicos para ayudar al diagnóstico y la predicción a corto plazo de preeclampsia en mujeres embarazadas con sospecha de enfermedad. El uso del cociente sFlt-1/PlGF para descartar preeclampsia en mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia se recomienda en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2018 para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo.[11]

La relación entre sFlt-1 y PlGF, mediante el cociente de sus concentraciones séricas, combinado con marcadores ecográficos como UTPI, es un modelo de predicción de preeclampsia temprana que ha mejorado la sensibilidad y especificidad en el segundo trimestre, con valores de 100% y 93.3% respectivamente. El sFlt-1 no ha demostrado su eficacia en el primer trimestre, pero sí en la segunda mitad del embarazo entre las 20 y las 26 semanas de gestación. Su utilización combinada con el PlGF y Doppler de las arterias uterinas ha demostrado un alto rendimiento como prueba de cribado en la preeclampsia temprana, pero no para la preeclampsia tardía.[11]

En el año 2010 se dio un paso inicial hacia el uso rutinario de la relación sFlt-1/PlGF, al aprobar la primera prueba automatizada para la medición de la relación sFlt-1/PlGF para uso clínico en Europa, por lo que existe evidencia que respalda las posibles implementaciones clínicas de los biomarcadores relacionados con la angiogénesis en cuatro etapas distintas del desarrollo de la preeclampsia (tabla 2.1).[59]

Tabla No. 2.1
Posibles aplicaciones clínicas de los biomarcadores relacionados con la angiogénesis sFlt-1/PlGF en trastornos relacionados con la disfunción placentaria

Aplicación Propuesta	Implementación
Predicción de la preeclampsia y estratificación de la atención	→ Primer trimestre (11-14 semanas): para la selección de mujeres, se pueden beneficiar potencialmente del uso de medidas preventivas como aspirina en dosis bajas (solo PlGF); → Segundo y tercer trimestre: para la estratificación precisa de pacientes que deben recibir un seguimiento intensivo en un centro especializado.
Diagnóstico precoz de la preeclampsia	La relación sFlt-1/PlGF aumenta significativamente de 5 a 8 semanas antes de la aparición de las manifestaciones clínicas.

Fuente: Elaboración propia, con información adaptada de: Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, López Jiménez EA, Galindo A.[59]

Existe un estudio amplio, llamado PROGNOSIS realizado por Zeisler et al.[55] *(Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study)*, un estudio prospectivo, multicéntrico que se realizó en 14 países. Se diseñó para determinar el valor del uso de la razón sFlt-1PlGF para la predicción de la presencia o ausencia de preeclampsia a corto plazo en mujeres con embarazos (24 semanas 0 días a 36 semanas 6 días de gestación). En el estudio se incluyeron a embarazadas mayores de 18 años con sospecha de preeclampsia según criterios definidos en el estudio y se excluyeron a gestantes que tenían preeclampsia manifiesta o un diagnóstico confirmado del síndrome HELLP y las que habían recibido tratamiento con un medicamento en investigación dentro de los 90 días anteriores a la inscripción.[60]

Los niveles maternales del suero de sFlt-1 y de PlGF (medidos en picogramos por mililitro) se determinaron por medio de los análisis totalmente automatizados de Elecsys para sFlt-1 y PlGF en una plataforma del inmunoensayo de la electroquimioluminiscencia y utilizados para calcular el ratio sFlt-1/PlGF.[60]

El estudio incluyó cinco visitas consecutivas con evaluación clínica y toma de muestras de suero sanguíneo para la determinación de sFlt1/PlGF en un centro de medición independiente. Además, se documentaron los resultados maternos y neonatales durante el parto y el posparto. El estudio fue diseñado para derivar y validar un modelo de predicción basado en el corte. El estudio comenzó en diciembre de 2010 en nueve centros de Europa. En marzo de 2012, el estudio se amplió a 31 centros de Australia, Canadá, Nueva Zelanda y Sudamérica. El análisis intermedio se completó en marzo de 2013. [61,62]

Se determinaron grupos de mujeres de acuerdo con los valores límite del cociente sFlt-1/PlGF y su interpretación y manejo correspondiente, con el fin de descartar la preeclampsia en un plazo de una semana, cuatro semanas y la necesidad de parto y sus complicaciones a corto plazo (tabla 2.2). [63,64]

Tabla No. 2.2

Resumen de las recomendaciones para el uso de la relación sFlt-1 / PlGF en mujeres con signos y síntomas de preeclampsia basadas en la opinión de expertos en el uso de marcadores angiogénicos

sFlt-1/PlGF resultado	Interpretación	¿Qué debe hacerse?
Bajo: <38	Descartar preeclampsia: 1 semana: VPN ≈99% 4 semanas: VPN ≈95%	-Tranquilizar al paciente. -No se necesitan más determinaciones a menos que surjan nuevas sospechas
Intermedio: 38–85/ 38–110	4 semanas: VPP ≈40%	-Visita de seguimiento y realizar la prueba en 1 a 2 semanas -Educación materna sobre los signos y síntomas de la preeclampsia
Elevado: >85 />110	El diagnóstico de preeclampsia (o trastorno relacionado con la preeclampsia) es muy probable	-Visita de seguimiento y nueva prueba en 2 a 4 días -preeclampsia fase temprana: considerar la remisión a un centro de nivel superior -preeclampsia fase tardía: considerar la posibilidad de reducir el umbral para la inducción del trabajo de parto
Muy alto: > 655 /> 201	Las complicaciones a corto plazo y la necesidad de dar a luz son muy probables.	Vigilancia cercana, corticoides a la madre para la maduración fetal.

Fuente: Elaboración propia, con información adaptada de: Arigita M.[1]

2.1.1.1 Cociente de sFlt-1/PlGF menores de 38

Las pacientes con un cociente de sFlt-1/PlGF menores de 38 no tienen preeclampsia en el momento de la prueba y tienen gran posibilidad de no desarrollar la enfermedad durante al menos una semana; con este valor usualmente el personal médico tiene mayor tranquilidad al momento de tomar conductas terapéuticas. Este valor límite que se toma en cuenta no se relaciona con las semanas de gestación y el rendimiento predictivo no mejora mediante los valores límite adaptados a la edad gestacional. La mayoría de las pacientes (80%) estarán en este grupo, por lo que los médicos tienen la posibilidad de dividir a las pacientes conforme al riesgo que presentan para poder tomar las mejores decisiones terapéuticas. En este grupo de pacientes no se necesitan nuevas mediciones.[59]

2.1.1.2 Cociente de sFlt-1/PlGF de 38-85 (PE de inicio temprano) o 38-110 (PE de inicio tardío)

Las mujeres con un cociente de sFlt-1/PlGF de 38-85 (preeclampsia de inicio temprano) o 38-110 (preeclampsia de inicio tardío) no tienen preeclampsia en el momento de la medición. Estas mujeres tienen el riesgo de desarrollar la enfermedad en un plazo de cuatro semanas, por lo que se debe de realizar la monitorización correspondiente. No obstante, aún no se ha determinado el intervalo temporal óptimo de las pruebas de seguimiento. Sin embargo, en gestantes en fase de gestación temprana (< 34 semanas), el 100% de las pacientes en esta zona intermedia parió prematuramente incluso en ausencia de preeclampsia. Por lo que se les debe considerar de alto riesgo y requieren un seguimiento más estricto en función de la edad gestacional.[59]

2.1.1.3 Cociente de sFlt-1/PlGF mayores de 85 (preeclampsia de inicio temprano) o mayor de 110 (preeclampsia de inicio tardío)

Las mujeres con un cociente de sFlt-1/PlGF mayor de 85 (preeclampsia de inicio temprano) o mayor de 110 (preeclampsia de inicio tardío) tienen gran probabilidad de padecer preeclampsia u otra forma de trastorno placentario, por lo que, se debe tomar una conducta terapéutica según sea el caso. Un cociente de sFlt-1/PlGF exageradamente aumentado (mayor de 655 en la preeclampsia de inicio temprano; mayor de 201 en la preeclampsia de inicio tardío) se relaciona con la necesidad de finalizar la gestación en un plazo de 48 horas y se debe controlar a la paciente en el puerperio para evitar complicaciones. En la preeclampsia de inicio temprano, se recomienda el uso de corticoesteroides para la maduración pulmonar fetal. Esta prueba tiene una sensibilidad entre 60 a 96% de acuerdo con la edad gestacional.[59]

El *Preeclampsia Open Study (PreOS)* comenzó en julio de 2012. Este es el primer estudio prospectivo multicéntrico, que evalúa la utilidad clínica de la prueba sFlt-1/PlGF de Elecsys totalmente automatizada (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) en el diagnóstico de mujeres embarazadas con signos y síntomas de preeclampsia y su posterior manejo clínico. En la actualidad, se lleva a cabo en cinco hospitales (cuatro en Alemania y uno en Austria). El objetivo del estudio es demostrar el valor clínico de las pruebas de sFlt-1/PlGF en casos indeterminados donde se sospecha de preeclampsia y poder orientar para el tratamiento de las gestantes, respecto a la hospitalización, y el parto para mejorar los resultados maternos, fetales y neonatales.[65]

A partir de estos hallazgos, es importante resaltar que las pacientes con preeclampsia con una alta proporción sFlt-1/PIGF tenían un riesgo significativamente mayor de parto dentro de los 7 días siguientes, ya que se hipotetiza la identificación temprana y la derivación oportuna a una unidad de atención perinatal para poder reducir la morbilidad y la mortalidad perinatal en un 20%. El ratio sFlt-1/PIGF también resulta útil en el seguimiento de los casos con alto riesgo, evitando ingresos innecesarios. Este estudio evidenció una prolongación del embarazo cuando el facultativo se guía por los valores de esta prueba para la toma de sus decisiones.[66]

Existe otro estudio de gran importancia, el *STEPS*, el cual fue un estudio prospectivo, doble ciego, multicéntrico (10 sitios de estudio en España), realizado entre octubre de 2010 y marzo de 2013, que incluyó a mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia. Este estudio se realizó principalmente para determinar si la relación sFlt-1/PlGF a las 20, 24, 28 semanas de embarazo funciona para la predicción de preeclampsia. Se obtuvieron valores de 14.5, 18.4 y 51.9 respectivamente, en mujeres con preeclampsia de inicio temprano; y 6.7, 4.7 y 6.0 en gestantes con preeclampsia de inicio tardío. Las participantes se sometieron a un análisis de sangre para determinar la relación sFlt-1/PlGF, examen Doppler de las arterias uterinas y evaluación de la presión arterial. En *STEPS,* la relación sFlt-1/PlGF fue significativamente diferente entre las mujeres que no desarrollaron preeclampsia.[67]

La combinación de la relación sFlt-1/PlGF junto con otras manifestaciones clínicas produjo un modelo predictivo de preeclampsia con una especificidad y sensibilidad considerablemente mayores en comparación con el uso de UTPI o sFlt-1/PlGF por separado. Con esto se concluye que la preeclampsia de inicio temprano podría predecirse a partir de las 20 semanas en adelante, con una sensibilidad del 60% para un falso positivo del 10%.[67]

EN el Reino Unido, se ha reconocido la capacidad que tiene la relación sFlt-1/PlGF para descartar la preeclampsia entre las 20 y 34 semanas de gestación. En su guía publicada recientemente, NICE declara que la prueba puede ser utilizada por el *National Health Service* para que los médicos detecten a tiempo la preeclampsia.[68]

En 2013, la Sociedad de Ginecología Alemana afirmó que los factores angiogénicos especialmente el cociente sFlt-1/PlGF, junto con las pruebas clínicas estándar en mujeres que presentan signos y síntomas de la enfermedad pueden utilizarse para descartar la enfermedad. Recientemente, el Consejo Asesor italiano reconoció que la determinación de la relación sFlt-1/PlGF es útil para descartar la enfermedad, así como para evaluar la necesidad de

hospitalización en pacientes que presentan signos y síntomas de la enfermedad en centros de atención terciaria.[68]

Un estudio de serie de casos realizado en Islandia entre enero de 2011 y octubre de 2018, a 289 mujeres que se sometieron a mediciones repetidas de PlGF con un intervalo mínimo de prueba de 7 días, en el cual se concluyó que dicha medición repetida de PlGF demuestra un alto valor predictivo negativo para determinar la preeclampsia que requiere parto en 14 días. Es decir, que la repetición de la prueba puede ser útil únicamente para estratificar el riesgo de las mujeres con síntomas continuos de la enfermedad.[69]

Este es el estudio más grande de muestreo repetido de PlGF en mujeres que se presentan con sospecha de preeclampsia en curso, y el único estudio que presenta datos de precisión diagnóstica de muestras repetidas de PlGF para presunta preeclampsia que requieren parto dentro de los 14 días.[69]

Recientemente se desarrolló un modelo de predicción para la preeclampsia de inicio temprano, que incluía el cociente sFlt-1/PlGF, la PAM y preeclampsia previa; este modelo fue superior a los que usaban la relación sFlt-1/PlGF sola o con UTPI media. De acuerdo con estos hallazgos, se evidenció que la relación sFlt-1/PlGF es superior al Doppler para predecir la preeclampsia en mujeres con embarazos únicos y preeclampsia sospechada o confirmada.[6]

La relación sFlt-1/PlGF es una prueba de diagnóstico *in vitro* con certificación CE fabricada por diferentes compañías farmacéuticas. Por lo tanto, está disponible en todos los países que aceptan la marca CE en Europa, América Latina, Oriente Medio, África y Asia. No está disponible en los Estados Unidos ya que la FDA no lo ha aprobado. También en Japón la aprobación está pendiente. A nivel de los órganos de orientación sanitaria, existen diferencias sustanciales entre los países europeos.[6]

2.1.2 Características maternas, marcadores biofísicos y bioquímicos

El algoritmo de la FMF combina información sobre factores de riesgo, como la perfusión placentaria, más la PAM, las características clínicas (factores maternos/historial médico) y los niveles de biomarcadores (PlGF), para estimar riesgo de preeclampsia. Considerable evidencia apoya este enfoque combinado, por lo que, se realizó un estudio multicéntrico prospectivo, en

embarazos únicos entre las 11 y 13 semanas de gestación, de 8775 mujeres, en 12 hospitales de maternidad en cinco países diferentes.[8,70]

Los enfoques que se incluyeron en los estudios son: el FMF, NICE Y ACOG, para la predicción de preeclampsia antes de las 32 semanas, antes de las 37 semanas y después de las 37 semanas de gestación. EL FMF presentó un rendimiento superior con una tasa de detección (DR) del 100%, 75%, y 43% respectivamente para las semanas previamente mencionadas; mientras que, los métodos recomendados por el NICE tuvieron resultados del 41%, 39% y 34%. Finalmente, los resultados de la ACOG evidenciaron una DR del 94%, 90% y 89% para las mismas semanas gestacionales.[6]

El análisis conjunto de los datos demostró que el cribado combinado detectó el 90% de la preeclampsia temprana (<32 semanas), el 75% de la preeclampsia prematura (<37 semanas) y el 41% de la preeclampsia a término (≥37 semanas), con un FPR del 10%. Por lo tanto, el valor predictivo del abordaje combinado es generalmente mayor para la preeclampsia de inicio temprano que para la preeclampsia de inicio tardío.[11]

Hay distintas guías que recomiendan utilizar los factores de riesgo materno en forma aislada como predictores de riesgo de presentar una preeclampsia. Utilizando dichas guías, se puede llegar a predecir hasta un 40% de las preeclampsias tempranas. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, existen nuevos métodos de cribado en la semana 11-13 de gestación utilizando factores maternos, mediciones biofísicas como el UTPI y MAP, y marcadores bioquímicos como PlGF, para mejorar sensiblemente el cribado con una DR que alcanza el 90% para preeclampsia temprana (<34 semanas), 80% para preeclampsia tardía (<37 semanas) y 43% para preeclampsia a término (≥ de 37 semanas) con tasa de falsos positivos de 10% al igual que las guías de NICE y ACOG. Las guías de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología ISUOG sugieren este *screening* desde 2018.[6]

La mejor prueba combinada es aquella que incluye factores de riesgo maternos, mediciones de MAP, PLGF en suero y UTPI. Cuando es imposible determinar el PLGF o UTPI, la mejor prueba de cribado debe ser una combinación de factores de riesgo maternos con MAP, y no solo factores de riesgo maternos. Si se mide PAPP-A en suero materno para la detección sistemática de aneuploidías fetales en el primer trimestre, el resultado puede incluirse para la evaluación del riesgo de preeclampsia.[6]

Cuando los recursos son limitados se puede utilizar un cribado de rutina para la predicción de preeclampsia utilizando solamente factores maternos y PAM en todos los embarazos, reservando las mediciones de PLGF y UTPI para un subgrupo de la población seleccionado con base en el riesgo, derivado del cribado por factores maternos y PAM.[6]

2.2 Técnica analítica disponible

Actualmente la determinación de ninguno de los marcadores tiene de forma aislada un valor predictivo suficiente para diagnosticar preeclampsia. Sin embargo, existen técnicas que evalúan la rentabilidad de agregar una prueba de relación PlGF o sFlt-1/PlGF a la evaluación clínica de pacientes remitidas a atención secundaria con sospecha de preeclampsia.[71]

Según los estudios de las distintas técnicas disponibles comercialmente, las tres pruebas que se basan en PlGF, tienen un rendimiento equivalente para la predicción de la preeclampsia prematura. Los tres fabricantes que miden las proporciones de sFLt-1/PlGF son ensayos Elecsys (Roche Diagnostics), ensayos AutoDELPHIA (*Perkin Elme*r) y ensayos Kryptor Compactor Plus (ThermoFisher Scientific). Estas han evidenciado que son significativamente diferentes por lo que los criterios basados en la relación sFlt-1/PlGF para descartar preeclampsia son específicos del fabricante, no intercambiables y requieren una validación clínica separada.[71]

Las guías NICE han recomendado el PlGF, determinado con el método de Triage de Alere®, y el cociente sFlt-1/PlGF, medido con el método del de Roche Diagnostics® en conjunto con criterios clínicos para descartar preeclampsia en embarazadas entre las semanas 20 y 34 de gestación. Sin embargo, el método Triage de Alere® para PlGF no está disponible en este momento debido a que dejaron de producirla. Los métodos DELFIA de *Perkin Elmer*® para PlGF1-2-3 y el TRACE de *ThermoFisher Scientific*® para sFlt-1 y PlGF no se recomiendan en el Sistema de Salud del Reino Unido por carecer de validación clínica.[3]

2.2.1 Prueba de Triage PlGF

La prueba Triage PlGF (*Alere International*) es un dispositivo de inmunoensayo de fluorescencia de un solo uso con la marca CE, que se utiliza con el analizador de punto de atención *TriageMeterPro* para la determinación cuantitativa PlGF en muestras de plasma sanguíneo. Esta prueba está diseñada para ayudar a diagnosticar la sospecha de preeclampsia y el nivel de riesgo de parto que surge de la preeclampsia dentro de los 14 días posteriores a la

prueba. Se recomienda su uso en mujeres embarazadas entre las 20 semanas y las 34 semanas más 6 días de gestación.[68]

Esta prueba ahora la produce Quidel. No se han lanzado nuevas versiones de la prueba y las indicaciones de uso con la marca CE no han cambiado.[71] La prueba tiene un límite de detección de 9 picogramos/ml y un rango medible de 12 a 3000 picogramos/ml. El tiempo para el resultado de la prueba es de unos 15 minutos. Los valores de corte de prueba recomendados por la empresa se muestran en la tabla 2.3.[68]

Estudios principalmente en Reino Unido e Irlanda, han realizado análisis de PlGF plasmático utilizando la prueba Triage PlGF (Alere, San Diego, CA), en cada centro de estudio de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Esto para predecir la necesidad del parto por preeclampsia dentro de los 14 días posteriores a la prueba en mujeres con una alta sospecha de preeclampsia, es decir con factores de riesgo antes de las 35 semanas de gestación. Se clasificó al PlGF según su valor en muy bajo, bajo y alto. Un PlGF menor al quinto percentil se clasificó bajo. Una concentración de PlGF superior a 100 pg/ml o lo que es igual al quinto percentil se clasificó como PlGF normal. Una concentración de PlGF de 12 pg/ml se clasificó como PlGF muy bajo.[68]

Se concluyó que las pruebas de PlGF presentan un complemento realista e innovador para el tratamiento de las mujeres con sospecha de preeclampsia, especialmente aquellas que presentan un pretérmino. Una concentración baja de PlGF tiene una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo para determinar a las mujeres que se presentan con sospecha de enfermedad en menos de 35 semanas de gestación y que probablemente necesiten un parto por preeclampsia dentro de los 14 días.[72]

El tiempo hasta el parto es marcadamente diferente para las mujeres con valores de PlGF muy bajos, bajos y normales, lo que facilita estrategias de manejo estratificadas con una vigilancia adecuada. PlGF fue más predictivo para la necesidad de parto que otros signos y pruebas de uso común, ya sea individualmente o en combinación, en la práctica clínica actual.[72]

Tabla No. 2.3
Valores de corte recomendados para la prueba Triage PlGF

Resultado	Clasificación	Interpretación
PlGF <12pg/ml	Prueba positiva - altamente anormal	Muy mal (GRAVE), sugestivo de pacientes con disfunción placentaria grave y con mayor riesgo de parto prematuro
PlGF ≥ 12pg/ml y <100ph/ml	Prueba positiva – anormal	Anormal, sugestivo de pacientes con disfunción placentaria y con mayor riesgo de parto prematuro
PlGF ≥100 pg / ml	Prueba negativa-normal	Normal y sugerente de pacientes sin disfunción placentaria y es poco probable que progrese hasta el parto en 14 días. del examen

Fuente: Elaboración propia, con información adaptada de: NICE[71]

2.2.2 Relación sFlt-1/PlGF del inmunoensayo Elecsys

Hasta el día de hoy existe tecnología analítica disponible mediante ELISA y enzimoimunoensayo quimioluminniscente (ECLIA) este es llamado tipo ″sándwich″, debido a que combina los resultados de 2 inmunoensayos de electroquimioluminiscencia con marca CE, es decir, la relación sFlt-1/PlGF. Elecsys® sFlt-1 y Elecsys® PlGF (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) totalmente automatizado desarrollados por distintas casas comerciales: Roche Diagnostics para sFlt-1 y PIGF, y Beckman Coulter para la inhibina A.[3]

El inmunoensayo Elecsys cociente sFlt-1/PlGF (Roche Diagnostics) mide las cantidades de PlGF en relación con sFlt-1, también conocida como VEGFR1 en muestras de suero de mujeres con sospecha de preeclampsia. Dicho laboratorio calcula e informa de la relación sFlt-1/PlGF y de los valores individuales del ensayo. El ratio sFlt-1/PlGF del inmunoensayo Elecsys, puede utilizarse para ayudar a predecir la preeclampsia, la eclampsia y el síndrome HELLP a corto plazo, y se puede utilizar en mujeres embarazadas desde las 20 semanas de gestación hasta el momento del parto. La medición de la relación Elecsys sFlt-1/PlGF es una herramienta confiable para identificar a los pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar preeclampsia, que requieren un seguimiento más cercano y enviar con confianza a los pacientes que no tienen probabilidades de desarrollar la enfermedad.[71]

La medición de Elecsys ® sFlt-1 tiene un tiempo de ensayo de 18 minutos, el material de muestra es suero. Se necesita un volumen de muestra de 20 µl, tiene un rango de medición de 10 – 85,000 pg/mL; mientras que la medición de Elecsys ® PlGF utiliza un tiempo de ensayo de 18 minutos, el material de muestra es suero. Se necesita un volumen de muestra de 50 µl y tiene un rango de medición de 3-10,000 pg/mL (tiene un límite de detección de 3 picogramos/ml y un límite de cuantificación de 10 picogramos/ml).[71]

Los inmunoensayos Elecsys sFlt-1 y PlGF para preeclampsia son las primeras pruebas de diagnóstico automatizadas disponibles y aprobadas para una evaluación rápida y sencilla en un contexto clínico. Actualmente están aprobados por la CE como productos sanitarios para diagnóstico *in vitro,* utilizados como ayuda en el diagnóstico de preeclampsia junto con otros hallazgos clínicos.[73]

Se tiene evidencia que hay mayor especificidad utilizando el cociente sFlt-1/PlGF mediante inmunoensayo Elecsys para la etapa temprana y tardía, especialmente para la etapa gestacional tardía (≥34 semanas de gestación), registrando una especificidad de 95.4% en el punto de corte 110 frente al 64.5% utilizando el ensayo PlGF. La sensibilidad fue comparable entre el ensayo Triage de PlGF y el inmunoensayo Elecsys de la relación sFlt-1/PlGF, tanto para la etapa temprana como para la etapa tardía de la gestación.[74]

Otro de los ensayos, es la medición de Kryptor, que se realizó en MVZ Labor Krone, Bad Salzufen, Alemania. Mientras que las mediciones Elecsys® se realizaron en Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Alemania y en la Clínica Universitaria de Leipzig, Leipzig, Alemania. Los dos utilizan el principio de prueba sándwich y están diseñados para usarse en conjunto para medir las concentraciones de sFlt-1 y PlGF en suero, para facilitar el cálculo de la relación sFlt-1/PlGF.[75]

Los ensayos de Kryptor sFlt-1 y PlGF tienen un límite de cuantificación de 34 pg/mL y 6.9 pg/mL y un límite de detección de 22 pg/mL y 3.6 pg/mL respectivamente. El rango de medición para sFlt-1 es de 22-90,000 pg/mL y para el PlGF de 3.6-7000 pg/mL. El ensayo de Kryptor, sFlt-1 tiene un tiempo de respuesta de 9 minutos y el ensayo de Kryptor PlGF tiene un tiempo de respuesta de 29 minutos.[75]

Se observó una alta correlación entre Elecsys® y ensayos de Kryptor para mediciones de sFlt-1 y PlGF de acuerdo con los análisis de Passing-Bablok. Las mediciones de PlGF fueron más bajas con Kryptor PlGF plus en comparación con Elecsys® PlGF, con una diferencia aproximada del 20% observada entre mediciones. En general, las proporciones de Kryptor sFlt-1/PlGF fueron aproximadamente un 90% más altas que las proporciones de Elecsys sFlt-1/PlGF.[75]

En todos los puntos de corte de sFlt-1/PlGF para todas las edades gestacionales, menos mujeres tuvieron diagnósticos de preeclampsia con falsos positivos con Elecsys® en comparación con Kryptor. Usando un corte sFlt-1/PlGF igual o mayor a 85, 0% y 3.8% de las mujeres fueron descartadas erróneamente por preeclampsia de inicio temprano con Elecsys® y Kryptor, respectivamente. Mientras que el 5.2% y el 16.3% de las mujeres fueron descartadas erróneamente por preeclampsia de inicio tardío, según Elecsys® y Kryptor, respectivamente.[75]

Usando un corte sFlt-1/PlGF menor o igual a 33, 7.1% y 4.8% de las mujeres fueron descartadas falsamente por preeclampsia de inicio temprano para Elecsys® y Kryptor, respectivamente. La tasa de resultados descartados de falsos negativos con los dos ensayos fue la misma para la preeclampsia de inicio tardío en un punto de corte menor o igual a 33 (6,6% frente a 6,6%).[75]

Se concluye, que se encontraron diferencias significativas entre ensayos en cuanto a sensibilidad y especificidad del Elecsys® y los ensayos de Kryptor. Para el corte sFlt-1/PlGF igual o mayor a 85, en todas las edades gestacionales, la especificidad fue mayor para Elecsys® con 96.8% mientras que Kryptor 88.5%; y la sensibilidad fue menor para Elecsys® con 72.9% frente a Kryptor 87.3%.[75]

2.2.3 Prueba DELFIA Xpress PlGF 1-2-3

La prueba DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 (Perkin Elmer) es un ensayo fluoroinmunométrico de fase sólida que combina los resultados de 2 inmunoensayos de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de PlGF en muestras de suero. La prueba está destinada a ayudar a diagnosticar la preeclampsia durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y es utilizada en conjunto con la evaluación clínica.[71]

El ensayo tiene un límite de detección de 1.9 picogramos/ml y un límite de cuantificación de 3.3 picogramos/ml, tiene un tiempo de respuesta de unos 30 minutos y los valores de corte para las mediciones de PlGF obtenidos durante el segundo trimestre dependen en gran medida del día de gestación. En el tercer trimestre, además de los valores de corte calculados en laboratorio basados en el día de gestación, la compañía farmacéutica sugiere un valor de corte fijo de 184 picogramos/ml. Los niveles de PlGF inferiores a 184 picogramos/ml indican una mayor probabilidad de desarrollo de preeclampsia.[71]

Actualmente se está desarrollando una prueba DELFIA Xpress sFlt-1. Se utilizará en combinación con DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 y permitirá el uso de una relación sFlt-1/PlGF, como ayuda en la predicción a corto plazo de la sospecha de preeclampsia durante el segundo y tercer trimestre.[71]

CAPITULO 3. ANÁLISIS

Hasta hace poco, no existían pruebas fiables para detectar la preeclampsia antes de que se desarrollaran los síntomas clínicos, por lo que, el diagnóstico sólo dependía de la evaluación repetida en las mujeres con factores de riesgo conocidos. Esto llevó a que algunas mujeres con factores de alto riesgo fueran hospitalizadas y monitoreadas intensivamente, sin desarrollar preeclampsia (falsos positivos); mientras que algunas mujeres con factores de riesgo bajo o moderado que se consideraron de bajo riesgo, desarrollaron la enfermedad (falsos negativos).

El avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia ha permitido desarrollar pruebas de cribado para identificar embarazos con alto riesgo de la enfermedad. Por lo que, diversos marcadores bioquímicos basados en el mecanismo fisiopatológico han sido estudiados para la predicción temprana de preeclampsia; algunos de estos marcadores continúan en estudio para valorar su sensibilidad y su uso en mujeres embarazadas con factores de riesgo como pruebas diagnósticas obligatorias en todos los países. Diversas entidades han realizado estudios acerca del tema, sin embargo, existen discrepancias al respecto.[28]

Estas discrepancias varían dependiendo de la perspectiva del tema. La fisiopatología compleja de la preeclampsia es una de las principales razones por las que se han estudiado diversos marcadores, mostrando diferentes resultados. Solo algunos marcadores han generado buenos resultados, por lo que, las dudas sobre su uso persisten. La ACOG en Estados Unidos, considera que no hay prueba bioquímica que proporcione una sensibilidad y especificidad elevada a todas las mujeres embarazadas con factores de riesgo. Mientras que entidades europeas consideran que estas pruebas tienen suficiente especificidad y sensibilidad, por lo que, pueden utilizarse en todas las mujeres embarazadas sin importar su edad ni su origen.[3]

Otro punto importante dentro del análisis es el factor costo-beneficio. Según diversas entidades europeas, realizar estas pruebas en mujeres embarazadas con factores de riesgo de preeclampsia, son costo efectivas, ya que disminuyen las tasas de hospitalización y los gastos elevados en la práctica clínica, por lo que la predicción de la enfermedad conlleva beneficios. Mientras que la ACOG no ha realizado suficientes estudios que evidencien el costo-beneficio de las pruebas, por lo que, consideran que no son necesarias como cribado.[3]

Otra limitación para el cribado universal es la carencia de plataformas automatizadas, rangos específicos y distribución de los valores en las gestantes con factores de riesgo. Diversas asociaciones europeas sí cuentan con recursos, plataformas y rangos establecidos; mientras que la ACOG continúa sin establecer valores de corte.[16]

Es importante mencionar que se han reportado distintos estudios haciendo referencia a niveles de marcadores séricos maternos donde se busca encontrar el mejor predictor, siendo los factores angiogénicos unos de los más estudiados. No obstante, no se cuenta con un consenso en la actualidad y todavía no existen métodos eficientes para prevenir la preeclampsia al momento de determinar un riesgo alto.

Actualmente se evidencia que la fisiopatología de la preeclampsia está estrechamente relacionada con el desequilibrio entre las proteínas angiogénicas y antiangiogénicas que se presentan desde el inicio del embarazo. Por lo que, se han creado marcadores que son cuantificables por métodos de inmunoensayo con fines de tamizaje. Los marcadores bioquímicos más utilizados, son dos angiogénicos (PlGF y el VEGF), cuyos niveles disminuyen en sangre periférica; y dos antiangiogénicos (sFLT-1 y sEng), cuyos niveles circulantes suelen estar aumentados.[23]

Los marcadores bioquímicos al evaluarse cada uno de forma aislada han tenido poca aceptación debido a que no presentan elevada especificidad y sensibilidad. El PlGF solo mostró una sensibilidad del 96% y una especificidad del 56%, con valor predictivo positivo del 44% y un valor predictivo negativo del 98%. Por lo tanto, EL PlGF es una alternativa razonable a la relación sFlt-1/PlGF, para descartar preeclampsia a las 34 semanas o antes.[66]

Para aumentar la sensibilidad y especificidad para la predicción temprana de preeclampsia, se realizó una ratio entre un factor angiogénico y un antiangiogénico, relación sFlt-1/PlGF. Actualmente es la prueba combinada de marcadores bioquímicos más estudiada debido a los buenos resultados en la predicción temprana de preeclampsia. Se ha evidenciado que esta relación es útil para establecer el riesgo real de desarrollar preeclampsia entre los pacientes que presentan sospecha clínica de la enfermedad.[66]

A través del tiempo, muchas organizaciones europeas, incluido NICE, la Sociedad Alemana de Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Austriaca de Obstetricia y Ginecología y la Sociedad Suiza de Obstetricia y Ginecología, han tomado diversas posturas con respecto a la predicción temprana de preeclampsia. Han recomendado el uso de biomarcadores, principalmente los angiogénicos, para descartar preeclampsia en mujeres que se presentan con sospecha de esta enfermedad.[6]

Las directrices de la Sociedad Checa de Ginecología y Obstetricia, afirman que el uso de biomarcadores angiogénicos como el PlGF para el cribado del primer trimestre y la relación sFlt-1/PlGF se recomiendan para el diagnóstico en aquellas mujeres con sospecha de preeclampsia. Según lo descrito, países como Reino Unido, China y parte de Europa han implementado como parte del cribado o tamizaje dichas pruebas a mujeres con alto riesgo. [11,76]

Las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en el embarazo sugieren el uso de la relación sFlt-1/PlGF para descartar la preeclampsia en mujeres con sospecha de enfermedad. [77]

En contraparte, en Estados Unidos, la ACOG recomienda como único método para evaluar la predicción de esta patología, una historia clínica detallada, que evalúe los riesgos asociados. Además, mencionan que no es recomendable utilizar pruebas de laboratorio, ni estudios de imagen como el ultrasonido Doppler de la arteria uterina u oftálmica, como estrategias para predecir el desarrollo de preeclampsia. La monitorización durante todo el control prenatal permite valorar la presencia de factores de riesgo en cada paciente asociados con predisposición de este trastorno hipertensivo.[78]

Se ha evidenciado que los biomarcadores se utilizan de mejor manera con la estrategia combinada. Estudios expuestos en la investigación donde se evaluaron modelos simples, refiriéndose a las características maternas, modelos especializados y que incluían varias pruebas combinadas para la predicción de preeclampsia; evidenciaron 18% más de desempeño por medio de la combinación de varias pruebas. Además, estudios hechos en cuidados intensivos y medicina crítica determinaron que los marcadores angiogénicos no presentaron una correlación estadísticamente significativa con respecto a las variables clínicas.[79]

El modelo de combinación de marcadores más utilizado a las 11-13 semanas de gestación es el propuesto por la FMF utilizando factores de riesgo maternos con MAP e UTPI, ya que es superior a los métodos recomendados por NICE y ACOG. Cuando no están al alcance los marcadores bioquímicos o el UTPI, la prueba ideal de detección inicial debe ser la combinación de factores de riesgo maternos con MAP, y no solo factores de riesgo maternos. PAPP-A es útil si las mediciones de PLGF y UTPI no están disponibles. Estas variaciones de la prueba combinada conducirán a una reducción en la evaluación del rendimiento.[16]

Como se ha comentado a lo largo de este análisis, los modelos de predicción de preeclampsia aún continúan sin ser recomendados en la práctica clínica como cribado universal, debido a que la mayoría de los modelos nunca han sido validados externamente y se desconoce su desempeño en otras poblaciones. Incluso cuando se han validado los resultados, estos están limitados por el número relativamente pequeño de eventos en la cohorte de validación, por lo que, no se tienen conclusiones sólidas. Por parte de los investigadores y médicos existe preocupación debido a la gran cantidad de modelos de predicción que se han publicado con diversas combinaciones de variables predictoras, a menudo en poblaciones superpuestas sin validación externa. También se han desarrollado modelos considerándolos como prueba de detección para la preeclampsia, similar al enfoque utilizado en la detección del síndrome de Down con biomarcadores.[80]

Debido a las investigaciones realizadas en los últimos años se evidencia que algunas pruebas si permiten predecir de forma efectiva la preeclampsia, aunque el uso de estas como cribado para la predicción temprana debe seguir investigándose. A pesar de la controversia sobre la validez de dichos métodos en diferentes asociaciones y países, estos métodos pueden tener un papel importante en la prevención de la enfermedad en mujeres con factores de riesgo alto. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que su uso no dependerá únicamente de la efectividad de las pruebas; debe considerarse la analítica disponible en cada país, el factor costo-económico y la rápida implementación de estos modelos en los sistemas de salud.[80]

CONCLUSIONES

1. Los marcadores más utilizados para la predicción temprana de preeclampsia son el factor de crecimiento placentario (PlGF), receptor soluble tipo tirosina cinasa 1 (sFlt-1), Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y el ultrasonido Doppler de la Arteria Uterina. Estos han sido estudiados exhaustivamente, pero continúan sin ser recomendados por la ACOG para la práctica clínica de forma aislada. Estos marcadores no se utilizan como cribado universal de detección temprana de preeclampsia, ya que no se tiene un consenso sobre su empleo.

2. El PlGF es el marcador bioquímico más utilizado como predictor temprano de preeclampsia debido a su elevada sensibilidad y especificidad con tasas de detección del 55% y 33% respectivamente. La creación de una combinación de dos marcadores, uno angiogénico y otro antiangiogénico es el cociente sFlt-1/PlGF que ha mostrado un mayor valor predictivo. Este se ha incorporado a la práctica clínica en algunos países de Europa por distintos fabricantes aprobados por la Comisión Europea.

3. El modelo de combinación de marcadores más utilizado a las 11-13 semanas de gestación, es el propuesto por la FMF, que utiliza factores de riesgo maternos con MAP, PlGF e UTPI. Este modelo detecta el riesgo de preeclampsia al 100% a las 32 semanas de embarazo y el 75% de preeclampsia antes de las 37 semanas, por lo que, sus valores son superiores a los resultados generados por los métodos recomendados por la ACOG y NICE.

4. La gestión de la información dentro de la presente investigación fue amplia debido al creciente interés por el uso de marcadores para la predicción de la preeclampsia. Los motores de búsqueda, descriptores y operadores lógicos utilizados dentro de este proceso resultaron efectivos para la obtención de información relevante sobre el tema.

RECOMENDACIONES

- Los médicos especialistas deben continuar la investigación de los marcadores para determinar su utilidad en el pronóstico y diagnóstico de la preeclampsia. Es necesario confeccionar una prueba de cribado fiable. Además, se deben establecer medidas preventivas en gestantes con alto riesgo, así como un seguimiento exhaustivo del embarazo en estas pacientes para disminuir las complicaciones y la morbimortalidad materno-perinatal asociada a esta enfermedad.

- El Ministerio de Salud pública y asistencia social debe incorporar estrategias de cribado y el uso de los marcadores angiogénicos en pacientes con factores de alto riesgo. De igual manera, se debe considerar el estudio Doppler de las arterias uterinas, en el comienzo y en la segunda mitad del embarazo. Utilizar una combinación de estos marcadores aumentarían los resultados de predicción y la reducción de costos hospitalarios.

- Los científicos deben seguir trabajando para definir la regulación del desarrollo vascular de la placenta y la expresión de estos factores en embarazos normales y en la preeclampsia, para la predicción de su gravedad. Con este descubrimiento, se deben buscar tratamientos dirigidos hacia estos factores. Por el momento, estos tratamientos se encuentran en fase experimental con animales, y se han obtenido resultados preliminares exitosos con el empleo de factores proangiogénicos recombinantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arigita M. Diagnóstico, predicción y cribado de la preeclampsia. ¿Es el momento de cambiar la definición clásica de la preeclampsia? Hipertens Riesgo Vasc [en línea]. 2019 Abr-Jun [citado 04 Mar 2021]; 36(2):59–62. Doi: https://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.02.001

2. Lozoya Angulo ME. Biomarcadores predictores de preeclampsia y efectividad del tratamiento con aspirina en gestantes de alto riesgo [tesis Doctoral en línea]. España: Universidad de Murcia, Departamento de Ginecología y Obstetricia; 2019. [citado 05 Mar 2021]. Disponible en: http://hdl.handle.net/10201/73641

3. Alcaine Villaroya MJ, Barrenechea Iparraguirre EM, Casals E, González Rodríguez C, Martín Navas I, Macher Manzano H, et al. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. Rev lab clín [en línea]. 2019 Jul-Sept [citado 05 Mar 2021]; 12(3): e9–e24. doi: https://doi.org/10.1016/j.labcli.2018.06.001

4. Hernández Restrepo F, Perilla Hernández N, Martínez Sánchez LM, Ruiz Mejía C. Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia. Clin Invest Ginecol Obstet [en línea]. 2017 Abr-Jun [citado 05 Mar 2021]; 44(2):66–72. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2016.04.001

5. Herrera García I, López Jiménez AE, Gómez Arriaga PI, Escribano Abad D, Galindo Izquierdo A. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlT-1/PlGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. Diagn Prenat [en línea]. 2011 Abr-Jun [citado 08 Mar 2021]; 22(2):32–40. doi: https://doi.org/10.1016/j.diapre.2010.01.001

6. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet [en línea]. 2019 May [citado 6 Mar 2021]; 145(1):1–33. doi: https://doi.org/10.1002/ijgo.12802

7. Guevara-Ríos E, Gonzales-Medina C. Factores de riesgo de preeclampsia, una actualización desde la medicina basada en evidencias. Rev Peru Investig Matern Perinat [en línea]. 2019 Jul [citado 08 Abr 2021]; 8(1):30-5. doi: https://doi.org/10.33421/inmp.2019140

8. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. "Consenso de Obstetricia FASGO 2017: Estados hipertensos y embarazo [en línea]. [s.l.]: FASGO; 2017 [citado 18 Mar 2021]. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf

9. Caycho Cabrera JZ. Factores de riesgo para resultados adversos maternos y perinatales en mujeres con preeclampsia severa en el 2019. [tesis Especialista en Ginecología y Obstetricia en línea]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Medicina; 2020 [citado 25 Mar 2021]; Disponible en:https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/8408/Factores_CaychoCabrera_Jesus.pdf?sequence=1&isAllowed=y

10. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and treatment. SAGE Open Med [en línea]. 2019 Ene [citado 04 Abr 2021]; 7:1-15. doi: https://dx.doi.org/10.1177%2F2050312119843700

11. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome. Hypertension [en línea]. 2020 Abr [citado 04 Abr 2021]; 75(4): 918–26. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3206305

12. Encalada Rodríguez LM. Fisiopatología y tratamiento de la preeclampsia. [tesis Atención Prehospitalaria y en Emergencias en línea]. Quito, Ecuador: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias de la Discapacidad, Atención Prehospitalaria y Desastres; 2021. [citado 15 Mar 2021]. Disponible en: http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/23122/1/UCE-FCDAPD-ENCALADA%20LILIANA.pdf

13. Sibley CP. Treating the dysfunctional placenta. J Endocrinol [en línea]. 2017 Ago [citado 18 Abr 2021]. 234(2):81–97. Disponible: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483805/

14. Cabrera Ruilova JD, Pereira Ponton MP, Ollague Armijos RB, Ponce Ventura MM. Factores de riesgo de preeclampsia. RECIAMUC [en línea]. 2019 Abr [citado 18 Abr 2021]; 3(2):1012–32. Disponible en: http://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/384

15. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Evaluation of serum biomarkers and other diagnostic modalities for early diagnosis of preeclampsia. J Family Reprod Health [en línea]. 2019 Jun [citado 05 Mayo 2021]; 13(2):56-70. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969892/pdf/JFRH-13-56.pdf

16. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado S M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. Ultrasound Obstet Gynecol [en línea]. 2017 Jun [citado 05 May 2021]; 49(6):756–60. doi: https://doi.org/10.1002/uog.17455

17. Mateus J. Significancia del desbalance de los factores angiogénicos en preeclampsia. Rev peru ginecol obstet [en línea]. 2014 Oct [citado 05 May 2021]; 60(4):333-43 Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a09v60n4.pdf

18. Nápoles Méndez CD. Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia. MEDSAN [en línea]. 2015 Ago [citado 05 May 2021]; 19(8):1020-42 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000800012

19. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag [en línea]. 2011 Jul [citado 05 May 2021]; 7:467-74. doi: https://dx.doi.org/10.2147%2FVHRM.S20181

20. Lacunza Paredes RO, Avalos Gómez J. Anti-angiogenesis en la fisiopatología de la preeclampsia ¿la piedra angular? Rev Peru Investig Matern Perinat [en línea]. 2019 Dic [citado 05 May 2021]; 8(4): 48-53. Disponible en: https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/173/177

21. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. J Endocrinol [en línea]. 2017 Ene [citado 05 May 2021]; 232(1): 27-44. doi: https://doi.org/10.1530/joe-16-0340

22. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet [en línea]. 2019 May [citado 15 May 2021]; 41(5):318–32. doi: https://doi.org/10.1055 / s-0039-1687859.

23. Briones Vega CG, Meneses Calderón J, Moreno Santillán AA, González Díaz JI, Díaz de León Ponce MA, Briones Garduño JC. Preeclampsia: una nueva teoría para un viejo problema. Med Crit [en línea]. 2008 Abr-Jun [citado 15 May 2021]; 22(2): 99–04. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2008/ti082h.pdf

24. González-Navarro P, Martínez-Salazar G, García-Nájera O, Sandoval-Ayala O. Preeclampsia, eclampsia y HELLP. Rev Mex Anestesiol. [en línea]. 2015 Abr-Jun. [citado 28 May 2021]; 38(1):118-27. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151x.pdf

25. Jiménez Cotes E, Martínez Sánchez L, Vargas Grisales N, Agudelo Vélez C, Ortiz Trujillo I. Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica. Rev Chil Obstet Ginecol [en línea]. 2013 [citado 28 May 2021]; 78(2): 148-53. doi: http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000200014

26. Alvarez Fernández I. Nuevos marcadores en el diagnóstico y pronóstico de la preeclampsia precoz y tardía [tesis Doctorado en línea]. España: Universidad de Oviedo, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; 2015. [citado 28 May 2021]. Disponible en:

https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/36722/TD_IndiraAlvarez.pdf?sequence=1&isAllowed=y

27. Romero Cardiel M, Orós López D, Vigil de Gracia P. Estados hipertensivos del embarazo. En: González-Merlo J, Lailla Vicens JM, Fabre González E, Gónzález Bosquet E, editores. Obstetricia. 7 ed. España: Elsevier Editorial; 2018: vol. 1 p. 373-98.

28. Bartha Rasero JL, Sáez-Benito Godino A. Cribado bioquímico de preeclampsia. Ed Cont Lab Clín [en línea]. 2013-2014 [citado 10 Mar 2021]; 17:32-47 Disponible en: https://www.seqc.es/download/tema/4/2940/1691691345/104598/cms/tema-4-marcadores-bioquimicos-de-preeclampsia.pdf/

29. Martínez Ruiz A. Marcadores bioquímicos predictores de preeclampsia. [en línea]. [s.l.]: AEFA; 2014. [citado 02 Jun 2021]. Disponible en: http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo_completo.pdf

30. Reyna Villasmil E. Factores anti-angiogénicos y preeclampsia. Avances en Biomedicina [en línea]. 2018 Ene-Abr [citado 28 May 2021]; 7(1):23-39. Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/3313/331355419004/331355419004.pdf

31. Gonzales Medina CA, Alegría Guerrero CR. ¿Es posible predecir la preeclampsia? Rev peru ginecol Obstet [en línea]. 2014 Oct [citado 28 May 2021]; 60(4):363-72. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a12v60n4.pdf

32. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. J Hum Hypertens [en línea]. 2017 Dic [citado 28 May 2021]; (12):782–86. doi: 10.1038 / jhh.2017.61

33. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter R, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected preeclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. Lancet [en línea]. 2019 May [citado 28 May 2021]; 393(10183):1807–18. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33212-4

34. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest [en línea]. 2003 Mar [citado 02 Jun 2021]; 111(5):649–58. doi: https://doi.org/10.1172/jci17189

35. Xu Q, Sun G, Zhang S, Liu G, Yang L, Meng Y, et al. Prediction of hypertensive disorders in pregnancy based on placental growth factor. Technol Health Care [en línea]. 2021 [citado 15 Jun 2021]; 29(1):165–70. doi: 10.3233/THC-218017

36. Reyna-Villasmil E, Mayner-Tresol G, Herrera-Moya P, Briceño Pérez C. Marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos para la predicción de preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet [en línea]. 2017 [citado 02 Jun 2021]; 63(2):227. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/318420968_Marcadores_clinicos_biofisicos_y_bioquimicos_para_la_prediccion_de_preeclampsia

37. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo L, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery doppler in preeclampsia. J Perinatol [en línea]. 2013 Abr [citado 02 Jun 2021]; 33(9):670–74. doi: https://doi.org/10.1038/jp.2013.33

38. Wang J, Hu H, Liu X, Zhao S, Zheng Y, Jia Z, et al. Predictive values of various serum biomarkers in women with suspected preeclampsia: a prospective study. J Clin Lab Anal [en línea]. 2021 May [citado 05 Jun 2021]; 35(5):e23740. doi: https://doi.org/10.1002/jcla.23740

39. Elhawary TM, El-Bendary AS, Demerdash H. Maternal serum endoglin as an early marker of pre-eclampsia in high-risk patients. Int J Womens Health [en línea]. 2012 Sep [citado 05 Jun 2021]; 4:521–25. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3469237/pdf/ijwh-4-521.pdf

40. Lai J, Syngelaki A, Poon LC, Nucci M, Nicolaides KH. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. Fetal Diagn Ther. [en línea] 2013 [citado 20 Jun 2021]; 33(3):149-55. doi: https://doi.org/10.1159/000343220

41. Pergialiotis V, Prodromidou A, Pappa E, Perrea DN, Vlachos GD, Papantoniou N. An evaluation of calprotectin as serum marker of preeclampsia: a systematic review of observational studies. Inflamm Res [en línea]. 2016 Feb [citado 20 Jun 2021]; 65:95-02. doi: https://doi.org/10.1007/s00011-015-0903-0

42. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. Pan Afr Med J. [en línea]. 2015 Mar [citado 20 Jun 2021]; 20:219. doi:10.11604/pamj.2015.20.219.5317

43. Siljee JE, Wortelboer EJ, Koster MP, Imholz S, Rodenburg W, Visser GH, et al. Identification of interleukin-1 beta, but no other inflammatory proteins, as an early onset pre-eclampsia biomarker in first trimester serum by bead-based multiplexed immunoassays. Prenat Diagn. [en línea] 2013 Dic [citado 20 Jun 2021]; 33(12):1183-88. doi: 10.1002 / pd.4219

44. Kestlerová A, Madar J, Veronika N, Feyereisl J, Tomáš Z. Selected immunological and biochemical markers in the study of preeclampsia (tested in the first trimester). J Reprod Immunol [en línea]. 2014 Mar [citado 05 Jun 2021]; 101–102:42–43. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.12.037

45. Noroña Calvachi CD. Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos. Rev Cientif Cienc Med [en línea]. 2014 [citado 05 Jun 2021]; 17(2):32–8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332014000200008

46. Camacho Méndez K, Ventura Arizmendi E, Zárate A, Hernández Valencia M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. Perinatol y Reprod Humana [en línea]. 2018 Mar [citado 05 Jun 2021]; 32(1):39–42. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718300384

47. Martín R. Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A: potenciales marcadores predictivos de Preeclampsia en Mendoza. [tesis Maestría en línea]. Argentina: Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas; 2016. [citado 05 Jun 2021]. Disponible en: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/8271/martin-raquel.pdf

48. Da Silva F, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet [en línea]. 2011 [citado 05 Jun 2021]; 33(11):367-75. doi: https://doi.org/10.1590/s0100-72032011001100008

49. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. Taiwan J Obstet Gynecol [en línea]. 2017 Jun [citado 05 Jun 2021]; 56(3):358–61. doi: https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.01.009

50. Li L, Zheng Y, Zhu Y, Li J. Serum biomarkers combined with uterine artery doppler in prediction of preeclampsia. Exp Ther Med [en línea]. 2016 Oct [citado 10 Jun 2021]; 12(4):2515–20. Doi: 10.3892/etm.2016.3625

51. Wang A, Rana S, Karumanchi A. Preeclampsia: The role of angiogenic factors in its pathogenesis. Rev Physiol [en línea]. 2009 [citado 10 Jun 2021]; 24(3):147–58. doi: https://doi.org/10.1152/physiol.00043.2008

52. Maynard SE, Karumanchi SA, Thadhani R. Hipertensión y enfermedad renal en el embarazo. [en línea] España: Elsevier; 2018. [citado 10 Jun 2021]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978070207212300013X?scrollTo=%23hl0001440

53. Baschat AA, Galan HL. Velocimetría Doppler - Retraso del crecimiento intrauterino [en línea]. España: Elsevier; 2019 [citado 10 Jun 2021]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491133582000336?scrollTo=%23hl0001265

54. Conca Rodero MI. Análisis de la preeclampsia en el departamento de salud de Elche-Crevillente. Factores de riesgo y criterios para el cribado. [tesis Doctoral en línea]. España: Universidad Miguel Hernández de Elche, Facultad de Medicina; 2015 Sept [citado 10 Jun 2021]. Disponible en: http://dspace.umh.es/bitstream/11000/3123/1/TD%20Conca%20Rodero%2c%20Mar%c3%ada%20Isabel.pdf

55. Cairo González V, Jiménez Puñales S, Machado Benavides HL, Cardet Niebla Y, Milián Espinosa I, Rodríguez Royero L. Doppler ultrasound of uterine arteries as a predictor of preeclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes. Clin Invest Ginecol Obstet [en línea]. 2021 Abr [citado 10 Jun 2021]; 48(2):104–9. doi: https://doi.org/10.1016/j.gine.2020.08.002

56. Martínez Rodríguez P, Oliva Cáceres L. Flujometría Doppler en medicina materno fetal. Rev Med Hondur [en línea]. 2014 [citado 10 Jun 2021]; 82(1):27-32. Disponible en: http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2014/pdf/Vol82-1-2014-9.pdf

57. Apaza Valencia J. Validez diagnóstica del índice de pulsatilidad y velocidad media de la arteria uterina en preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Rev Peru Ginecol y Obstet [en línea]. 2019 May [citado 10 Jun 2021]; 65(2):163–8. doi: http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v65i2166.

58. Alere Inc. La prueba de la clasificación PLGF de Alere puede ayudar a cuantificar riesgo del lanzamiento en mujeres con preeclampsia sospechoso. News Medical [en línea] 2019 Jun [citado 10 Jun 2021]. Disponible en: https://www.news-medical.net/news/20121008/11396/Spanish.aspx

59. Herraiz I, Simón E, Gómez PI, Martínez JM, García A, López EA, et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. Internacional J Molec Scien [en línea]. 2015 [citado 15 Jun 2021]; 16:19009–26. doi: 10.3390 / ijms160819009

60. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med [en línea]. 2016 Ene [citado 15 Jun 2021]; 374(1):13–22. doi: https://doi.org/10.1056/nejmoa1414838

61. Roche Comunicado de Prensa. El estudio PROGNOSIS, publicado en el New England Journal of Medicine, muestra que una novedosa prueba de análisis sanguíneo de Roche puede emplearse como herramienta predictiva para la preeclampsia. [en línea]. Basilea, Suiza: ROCHE; 2016 [citado 15 Jun 2021]. Disponible

en:https://www.roche.com/dam/jcr:89676fc5-287e-4daf-a73e-c2373d4c87b3/en/med-cor-2016-01-07-sp.pdf

62. Klaskova E, Tüdös Z, Dostál J, Prochazka M. Prognosis study: Prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia study using the Angiogenic Biomarkers sFlt-1/PlGF. [en línea] En: 18th. World congress on controversies in Obstetrics, Ginecology and Infertility; 2013 Oct 24-27; Vienna, Austria. [citado 15 Jun 2021] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/263209571

63. Stepan H. Implantación del cociente sFlt-1/PlGF para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia en embarazos únicos: implicaciones para la práctica clínica. Prog Obstet Ginecol [en línea]. 2017 [citado 15 Jun 2021]. 60(1):1-6 Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n1/001_editorial_007.pdf

64. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cuttof values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. Hypertension [en línea]. 2014 [citado 15 Jun 2021]; 63:346-52. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787

65. Hund M, Verhagen Kamerbeek W, Reim M, Messinger D, Van Der R, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia - The PreOS study protocol. Hypertens Pregnancy [en línea]. 2015 Feb [citado 15 Jun 2021]; 34(1):102–15. Disponible en: https://doi.org/10.3109/10641955.2014.982331

66. Vázquez Martínez VR, Torres González CJ, Torres Vázquez G. Valor predictivo del test angiogénico (ratio sFlt/PlGF) en los trastornos hipertensivos del embarazo. Resultados perinatales en Cienfuegos. Medisur [en línea]. 2020 [citado 15 Jun 2021]; 18(4):665-74. Disponible en: http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4403/3222

67. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of early pre-

eclampsia in Spain). Ultrasound Obstet Gynecol [en línea]. 2017 Sept [citado 15 Jun 2021]; 50(3):373–82. Disponible en: doi: https://doi.org/10.1002/uog.17373

68. 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/PlGF ratio in singleton pregnancies. Fet Diagn Ther [en línea]. 2018 [citado 15 Jun 2021]; 43:81-89. doi: https://doi.org/10.1159/000477903

69. Duhig KE, Webster LM, Sharp A, Gill C, Seed PT, Shennan AH, et al. Diagnostic accuracy of repeat placental growth factor measurements in women with suspected preeclampsia: a case series study. Acta Obstet Gynecol Scand [en línea]. 2020 Ago [citado 15 Jun 2021]; 99(8):994–02. doi: https://doi.org/10.1111/aogs.13818

70. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. PLoS One [en línea]. 2013 May [citado 20 Jun 2021]; 8(5):1-8. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063546

71. National Institute for Health and care Excellence. Review decision Review of DG23: PLGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt1/PLGF ratio, DELFIA Xpress PLGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PLGF plus Kryptor PE ratio) [en línea]. Reino Unido: NICE; 2016. [citado 20 Jun 2021]. Disponible: https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/resources/plgfbased-testing-to-help-diagnose-suspected-preeclampsia-triage-plgf-test-elecsys-immunoassay-sflt1plgf-ratio-delfia-xpress-plgf-123-test-and-brahms-sflt1-kryptorbrahms-plgf-plus-kryptor-pe-ratio-pdf-1053688576453

72. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. Circulation [en línea]. 2013 Nov [citado 20 Jun 2021]; 128(19):2121–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.00321

73. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): Study protocol. BMC Pregnancy Childbirth [en línea]. 2014 Sep [citado 20 Jun 2021]; 14(1):1-10. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/324

74. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, et al. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PlGF ratio versus PlGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. Hypertens Pregnancy [en línea]. 2016 Jul [citado 20 Jun 2021]; 35(3):295–05. doi: http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2016.1141214

75. Stepan H, Hund M, Dilba P, Sillman J, Schlembach D. Elecsys and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PlGF to aid preeclampsia diagnosis: Are they comparable? Clin Chem Lab Med [en línea]. 2019 Sep [citado 20 Jun 2021]; 57(9):1339–48. doi: https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1228

76. Duckworth S, Chappell LC, Seed PT, Mackillop L, Shennan AH, Hunter R. Placental growth factor (PLGF) in women with suspected pre-eclampsia prior to 35 weeks' gestation: A budget impact analysis. PLoS One [en línea]. 2016 Oct [citado 20 Jun 2021]; 11(10):1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0164276

77. Schlembach D, Hund M, Wolf C, Vatish M. Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: A health economics review Pregnancy Hypert [en línea]. 2019 [citado 20 Jun 2021]; 17:28–35. doi: https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.002

78. Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Actualización en preeclampsia. Rev Medica Sinerg [en línea]. 2020 Ene [citado 20 Jun 2021]; 5(1):340. Doi: https: //doi.org/10.31434/rms.v5i1.340

79. Ruiz Marines L, Hernández Pacheco J, Medina Jiménez V, Cruz Gómez LM, Uicab Jiménez DMB, Cruz López M, et al. Correlación de los valores de sFlt-1, PlGF y su cociente en preeclampsia con criterios de severidad en una Unidad de Cuidados

Intensivos. Med Crit. [en línea]. 2019 [citado 20 Jun 2021]; 33(6):311-14. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2019/ti196d.pdf

80. Snell KI, Allotey J, Smuk M, Hooper R, Chan C, Ahmed A, et al. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: individual participant data meta-analysis. BMC Med [en línea]. 2020 Nov [citado 28 Jun 2021]; 18(1):302. Doi: https://doi.org/10.1186/s12916-020-01766-9

81. Ríos Guzmán R. ¿Cómo elaborar una monografía? Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2021 Mar. Versión 2

Apéndices

Apéndice A
Términos de Búsqueda

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"marcadores bioquímicos predictores de preeclampsia"; **"marcadores de cribado predictores de preeclampsia";** **"marcadores predictores de preeclampsia";** **"marcadores en el primer trimestre del embarazo";** **"pruebas de laboratorio predictores de preeclampsia"**	*"Biochemical markers predictive of preeclampsia";* *"Screening markers predictive of preeclampsia";* *"Predictive markers for preeclampsia";* *"Tests in the first trimester of pregnancy";* *"Laboratory markers predictive of preeclampsia"*	marcadores, pruebas bioquímicas predictores de preeclampsia, marcadores de cribado predictores de preeclampsia, marcadores en el primer trimestre del embarazo, pruebas de laboratorio predictoras de preeclampsia	"Biomarcadores angiogénicos"; "biomarcadores antiangiogénicos"; "moduladores angiogénicos"; "marcadores inflamatorios"; "biomarcadores moleculares"; "marcadores bioquímicos" "Pruebas bioquímicas"	***AND*** *"Biochemical" AND "markers"; "screening" AND "test"; "predictive" AND "tests"; "tests" AND "preeclampsia"* ***NOT*** *"test" NOT "clinical"* *"test" NOT "doppler"* *"test" NOT "ultrasound"* ***OR*** *"biochemical tests" OR "predictive tests"*

Fuente: Elaboración propia, con información adaptada de: Ríos RE.[81]

Apéndice B
Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio

Nivel de Evidencia	Tipo	Término utilizado	Número de artículos
-----	Todos los artículos revisados	Sin filtro	675
-------	Artículos utilizados	Sin filtro	62
1	Revisión sistemática de ensayos con asignación aleatorizados	*("Biochemical" [MeSH Terms] OR "markers"[MeSH Terms]) AND ("screening"[MeSH Terms])*	4
1	Metaanálisis	*("Screening markers" [MeSH Terms]) AND ("preeclampsia"[MeSH Terms])*	6
2	Transversal descriptivo	*("Laboratory markers" [MeSH Terms] OR "preeclampsia"[MeSH Terms]) AND ("screening"[MeSH Terms])*	8
3	Cohorte	*("Biochemical" [MeSH Terms] OR "markers"[MeSH Terms]) AND ("screening"[MeSH Terms]) AND "test*	14
4	Casos y controles	*("Biochemical" [MeSH Terms] AND ("screening"[MeSH Terms])*	10
OTRO	Literatura gris	------	
OTRO	Revisión Bibliográfica	*("Biochemical" [MeSH Terms] OR "markers"[MeSH Terms]) AND ("screening"[MeSH Terms]) AND ("test"[MeSH Terms]) AND ("preeclampsia"[MeSH Terms*])	20

Fuente: Elaboración propia, con información adaptada de: Ríos RE.[81]

Apéndice C
Matriz de literatura gris

Tema	Acceso	Localización	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Biomarcadores predictores de preeclampsia y efectividad del tratamiento con aspirina en gestantes de alto riesgo	Universidad de Murcia Escuela Internacional de Doctorado	http://hdl.handle.net/10201/73641	1	1
Fisiopatología y tratamiento de Preeclampsia	Universidad central del Ecuador Facultad de ciencias de la discapacidad, atención prehospitalaria y desastres	http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/23122/1/UCE-FCDAPD-ENCALADA%20LILIANA.pdf	1	1
Estados hipertensivos y embarazo	Consenso de Obstetricia FASGO	http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf	1	1
Factores de riesgo para resultados adversos maternos y perinatales en mujeres con preeclampsia severa en el 2019.	Universidad Peruana Cayetano Heredia	https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/8408/Factores_CaychoCabrera_Jesus.pdf?sequence=1&isAllowed=y	1	1
Estados hipertensivos del embarazo	Elsevier Editorial	https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B978849113122900027X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=	1	1
Nuevos marcadores en el diagnóstico y pronóstico de la preeclampsia precoz y tardía	Universidad de Oviedo	https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/36722/TD_IndiraAlvarez.pdf?sequence=1&isAllowed=y	1	1
Marcadores bioquímicos predictores de preeclampsia	Asociación Española de Laboratorio Clínico	http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo_completo.pdf	1	1

Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A: potenciales marcadores predictivos de Preeclampsia en Mendoza	Universidad Nacional de Cuyo Facultad de ciencias médicas	https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/8271/martin-raquel.pdf	1	1
Hipertensión y enfermedad renal en el embarazo	Elsevier Editorial	https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978070207212300013X?scrollTo=%23hl0001440	1	1
Velocimetría Doppler - Retraso del crecimiento intrauterino	Elsevier Editorial	https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491133582000336?scrollTo=%23hl0001265	1	1
Análisis de la preeclampsia en el departamento de salud de Elche Crevillente. Factores de riesgo y criterios para el cribado	Universidad Miguel Hernández de Elche Facultad de Medicina	http://dspace.umh.es/bitstream/11000/3123/1/TD%20Conca%20Rodero%2c%20Mar%c3%ada%20Isabel.pdf	1	1
La prueba de la clasificación PLGF de Alere puede ayudar a cuantificar riesgo del lanzamiento en mujeres con preeclampsia sospechoso	Alere Incorporation	https://www.news-medical.net/news/20121008/11396/Spanish.aspx	1	1
El estudio PROGNOSIS, publicado en el New England Journal of Medicine, muestra que una novedosa prueba de análisis sanguíneo de Roche puede emplearse como herramienta predictiva para la preeclampsia	Roche Group Media	https://www.roche.com/dam/jcr:89676fc5-287e-4daf-a73e-c2373d4c87b3/en/med-cor-2016-01-07-sp.pdf	1	1
Prognosis Study: Prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia study using the Angiogenic Biomarkers sFlt-1/PlGF	18th world congres son controversias in obstetrics, gynecology and infertility	https://www.researchgate.net/publication/263209571	1	1

Review decision Review of DG23: PLGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt1/PLGF ratio, DELFIA Xpress PLGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PLGF plus Kryptor PE ratio)	National Institute for Health and care Excellence	https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/resources/plgfbased-testing-to-help-diagnose-suspected-preeclampsia-triage-plgf-test-elecsys-immunoassay-sflt1plgf-ratio-delfia-xpress-plgf-123-test-and-brahms-sflt1-kryptorbrahms-plgf-plus-kryptor-pe-ratio-pdf-1053688576453	1	1

Fuente: Elaboración propia, con información adaptada de: Ríos RE.[81]