

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**UTILIDAD DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ
DE PREECLAMPSIA EN PAÍSES DESARROLLADOS**

MONOGRAFÍA

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

José Juan de León López

Steffanie del Carmen Castellanos Barrios

Médico y cirujano

Guatemala, octubre de 2022

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 los estudiantes:

- | | | |
|---|-----------|---------------|
| 1. JOSÉ JUAN DE LEÓN LÓPEZ | 201045659 | 2107148671216 |
| 2. STEFFANIE DEL CARMEN CASTELLANOS BARRIOS | 201110074 | 2152066300101 |

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:

**UTILIDAD DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO
PRECOZ DE PREECLAMPSIA EN PAÍSES DESARROLLADOS**

Trabajo asesorado por la Dra. Lesly Judith Pineda Galindo y, revisado por la Dra. Nancy Susana Martínez Sum, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el once de octubre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

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

1. JOSÉ JUAN DE LEÓN LÓPEZ 201045659 2107148671216
2. STEFFANIE DEL CARMEN CASTELLANOS BARRIOS 201110074 2152066300101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

UTILIDAD DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE PREECLAMPSIA EN PAÍSES DESARROLLADOS

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. María Estela Vásquez Alfaro**, profesora de la COTRAG y, 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 diez de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



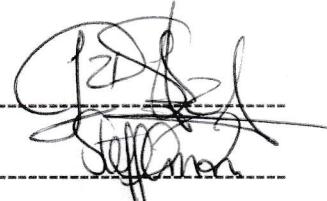
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 11 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. JOSÉ JUAN DE LEÓN LÓPEZ
2. STEFFANIE DEL CARMEN CASTELLANOS BARRIOS



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**UTILIDAD DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO
PRECOZ DE PREECLAMPSIA EN PAÍSES DESARROLLADOS**

Del cual la asesora y la revisora 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.

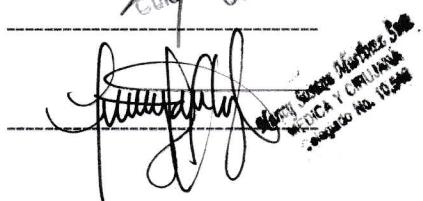
FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora:
Dra. Leslie Judith Pineda Galindo



Dra. Leslie Pineda
MSC Medicina Crítica y
Cuidado Intensivo del Adulto
Col. 13,567

Revisora:
Dra. Nancy Susana Martínez Sum
Registro de personal: 20030268



Dra. Nancy Susana Martínez Sum
MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO
Registro No. 10562

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos 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 el autor o autores deberá o 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** porque a él le debo cada uno de los triunfos de mi vida y sin él no hubiese sido posible culminar esta meta.

A **mi madre**, por ser la persona más importante de mi vida, por su amor incondicional, por su apoyo, por siempre estar en cada paso y darme las palabras adecuadas para seguir adelante.

A **mi papá**, por darme siempre su amor, por todo su esfuerzo para que yo pudiera cumplir cada una de mis metas, gracias, por tanto.

A **mi hermano**, por motivarme a ser mejor, por ser uno de los tres pilares de mi vida e inspirarme siempre a ir por más.

A **mis abuelos** que siempre han sido de los pilares más importantes de mi vida y nunca dudaron en que este sueño podía hacerse realidad, por ser parte fundamental de mi formación, estar en todos los momentos importantes.

Steffanie Castellanos Barrios

DEDICATORIA

A **Dios** por su infinito amor y misericordia que en todo momento está conmigo ayudándome.

A **mi padre** por ser la inspiración para iniciar este camino, gracias a su amor y consejos me ayudaron a lograrlo siempre le dedicaré cada triunfo.

A **mi madre** mujer abnegada y valiente quien me apoyó en todo momento, ella es la motivación para siempre ir por más metas.

A **mis hermanos** que en todo momento me brindaron su apoyo incondicionalmente, sin ellos tampoco hubiese sido posible lograr esta meta.

A **mi novia** que también se unió en la recta final del camino y ha sido un pilar importante en los últimos años.

José Juan de León López

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por permitirnos disfrutar de salud, fuerzas y energía para poder culminar esta que es una de las de las muchas metas planeadas para nuestras vidas.

A **nuestros padres y hermanos** por su apoyo incondicional en todo momento en el largo camino que recorrimos para llegar a hasta este momento.

A la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala** por abrirnos las puertas y brindarnos formación profesional, adquirir y expandir nuestros conocimientos.

A **nuestros docentes** por compartir sus conocimientos con nosotros y guiarnos por el buen camino de la profesión médica a **las doctoras** Lesly Judith Pineda Galindo, Nancy Susana Martínez Sum y María Estela Vásquez por su importante participación, orientación y apoyo de inicio a fin con este trabajo.

Steffanie Castellanos Barrios

José Juan de León López

ÍNDICE

PRÓLOGO	i
INTRODUCCIÓN.....	ii
OBJETIVOS	vi
MÉTODOS Y TÉCNICAS	vii
CONTENIDO TEMÁTICO	
CAPÍTULO 1: Características clínicas de pacientes con diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados	1
CAPÍTULO 2: Marcadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia.....	10
CAPÍTULO 3: Experiencia clínica en el seguimiento de pacientes con diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados	18
CAPÍTULO 4: Análisis	28
CONCLUSIONES.....	34
RECOMENDACIONES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	46

PRÓLOGO

La elaboración de este trabajo de investigación es el producto de la búsqueda de material bibliográfico de instituciones académicas reconocidas a nivel global, que permite visualizar la utilidad de los marcadores bioquímicos en el diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados.

Durante el desarrollo de esta monografía se expone que aunque actualmente aún se desconoce la causa exacta de la fisiopatología de la preeclampsia, existen varias teorías sobre la etiología que la establece como una enfermedad sistémica y que su origen parece encontrarse en la placenta;

La predicción de preeclampsia resulta difícil a pesar de las décadas que han dedicado a la investigación de la misma, ninguna prueba de predicción por sí sola ha logrado una aceptación completa en la experiencia clínica, esto complica no solo su detección sino también prevención, manejo y/o tratamiento. Sin embargo, el estudio de marcadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia ha mostrado una mejora en la predicción temprana.

El objetivo de esta monografía es exponer la utilidad de los marcadores bioquímicos en el diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados. Se trata de una investigación documental que se presenta en 4 capítulos, de los cuales el capítulo 1 expone las características clínicas de pacientes con diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados. El capítulo 2 describe los marcadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia. El capítulo 3 se refiere a la experiencia clínica en el seguimiento de pacientes con diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados. Finalmente, en el capítulo 4 se realiza un análisis del contenido temático descrito en la monografía.

Dra. Lesly Judith Pineda Galindo

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica y multifactorial, caracterizada por la aparición de presión arterial (PA) alta sistólica mayor o igual que 140 milímetros de mercurio (mmHg) y/o PA diastólica mayor o igual que 90 mmHg, proteinuria mayor a 3.5 gramos de proteína en orina de 24 horas o tira reactiva mayor o igual a 2 cruces en dos muestras de orina recogidas después de las 20 semanas de gestación;¹ la PE forma parte de la triada de complicaciones médicas más frecuentes y peligrosas que se desarrollan durante el embarazo; afecta del 3 al 10 % de las gestaciones en todo el mundo. El 10 a 15% de los casos ocurren antes de las 34 semanas y se asocia a una importante morbimortalidad, tanto materna como fetal, siendo la primera causa de admisión materna en unidades de cuidados intensivos, causando la muerte de 75 000 mujeres al año.^{2,3}

Existen factores que predisponen al desarrollo de PE dentro de los cuales se encuentran: extremos de la edad, es decir, mujeres menores de 20 años o mayores de 40 años, sobrepeso, embarazos múltiples, antecedentes de PE en madre o hermana, nuliparidad y enfermedades previas como diabetes mellitus, trombofilias, trastornos autoinmunes, enfermedad vascular o hipertensión arterial crónica; así como bajos niveles socioeconómicos, culturales y educativos.⁴

Se postula que la PE, de inicio temprano se desarrolla en dos estadios, el primero ocurre antes de las 20 semanas gestacionales, se presenta cuando existe una deficiente invasión placentaria en el miometrio y en la vasculatura uterina, en ese momento no se presentan manifestaciones clínicas. El segundo estadio no es más que la respuesta del organismo a la hipoxia placentaria que tuvo lugar durante el primer estadio, ocasionada por el desbalance entre factores pro- angiogénicos y anti- angiogénicos, estrés oxidativo materno y disfunción endotelial e inmunológica.⁵

Es por esta reacción a la hipoxia placentaria que desde hace un par de décadas se han llevado a cabo investigaciones que han ayudado a comprender que la producción excesiva del receptor tirosina quinasa 1 del factor de crecimiento vascular (sFlt-1), biomolécula con propiedades antiangiogénicas, que está implicada en la angiogénesis y vasculogénesis, que además funciona como receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento placentario (PIGF).^{6,7}

El estudio *Pregnancy Outcome Prediction (POP)*, estudio de cohorte prospectivo de mujeres nulíparas que asistieron al hospital para su ecografía con un embarazo único viable, en el cual las participantes asistieron a las 20, 28 y 36 semanas de gestación para la obtención de muestras de sangre y ecografías, se analizó la relación de *sFlt-1/PIGF*, basado en los resultados se identificaron mujeres con un riesgo inminente de presentar manifestaciones de la PE clínicamente importantes como disnea, edema pulmonar, cefalea, escotomas a las 28 semanas gestacionales; también se encontró que las mujeres que presentaban un cociente entre *sFlt-1/PIGF* mayor de 38, presentan un alto riesgo de tener un parto prematuro debido a la PE, mientras que las que tenían un cociente menor de 38 no desarrollaban PE.⁸

Asimismo, el estudio, *Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study (PROGNOSIS)*, un estudio prospectivo, multicéntrico observacional, realizado en 14 países, entre ellos Nueva Zelanda, España, Alemania, Inglaterra, Bélgica, Suiza, Dinamarca, Suecia, Noruega, entre otros, buscó validar un cociente estandarizado entre *sFlt1/PIGF* con el que se pudiese predecir la presencia o ausencia de PE a corto plazo en mujeres con embarazos únicos en quienes se sospechaba podrían desarrollar PE; los objetivos principales fueron evaluar las proporciones del cociente *sFlt1/PIGF* que determinan la ausencia de PE una semana después de la primera visita y si las proporciones altas predecían la presencia de PE dentro de las 4 semanas siguientes al estudio; se realizaron mediciones mediante una serie de visitas, por lo que se determinó un único punto de corte para el cociente *sFlt1/PIGF*, siendo este de 38 o menos, para predecir la ausencia de resultados adversos fetales en 1 semana, independientemente de las semanas gestacionales.⁹

Del mismo modo, se realizó un estudio de casos y controles titulado, *Value of second trimester maternal serum sFlt-1, PIGF and their ratio in the prediction of preeclampsia*, en donde se recolectaron muestras de suero materno a pacientes embarazadas entre las 15-20 semanas y 24- 28 semanas gestacionales, que desarrollaron trastorno hipertensivos gestacionales, se midieron *sFlt1* y *PIGF* en el suero materno mediante inmunoensayo de electro quimioluminiscencia en una plataforma automatizada, el valor de *sFlt-1* y *PIGF*, y su proporción se comparó entre el grupo de hipertensas gestacionales y el grupo de control, la sensibilidad y especificidad de la relación *sFlt-1, PIGF* y *sFlt-1 / PIGF* en suero a las 24-

28 semanas de gestación para predecir la PE, fueron del 93% y el 99%; se concluyó que el valor de *sFlt-1*, *PIGF* y su proporción a las 24-28 semanas de gestación cambió significativamente antes del inicio clínico de la PE.¹⁰

De igual forma, se realizó un estudio titulado: *Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia*, un metaanálisis basado en 20 estudios, en el cual se investigó la precisión de la relación *sFlt-1/PIGF* para predecir la PE; este se realizó mediante una búsqueda de estudios en humanos sin restricción de idioma, se incluyeron los estudios que informaron datos suficientes con pruebas de *sFlt-1/PIGF* en plasma, se revisaron artículos y se incluyeron 20 estudios con 28 grupos de mujeres con diferentes edades gestacionales, la precisión de la relación *sFlt-1/PIGF* para el tamizaje de la PE fue moderada y alta para la PE de inicio temprano.¹¹

También, se llevó a cabo un estudio de nombre, *Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PIGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women* en mujeres de origen asiático, en el cual se analizó retrospectivamente 118 embarazos únicos con PE presunta o diagnosticada en el *Peking Union Medical College Hospital* (PUMCH) en China; los resultados mostraron que la relación *sFlt-1 / PIGF* en el subgrupo de PE de inicio temprano fue significativamente mayor que en los grupos de hipertensión gestacional, que es la presión arterial alta que se desarrolla mientras se encuentra embarazada inicia después de las 20 semanas gestacionales y desaparece durante las 12 semanas después del parto; el cociente *sFlt-1 / PIGF* en el subgrupo de PE de aparición tardía fue significativamente mayor que en los grupos de hipertensión crónica y control, pero similar al grupo hipertensión gestacional; la relación *sFlt-1 / PIGF* aumentó significativamente en el grupo de PE en comparación con los embarazos con enfermedad autoinmune y proteinuria sin complicaciones. Se concluyó, que el cociente *sFlt-1 / PIGF* materno es un biomarcador eficaz en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la PE. Esta proporción se puede utilizar para predecir el momento del parto para los embarazos con PE.¹²

Por lo tanto los marcadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología de la PE demuestran su importancia en el diagnóstico precoz, el estrecho seguimiento de las pacientes y su capacidad de predicción; a su vez, es evidente que su uso todavía se ve muy limitado por distintas razones, y debe de profundizarse aún más, pero su uso puede permitir diagnosticar y estratificar el riesgo de las pacientes con PE, logrando una

disminución en la cantidad de complicaciones, hospitalizaciones, intervenciones innecesarias y, principalmente, disminución de morbimortalidad materna y fetal.

Con base en lo expuesto anteriormente se elaboró un trabajo de investigación, en el cual para su desarrollo se tomó de distintas fuentes de información actualizada, a través del uso de motores de búsqueda como: HINARI, EBSCO, Google Académico y Centro de Documentación Dr. Julio De León Méndez" de la Facultad de Ciencias Médicas; dicha búsqueda se realizó a través de las siguientes bases de datos: *Pubmed*, *SciELO*, *UpToDate* y revistas médicas electrónicas como *New England Journal of Medicine*, *ELSEVIER* y *Medigraphic*

Dentro de la información compilada y dividida en 4 capítulos en donde se analizan e interpretan los datos recabados en cada uno de los capítulos se pretende determinar la utilidad de los marcadores bioquímicos en el diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados y poder así, llegar a una conclusión y aportar, de esta manera, recomendaciones para futuras investigaciones en este tema

OBJETIVOS

General

Determinar la utilidad de los marcadores bioquímicos en el diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados.

Específicos

1. Describir qué características clínicas presentan las pacientes con diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados.
2. Exponer cuáles son los marcadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia.
3. Argumentar la experiencia clínica que se ha registrado en el seguimiento de pacientes con diagnóstico precoz de preeclampsia, en países desarrollados.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó una monografía de compilación que expone información científica respecto a la utilidad de marcadores bioquímicos en el diagnóstico precoz de PE en países desarrollados, con el fin de documentar la experiencia que se ha tenido alrededor del mundo al utilizar dichos marcadores, para describir su utilidad real para un diagnóstico precoz de la PE.

Para la revisión, organización y selección bibliográfica que permitió la elaboración de este trabajo se empleó una estrategia de búsqueda de literatura, la cual incluyó: artículos de revistas, libros de texto, publicaciones, ensayos, boletines, estudios e investigaciones previas que ayudaron a compilar la mayor cantidad de información; así mismo se tomaron en cuenta las publicaciones de tipo analítico, revisión sistemática, reporte de casos y serie de casos, publicaciones que proporcionaron información sobre aspectos epidemiológicos y aspectos clínicos de la preeclampsia. (Ver anexo 1)

La búsqueda de información se realizó a través de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, al hacer uso de las bases de datos HINARI y EBSCO; además se utilizó el metabuscador Google Académico, bases de datos como *Pubmed*, *SciELO*, *UpToDate*, para la compilación de artículos, ensayos, estudios de cohorte, libros y revistas médicas electrónicas como *New England Journal of Medicine*, *ELSEVIER*, *Medigraphic*; así mismo, para ellos se utilizaron descriptores de búsqueda DeCS: tamizaje bioquímico de preeclampsia, diagnóstico precoz preeclampsia, factores de riesgo de preeclampsia, factores angiogénicos y el riesgo de preeclampsia, marcadores bioquímicos de preeclampsia, preeclampsia, factores de riesgo de preeclampsia, características clínicas de preeclampsia, fisiopatología de la preeclampsia, experiencia clínica en el manejo de pacientes con preeclampsia, diagnóstico clínico de preeclampsia, así como los *Medical Subject Headings -MeSH*: *Biochemic markers of preeclampsia*, *fisiopathology of preeclampsia*, *risk factors for preeclampsia*, (ver anexo 2)

Para el proceso de investigación se elaboró una base de datos propia, y a través del gestor bibliográfico de Mendeley se realizaron las citas y referencias bibliográficas ; al llevarse a cabo el análisis de la información compilada, se definieron como criterios de selección: publicaciones en idioma español e inglés, publicaciones iguales o menores de 5 años de antigüedad; también se tomó en cuenta las publicaciones de tipo analítico, revisión sistemática, reporte de casos y serie de casos, publicaciones que proporcionaron

información sobre preeclampsia; asimismo se consultaron libros de texto de ginecología y obstetricia y fisiología que permitieron ampliar y complementar la información encontrada de manera electrónica.

Una vez se compiló la información pertinente y relevante para el tema de interés, se procedió a elaborar preguntas, objetivos generales y específicos de investigación que guiaron la búsqueda de información, y su respectivo análisis e interpretación, una vez obtenida la bibliografía pertinente en base a los criterios de selección ya mencionados, la cual se confrontó y se comparó para obtener respuestas a las preguntas guía , y así alcanzar a los objetivos planteados para formular con ello las conclusiones del trabajo, y alentar a la implementación de este método diagnóstico para prevenir, en cierta medida, complicaciones durante el embarazo.

CAPÍTULO 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PRECOZ DE PREECLAMPSIA EN PAÍSES DESARROLLADOS

SUMARIO

- **Definición**
- **Fisiopatología**
- **Características clínicas**

El presente capítulo aborda las características clínicas de pacientes con diagnóstico de preeclampsia en países desarrollados, iniciando con la definición de la enfermedad, su fisiopatología (que puede ser compleja), para finalmente describir los signos, síntomas y hallazgos de laboratorio que caracterizan la presencia de esta.

1.1 Definición de preeclampsia

La PE constituye un problema a nivel mundial, que se define de forma general como una enfermedad temprana propia del embarazo, parto y puerperio, caracterizada por presión arterial alta y proteinuria, síntomas que generalmente aparecen después de las 20 semanas de gestación, en mujeres cuya presión arterial ha sido normal.^{13, 14}

Al hablar propiamente del embarazo, un cuadro hipertensivo se define con el aumento de la presión arterial sistólica (PAS) igual o mayor a 140 mmHg, y presión arterial diastólica (PAD) igual o mayor de 90 mmHg; se considera grave si la PAS es igual o mayor a 160 mmHg y/o PAD igual o mayor a 110 mmHg, por lo que cuando se presenta en el embarazo constituye una complicación grave que pone en riesgo el bienestar madre e hijo; se ha descubierto que obedece a múltiples causas y puede tener predisposición familiar, de herencia o tipo recesiva; también se constituye como la principal causa de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en muchas partes del mundo.¹⁴

En Estados Unidos, su incidencia ha aumentado un 25% en las últimas dos décadas, en África 16% y Asia 12%; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que su incidencia es siete veces mayor en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados, con 2.8% y 0.4% de los nacidos vivos, respectivamente; asimismo, se ha planteado que por cada muerte relacionada a PE en Estados Unidos es probable que alrededor de 50 a 100 mujeres más sufren morbilidad materna extrema, lo cual pone en riesgo su salud y a un costo muy elevado.^{15, 16}

La incidencia de preeclampsia es siete veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados (2,8% y 0,4% de los nacidos vivos respectivamente). La incidencia de preeclampsia en los países desarrollados de Norteamérica y Europa es similar y se estima alrededor de 5 a 7 casos por cada 10.000 partos, mientras que en países en desarrollo es variable, oscilando entre 1 caso por cada 100 embarazos, a 1 por cada 1.700 embarazos.¹⁷

La mayoría de los casos de PE se dan en primigestas saludables, y es de 6 a 8 veces más frecuente en las primíparas que en las multíparas, ya que existen estudios que incluso niegan la existencia en estas últimas (multíparas), a menos que se trate de un embarazo con nueva pareja o existan factores de riesgo no presentes en embarazos anteriores.¹⁸

Contrario a lo anterior, Balsera F, realizó un estudio en España en el año 2011, titulado, *Factores de riesgo asociados con la preeclampsia con el objetivo de describir la cantidad de casos, perfil clínico y epidemiológico de las pacientes con PE grave que requieren ingreso en cuidados intensivos*, a través del cual concluyó que la PE grave tiene una baja tasa de mortalidad (1,5%), no así de complicaciones (14%) y se presenta con mayor frecuencia en nulíparas durante el tercer trimestre de gestación.¹⁹

Debido a esto, es importante establecer los factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de este padecimiento, entre los cuales pueden mencionarse:

- La edad materna
- Estado socioeconómico
- Si hay presencia de diabetes durante la gestación
- Abortos previos
- Índice de masa corporal alto
- Hipertensión arterial crónica o ganancia de peso durante la gestación, entre otros.

Otro factor a tomar en cuenta es el antecedente de gestaciones sin complicaciones que hayan tenido parto a término, lo cual fue mencionado por Sánchez S, en el estudio de cohortes prospectivo basado en la comunidad de 140 773 partos entre 1993 y 1999, en 49 hospitales en la parte norte y central de Alberta, Canadá, en el que se encontró que la incidencia de PE fue marcadamente menor en multíparas que habían tenido un parto a término (0,9%), comparado con la incidencia en primigestas (2,9%).²⁰

Asimismo, existe cierta relación entre el estado nutricional de las pacientes y su alimentación con el riesgo de desarrollar PE; ya que en el estudio, *Factores de riesgo asociados con la preeclampsia* publicado en 2001 por Teppa A et al., se determinó que las mujeres que tenían gran adherencia a una dieta rica en vegetales (coles, papas, avena, granos enteros, *berries*), pescado, leche y agua, tuvieron riesgo bajo a desarrollar PE;²¹ mientras que Feig D, en un estudio con base poblacional de 1 010 068 mujeres gestantes que tuvieron su parto en Ontario, Canadá, entre abril 1994 y marzo 2008, encontró que después de 16,5 años de seguimiento, las mujeres que habían desarrollado PE tuvieron 2 veces mayor probabilidad de desarrollar diabetes en relación a aquellas que habían tenido un embarazo sin esta complicación.²²

Por otra parte, Sattar N, encontró en su estudio que las mujeres con PE tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria posterior, pues obtuvo como resultados que las mujeres con PE tuvieron mayor presión diastólica, mayores concentraciones de molécula 1 de adhesión de células endoteliales y molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y mayores niveles de insulina en ayunas y hemoglobina glicosilada.²³

El estudio de base comunitaria en Finlandia, titulado, *Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study*, que les dio seguimiento a 5 889 mujeres desde 1966, encontró que las mujeres que habían tenido un embarazo complicado con preeclampsia (n=49) a los 31 años de edad, habían aumentado significativamente su presión arterial en comparación con las mujeres que habían sido normotensas durante la gestación; esto persistió aun controlando la variable índice de masa corporal.²⁴

Estas mujeres también tuvieron mayor circunferencia de cintura, índice cintura/cadera, índice de masa corporal, niveles de insulina e índice de glucosa/insulina; y esta asociación permaneció aun controlando las variables edad gestacional y el peso de la mujer al momento del nacimiento; por lo que, los autores concluyeron que los factores genéticos sí influyen en el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y esto, a su vez, se encuentra relacionado con el desarrollo de la PE. Sin embargo, no hay una paciente típica que facilite la presencia de PE previo a las manifestaciones clínicas, sino que existen mujeres con ciertas características en menor o mayor grado y, por lo tanto, con riesgo a presentar esta patología.^{24, 25}

1.2 Fisiopatología de la preeclampsia

Las distintas teorías respecto a la fisiopatología incluyen placentación anormal, inadecuada adaptación cardiovascular en el embarazo, mecanismos genéticos e inmunológicos, respuesta inflamatoria y hormonal y factores angiogénicos; la misma origina alteración funcional de varios sistemas orgánicos, tales como el sistema nervioso central y los sistemas hemático, hepático, renal y cardiovascular. La gravedad dependerá de factores obstétricos y médicos.²⁶

Las mujeres con PE, inicialmente sufren una alteración de la función placentaria en donde se daña la producción del sulfato de dehidroepiandrosterona, y posteriormente se reduce la producción de sustancias vasodilatadoras como prostaciclina, esto conlleva a la pérdida del estado refractario de las sustancias vasopresoras como angiotensina, y es aquí en donde aparecerán las manifestaciones clínicas propias de la patología que se detallan a continuación.²⁶

Existen varios mecanismos claves involucrados que eventualmente conducen al síndrome clínico de PE como lo son: la respuesta inmune en la interfase placenta-madre, placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y estrés oxidativo que desencadena inflamación sistémica; el resultado es la insuficiencia placentaria que combinada con la liberación de factores placentarios dentro de la circulación materna, junto con una exagerada respuesta inflamatoria, causa una disfunción endotelial generalizada, lo cual causa a su vez activación de leucocitos, del complemento y aglutinación.^{17, 26}

La disonancia entre su inicio fisiopatológico insidioso, subclínico y la brusquedad o forma aguda en que se presenta, es lo que caracteriza esta patología; se ha determinado sobre todo que la PE de inicio temprano en el embarazo se desarrolla en dos estadios: el primer estadio se da antes de las 20 semanas, no hay manifestaciones clínicas, se explica por una pobre invasión placentaria en el miometrio y la vasculatura uterina; mientras que el segundo estadio se manifiesta como consecuencia de la pobre placentación, provocado por una relativa hipoxia placentaria e hipoxia de reperfusión, lo cual ocasiona daño al sincitiotrofoblasto y restringe el crecimiento fetal.⁴

Según la edad gestacional en la que se instaure la PE, se puede clasificar entre PE precoz, se presenta antes de las 34 semanas en donde se establece una disfunción

placentaria, y la PE tardía, se presenta después de las 34 semanas en donde se produce la respuesta materna a la disfunción placentaria, la relevancia de la clasificación radica en las complicaciones y el manejo clínico.²

Debido a las múltiples clasificaciones de la PE, es que su fisiopatología es tan compleja y ha estado sujeta a investigación, pues no depende únicamente de las condiciones periconcepcionales del feto y genotipo placentario, sino también de la pareja-susceptibilidad paterna y de la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo, así como de factores genéticos.^{27, 20}

La identificación de la causa que origina la alteración de la placentación, se relaciona con diferentes factores de diversas etiologías, uno de ellos es la predisposición genética, han sido identificados varios genes vinculados con la enfermedad; dichos genes pueden ser de origen materno o fetal y desarrollan funciones importantes durante la placentación (crecimiento y diferenciación celular, interacción intercelular, regulación de respuesta inmunológica, entre otros), por lo que al presentar determinados polimorfismos, alteraría todo el proceso.²⁸

También se han descrito alteraciones del sistema inmunológico que están implicadas en el desarrollo de esta patología, así como factores ambientales pueden desempeñar un papel importante, de manera que un elevado estrés oxidativo puede ocasionar lesiones placentarias, las cuales, en combinación con un estado proinflamatorio e hiperlipidemia, pueden influir en la acumulación de placa en las paredes de las arterias espirales y esto, a su vez, acentuar el bloqueo del flujo sanguíneo.²⁸

La PE es una patología de interés, cuyo origen no se puede delimitar únicamente a una causa como tal; actualmente continúan apareciendo teorías que intentan esclarecer su verdadera génesis; entre las teorías iniciales se encuentran: la de las pielonefritis, la endocrina, los depósitos de fibrina intravascular, el aumento de la presión intraabdominal, entre otras; sin embargo, el conocimiento en el campo de la medicina perinatal se ha visto enriquecido por descubrimientos en el campo de la vasculogénesis y angiogénesis, así como aportes de la proteómica.²⁹

El fallo de invasión de trofoblástica condiciona al desarrollo de la placenta al iniciar una producción excesiva de del sFlt-1, el cual ejerce un efecto anti angiogénico potente durante la implantación y migración del sincitiotrofoblasto, al momento de funcionar como receptor del VEGF y el PIGF, evitando la angiogenia y remodelación vascular de las arterias placentarias al disminuir su efecto vasogénico en las paredes uterinas. Este fallo de invasión de trofoblástica condiciona al desarrollo de la placenta al iniciar una producción excesiva de del sFlt-1, el cual ejerce un efecto anti angiogénico potente durante la implantación y migración del sincitiotrofoblasto, al momento de funcionar como receptor del VEGF y el PIGF, evitando la angiogenia y remodelación vascular de las arterias placentarias al disminuir su efecto vasogénico en las paredes uterinas.^{2,30}

1.3 Características clínicas de pacientes con diagnóstico precoz de preeclampsia en países desarrollados

Una de las principales características de las gestantes con PE es la presión arterial alta que se produce como consecuencia de una alteración en la producción de factores que regulan el tono vascular, lo cual incrementa la resistencia vascular y también induce una mayor vasoconstricción, producto de la disfunción endotelial. Es por ello que se dice que existe presión arterial alta en una paciente obstétrica una vez la PAS es mayor o igual a 140 mmHg y la PAD igual o mayor a 90mmHg, en dos ocasiones y con un intervalo mínimo de 4 horas entre cada medición.³¹

Como ya se mencionó anteriormente, la PE es una complicación del embarazo caracterizada por la alteración en la fisiología de las células endoteliales de las arterias del útero, ocasionando una invasión inadecuada del citotrofoblasto en dichas arterias, lo cual conlleva a la alteración de la placentación, se desarrollándose el síndrome isquémico en el tejido placentario que compromete varios órganos maternos.^{3,11}

Cada año los desórdenes hipertensivos durante el embarazo han representado en promedio 50 000 muertes maternas y 900 000 perinatales, esto ha colocado a esta enfermedad dentro de las primeras tres causas de morbilidad materna perinatal a nivel mundial hasta el año 2016; por ejemplo en Estados Unidos la PE es la cuarta causa de mortalidad materna, 1 muerte por cada 100 000 partos vivos; sin embargo, es necesario mencionar el alto contraste que de las estadísticas con países en vías de desarrollo, en donde esta patología representa la primera causa de muerte materna en 25,7% de casos.¹³

Otro hallazgo común en gestantes con PE es la alteración de la función renal, responsable de la proteinuria como otra de las características clínicas de dicha patología; la cual se define por la presencia de proteínas en la orina y se ha utilizado como un marcador específico de lesión renal; en otras palabras, una paciente obstétrica con PE puede presentar lesión renal característica conocida como endoteliosis glomerular.³²

La alteración de la función renal es común en gestantes con PE, la cual es la causante de la proteinuria, que conlleva la misma; la paciente obstétrica con PE puede desarrollar una lesión renal característica conocida como endoteliosis glomerular, que implica aumento del volumen glomerular, estrechamiento y oclusión de la luz de los capilares, presencia de depósitos de fibrina y pérdida de las fenestraciones de las células endoteliales; además, los podocitos pueden mostrar alteraciones y aumento en la tasa de apoptosis, lo cual compromete aún más la barrera de filtración renal; pero se sabe que no se requiere la presencia de proteinuria y se ha demostrado que no se encuentra directamente relacionada con el pronóstico materno-fetal.^{33, 34}

Los hallazgos clínicos de la PE pueden manifestarse como hipertensión arterial y proteinuria con o sin anomalías sistémicas, y en ausencia de proteinuria con hipertensión asociada a trombocitopenia, insuficiencia hepática, renal o duplicación de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal, edema pulmonar, o aparición síntomas neurológicos o visuales, puede presentarse también como cefaleas, fotopsia, o convulsiones, como en el caso de la eclampsia. Sin embargo se ha demostrado que las cefaleas como criterio diagnóstico para PE con signos de gravedad no es confiable y/o específico, por lo que se requiere un análisis más exhaustivo ante la falta de otros signos y síntomas para corroborar el diagnóstico; asimismo, una cefalea de inicio reciente que no se explica por otro diagnóstico y no responde al paracetamol, es muy probable que sea síntoma de PE con signos de gravedad.³⁵

No se conocen las causas o mecanismos exactos, pero ha sido planteado que la disfunción endotelial y la hipertensión arterial que caracterizan la PE, provocan alteraciones en la vasculatura cerebral, lo cual a su vez reduce el flujo sanguíneo, produce edemas e incluso, en los casos más graves, infartos del tejido nervioso; también es necesario mencionar que, aunque se puede presentar, el edema tampoco debe ser considerado como signo principal de la PE, debido a que puede presentarse en gestantes sin hipertensión.³⁶

Sánchez S, menciona en su publicación, *Actualización en la epidemiología de la preeclampsia*, que dentro de la literatura mundial también han sido identificados varios factores asociados al desarrollo de la PE y dentro de estos menciona la primigravidez, cambio de paternidad, raza negra, edad materna joven, PE previa, hipertensión crónica, diabetes mellitus pregestacional, resistencia a la insulina, entre otros;(20) mientras que Funai E, en su estudio de cohortes de 82 436 gestantes titulado, *Risk factors for preeclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study*, halló que la diabetes fue un factor de riesgo bastante importante para el desarrollo de PE.³⁷

En Suecia se publicó el artículo, *The severity of clinical manifestations in preeclampsia correlates with the amount of placental infarction*, en este se plantea que con base en los signos clínicos que acompañan a la PE, se ha clasificado como leve o severa, no existe la PE moderada, el diagnóstico de PE severo se debe de realizar en mujeres con hipertensión proteinurica con aparición reciente y acompañada de uno o más de las siguientes características:³⁸

- Síntomas: alteraciones del sistema nervioso central, dolor epigástrico.
- Signos: presión arterial elevada, edema pulmonar, eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino.
- Hallazgos de laboratorio: proteinuria, oliguria o insuficiencia renal, alteración hepatocelular, trombocitopenia, síndrome HELLP.³⁸

Cabe mencionar que la proteinuria grave mayor de 5 gramos en 24 horas ya no es considerada como característica diagnóstica; la proteinuria sugestiva de PE es aquella cuyo valor es igual o mayor de 300 mg en orina de 24 horas. Sin embargo, estos criterios han sido recientemente actualizados, dado que no cubren el espectro total de PE, por lo que, en ausencia de proteinuria, se identifica la existencia de PE cuando aparece la hipertensión arterial y alguna característica que indique disfunción orgánica materna, como anteriormente se han mencionado: trombocitopenia, insuficiencia renal, función hepática alterada, edema pulmonar o síntomas cerebrales/visuales.^{39, 40}

Por lo tanto, la PE constituye un síndrome específico del embarazo que se caracteriza por una implantación pobre de la placenta en las paredes uterinas, lo cual causa un estado hipóxico y antiangiogénico en la misma, lo cual posteriormente se traduce en presión arterial elevada después de la semana 20 de gestación acompañada de diferentes

complicaciones sistémicas, como, falla renal, alteraciones de la cascada de coagulación, alteraciones nerviosas, entre otros; es por ello que existe alto interés clínico, en profundizar el estudio de PE para poder predecirla, por medio de factores bioquímicos que se liberan en la etapa temprana de la PE, durante la implantación del sincitiotrofoblasto, principalmente el *sFlt-1* y *PIGF*, información que se continuará desarrollando en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO 2 MARCADORES BIOQUÍMICOS INVOLUCRADOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

SUMARIO

- **Tipos de marcadores bioquímicos**
- **Angiogénicos**
- **Antiangiogénicos**
- **Inmunológicos**
- **Inflamatorios**
- **Proteína placentaria**

El presente capítulo aborda los marcadores bioquímicos más estudiados que se ven involucrados en la preeclampsia, estos consisten en proteínas que tienen como objetivo ayudar en la detección temprana de pacientes con alto riesgo a desarrollar la enfermedad y han evolucionado gracias al conocimiento de la fisiopatología inmersa en la PE, a su vez, se incluye la clasificación y subclasificación de cada uno de ellos.

2.1 Marcadores bioquímicos

La fisiopatología completa de la PE aún es desconocida, varias teorías han sido propuestas y esto ha llevado a investigar y desarrollar marcadores bioquímicos con el objetivo de ayudar a predecir pacientes con alto riesgo de PE temprana o tardía, esto de acuerdo con la *Guía de práctica clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento de preeclampsia*, publicada en la Ciudad de México, actualizada en 2017.^{41, 42}

La guía de práctica clínica: *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, establece que los marcadores bioquímicos son proteínas que se detectan en sangre materna y cuyo aumento o disminución indica un proceso subyacente de interés clínico en el paciente y se relacionan con patologías o anomalías;⁴⁰ se describen nuevos algoritmos en el tamizaje de pacientes con factores de riesgo, así como nuevos biomarcadores tal como la cistatina C descrito en el estudio Preeclampsia, *La era de los marcadores bioquímicos*, publicado en 2014 por Noroña C.⁶

2.2 Tipos de marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos que han sido identificados, pueden clasificarse de forma teórica, en función del mecanismo fisiopatológico de base; los marcadores bioquímicos de PE cuentan con un amplio rango de valor predictivo, entre 10 y 80%, y la combinación de los mismos ha mejorado la detección especialmente en la PE temprana; la OMS publicó que no ha establecido las estrategias que permitan identificar a las pacientes con alto riesgo para el desarrollo de PE; en otras palabras, existe una serie de marcadores bioquímicos de interés en PE, que, si bien no constituyen un diagnóstico, sí se pueden encontrar alterados principalmente en manifestación más grave de la patología; dentro de los mismos se encuentran aquellos que reflejan alteración hematológica, hemostática, hepática y/o renal.⁴³

Clasificar estos factores en maternos y ambientales, sugiriendo que la combinación de estos factores de riesgo, marcadores bioquímicos y el método que consiste en utilizar sonido de alta frecuencia para estudiar el flujo sanguíneo, son útiles en la predicción de PE, agregando, además, las características de la gestante, la predicción de la patología podría mejorar, es la propuesta del estudio,⁴² *Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoendocrino*, publicado en la Revista cubana de medicina integral en 2007 por Cruz J et al., que hace una amplia revisión de los factores de riesgo de la preeclampsia.⁴⁴

2.2.1 Marcadores angiogénicos

Los marcadores angiogénicos son moléculas clave ampliamente producidos a nivel placentario, participan en la regulación de la función trofoblástica y de la homeostasis en los vasos sanguíneos; el desequilibrio de los mismos, es lo que se relaciona con PE, sobre todo en la que se presenta de forma temprana; esto descrito en el estudio de Cruz J et al., con enfoque inmunoendocrino.^{44, 45}

Existen numerosos factores implicados en el proceso de angiogénesis (proceso que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a expensas de un lecho vascular/vasos preexistentes) y en el remodelamiento de las arterias espirales uterinas, pero son dos los componentes claves: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) y el factor de crecimiento placentario (PIGF); pues ambos comparten similitudes en la composición de aminoácidos y son potentes agentes angiogénicos;^{43, 46}

2.2.1.1 Factor de crecimiento endotelial vascular

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores (VEGFR) tienen funciones cruciales, tanto en la angiogénesis fisiológica como patológica; la familia VEGF consta de VEGF-A (generalmente llamado VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y factor de crecimiento placentario (PIGF).⁴⁷ Estos péptidos muestran diferentes afinidades por los subtipos de VEGFR el cual existe en tres subtipos, VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, y está relacionado estructuralmente con los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas; todos los subtipos poseen siete dominios similares a inmunoglobulinas en la región extracelular y tres dominios de tirosina quinasa en la región intracelular, esto se explica en el artículo *Inmunología, inflamación y preeclampsia* publicado por Reyna E et al.⁴⁸

Los tres receptores tirosincinasa: VEGFR-1 (también conocido como Flt-1), VEGFR-2 (conocido también como KDR Flk-1) y el VEGFR-3 (o Flt-4), así como 2 correceptores no proteincinasa: neuroepitelina-1 y 2, todos ellos se encuentran presentes en la placenta humana y su papel es muy importante en la vasculogénesis (proceso en el que se forman vasos nuevos a través de diferenciación y migración de las células progenitoras endoteliales para así formar capilares interconectados) y angiogénesis durante todo el desarrollo placentario.^{47 49}

2.2.1.2 Factor de crecimiento placentario

El factor de crecimiento placentario (PIGF) es una glicoproteína dimérica glicosilada que puede encontrarse principalmente en el citotrofoblasto y tejidos como corazón y pulmón; el PIGF codifica la proteína que se encuentra localizada en el cromosoma 14 y se conforma por siete exones, existen cuatro isoformas proteicas: PIGF-1, PIGF-2, PIGF-3 y PIGF-4, las cuales se diferencian en su secreción y afinidad para la unión al receptor, esto se expone en el artículo, *Molecular biomarkers: A new tool for the diagnosis of pre-eclampsia* de Hernández F et al.^{50, 51}

El PIGF juega un papel importante en la regulación de la angiogénesis, los mecanismos más importantes son: la estimulación de las células endoteliales vía receptora del Flt-1, potencia la acción de VEGF-A, participa en el reclutamiento de monocitos y macrófagos e induce la secreción de VEGF-A desde los monocitos, sus concentraciones en gestantes con PE se ha observado que son estadísticamente inferiores a las gestantes

sin dicha patología, por ejemplo en el estudio de casos controles, *Utilidad diagnóstica de la relación neutrófilos/linfocitos en embarazadas con preeclampsia*, publicado en 2018 por Reyna E, encontró que las pacientes del grupo A (preeclámpticas) presentaron valores significativamente más altos de leucocitos y neutrófilos comparado con las pacientes del grupo B (embarazadas normotensas) ($p < 0,05$).⁵²

2.2.2 Marcadores anti-angiogénicos

Dentro de este grupo se encuentran los marcadores más estudiados, por lo cual se pueden describir de una forma más amplia, y se pueden explicar los cambios que producen durante su intervención en el inicio y desarrollo de la PE:

2.2.2.1 Receptor soluble tipo tirosin-quinasa 1

El receptor soluble tipo tirosin-quinasa 1 (sFlt-1), constituye la forma soluble del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular -1 (VEGFR-1 o Flt-1) la cual se produce en respuesta a la hipoxia placentaria, la actividad de esta proteína consiste en unirse a las moléculas de PIGF, VEGF-a y VEGF-B presentes en plasma, inhibiendo a su vez la unión a los receptores Flt-1 y KDR, disminuyendo así la angiogénesis placentaria, de acuerdo con el artículo de Hernández F et al., *Molecular biomarkers: A new tool for the diagnosis of pre-eclampsia*.⁵⁰

2.2.2.2 Endoglina soluble

La endoglina soluble (sEng), también conocida como CD105, es una glicoproteína unida a la membrana que funciona como un co-receptor auxiliar para los miembros de la familia del TGF-betase, es un co-receptor de la superficie celular para las isoformas existentes del factor de crecimiento transformante TGF-1 y TGF-3, las cuales se encuentran en las células del endotelio vascular y sincitiotrofoblasto de forma abundante.^{53, 55}

Dentro de sus funciones se encuentra la promoción de la angiogénesis, diferenciación endotelial y la regulación de la enzima óxido nítrico sintetasa, su forma soluble (sEng) contiene propiedades anti-angiogénicas debido a que dificulta la unión de TGF-1 a la endoglina y la señalización intracelular, sus acciones que contribuyen al desarrollo de la PE.^{53, 55}

Las concentraciones séricas de la misma (sEng) tienen un incremento conforme avanza la edad gestacional en un embarazo normal, dichos valores en una gestante con PE temprana son más elevados desde la semana 18 de embarazo, y a su vez, antes de manifestarse clínicamente la PE, se presentan concentraciones elevadas de sEng suero de 8-10 semanas y guardan relación con la gravedad de esta patología.^{53, 55}

2.2.3 Marcadores inmunológicos

La inmunología participa en la alteración de la implantación placentaria y en la alteración de los factores circulantes con la capacidad de hiperactivar el endotelio, algunas investigaciones como, *Induction of Labor and Risk for Emergency Cesarean Section in Women at Term Pregnancy* un estudio de casos y controles prospectivo, ha vinculado el bajo peso al nacer con la hipertensión arterial en el embarazo, por lo que el vínculo entre la hipertensión materna y sepsis neonatal son motivo de gran interés, y a su vez se ha descrito un aumento de las infecciones en recién nacidos de madres hipertensas.^{56, 50}

En el estudio, *Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRE Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial*, publicado por Vigil-De Garcia P et al., señala que el área principal de tejido en contacto entre las células inmunes de la madre y su feto, es el lugar de implantación en donde se da la modificación vascular de las arterias, ha sido propuesto que el control de la invasión del trofoblasto en la decidua y arterias espirales tiene una base inmunológica, los cambios a nivel inmunológico que se dan en la decidua durante la placentación tienen que ser separados de los cambios en la inmunidad e inflamación sistémica que se observan en la periferia cuando se establece la patología.⁵⁷

2.2.4 Marcadores inflamatorios

Los marcadores inflamatorios generalmente son proteína plasmáticas que aparecen en la fase aguda de la inflamación, aunque también están presentes en procesos inflamatorios crónicos; en el caso de la PE se ha descrito una relación entre los marcadores de inflamación de bajo grado como la proteína C reactiva y los niveles de presión arterial en pacientes con PE, como se describe en el artículo de Hernández F et al., *Molecular biomarkers: A new tool for the diagnosis of pre-eclampsia*,⁵⁰ en el que se plantea que en un embarazo normal existe adaptación del sistema inmune, la cual es necesaria para que la madre tolere inmunológicamente al feto durante el embarazo; las anomalías en este

equilibrio a nivel inmunológico son las que se encuentran vinculadas con el desarrollo de la patología, por ejemplo en el estudio de casos controles, *The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia* de Udenze I et al., cuyo objetivo fue determinar la concentración de estos marcadores de inflamación en mujeres con preeclampsia comparadas con las normotensas, encontrando que existe una significativa asociación entre la PCR y la presión sistólica y diastólica.⁵⁸

La relación neutrófilos/linfocitos (RNL) ha sido propuesta como indicador de la respuesta inflamatoria en cuanto a PE; sin embargo, distintos marcadores inflamatorios han sido investigados en pacientes con esta patología;(52) en la última década es la calprotectina la que ha tomado mayor importancia. Consiste en una proteína ampliamente distribuida en el organismo, formada por dos proteínas que van unidas al calcio y zinc presente en los mamíferos, también conocida como S100; esta se manifiesta en granulocitos, monocitos y macrófagos, y se encuentra asociada con la actividad inmunológica y la inflamación crónica; aunque se ha señalado que puede ser un biomarcador para PE, la evidencia no es concluyente, esto de acuerdo la revisión sistemática, *Pre-eclampsia y trombofilia hereditaria* de De los Santos C et al.⁵⁹

En la revisión mencionada anteriormente se describe que dentro de esta categoría de marcadores inflamatorios y el papel que desempeñan en el desarrollo de la patología, también se han estudiado las citocinas, pero ningún reporte es concluyente debido a que hay niveles séricos muy variables de las mismas en las pacientes con PE, lo que sí se ha encontrado en las investigaciones es que este tipo de marcadores podrían llegar a ser de utilidad para la detección precoz de la enfermedad, principalmente por la asociación fisiopatológica de las moléculas con el desarrollo de la enfermedad; Sin embargo, aún debe de validarse su uso en la práctica clínica, realizando estudios en muestras más grandes.

2.2.5 Proteínas placentarias

Las proteínas placentarias consisten en glicoproteínas producidas en el sincitiotrofoblasto,(60) por ejemplo la proteína placentaria 13 descrita en la revisión sistemática, *Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico* de Camacho K et al., cuyo objetivo fue ubicar los diversos marcadores estudiados en el ámbito pronóstico de la PE. Explica que la proteína placentaria 13 consiste en un dímero de 32 kilodaltons (kDa), el cual se expresa a través del sincitiotrofoblasto unido a las proteínas de la matriz extracelular, entre el endometrio y la placenta. Se piensa que se encuentra involucrada en los siguientes procesos:⁷

- Implantación placentaria
- Remodelación de la vasculatura materna
- Migración trofoblástica
- Regulación de la presión sanguínea de las arterias espirales
- Oxigenación tisular placentaria

Las concentraciones anormalmente bajas de la misma, se han observado en las semanas 11 y 13 de gestación en las pacientes que van a desarrollar coagulación intravascular y PE; es en el primer trimestre de gestación el momento considerado como óptimo para determinar la presencia de la proteína.⁶¹

Otros marcadores y/o factores que han sido estudiados son la inhibina y activina A, calcio urinario, homocisteína, la proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A), la gonadotropina coriónica humana beta (β -HCG), la proteína C reactiva (PCR), péptido natriurético cerebral (BNP), ácido úrico, creatinina, cistatina C, colesterol y calcio sérico. De los cuales la PAPP-A o proteína plasmática asociada al embarazo, ha conformado el marcador bioquímico más estudiado y con los mejores resultados para la predicción de PE, y se encuentra incluido dentro de estudios que combinan marcadores bioquímicos, factores angiogénicos, *Doppler* de arterias uterinas para predicción de PE precoz y PE tardía.⁵⁰

El estudio de casos y controles retrospectivo, *Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos*, publicado en 2016 por López A, cuyo objetivo fue establecer una asociación entre PAPP-A baja y eventos obstétricos adversos empieza explicando que PAPP-A es una glicoproteína secretada por la placenta,

la cual se utiliza en rutinariamente en el control gestacional precoz como un marcador de aneuploidias, se produce desde el día 21 de embarazo y sus valores van en aumento de forma rápida hasta el final del embarazo. Se cree que su papel está relacionado a:⁶¹

- El reconocimiento molecular asociado al crecimiento y la función placentaria
- Inhibe la respuesta inmune entre el esperma y ovulo fertilizado
- Posteriormente actúa al estar formada placenta evitando el reconocimiento inmunológico materno. Posteriormente actúa al estar formada placenta evitando el reconocimiento inmunológico materno.

Y es desde los años 80 que se ha encontrado información importante que vincula los niveles bajos de la misma con complicaciones en el embarazo, tales como los estados hipertensivos; actualmente es utilizada en los hospitales para la predicción de PE. Dado que la PE constituye una complicación multisistémica, los marcadores bioquímicos ofrecen una detección temprana de la patología, razón por la que es necesario que tengan una sensibilidad y especificidad apropiada; sin embargo, su valor predictivo individual puede ser bajo, por lo que esta información confirma que la combinación de dos o más marcadores mejora la evidencia.⁶²

Por lo tanto, los marcadores bioquímicos han tomado importancia en la predicción de PE, estas moléculas producidas principalmente a nivel placentario, participan en la regulación del trofoblasto y la homeostasis, así como la angiogénesis y el remodelamiento de las arterias espirales que son claves en el desarrollo de la PE.

CAPÍTULO 3 EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PRECOZ DE PREECLAMPSIA EN PAÍSES DESARROLLADOS

SUMARIO

- **Manejo e indicaciones terapéuticas**
- **Experiencia clínica**
- **Nuevos avances**

El presente capítulo aborda la experiencia clínica en el seguimiento de las pacientes diagnosticadas con PE en países desarrollados, abarca su manejo e indicaciones terapéuticas que incluye la conducta expectante ante la misma, así como también los avances sobre la combinación de los marcadores bioquímicos y efectividad, debido a que estos mantienen un papel importante y una mayor relevancia clínica conforme aumenta su aplicabilidad.

3.1 Manejo e indicaciones terapéuticas

En lo referente a PE, no se dispone aún de una prevención farmacológica efectiva, pues la prevención primaria de la misma es aún objeto de investigación, sobre todo con respecto al uso de antinflamatorios y micronutrientes; se considera que el único tratamiento definitivo para la PE con signos de gravedad, es la interrupción voluntaria del embarazo, el parto del feto y la expulsión de la placenta; si presentase PE sin signos de gravedad se recomendaría el parto a partir de las 37 semanas de gestación.⁶³

En contraste, se recomienda el parto inmediato sin importar la edad gestacional, en cualquier paciente con PE severa, con el objetivo de prevenir las complicaciones; aunque el parto inmediato no significa necesariamente un parto abdominal, la decisión de realizar la inducción o cesárea debe ser individualizada, basada en factores como la edad gestacional, condiciones de cuello uterino, presentación y estado fetal; menos de un tercio de gestantes con PE severa, lejana al término y con un cuello desfavorable tienen un parto vaginal exitoso.⁶⁴

Al demorar la interrupción del embarazo puede derivar en la progresión de la PE, lo cual termina produciendo insuficiencia placentaria y disfunción orgánica materna, trastornos que se encuentran asociados con mayor riesgo de mortalidad materna y perinatal, debido

a que el balance y activación de la actividad tromboxano/prostaciclina han sido implicados en la fase preclínica de la PE; el uso de agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico ha sido ampliamente estudiado con el fin de retrasar o impedir el desarrollo de PE en pacientes de moderado-alto riesgo.⁶⁵

La estabilización de las condiciones de la madre y bienestar fetal es la primera responsabilidad en el tratamiento de gestantes con esta condición, para luego diferenciar a las pacientes con PE de cualquier otra condición; dentro de los exámenes de laboratorio para el apoyo del diagnóstico de PE se deben incluir: hematocrito, extendidos de sangre periférica y concentraciones séricas de creatinina, ácido úrico, transaminasas y deshidrogenasa láctica.⁶⁶

En las gestantes que presenten PE no es recomendable el reposo estricto en cama porque no hay evidencia de la mejoría o retraso de la progresión de la enfermedad; aunque puede mejorar la retención hídrica y la perfusión fetal, este reposo se ha vinculado a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso; por otro lado, un caso de embarazo pretérmino y con PE sin signos de gravedad, puede ser manejado de forma conservadora ya que puede mejorar los resultados perinatales, pero se necesita monitoreo frecuente del estado materno-fetal; en presencia de PE se ha demostrado que el uso de antihipertensivos para controlar la presión arterial no altera la evolución ni disminuye la morbilidad y mortalidad perinatal, lo cual confirma que la hipertensión no es la causa subyacente de esta patología.⁶⁵

3.1.1 Conducta expectante en casos leves

La PE leve se definió como presión arterial diastólica de más de 90mmHg pero no mayor de 110mmHg, sin signos de alteración en otros sistemas, por ejemplo epigastralgia, eclampsia y edema pulmonar.⁶⁷

El ingreso no será necesario si se logra un control adecuado de forma ambulatoria, algunas de las medidas que se deben tener en cuenta son: control de presión arterial cada 12 horas, proteinuria cualitativa/24 horas y en orina de 24 horas 1-2 veces por semana, realizar pruebas de laboratorio 2 veces por semana, se debe realizar control de movimientos fetales durante el día y si <6, se debe acudir al hospital, es necesario iniciar maduración pulmonar si edad gestacional (EG) <34 semanas con betametasona 12 mg/24h dos dosis, se necesita realizar una cardiotocografía continua (CTG) cada 7-15 días desde

la semana 28 y semanal a partir de la 34, por último se utiliza el método que consiste en utilizar sonido de alta frecuencia para estudiar el flujo sanguíneo para verificar biometría e índice de líquido amniótico cada 7-15 días, flujometría cada 7-15 días; o antes si alteraciones en arteria umbilical, cerebral media o ductus venoso.⁶⁸

3.1.2 Conducta expectante en casos graves

La PE severa se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial y proteinuria asociadas a alteraciones en otros sistemas como nervioso, gástrico, y signos como edema pulmonar, restricción del crecimiento intrauterino, eclampsia, entre otros; de acuerdo con la guía de recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de preeclampsia, publicado en 2014.⁶⁴

El tratamiento para PE grave es la finalización de la gestación, el proceso sugerido es el siguiente: ingreso hospitalario, control de presión arterial cada 5 minutos hasta su estabilización, para luego hacerlo cada 30 minutos, exploración general, con el fin de evaluar una posible inducción de parto; se debe realizar tacto vaginal, control analítico de proteinuria cualitativa diaria y bisemanal en orina de 24 horas, colocar sonda urinaria permanente para control de diuresis horaria y balance hídrico, CTG basal, al menos dos veces al día por encima de la semana 26-28, ecografía fetal y control de presión venosa central si existe edema agudo de pulmón, oliguria persistente, insuficiencia cardiaca, hipertensión severa refractaria.⁶⁹

Se recomienda la inducción del trabajo de parto en mujeres con PE grave cuando el feto no es viable por su edad gestacional o es poco probable que la alcance en el plazo de 1-2 semanas; por otro lado, las pacientes con PE grave y menos de 34 semanas de gestación, se recomienda conducta expectante como la anteriormente descrita.⁵⁷

El cambio de hábitos como reducir el consumo de sal, intercambio de actividades o restringir el número de calorías, no reduce el riesgo en pacientes con PE; así como tampoco se ha demostrado que el aumento en la ingesta de vitaminas C y E sea de beneficio; no obstante, en algunos casos específicos, se puede reducir el riesgo con algunas de estas opciones: aspirina en dosis bajas, por ejemplo 60-80 miligramos (mg) a partir de las 12 semanas de embarazo y suplementos de calcio (en poblaciones con ingesta baja de calcio, pero no en población con ingesta adecuada).⁷⁰

En embarazos que se encuentren entre las 24 y 34 semanas, que presenten PE se recomienda administrar glucocorticoides para la maduración pulmonar fetal, la dosis de glucocorticoide es betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas por 2 dosis o dexametasona 6 mg intramuscular cada 12 horas por 4 dosis; la administración de estos medicamentos se considera en pacientes con riesgo de parto prematuro dentro de los próximos de 7 días, y sin curso previo de corticosteroides prenatales.⁷⁰

Las convulsiones es una de las complicaciones de la PE, para su prevención y manejo, el medicamento de primera elección es el sulfato de magnesio; también debe utilizarse durante el parto, transcesárea y hasta 24 horas posparto o después de cesárea o 24 horas luego de la última convulsión; asimismo, la administración de líquidos debe ser controlada para evitar el riesgo de un edema agudo de pulmón.⁷⁰

Sin embargo, La Rosa M, establece en la revisión, *Cochrane Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation* en el 2013, que existen datos insuficientes para determinar el alcance de los efectos del manejo expectante de la PE severa remota a término con relación a los resultados maternos y neonatológicos, esto debido a que una de las mayores inquietudes es la capacidad de poner dicho manejo en práctica en lugares como en los países en vías de desarrollo, en los cuales los recursos son limitados, incluyendo unidades de cuidado intensivo neonatal con insuficientes respiradores, pues los autores hacen hincapié en el hecho de que, para poder realizar este manejo, es absolutamente necesaria la hospitalización y evaluación constante, tanto de la madre como del feto.³⁶

3.2 Experiencia clínica

En la clínica clásica descrita alrededor del año 2005, aún no se consideraba ningún marcador bioquímico para evaluar el riesgo a desarrollar PE, posteriormente se ha incrementado la utilidad de dichos marcadores en la experiencia clínica, y, a su vez, se ha intentado diseñar y optimizar modelos de predicción de esta, los cuales incluyen nuevos biomarcadores con los que es posible clasificar a las gestantes según su riesgo; dentro de estos marcadores estudiados pueden mencionarse: el ácido úrico, marcadores bioquímicos placentarios y fetales como la cistatina C, proteína asociada al embarazo (PAPP-A), proteína placentaria (PP-13), alfa-1 microglobulina o la hemoglobina fetal, entre otros marcadores potenciales descubiertos y estudiados, gracias al desarrollo de la proteómica, genómica y metabolómica.^{4, 71}

Sin embargo, en gestantes con PE y disfunción placentaria se han observado concentraciones séricas de PIGF que son significativamente más bajas alrededor del final del primer trimestre; dichos valores se manifiestan de forma más clara en la fase clínica de la PE temprana al compararlo con un embarazo normal; por otro lado, las concentraciones de sFlt-1 se elevan de forma más tardía y menos pronunciada en las gestantes que desarrollan la patología; por lo cual, estos 2 biomarcadores adquirieron mayor relevancia en el diagnóstico precoz de PE, sobre todo al combinar sus valores para producir la relación $PIGF/SFlt-1$.⁷²

Wei-zhen L, llevó a cabo el estudio, *Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PIGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women*, donde fueron analizados retrospectivamente 118 embarazos únicos con PE presunta o diagnosticada en el *Peking Union Medical College Hospital* (PUMCH), China, en donde de 118 embarazos, 62 fueron diagnosticados como PE, de los cuales 48 fueron de inicio temprano y 14 de inicio tardío con 39 y 5 de EP severa, respectivamente; 12 de hipertensión gestacional (HG), 15 de hipertensión crónica (HTC), 16 enfermedades autoinmunes, 13 embarazos con proteinuria sin complicaciones, y 76 embarazos normales se incluyeron como control; los resultados mostraron que la relación $sFlt-1/PIGF$ en el subgrupo de PE de inicio temprano fue significativamente mayor que en los grupos de HG, HTC y control, asimismo, el cociente $sFlt-1/PIGF$ en el subgrupo de PE de aparición tardía fue significativamente mayor que en los grupos HTC y control, pero similar al grupo HG. La relación $sFlt-1/PIGF$ aumentó significativamente en el grupo de PE en comparación con los embarazos con enfermedad autoinmune y proteinuria sin complicaciones; por lo tanto, este estudio concluyó que el cociente $sFlt-1/PIGF$ materno sí es un marcador bioquímico eficaz en el diagnóstico de PE, proporción que puede ser utilizada para su predicción.¹²

A pesar que el coeficiente $PIGF/sFlt-1$ es uno el método más utilizado para la predicción de PE, Alcaine J et al., indicaron en su artículo titulado, *Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia*, que en el estudio *Diagnostic Biomarkers in Women With Suspected Preeclampsia in a Prospective Multicenter Study*, donde se analizaron 47 marcadores en embarazadas con sospecha de PE, que el uso de un solo marcador ($PIGF$, $sFlt-1$ o endoglinina) representa una prueba diagnóstica para determinar si la PE requiere provocar el parto en 14 días o es posible únicamente mantener una actitud expectante; esto demuestra que en este contexto, los biomarcadores como el $PIGF$ pueden

ser analizados rápidamente y que, a su vez, ayudan a clasificar el riesgo de una gestante con sospecha de PE pretérmino.⁴

El uso del sFlt-1 y PIGF ha logrado demostrar su valor como métodos predictivos sobre el desarrollo de la PE, por lo que se ha buscado determinar con estos marcadores, si es posible establecer una temporalidad próxima para la aparición de PE. Según el artículo, *Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study (PROGNOSIS)*, el cual tuvo como objetivo determinar si la relación sFlt-1/PIGF podría predecir o descartar el desarrollo de PE a corto plazo; se demostró que tiene un valor predictivo para una o cuatro semanas siguientes por medio de la relación entre estos 2 marcadores; lo que indica que es posible descartar PE con facilidad, al menos con una semana de anticipación, evitando así las hospitalizaciones e intervenciones innecesarias.⁷³

La medición de la relación sFlt-1/PIGF identificó mujeres con un alto riesgo absoluto de experimentar las manifestaciones clínicamente más importantes de PE; a las 28 semanas de gestación una relación sFlt-1/PIGF >38 identificó mujeres con un alto riesgo (>30%) de tener un parto prematuro posterior con PE, las mujeres que enían una elevación más grave de la proporción (>85%) tenían casi un 60% de riesgo de parto prematuro con PE, mientras que >99% de las mujeres que tenían una proporción <38 no desarrollaban PE; estos fueron hallazgos del estudio de Sovio U et al., llamado, *Pregnancy Outcome Prediction (POP)*, realizado en el Rosie Hospital, Cambridge, Inglaterra, un estudio de cohorte prospectivo de mujeres nulíparas que asistieron al hospital para su ecografía con un embarazo único viable, cuyo único criterio de exclusión clínica fue el embarazo múltiple; las participantes (4099 mujeres) asistieron a las 20, 28 y 36 semanas de gestación para la obtención de muestras de sangre y ecografías, donde fue analizada la relación sFlt-1/PIGF.(8)⁷⁴

Además de predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar las manifestaciones clínicas más severas y sus complicaciones, se observó que los valores de la relación sFlt-1/PIGF mayores a 655 en PE de inicio temprano, o mayores de 201 en la PE de inicio tardío, están vinculados a la necesidad de finalizar la gestación durante las próximas 48 horas, demostrando así la severidad y morbilidad asociada de la patología, según el estudio, *PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia*; resultados similares se encontraron en un estudio multicéntrico que demostró que un punto

de 85 de la relación *sFIT-1/PIGF* tiene buen rendimiento para un diagnóstico de PE en cualquier edad gestacional.⁷⁴

Se sabe que el proceso de placentación es completado hacia la semana 20 de gestación, por lo que los modelos de predicción durante el primer trimestre conforman realmente un cribado de PE; de forma aislada, los biomarcadores séricos tienen baja capacidad de predicción; aun así, es el PIGF el que presenta mejor resultado para detección temprana de PE, ya que durante la experiencia clínica se ha demostrado que en las semanas 11 y 12, la isoforma 1 del marcador parece tener un descenso, por lo que contribuiría mejor de forma aislada a la predicción del riesgo de presentar la patología.⁷⁵

Es por esta falta de información durante el primer trimestre, que se decidió realizar un modelo en el año 2009 que incluyera otros biomarcadores y que también incluyera signos clínicos, el cual según Poon L et al., en su artículo, *Early Prediction of Preeclampsia. Obstetrics and Gynecology International*, se basó en la combinación de factores clínicos maternos, presión arterial materna, índice pulsátil de arteria uterina con *PAPP-A* en suero y *PIGF* sérico, valores que fueron medidos en las semanas 11 y 13 de gestación, de los cuales se obtuvo una sensibilidad del 93% (IC:76-98%) con especificidad del 95% (IC: 94-96%), así como una tasa de falsos positivos del 5%.⁷⁶

Por otro lado, en el año 2013 fue comparada la utilidad de un modelo para establecer un punto de corte de alto riesgo de PE, basado en función de la edad gestacional y la tasa de falsos positivos, medidos en las semanas 11 y 13 de gestación, donde se obtuvo una sensibilidad de PE temprana del 93.4%, asumiendo una tasa de falsos positivos del 5%; los anteriores no solo arrojan un alto porcentaje de sensibilidad, sino que también añaden valor predictivo negativo superior al 98%, lo cual refuerza la idea del coste-efectividad del tamizaje durante el primer trimestre a partir del año 2014 que los modelos propuestos obtuvieron el 96% de sensibilidad de PE temprana incluyendo una tasa de falsos positivos del 10%; por otro lado, algunos marcadores de primer trimestre también utilizados como la proteína placentaria 13 o el receptor *sEng* vinculado con el factor de crecimiento transformante beta 1; sin embargo, muestran porcentajes de sensibilidad inferiores al 60%, por lo que no han resultado útiles en la detección temprana de PE.¹¹

Es así como se ha demostrado que los marcadores sí mejoran la predicción de PE temprana comparado con los factores maternos aislados, esto fue afirmado en el estudio prospectivo de O'Gorman N et al., *Accuracy of competing-risks model in screening for pre-*

eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11 – 13 weeks' gestation, la sensibilidad para predicción de PE temprana en gestaciones únicas y con modelos combinados que incluyen factores de riesgo materno, MAP, UAPI, PAPP-A y PIGF, todos medidos entre las semanas 11 y 13 de gestación, fue de un 100%, asumiendo una tasa de falsos positivos del 10%, es decir que dichos marcadores son útiles en la predicción temprana de PE.⁷⁷

Asimismo, alrededor del año 2013, fue realizado un estudio prospectivo multicéntrico por Chappell L, et al., quienes valoraban la capacidad de predicción del PIGF para el desarrollo de la patología en gestantes con sospecha de esta entre la semana 20 y 35 de gestación, como resultado se obtuvieron valores aislados de PIGF con una sensibilidad del 96% para predecir el desarrollo de la PE, lo cual ha sido constante en los hallazgos de estudios anteriormente citados.¹¹

De igual manera, es importante hacer énfasis en que, debido a la variabilidad intraindividual de PIGF durante el segundo y tercer trimestre, en cada uno de los modelos de predicción que se han desarrollado a lo largo de la experiencia clínica, deben ser ajustadas todas las variables maternas utilizadas en el cálculo de riesgo, para así poder aumentar la eficacia de la combinación de marcadores bioquímicos.^{12, 75}

3.3 Nuevos avances

Dado al avance y buenos resultado que se han obtenido sobre el uso de biomarcadores como el PIGF y sFlt-1 como métodos de predicción para el diagnóstico de PE, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en sus últimas guías diagnósticas evaluaron distintas plataformas de estudio para hacer la medición de estos marcadores, los cuales fueron realizados a través del *Ensayo de Inmunoadsorción Asociado a Enzimas* (ELISA por sus iniciales en inglés), y luego fueron desarrollados más métodos por otros fabricantes, los cuales han mejorado funciones como el tiempo de análisis, rango de medida e imprecisión, entre otros.(78)

Es por el desarrollo de estas nuevas técnicas, que algunas guías como en, *Guía de Asistencia Práctica: Hypertensive disorders in Pregnancy*, recomiendan que se determine el PIGF a través de las siguientes:

- *Triage PIGF test,*
- *Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio,*
- *DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test,*

- BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio

Junto con criterios clínicos para descartar PE en gestantes con sospecha que se encuentren entre las semanas 20 y 34 de embarazo; sin embargo, algunos de estos métodos como el *DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test* no son recomendados en países desarrollados como Reino Unido por falta de validación.⁶⁵

Por otro lado, no hay que dejar de lado las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes, siendo el embarazo gemelar de gran importancia; como lo demostró Pacheco J, quien establece que en un estudio proveniente de Japón, 22% (165/742) de las madres de gemelares desarrollaron PE, más de la mitad en el intraparto o posparto, presentando como factores de riesgo, la primiparidad, el índice de masa corporal pregestacional, la historia familiar de hipertensión arterial, historia de hipertensión en el embarazo previo; basado en lo anterior y por su posible presentación en el puerperio, es conveniente monitorizar la presión arterial luego de un parto de gemelar; el mismo autor indica también que en un estudio de PE llevado a cabo en embarazo múltiple (EM) proveniente de China, de 561 madres con embarazos múltiples, la PE ocurrió en 9,3% (13 PE leve y 39 severa), mientras que en 1,8% en embarazos simples. Comparadas con 52 embarazos múltiples sin PE, en las primíparas con EM la PE ocurrió en 12,2% y 6,2% ($p<0,05$) en las multíparas; hubo más cesáreas en el EM, más trabajo de parto prolongado y distrés fetal; en la PE severa, se presentaron más casos de peso bajo al nacer (PBN), Restricción crecimiento intrauterino (RCIU) y distrés respiratorio neonatal. Como era de esperar, en los casos hubo sendas complicaciones maternas.⁷⁹

Asimismo, Croft M, recopila información de un estudio australiano llevado a cabo también en madres de gemelares comparadas con madres de embarazos simples, en el cual se obtuvo que de 239 995 nacimientos en 119 214 mujeres, entre 1980 y 2001, al comparar las madres de un segundo embarazo simple ($n= 117\ 647$) con mujeres con parto simple seguido de gemelares ($n= 1567$), las mujeres con gemelares tenían más edad y eran más altas, pero tuvieron complicaciones médicas similares en el primer embarazo; sin embargo, en el segundo embarazo, en el grupo con gemelares, existió aumento significativo de presión arterial esencial, preeclampsia, amenaza de aborto, rotura prematura de membranas y hemorragia anteparto con DPP. En el segundo parto, los gemelos tenían 3 veces más de probabilidad de nacer muertos, 17 veces de PBN y 4 veces de ser pretérmino.⁷⁹

Con base a lo anterior, se observa que la experiencia clínica con el uso de los marcadores bioquímicos como *sFlt-1*, *PIGF*, *PAPP-A*, entre otros, juegan un papel importante y útil durante la práctica clínica para la predicción de la patología y prevención de sus complicaciones, manteniendo un avance continuo en las maneras de observar, calcular e interpretar el comportamiento de estos; sin embargo, también demuestra que continúa siendo un tema en estudio y que por sí solos aún no establecen un diagnóstico. Del mismo modo, hay que tener presente todo el panorama clínico de las pacientes para dar un mayor porcentaje de fiabilidad al valor predictivo de estos marcadores.

CAPÍTULO 4 ANÁLISIS

La PE constituye una enfermedad propia del embarazo y puede tener consecuencias graves, tanto para la gestante como para el feto. Se caracteriza principalmente por presión arterial elevada y proteinuria, que generalmente se presenta después de las 20 semanas de gestación; el cuadro incluye presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y una presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg. Se considera grave si es mayor o igual a 160 mmHg y/o mayor o igual 110 mmHg, esto de acuerdo con *The american College of Obstetricians and Gynecologists* en la última actualización en 2019; sin embargo, no son las únicas problemáticas que conlleva, ya que puede causar daño a diferentes órganos y alterar el correcto funcionamiento de estos, causando estados hemorrágicos al disminuir la cantidad de plaquetas en sangre, aumentar el potencial de acción neuronal desencadenando convulsiones, falla renal al producir proteinuria por lesión a los túbulos renales, entre otros.⁶⁵

En cuanto a la incidencia, en el artículo de revisión de 2016: *Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia* por Nápoles D et al., menciona que la PE es la causante del 25% de muertes maternas alrededor del mundo, y de 6 a 8 veces más frecuente en gestantes primíparas que multíparas, a menos que se trate de un embarazo con nueva pareja o por la existencia de factores de riesgo en el momento que no estaban presentes en sus embarazos anteriores.¹⁶

La incidencia de preeclampsia en los países desarrollados de Norteamérica y Europa es similar y se estima alrededor de 5 a 7 casos por cada 10.000 partos, mientras que en países en desarrollo es variable, oscilando entre 1 caso por cada 100 embarazos a 1 por cada 1.700 embarazos. En Estados Unidos, la PE es la cuarta causa de mortalidad materna (1 muerte por cada 100 000 partos vivos) y en América Latina, es la primera causa con 25.7% de las muertes maternas; en África 16% y Asia 12% según el estudio de La Rosa M, *Managing preeclampsia with components of severity before 34 weeks of gestation: new concepts*; la OMS estima que su incidencia es siete veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados, con 2.8% y 0.4% de los nacidos vivos, respectivamente.^{13, 36}

En la actualización, fisiopatología de la preeclampsia de 2014 por Gómez L, señala entre los factores de riesgo figuran la edad materna extrema, estado socioeconómico, abortos previos, índice de masa corporal alto, diabetes, entre otros; sin embargo, se ha

establecido que no hay paciente con rasgos típicos que faciliten la presencia de PE, sino que existen mujeres que presentan únicamente características en menor o mayor grado con riesgo a desarrollar o presentar esta patología.⁵

La PE podrá presentarse en dos estadios, el primero antes de las 20 semanas sin manifestaciones clínicas y que no involucra invasión placentaria del miometrio y vasculatura uterina; mientras que el segundo estadio sí presenta pobre placentación debido a la hipoxia placentaria y de reperfusión, esto a su vez daña al sincitiotrofoblasto y restringe el crecimiento fetal; es por ello que el artículo *Preclampsia, eclampsia y HELLP* de González P et al., propone que de acuerdo a la edad gestacional también podrá diferenciarse entre precoz, antes de las 34 semanas, y tardía, a las 34 semanas o más; ya que durante el primer y segundo trimestre se instaura una disfunción placentaria, dándose, a partir del tercer trimestre, la respuesta materna a la disfunción clínica.²⁹

Asimismo, explica que la PE inicia con una hipertensión arterial moderada y síntomas no específicos como náuseas, vómitos, dolor epigástrico; estos síntomas, junto con cefaleas o alteraciones visuales, pueden tener un valor diagnóstico y alertar al profesional de salud, por lo que siempre se debe evaluar la gravedad potencial del cuadro clínico, ya que puede complicarse rápidamente y desarrollar otras alteraciones. De hecho, se considera que un 10-20% de las PE severas evolucionan a un síndrome de HELLP y un 1-2% se convierte en eclampsia.

Es por ello que, según la gravedad, la PE se clasifica en leve o severa únicamente, no existe PE moderada, razón por la que la PE severa, se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial y proteinuria, asociadas a alteraciones en otros sistemas como nervioso, gástrico, y signos como edema pulmonar, restricción del crecimiento intrauterino, eclampsia, entre otros, de acuerdo con la guía de recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de preeclampsia, publicado en 2014.⁶⁴

La estabilización de las condiciones de la gestante y el bienestar fetal será la prioridad en cuanto al tratamiento de las pacientes con esta condición; para llevarlo a cabo, el manejo e indicaciones terapéuticas incluirán la interrupción voluntaria del embarazo, el parto y expulsión de la placenta. Aún no se cuenta con un tratamiento farmacológico efectivo, no existen datos concluyentes sobre el uso de antinflamatorios y micronutrientes, estos según el artículo publicado en 2018 por la revista médica, *Sinergia*. En esta, Herrera K, explica que el tratamiento farmacológico se usa solo en casos de emergencia para

controlar los síntomas, sin embargo, no hay tratamiento efectivo para prevenir o tratar la PE.

Como se mencionó previamente, es justamente durante las primeras 20 semanas que se presenta una invasión placentaria deficiente al miometrio y las paredes uterinas, evitando que la vasculatura uterina alcance de manera adecuada la placenta, manifestándose propiamente con su sintomatología después de las 20 semana, acusando a la hipoxia a la cual se sometió la placenta previamente, lo cual provocó un desbalance entre factores pro- angiogénicos y anti- angiogénicos, estrés oxidativo materno y disfunción endotelial e inmunológica, siendo los factores pro y anti angiogénicos los más importantes.⁵

Los marcadores bioquímicos son proteínas que se detectan en la sangre materna y cuyo aumento o disminución indican un proceso subyacente de interés clínico; los marcadores predictivos de PE cuentan un rango de valor predictivo entre 10 y 80% y su combinación mejora la detección de la PE; estos pueden ser clasificados de forma general como angiogénicos, anti-angiogénicos, marcadores inmunológicos e inflamatorios y proteínas plasmáticas.²

Por ejemplo, un marcador de tipo angiogénico como el PIGF desempeña el trabajo de regular la angiogénesis por medio de la estimulación de las células endoteliales, participando en el reclutamiento de monocitos y macrófagos por medio de la potenciación de la acción del VEGF-A ; en pacientes con PE suele estar disminuido, fomentando de esta manera una mala invasión al miometrio y por consiguiente un estado hipótico crónico para la placenta.

En contraparte, el factor anti-angiogénico como la sEng, que funge como co-receptor auxiliar para la familia de TGF, para promover la angiogénesis; sin embargo, esta contiene propiedades anti angiogénicas por su dificultad de unión a la TGF-1 y a la señalización intracelular, fomentando de esta manera el estado hipótico y, por consiguiente, el desarrollo de la PE; es esta molécula la que se mantiene en incremento acelerado durante el embarazo, sobre todo posterior a las 18 semanas de embarazo y antes de la aparición de las manifestaciones clínicas de la PE.⁶⁰

Por esta razón, también la revista, *The new england journal of medicine* publicó el artículo *Predictive value of the sflt-1:plgf ratio in women with suspected Preeclampsia* en 2016 por Zeisler H et al., con respecto a los marcadores angiogénicos dentro de los que se pueden mencionar los dos más relevantes por su ayuda diagnostica, los cuales son

VEFG y *PIGF*; entre los marcadores anti-angiogénicos se encuentran el *sFlt-1* y *sEng*. En un embarazo normal debe existir un balance entre los factores angiogénicos y anti-angiogénicos, y es el desequilibrio entre estos lo que lleva precisamente al desarrollo de PE. A estos, también se encuentran vinculados los marcadores inmunológicos e inflamatorios, así como proteínas placentarias; debido a este desbalance bioquímico se han intentado diseñar modelos de predicción para PE, lo cual ha incrementado más su uso en la experiencia clínica, todo con el objetivo de poder clasificar a las gestantes según su riesgo.⁹

Por ello se han llevado a cabo numerosos estudios en pacientes con distinta edad gestacional, y en efecto se ha encontrado la presencia de algunos de los marcadores bioquímicos mencionados, con un porcentaje de sensibilidad desde 93-96% con falsos positivos entre 5-10%. Dentro de los más prometedores se ha encontrado el uso combinado de *sFlt-1* y *PIGF*, los cuales han mostrado alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico temprano y pronóstico de la PE, esto descrito en la publicación, *Marcadores bioquímicos* publicado en España en 2012 y cuyo objetivo fue describir conceptos respecto a estos.⁴⁴

El estudio de casos y controles titulado, *Value of second trimester maternal serum sFlt-1, PIGF and their ratio in the prediction of preeclampsia*, se recolectaron muestras de suero materno en pacientes embarazadas entre las 15- 20 semanas y 24- 28 semanas gestacionales, que desarrollaron trastorno hipertensivos gestacionales, el valor de *sFlt-1* y *PIGF*, y su proporción se comparó entre el grupo de hipertensas gestacionales y el grupo de control, la sensibilidad y especificidad de la relación *sFlt-1, PIGF* y *sFlt-1 / PIGF* en suero a las 24-28 semanas de gestación para predecir la PE; fueron del 93% y el 99%, por lo que se concluyó que el valor de *sFlt-1, PIGF* y su proporción a las 24-28 semanas de gestación cambió significativamente antes del inicio clínico de la PE.¹⁰

La relación de *sFlt-1/PIGF* ha identificado mujeres con alto riesgo absoluto de experimentar PE, a las 28 semanas de gestación una relación *sFlt-1/PIGF >38* identificó mujeres con un alto riesgo (>30%) de tener un parto prematuro posterior con PE, las mujeres que tenían una elevación más grave de la proporción (>85%) tenían casi un 60% de riesgo de parto prematuro con PE, mientras que >99% de las mujeres que tenían una proporción <38 no desarrollaban PE; también se observó que los valores mayores a 655 en PE de inicio temprano o mayores de 201 en inicio tardío, están vinculados con la necesidad de finalizar la gestación durante las próximas 48 horas; además, la relación *sFlt-1/PIGF* en

el subgrupo de PE de inicio temprano, fue significativamente mayor que en los grupos de HG, HTC y control; asimismo, el cociente $sFlt-1/PIGF$ en el subgrupo de PE de aparición tardía, fue significativamente mayor que en los grupos HTC y control, pero similar al grupo HG.

Por lo tanto, los marcadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología de la PE dejan de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz, estrecho seguimiento y capacidad de predicción, también demuestra que, aunque su uso todavía se ve muy limitado por distintas razones y debe de profundizarse aún más, sí pueden ser utilizados para el diagnóstico y estratificación de riesgo de las pacientes con PE, todo con el propósito de lograr una disminución en la cantidad de complicaciones, hospitalizaciones, intervenciones innecesarias y principalmente, morbimortalidad materna y fetal.

El manejo terapéutico de la PE se centra en la estabilización de la madre y el bienestar fetal; la resolución definitiva del cuadro clínico se da por medio del parto o cesárea, sin embargo, en ocasiones se puede optar por conductas expectantes dependiendo de la severidad del caso..

Cabe mencionar que debido a que el proceso de placentación termina hasta el final de la semana 20, los modelos de predicción como el cociente $sFlt-1/PIGF$ tiene una baja capacidad de hacerlo; sin embargo el PIGF por si solo aún puede ser utilizado para la predicción de PE, ya que durante las semanas 11 y 12, la isoforma 1 de este marcador tiene un descenso marcado en pacientes propensas a desarrollar PE, en comparación a las pacientes sanas.¹²

A pesar de que el PIGF aún es utilizable, su poca sensibilidad aporta a la ya establecida falta de información predictiva que hay en el primer trimestre, por lo cual en 2009 se hizo un método diagnóstico que incluye otros marcadores como lo son el PAPP-A, así como signos clínicos de la paciente, como el índice pulsátil de la arteria uterina, la presión arterial materna, esto junto con los biomarcadores, permitió obtener una sensibilidad del 93% para la predicción del desarrollo de PE.

Es también debido a esta falta de información del primer trimestre que hay que evitar caer en el uso exclusivo de los biomarcadores, a pesar de ser muy sensibles; los datos clínicos y epidemiológicos de las pacientes nos pueden brindar información muy valiosa para la predicción de PE, por ejemplo en China se observó que la gestación gemelar está relacionada a presentar esta patología, ya que un 9.3% presentó PE en comparación con

las pacientes de embarazos simples en las que solo un 1.8% presentó PE; además este grupo de pacientes presentó mayor incidencia de trabajos de parto prolongados, distrés fetal, y en la PE severa, hubo más casos de PBN y RCIU.¹³

Dado los buenos resultados predictivos del *PIGF* y *sFlt-1*, se ha desarrollado diferentes pruebas para la medición de estos marcadores por medio ELISA y otros *tests*, y la combinación con otros marcadores como PAPP-A, con el fin de observar, calcular e interpretar el comportamiento de estos y su valor predictivo en la PE.

Los biomarcadores séricos tienen un alto valor predictivo, no solo de padecer PE, sino también de la gravedad con la que se puede presentar; siendo una herramienta muy útil para mantener un control estricto y de esta forma evitar ingresos hospitalarios y complicaciones importantes como convulsiones, falla renal en la madre o complicaciones propias en el feto; sin embargo, se tiene que evitar caer en la dependencia de estos marcadores, ya que en las primeras etapas del embarazo no tienen la misma especificidad como después de la semana 20, por lo que hay que realizar un buen perfil clínico y epidemiológico de las pacientes embarazadas, para aumentar el valor predictivo de los estudios de laboratorio.

CONCLUSIONES

En la fisiopatología de la PE se desarrollan marcadores bioquímicos característicos, estos incluyen angiogénicos, anti angiogénicos, inmunológicos, inflamatorios y proteína placentaria, que son de suma importancia para el diagnóstico precoz debido a su capacidad de predicción; a su vez, su uso puede permitir diagnosticar y estratificar el riesgo de las pacientes con PE, por lo que aún se encuentran en desarrollo los estudios para determinar el mejor de los marcadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia; con lo que se ha comprobado que la combinación de estos mejora la detección, especialmente en PE temprana, complementando con el estudio por imágenes que utiliza ondas de sonido para mostrar la circulación de la sangre por los vasos sanguíneos; por lo que esta monografía describe cómo es que estos marcadores han sido estudiados, complementados y combinados para poder darles un uso clínico en cuanto a la predicción de incidencia de PE.

La PE constituye un síndrome específico del embarazo que se caracteriza por presión arterial elevada después de la semana 20 de gestación, considerando el punto de corte una presión mayor de 140/90 mmHg; otro de los hallazgos es la alteración de la función renal responsable de la proteinuria, asimismo pueden haber daño a otros sistemas, generando, por ejemplo, insuficiencia hepática, edema pulmonar y síntomas neurológicos; las teorías de la fisiopatología incluyen placentación anormal y mecanismos genéticos e inmunológicos, así como respuesta inflamatoria, hormonal y factores angiogénicos, por lo que los marcadores bioquímicos son de alto valor predictivo; sin embargo, estos no constituyen un diagnóstico por sí solos, ya que pueden encontrarse alterados sus niveles, principalmente en la PE más grave. Dentro de estos marcadores se pueden mencionar los que reflejan alteración hematológica, hemostática, hepática y/o renal.

Sin embargo, se puede concluir que, dentro de los factores angiogénicos pueden mencionarse dos componentes claves, los cuales son: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), mientras que dentro de los anti-angiogénicos se encuentran el *sFlt-1* y *sEng*.

Y es con base en estos marcadores bioquímicos que se han intentado diseñar modelos de predicción para PE, lo cual ha incrementado más su uso en la experiencia clínica, todo con el objetivo de poder clasificar a las gestantes según su riesgo, siendo los más prometedores en los que se ha hecho uso combinado de *sFlt-1* y *PIGF*, los cuales han

mostrado alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico temprano y pronóstico de la PE.

La experiencia clínica con estos marcadores ha demostrado que su uso, principalmente en etapas tempranas del embarazo, puede evitar hospitalizaciones innecesarias y prevenir la PE, ya que permite a los médicos tratantes realizar un apego y control más estricto a las pacientes con riesgo de presentar PE; entre los más importantes se encuentra la relación *PIGF/sFlt-1*, *PAPP-A*, *sEng*, entre otros, para estos se han desarrollado métodos para su cuantificación, principalmente en países desarrollados.

Entre las debilidades de esta compilación se encuentra que este tema aún se encuentra en desarrollo, inclusive en países desarrollados, por lo que para la mejor compresión del tema se deben revisar actualizaciones constantemente; principalmente en el ámbito del primer trimestre de gestación, ya que ciertos marcadores pueden verse alterados durante este periodo; así mismo es necesario tener conocimientos de ginecología, obstetricia y bioquímica para un mayor aprovechamiento de esta información, ya que puede generar complejidad para el investigador y para el lector.

Cabe mencionar que, por este mismo hecho, que sigue siendo un objeto de estudio en el primer mundo, con mayor enfoque en países como China, Japón, Estados Unidos, Suecia, España, Bélgica, Alemania, Suiza, Corea, Inglaterra, la información que se tiene no ha sido estandarizada alrededor del mundo; sin mencionar lo atrasado que se encuentran estos métodos para la predicción y prevención de la PE en países en vías de desarrollo como los países de Latinoamérica y África, donde las tasas de complicaciones y mortalidad por la PE son mucho más elevadas que en los países desarrollados; sin embargo esto no fue parte del objeto de estudio en esta investigación.

RECOMENDACIONES

Para la mejor comprensión y utilización de esta monografía de compilación se debe tener conocimientos de ginecología y obstetricia, para comprender la importancia de la PE, debido a que es un problema importante en salud pública con altas tasas de mortalidad materna y perinatal, por lo que se propone realizar un tamizaje de factores de riesgo, incluyendo marcadores bioquímicos en el primer trimestre, con el fin de identificar de riesgo de PE e iniciar vigilancia y medidas preventivas.

El uso de los marcadores bioquímicos angiogénicos, antiangiogénicos, inmunológicos, inflamatorios y proteínas placentarias involucrados en la fisiopatología de la PE demuestran la importancia del diagnóstico precoz, estrecho seguimiento y capacidad de predicción; en este estudio se describen de forma general, ya que es un tema aún en investigación; sin embargo, resultan muy útiles para la prevención de complicaciones futuras, por lo que el seguimiento de estudios de métodos de cuantificación beneficiaría a las pacientes en riesgo al disminuir las complicaciones.

Aunque el estudio de los marcadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología es principalmente estudiado en países desarrollados, la comunidad científica y las pacientes de países en desarrollo podrían beneficiarse del estudio de este tema que supondría un avance en técnicas de prevención, con el fin de mejorar la detección temprana y tratamiento de esta patología que sigue siendo una de las mayores causas de morbimortalidad materna a nivel mundial.

Por lo tanto, este estudio favorece a la investigación de situaciones más específicas como: el beneficio de realizar un tamizaje en el primer trimestre a las pacientes con factores de riesgo, los biomarcadores más importantes durante el primer trimestre de gestación, la viabilidad del uso de marcadores bioquímicos predictivos de PE en países no desarrollados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barlandas Rendón N R E, Quintana Ponce S, de la Cruz RS, Ramos García M. Alteraciones bioquímicas y celulares para preeclampsia en mujeres embarazadas que asisten al Hospital General Dr. Raymundo Abarca Alarcón, Guerrero, México. RICS [en linea]. 2018 Jul- Dic[citado 5 Sep 2021]; 7 (14): 21–38. Disponible en: <https://www.rics.org.mx/index.php/RICS/article/view/68/282>
2. Reyna Villasmil E, Mayner Tresol G, Herrera Moya P, Briceño Pérez C. Marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos para la predicción de preeclampsia. Rev Peru Gincol Obs [en linea]. 2017 Mar-Abr [citado 5 Sep 2021]; 63 (2): 227–233. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000200011&lng=es&nrm=iso&tlang=es
3. Martinez Ruiz A. Marcadores bioquímicos predictores de preeclampsia. Aefa [en linea]. 2014;[citado 5 Sep 2021] 1: 10–20. disponible en: http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo_completo.pdf
4. Alcaine Villarroya J, Barrenechea Iparraguirre E M, Casals E, González Rodriguez C, Martín Navas I, Macher Manzano H, Al E. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. ELSEVIER [en linea]. 2019 Jul-Sep [citado 5 Sep 2021];12 (3): 9–24. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1888400818300485?via%3Dihub>
5. Gómez Carbajal L M. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Rev Peru Ginecol y Obstet [en linea]. 2015 [citado 10 Sep 2021];60 (4): 321–331. disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a08v60n4.pdf>
6. Noroña Calvachi C. Preeclampsia: la era de los marcadores bioquímicos. Rev Científica Cienc Médica [en linea]. 2014 Ago-Nov [citado 10 Sep 2021];17 (2) :32–38. disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332014000200008&lng=es&nrm=iso&tlang=es
7. Camacho Mendez K, Ventura Arizmendi E, Zarate A, Hernández Valencia M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. ELSEVIER [en linea]. 2018 Mar-Abr [citado 10 Sep 2021]; 32 (1):0–3. disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-articulo-utilidad-biomarcadores-sericos-involucrados-fisiopatologia-S0187533718300384>
8. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock Jones SD, Smith GCS. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio: a prospective cohort study of unselected nulliparous women. Rev Hypert [en linea]. 2017 Abr [citado 12 Sep 2021]; 69 (4):731–738. disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620>

9. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* [en linea]. 2016 Ene [citado 15 Sep 2021]; 374 (1): 13–22. disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414838>
10. Gao J, Shen J, Jiang Y, Zhou X, Qi H, Liu X, et al. Value of second trimester maternal serum sFlt-1, PIGF and their ratio in the prediction of preeclampsia. *Natl Libr Med* [en linea]. 2014 Ene [citado 15 Sep 2021]; 49 (1): 22–5. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24694913/>
11. 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. *Rev Circu* [en linea]. 2013 Nov [citado 18 Sep 2021];128 (19) :2121–2131. disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215>
12. Lou WZ, Jiang F, Hu J, Chen XX, Song YN, Zhou XY, et al. Maternal serum angiogenic factor sFlt-1 to PIGF ratio in preeclampsia: a useful marker for differential diagnosis and prognosis evaluation in chinese women. *Dis Markers* [en linea]. 2019 Jul [citado 28 Sep 2021] 2019 (2019):1-7. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6664509/>
13. Pacheco Romero J. Del Editor sobre las Guías de hipertensión en el embarazo del ACOG. *Rev Peru Ginecol y Obstet* [en linea]. 2014 Oct-Nov [ciato 30 Sep 2021]; 59 (4): 243–6. disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322013000400002
14. Dereli T, Altun K, Gölec A, Durmusoglu A. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en linea]. 2012 [citado 30 Sep];19 (4): 871–884. disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262012000600013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Pacheco J. Simposio Hipertensión Arterial Preeclampsia / eclampsia : Reto para el ginecoobstetra Preeclampsia / eclampsia : Act Méd Per [en linea]. 2006 [citado 2 oct 2021] ;23 (2): 100-111 . disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v23n2/v23n2a10.pdf>
16. Nápoles Méndez C D. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. *Medisan* [en linea]. 2016 [citado 2 Oct 2021]; 20 (4): 517–531. disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65183>
17. Chávez Dulce G R, Tejada Córdoba A P, Suárez Ayala D V, Gómez Cabrera F L, Cabrera Fierro J S, Figueroa C. Preeclampsia: nuevas etiologías. *Univ y Salud* [en linea]. 2015 Ene-Dic [citado 5 Oct 2021]; 1 (9): 146-155. disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-7107201000100016&lng=en&nrm=iso&tlng=es

18. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutr Rev* [en linea]. 2013 [citado 5 oct 2021]; 71 (SUPPL1): 18–25. disponible en: https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/71/suppl_1/S18/1834571
19. Curiel Balsera E, Prieto Palomino M A, Muñoz Bono J, Ruiz de Elvira M J, Galeas J L, Quesada García G. Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco-obstétrica. *Med Inten* [en linea]. 2011 Jun [citado 06 Oct 2021]; 35 (8): 478–483. disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v35n8/original3.pdf>
20. Sánchez SE. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia. *Rev Peru Ginecol y Obstet* [en linea]. 2015 [citado 07 Oct 2021]; 60 (4): 309–320. disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322014000400007&lng=es&nrm=iso&tlang=es
21. Teppa Garrán A D, Terán Dávila J. Factores de riesgo asociados con la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* [en linea]. 2001 Ene [citado 10 Oct 2021]; 61 (1): 49–56. disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322001000100011
22. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med* [en linea]. 2013 Abr [citado 10 Oct 2021];10(4):1–8. disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001425>
23. Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* [en linea]. 2003 Mayo [citado 12 Oct 2021]; 42 (1): 39–42. disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000074428.11168.EE>
24. Irgens HU, Reisæter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: Population based cohort study. *Br Med J* [en linea]. 2001 Nov [citado 12 Oct 2021]; 323 (7323): 1213–6. disponible en: <https://www.bmjjournals.org/content/323/7323/1213.long>
25. Shi P, Zhao L, Yu S, Zhou J, Li J, Zhang N, et al. Differences in epidemiology of patients with preeclampsia between China and the US. *Exp Ther Med* [en linea]. 2021 Jul [citado 12 Oct 2021]; 22 (3):1–6. disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10435>
26. Sibai BM. Preeclampsia: An inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. ELSEVIER [en linea]. 2004 Oct [citado 12 Oct 2021]; 191 (4): 1061–1062. disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(04\)00288-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(04)00288-1/fulltext)
27. Fukui A, Yokota M, Funamizu A, Nakamura R, Fukuwara R, Yamada K, et al. Changes of NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* [en linea]. 2012 Feb [citado 12 Oct 2021]; 67 (4): 278–286. disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0897.2012.01120.x>

28. Nelissen ECM, van Montfoort APA, Dumoulin JCM, Evers JLH. Epigenetics and the placenta. *Hum Reprod Update* [en linea]. 2011 [citado 15 Oct 2021];17 (3): 397–417. disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/17/3/397/1390636>
29. González Navarro P, Martínez Salazar GG, García Nájera O, Sandoval Ayala Ol. Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Rev Mex Anestesiol* [en linea]. 2019 Abr-Jun [citado 15 Oct 2021]; 38: 118–27. disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151x.pdf>
30. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hyper* [en linea]. 2018 Jul [citado 15 Oct 2021]; 13: 291–310. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210778918301260?via%3Dihub>
31. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011 Jun [citado 15 Oct 2021]; 25(3): 287–299. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693410001392?via%3Dihub>
32. Gilbert JS, Ryan MJ, Lamarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: Linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [en linea]. 2008 Nov [citado 20 Oct 2021]; 294(2): 541–50. disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.01113.2007>
33. Escalante Gómez C, Zeledón Sánchez F, Ulate Montero G. Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada. *Acta Med Costarric* [en linea]. 2009 Abr-Jun [citado 20 Oct 2021]; 49(2): 83–9. disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-60022007000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
34. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007;18(8):2281–4. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020255>
35. Ahmed KT, Almashhrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol* [en linea]. 2013 Nov [citado 25 Oct 2021]; 19(43): 7639–46. disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i43/7639.htm>
36. De M, Rosa M La, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: nuevos conceptos. *Rev Peru Ginecol y Obs* [en linea]. 2014 [citado 25 Oct 2021]; 1: 373–8. disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a13v60n4.pdf>
37. Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Freidlander Y, Deutsch S, Harlap S. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study. *Pediatr Perinat Epidemiol* [en linea]. 2005 Ene [citado 25 Oct 2021]; 19(1): 59–68. disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-3016.2004.00623.x>

38. Vinnars MT, Nasiell J, Ghazi S, Westgren M, Papadogiannakis N. The severity of clinical manifestations in preeclampsia correlates with the amount of placental infarction. *Acta Obstet Gynecol Scand* [en linea]. 2011 Oct [citado 25 Oct 2021]; 90(1): 19–25. disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0412.2010.01012.x>
39. Álvarez Hernández I, Prieto B, Álvarez F V. Preeclampsia. *Rev del Lab Clínico* [en linea]. 2016 Abr-Jun [citado 27 Oct 2021];9(2):81–9. disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-preeclampsia-S188840081630006X>
40. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy [en linea]. Washington DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists 2013 [citado 28 Oct 2021] disponible en: <http://www.spong.org.pe/web/phocadownloadpap/HypertensioninPregnancy.pdf>
41. Instituto Mexicano De Seguridad Social Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y Recomendaciones [en linea] ciudad de Mexico. 2017 [citado 30 Oct 2021]. Available disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
42. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset pre-eclampsia: A role for the fetus? *Ultras Obstet Gynecol* [en linea]. 2012 Ago [citado 30 Oct 2021]; 40(4): 373–382. disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.12280>
43. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, Yu KF, England LJ, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* [en linea]. 2004 Feb [citado 30 Oct 2021]; 350: 672–683. disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa031884?articleTools=true>
44. Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo de preeclampsia: Enfoque inmunoendocrino. Parte I. *Rev Cuba Med Gen Integr* [en linea]. 2007 Oct-Dic [citado 30 Oct 2021]; 23(4): 486232. disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-486232>
45. Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: A longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension* [en linea]. 2012 Feb [citado 30 Oct 2021]; 59(3): 740–746. disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735>
46. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia. *Green J* [en linea]. 2020 Jun [citado 20 Oct 2021]; 135(6) :237–260. disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2020/06000/Gestational_Hypertension_and_Preeclampsia__ACOG.46.aspx
47. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update* [en linea] 2012 Abr [citado 30 Oct 2021]; 18(4): 436–457. disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/18/4/436/664974>

48. Reyna Villasmil E, Briceño Pérez C, Torres Cepeda D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez [en linea]. 2009 Jun [citado 01 Nov 2021]; 69(2) :97–110. disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000200005
49. Reyna Villasmil E, Briceño Pérez C, Torres Cepeda D. Vasculogénesis y angiogénesis durante el embarazo normal y en la preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez [en linea]. 2010 Dic [citado 01 Nov 2021]; 70(4): 265–279. disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322010000400007
50. 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 linea]. 2017 Abr-Jun [citado 01 Nov 2021]; 44(2): 66–72. disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-biomarcadores-moleculares-una-nueva-herramienta-S0210573X16300326>
51. Monte S. Biochemical markers for prediction of preclampsia: review of the literature [en linea]. 2011 Jul-Sep [citado 01 Nov 2021]. p. 69–77. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279168/>
52. Reyna villasmil E, Mejia montilla J, Reyna villasmil N, Torres Cepeda D, Fernández Ramírez A. Utilidad diagnóstica de la relación neutrófilos/linfocitos embarazadas con preeclampsia. Rev Chil Obstet Ginecol [en linea]. 2018 [citado 01 Nov 2021]; 83(3): 257–265. disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262018000300257&lng=en&nrm=iso&tlng=en
53. Reyna Villasmil E. Factores anti-angiogénicos y preeclampsia. Av en Biomed [en linea]. 2018 Mayo [citado 01 Nov 2021]; 7(1): 23–34. disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3313/331355419004/html/>
54. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. Microvasc Res [en linea]. 2008 Ene [citado 01 Nov 2021]; 75(1): 1–8. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241748/>
55. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Elkhouri M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal soluble endoglin and angiopoietin-2 in women at risk for pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol [en linea]. 2014 Jun [citado 05 Nov 2021]; 44(4): 402–410. disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.13439>
56. Ethiraj G, Ramachandra AC, Rajan S. Induction of labor and risk for emergency cesarean section in women at term pregnancy. J Clin Gynecol Obstet [en linea]. 2019 Ago [citado 05 Nov 2021]; 8(1): 17–20. disponible en: <https://www.jcgo.org/index.php/jcgo/article/view/433>
57. Vigil-De Gracia P, Reyes Tejada O, Calle Miñaca A, Tellez G, Chon VY, Herrarte E, et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: The MEXPRE Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial. Am J Obstet Gynecol [en linea]. 2013 Nov [citado 05 Nov 2022]; 209(5): 425.e1-425.e8. disponible en:

[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(13\)00842-9/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(13)00842-9/fulltext)

58. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J* [en linea]. 2015 Mar [citado 10 Nov 2021]; 20: 1–6. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470443/>
59. De los Santos C, Larraburu S, González V. Pre-eclampsia y Trombofilia hereditaria. *Rev Uru Med Interna* [en linea]. 2021 Jun [citado 10 Nov 2021]; 06(02): 31–5. disponible en: <https://revistamedicinainterna.uy/index.php/smui/article/view/141/119>
60. Paz MF. Valoración de biomarcadores en el primer trimestre de embarazo PAPP-A y FBHCG en relación con el desarrollo de trastornos hipertensivos en pacientes atendidas en la consulta externa de la clínica INFES en el 2012 [tesis de maestría] Ecuador: Pontifica Universidad Católica Del Ecuador; facultad de medicina 2014.
61. López Soto A, Jódar Pérez MA, García Izquierdo O, Lorente Fernández M, López Pérez R, Martínez Uriarte J. Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en linea]. 2016 Ago [citado 10 Nov 2021]; 81(4): 274–280. disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
62. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* [en linea]. 2015 [citado 10 Nov]; 15(1): 1–10. disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-015-0608-y>
63. Instituto Mexicano de Seguridad Social. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. IMSS [en linea]. 2020 Sept [citado 18 Nov 2021]. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
64. Salud Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia [en linea]. 2014 [citado 10 Nov 2021]. 1–30 disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/138405/9789243548333_sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
65. Espinosa J, Vidaeff A, Pettker C, Simhan H. Gestational hypertension and preeclampsia, ACOG Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* [en linea]. 2019 Ene [citado 15 Nov 2021]; 133(1): 1–25. disponible en: <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2016/12/10.1097@AOG.0000000000003018.pdf>
66. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *Br Med J* [en linea]. 2006 Feb [citado 15 Nov 2021]; 332(7539): 463–468. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1382544/>
67. Lezcano Cabrera G, Sánchez Padrón A, Torres Álvarez A Y, Sosa Rodríguez O L, Álvarez Escobar MC, Corona Navarro J P. Consideraciones y actualización sobre definición, etiopatogenia y diagnóstico de los desórdenes hipertensivos del embarazo. *Rev médica Electron* [en linea]. 2019 Sep-Oct [citado 15 Nov 2021];

- 41(5): 1242–1258. disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000501242
68. Huarte M, Modroño A, Larrañaga C. Conducta ante los estados hipertensivos del embarazo. *An Sist Sanit Navar* [en linea]. 2009 [citado 20 Nov 2021]; 32: 91–104. disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272009000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
69. Perozo Romero J, Santos Bolívar J, Peña Paredes E, Sabatini Saéz I, Torres Cepeda D, Reyna Villasmil E. Conducta expectante en la preeclampsia severa. *Rev Obstet y Ginecol Venez* [en linea]. 2009 Mar [citado 20 Nov 2021]; 69(1): 56–62. disponible en: http://ve.scieno.org/scieno.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000100009
70. Rojas Pérez LA, Rojas Cruz LA, Villagómez Vega MD, Rojas Cruz EA, Rojas Cruz AE. Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. *Rev Eugenio Espejo* [en linea]. 2019 Jul-Dic [citado 20 Nov 2021]; 13(2): 79–91. disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2661-67422019000200079&lng=es&nrm=iso&tlng=es
71. Han L, Yang Z, Li K, Zou J, Li H, Han J, et al. Antepartum or immediate postpartum renal biopsies in preeclampsia/eclampsia of pregnancy: new morphologic and clinical findings. *Int J Clin Exp Pathol* [en linea]. 2014 Jul [citado 25 Nov 2021]; 7(8):5129–5143. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4152077/>
72. Li Z, Zhang Y, Ma JY, Kapoun AM, Shao Q, Kerr I, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension* [en linea]. 2007 Ago [citado 25 Nov 2021]; 50(4): 686–692. disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092098>
73. Bian X, Biswas A, Huang X, Jin Lee K, Kwok-To Li T, Masuyama H. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PIGF (placental growth factor) Ratio in asian women with suspected Preeclampsia. *Hypertension* [en linea]. 2019 Jun [citado 25 Nov 2021]; 74(1): 164–172. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587370/>
74. 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 linea]. 2014 Sep [citado 30 Nov 2021]; 14(1): 1–10. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262142/>
75. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en linea]. 2015 Feb [citado 30 Nov 2021]; 45(5): 591–598. disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.14811>
76. Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* [en linea]. 2014 Mar-Jul [citado 30 Nov 2021]; 2014: 1–11. disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2014/297397/>

77. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en linea]. 2017 Jun [citado 05 Dic 2021]; 49(6): 751–755. disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.17399>
78. National Institute for Health and Care Excellence. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. NICE [en linea]. Jul 2022; [citado 15 Sep 2022]; p27. disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49/chapter/3-Committee-discussion>
79. Pacheco Romero J. Preeclampsia en la gestación múltiple. *Rev Peru Ginecol y Obstet* [en linea]. 2015 Mayo [citado 05 Dic 2021] 6: 249-256. disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v61n3/a08v61n3.pdf>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz consolidativa de descriptores utilizados

Tabla 1. Matriz consolidativa de descriptores utilizados

DeCS	MeSH	Calificadores	Operadores lógicos
“Marcadores bioquímicos de preeclampsia” “Preeclampsia” “Factores de riesgo de preeclampsia” “Características clínicas de preeclampsia” “Fisiopatología de preeclampsia” “Experiencia clínica con preeclampsia” “Diagnóstico clínico de preeclampsia”	“Biochemical markers of preeclampsia” “Pre-eclampsia” “Risk factors for preeclampsia” “Clinical features of preeclampsia” “Pathophysiology of preeclampsia” “Clinical experience with preeclampsia” “Clinical diagnosis of preeclampsia”	“Preeclampsia” “Hipertensión en el embarazo” “Preeclampsia en países desarrollados” “Marcadores bioquímicos” “Marcadores preeclampsia” “Clínica de preeclampsia” “Fisiopatología preeclampsia”	AND “biochemical markers” AND “preeclampsia” AND “risk factors” AND “preeclampsia” AND “preeclampsia AND “developed countries” OR “preeclampsia” OR “hypertension in pregnancy”

Fuente: elaboración propia

Anexo 2 números de artículos utilizados según tipo de estudio

Tabla 2. Matriz consolidativa de selección de materiales utilizados

Tipo de estudio	Términos utilizados	Número de artículos
Todos los artículos	Compilados	79
Artículos de revista	“Marcadores bioquímicos de preeclampsia” “Preeclampsia” “Factores de riesgo de preeclampsia” “Características clínicas de preeclampsia” “Fisiopatología de preeclampsia” “Experiencia clínica con preeclampsia” “Diagnóstico clínico de preeclampsia” [DeCS]	73
Guía clínica	“Biochemical markers of preeclampsia” “Pre-eclampsia” [MeSH]	5
Tesis	“Marcadores bioquímicos de preeclampsia” “Preeclampsia” “Factores de riesgo de preeclampsia” “Características clínicas de preeclampsia” “Fisiopatología de preeclampsia” “Experiencia clínica con preeclampsia” “Diagnóstico clínico de preeclampsia” [DeCS]	1

Fuente: elaboración propia