

# Biomarcadores para el diagnóstico de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo

(Biomarkers for the diagnosis of hypertensive disorders induced by pregnancy)

Elianis del Rosario Navarro Pupo<sup>(1)\*</sup>, Neyda Narcisca Ortega Betancourth<sup>(1)</sup>, Cristián Guillermo Aldás Vaca<sup>(1)</sup>, Iván Enrique Naranjo Logroño<sup>(1)(2)</sup>

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) COLPMED Centro Hospital, Riobamba, Ecuador

\*Correspondencia: Elianis del Rosario Navarro Pupo, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur 1 ½, Riobamba, Ecuador, EC060155, teléfono: +593 998 95 3486, correo electrónico: elynp1995@gmail.com

Artículo recibido el 7.06.2018. Artículo aceptado el 8.10.2018

## RESUMEN

**Introducción:** Los trastornos hipertensivos del embarazo siguen siendo una preocupación central de la salud pública en todo el mundo debido a que son una de las principales causas de mortalidad materna. Su tratamiento adecuado depende en gran medida del diagnóstico oportuno e intervención temprana. **Objetivo:** Identificar los principales biomarcadores para el diagnóstico temprano de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo. **Método:** Se revisaron artículos científicos en MedLine, Pubmed, Cochrane, Scielo, entre otras bases de datos. **Resultados y discusión:** Niveles elevados de kinasa de tirosina similar FMS (sFtl-1), niveles bajos de factor de crecimiento placentario (PIGF) o factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) libre y niveles altos de (PIGF/sFtl-1) tienen un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de preeclampsia. También parece demostrar resultados efectivos la combinación de ultrasonido doppler y niveles alterados de biomarcadores como proteína placentaria 13 (PP13) y endoglina soluble (sEng). **Conclusiones:** El uso de biomarcadores abre una nueva era en el diagnóstico y tratamiento de trastornos hipertensivos del embarazo.

**Palabras clave:** biomarcadores, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, diagnóstico, tratamiento

## ABSTRACT

**Background:** Hypertensive disorders of pregnancy constitute a public health concern throughout the world, mainly because they are one of the main causes of maternal mortality. Their adequate treatment depends on a great extent on an early diagnosis and oportune intervention. **Objective:** To identify the most important biomarkers for the early diagnosis of hypertensive disorders induced by pregnancy. **Methodology:** Review of academic articles available in MedLine, Pubmed, Cochrane, Scielo, among others. **Results and discusión:** Elevated levels of Fms-like tyrosine kinase 1 (sFtl-1), low levels of placental growth factor (PIGF) or free vascular endothelial growth factor (VEGF), and elevated levels of (PIGF/sFtl-1) have a high positive predictive value for the diagnosis of preeclampsia. Similarly, it seems equally effective the combination of doppler ultrasound and altered levels of biomarkers including placental protein 13 (PP13) and soluble endoglin (sEng). **Conclusions:** The use of biobarkers opens a new era for the early diagnosis and treatment hypertensive disorders of pregnancy.

**Keywords:** biomarkers, hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, diagnosis, treatment

## 1. Introducción

Los estados hipertensivos del embarazo engloban una serie de manifestaciones clínicas en las que su característica principal es la aparición de hipertensión arterial, lo que a su vez tiene graves consecuencias para la salud de la mujer gestante y el feto. La preeclampsia (PE) constituye el desorden hipertensivo más severo que acompaña al embarazo y resulta ser la entidad clínica de mayor prevalencia. La PE se asocia a una muy elevada morbilidad materna y fetal, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y asfisia perinatal. Su causa actualmente no se conoce pero el tratamiento sigue siendo el mismo: terminar el embarazo por parto o cesárea.(1,2)

En los últimos años, se ha observado un incremento en los casos de PE, lo que convierte a esta enfermedad en un problema de salud de primera línea. Tiene una prevalencia aproximada del 6-8%. Esta patología es más frecuente en los países en vías de desarrollo. Situación que se agrava debido a que como es conocido estas regiones presentan dificultades con respecto al acceso al sistema sanitario, así como una disminución en la disponibilidad de recursos; lo que hace que la PE constituya una de las tres complicaciones más frecuentes del embarazo.(2,3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) revisa de forma sistemática la mortalidad materna en todo el mundo; en los países desarrollados el 16% de las muertes maternas se debe a este trastorno. Es importante señalar que más de 50% de los fallecimientos relacionados con la hipertensión era evitable.(4) La situación no es diferente en Ecuador que es una región con una gran biodiversidad donde y pisos climáticos. La sierra ecuatoriana se encuentra a una gran altitud promedio de 2850 msnm, lo cual hace que la presión de oxígeno sea más bajas que en el resto del país. Esta diferencia de altitud parece en el riesgo de que las embarazadas padezcan preeclampsia hasta en un 15% en comparación con las embarazadas que viven en la costa. Otros países de América del Sur también se encuentran en la misma situación, lo que incluye Chile, Bolivia, entre otros.(5)

Dentro de los factores de riesgo que más influ-

yen en esta patología se encuentran: la nuliparidad, haber padecido en un embarazo anterior PE, edad de la madre igual o mayor a 40 años, presentar obesidad grado II o extrema y familiares de primera línea como madre o hermana que hayan padecido esta enfermedad. También es muy importante el hecho de poseer antecedente patológico personal de enfermedades crónicas como hipertensión, enfermedades renales, diabetes u otras.(1)

El objetivo del presente trabajo de investigación fue identificar los principales biomarcadores que permitan un diagnóstico temprano de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo, para lo cual se realizó una profunda revisión bibliográfica.

## 2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica consultando MedLine, Cochrane, Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual en Salud, LILACS. Los términos de búsqueda fueron las siguientes: biomarcadores, preeclampsia e hipertensión. Se incluyeron artículos publicados entre enero del 2008 y junio del 2018. No se tomaron en cuenta aquellas fuentes que contenían videos, noticias, notas editoriales y comunicaciones. Se realizó una síntesis narrativa de los datos y contenidos obtenidos.

## 3. Resultados y discusión

Se incluyeron 17 trabajos investigativos tras la revisión bibliográfica especificada en la sección de metodología.

### 3.1. Fisiopatología. Descubrimiento y mecanismo de acción

Aunque actualmente no se conoce su fisiopatología, se ha propuesto diversas teorías para explicar el trastorno hipertensivo en el embarazo. Una de ellas explica que primero ocurre modificación placentaria, donde se perjudica la producción de sulfato de dehidroepiandrosterona y posteriormente se reduce la producción de las sustancias vasodilatadoras, como es el caso de la prostaciclina; todo esto desencadena la pérdida del estado refractario de las sustancias vasopresoras. Al producirse toda esta cadena de acontecimientos la embarazada comienza a

sentir las manifestaciones clínicas de hipertensión arterial. Es importante también mencionar que se genera un medio hipóxico debido a la inadecuada remodelación de las arterias espiraladas, por lo tanto se encuentra afectada la función endotelial, que es una característica esencial de la PE. Es decir que, la placentación anómala, debida a una invasión trofoblástica alterada y una disminución de la perfusión placentaria, sería la causa de la aparición de la PE, sobre todo de aquella de origen precoz.

Este fallo en la invasión trofoblástica ocasiona una alteración en la liberación de las proteínas placentarias como la proteína plasmática placentaria A (PAPP-A), gonadotropina coriónica humana B (bHCG), metaloproteína 12 (ADAM12), proteína PP13. Todos estos cambios producen una modificación a nivel vascular de la permeabilidad y del tono, siendo la causa que desencadena la hipertensión en la gestante. Por tal motivo, se ha propuesto que ciertos biomarcadores como los mencionados anteriormente podrían ayudar en el diagnóstico temprano de PE. Conocer acerca del resultado de estas pruebas permitiría realizar un monitoreo más estricto, y sobre todo, realizar un diagnóstico oportuno y temprano que permita actuar en el momento adecuado para evitar complicaciones posteriores. De esta forma, se ayudaría a disminuir la mortalidad materna y se aumentaría la tasa de supervivencia de los miles de embarazos de alto riesgo que actualmente se presentan en el mundo.(2,3,6)

Se conoce que varios factores que pueden determinar la aparición de disfunción placentaria, como es el caso de inflamación, estrés oxidativo, factores ambientales e inmunológicos y hasta factores genéticos tienen gran influencia en el desarrollo de PE. De este modo se ha observado que las mujeres embarazadas que presentan PE, producen en la placenta altos niveles de sFtl-1 y de sEng. El sFtl-1 es una forma incompleta del receptor Flt-1 del factor de crecimiento endotelial A (FVCE-A); mientras que el sEng es una forma soluble de la Eng también conocida como CD105, un receptor celular que se une y bloquea el factor transformador de crecimiento- $\beta$  e interfiere con la vasodilatación mediada por el óxido nítrico.(7)

Exámenes de muestras de biopsia renal en las

mujeres preeclámpticas han demostrado la presencia de endoteliosis glomerular, la cual está caracterizada por una inflamación difusa. De esta forma, analizado el suero de las embarazadas se ha podido demostrar un aumento en la concentración de marcadores de daño endotelial, lo que incluye fibronectina, antígeno del factor VIII y trombomodulina. Asimismo, en estudios in vitro, a través del análisis de células de la vena umbilical se ha observado disfunción de los vasos arteriales, lo que conlleva a un aumento de la actividad presora y a la consecuente vasodilatación inducida por el flujo anormal, lo cual es característico de la enfermedad. Finalmente, un estudio reciente demostró que la combinación del sFlt1 y sEng se influyen en la disfunción endotelial y de esta forma también intervienen en el desarrollo de PE.(8)

### 3.2. Clasificación de biomarcadores

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

##### 3.2.1.1. PIGF, VEGF, sFtl-1

La inestabilidad de las concentraciones de estos factores se relaciona con la PE. Normalmente, la placenta con el objetivo de actuar como factor antiangiogénico regulando la acción del VEGF y PIGF, libera una isoforma ftl-1. En las embarazadas con trastorno hipertensivo aparecen aumentados los niveles de sFtl-1 y disminuidos la PIGF y VEGF libre; lo cual ayuda en gran medida al pronóstico de PE durante el segundo trimestre de la gestación. La relación de PIGF/sFtl-1 constituye uno de los métodos más apropiados en la actualidad, llegando a tener un valor predictivo de un 100% (Tabla 1). (9,10,11)

##### 3.2.1.2. sEng

La endoglina constituye un péptido, también de notable importancia a la hora de diagnosticar la PE, ya que la misma se expresa de forma destacada en el sinciotrofoblasto y las membranas de las células endoteliales. En el caso de una gestación normal, sus concentraciones se mantienen disminuidas durante el primer y segundo trimestre de la gestación y comienza su aumento de forma progresiva en el tercer trimestre; pero, en las mujeres que desarrollan un tras-

Marcador	Sensibilidad	Especificidad	VP (%)	FP (%)	Estado PE
sFit-1	26.0 – 73.0	88.5 – 100.0	52.0	5	Elevado
PIGF	32.0 – 92.3	51.0 – 91.0	65.0	5	Disminuido
PIGF:sFit-1	62.0 – 88.5	51.0 – 88.5	82.0 – 88.5	5	Elevado
sEng	18.0 - 85.0	69.0 – 84.6	30.0	5	Elevado
PP13	79.0 – 100.0	80.0 – 90.0	37.5 – 80.0	5	Disminuido
Metabolitos	76.6	95.0 – 100.0	77.0	10	Elevado
GlyFn	97.0	93.0	41.0 – 50.0	5	Elevado

**Tabla 1: Características de varios marcadores bioquímicos para PE.** Los marcadores bioquímicos de preeclampsia tienen un amplio valor predictivo, sobre todo en la detección en la preeclampsia temprana, con un valor del 10 al 100 %. A pesar de ello, todavía la OMS no ha determinado cual es el mejor marcador que permita identificar de forma temprana a embarazadas con alto riesgo de padecer PE.(11) Abreviaturas: VP: valor predictivo; FP: falsos positivos; PE: preeclampsia, sFit-1: kinasa de tirosina similar FMS, PIGF: factor de crecimiento placentario; sEng: endoglina soluble, PP13: proteína placentaria 13, GlyFn: fibronectina materna sérica glicosilada. La Tabla ha sido modificada de Noroña 2014.(11)

torno hipertensivo en su período de embarazo, no se observa esta modificación. Entonces, ¿en qué radica la importancia de este péptido? En las mujeres preeclámpicas los niveles de este péptido se encuentran elevados varias semanas antes de que la mujer desarrolle las manifestaciones clínicas de una hipertensión.(12)

### 3.2.1.3. PP 13

Otro factor de gran importancia es la proteína placentaria 13 hallada en suero; es un dímero de 32KD solo producida por la placenta, y una de sus funciones es su participación en la implantación y remodelación de las arterias maternas. Presenta una secuencia homóloga con la familia de las galectinas, las cuales son proteínas con afinidad por la annexina II y por la actina beta y gamma de los trofoblastos. Por lo tanto, la PP13 juega un rol importantísimo en la placentación ya que, al tener funciones de fosfolipasa, libera prostaglandinas que son decisivas para el control de la presión sanguínea en las arterias maternas de la placenta. Una alteración en la liberación de las prostaglandinas elevaría conjuntamente la presión arterial y de este modo conllevaría a la embarazada a una preeclampsia.(13)

### 3.2.1.4. PAPP-A

La PAPP-A pertenece a las metaloproteasas dependientes de zinc (metzincinas). El cribado

que se realiza en el primer trimestre consiste en determinar las concentraciones PAPP-A y la fracción de la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana, en las semanas de la 9 a la 10; luego de ello, se realiza una ecografía de la translucencia nuchal, en las semanas de la 12 a la 13. Posterior a ello, se analizan los resultados de estas 3 pruebas, incluyendo además los factores de riesgo a los que está predispuesta la mujer embarazada; como pueden ser: la edad, malos hábitos –tabaquismo e ingesta de alcohol- y peso materno, entre otros; y, de esta forma, se determinaría el riesgo que tiene su producto de estar afectado con alguna cromosomopatía.

Analizado lo antes expuesto, se puede asegurar que es de vital importancia que, en el primer trimestre del embarazo, la mujer se realice su primer control, mediante el cual se puede valorar la probabilidad de que el feto esté comprometido con alguna malformación congénita. Los síndromes son muy variados, como por ejemplo el síndrome de Down el cual es uno de los más comunes a nivel mundial. Por esta razón, los diferentes programas de cribado enfatizan en obtener el riesgo de cada embarazo, según los resultados de estos exámenes, con el objetivo de disminuir las intervenciones de diagnóstico prenatales invasivas, ya que éstas, a pesar de tener un riesgo bajo, pueden conllevar a una muerte fetal.(14)

### 3.2.1.5. *Pentraxina 3 (PTX-3)*

La Pentraxina-3 es parte de las proteínas C reactivas; expresada en zonas del organismo donde hay muerte celular; además de responder a los estímulos pro inflamatorios que se generan en el organismo. Durante el embarazo, se reconoce la elevación de esta proteína a nivel de diferentes estructuras, como son el epitelio amniótico, trofoblasto, vellosidades coriónicas y el estroma perivascular placentario. En los embarazos de alto riesgo, como es el caso de la preeclampsia, los niveles de la PTX-3 permanecen con cifras elevadas en todo el período del embarazo y lo convierten en un marcador potencial de disfunción endotelial. Resulta predictivo en un 19% si se realiza en el primer trimestre con asociación al ultrasonido Doppler, y en un 65% con el uso de la ecografía y otros marcadores como lo es PP13. Actualmente, se plantea que es necesario realizar más estudios para determinar sus beneficios.(7)

### 3.2.1.6. *Desintegrina y ADAM 12*

Esta proteasa tiene un papel muy importante en las interacciones celulares. Los estudios realizados en los últimos años han descrito que durante las semanas de la 4 a la 11 se segrega a nivel de la placenta y el saco gestacional; teniendo como pico máximo la octava semana de gestación. Los niveles disminuidos de esta proteasa, en los dos primeros trimestres del embarazo, constituyen un indicador que avizora de un padecimiento preeclámpico severo y complicaciones maternas.(7)

### 3.2.1.7. *Hemoglobina fetal y alfa 1 microglobulina*

Los estudios realizados en los últimos años han demostrado que durante el embarazo la mujer que padece de PE ha presentado niveles aumentados de hemoglobina fetal en tejido y lumen vascular placentario, pero, ¿por qué aumentan? La respuesta a esta interrogante se halla en el hecho de que se destruye la hemoglobina fetal sobre las membranas celulares, y se inactiva el óxido nítrico; esto desencadena una vasoconstricción. Por tal motivo, las concentraciones séricas elevadas de HbF y A1M podrían ser un predictor de gran importancia durante las semanas de la 10 a la 16, a la hora de diagnosticar preeclampsia.(7)

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

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

La endotelina 1 y la angiotensina II son factores vasoactivos que regulan la presión arterial; éstas, también se encargan de regular las concentraciones de calcio. En los casos de las embarazadas que presentan PE, las excesivas respuestas a la angiotensina II se debe a la heterodimerización de los receptores de esta angiotensina con los de bradicinina B2. Esto desencadena a que haya una resistencia a la inactivación por las especies reactivas de oxígeno, lo cual conlleva al aumento del calcio a nivel intracelular. Otro de los factores que aumenta las concentraciones de calcio son los anticuerpos agonistas del receptor ATI-AA.(15)

#### 3.2.2.2. *Visfatina, Inhibina y Activina A*

Durante el embarazo, la placenta, el saco gestacional y el miometrio secretan visfatina, los cuales se encuentran en el tejido adiposo. La placenta también produce inhibina y activina A; ellas actúan en procesos endocrinológicos. En el caso de la inhibina A actúa como feedback negativo frente a las gonadotropinas, respecto a la activina A es más usual encontrarla en estrés oxidativo. Las concentraciones de la visfatina se encuentran elevadas en el primer y tercer trimestre, aunque otros estudios demuestran todo lo contrario, pues estos niveles pueden estar disminuidos frente a una preeclampsia. En el caso de la inhibina A y la actina A aumentan sus concentraciones hasta 10 veces en el tercer trimestre, por lo que las convierten en predictores de la PE.(16)

### 3.3. *Marcadores bioquímicos para preeclampsia: proteómica y metabólica*

La proteómica clínica tiene el potencial de identificar el contenido de proteínas de una célula o de un fluido corporal e identificar las proteínas que pueden actuar como biomarcadores de procesos fisiológicos o patológicos. Es de vital importancia realizar este examen en el primer trimestre del embarazo. La metabólica es otro de los biomarcadores más importantes a la hora de diagnosticar la PE en fase temprana,

realizándose ésta en el primer trimestre de la gestación. Los diferentes estudios a nivel mundial han determinado que se incrementan cuatro metabolitos de forma relevantes, entre ellos se tienen: la hidroxihexanoilcarnitina, la alanina, la fenilalanina y el glutamato, con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 80%. La realización de estos marcadores en tiempo establecido, como se surge en el primer trimestre, le permite al personal de la salud tomar las medidas necesarias a la hora de tratar o prevenir esta patología que tanto afecta a las mujeres embarazadas de todo el mundo. (17,18)

### 3.3.1. Cistatina C y nuevos biomarcadores

La cistatina c es una proteína producida por todas las células nucleadas del organismo. Las máximas concentraciones de esta proteína se obtienen entre las semanas 16 y 20, siendo el mayor pico en la semana 16, que puede aumentar hasta ocho veces las probabilidades de desarrollo de preeclampsia. A pesar de los numerosos estudios que existen a nivel mundial, todavía se necesitan otros adicionales para validar su uso como biomarcadores predictivos para preeclampsia, aunque, se aporta una dirección hacia la cual enfocar futuros estudios. (19) La fibronectina sérica glicosilada es un biomarcador que recientemente se descubrió; y, que sus valores aumentados durante el primer trimestre de gestación, constituye un marcador de diagnóstico de PE. Algunos de los biomarcadores que se están estudiando actualmente son la interlucina 8, la metaloproteínasa de matriz 9 y la quimiocina CXC; pero, sin embargo, no se ha encontrado su valor predictivo para diagnosticar PE en una mujer embarazada. (20)

### 3.3.2. Alfafetoproteínas

Como es conocido, la alfafetoproteína es identificada como una herramienta de gran interés a la hora de diagnosticar alteraciones a nivel del cierre del tubo neural, pero además tiene relevante importancia para identificar PE. A pesar de ello, los datos son contradictorios ya que han demostrado niveles elevados en mujeres que desarrollaron preeclampsia en su etapa de embarazo, no obstante, otros estudios no demuestran ningún tipo de modificación; debido a ello, su sensibilidad es moderada por lo cual

es limitada su utilidad clínica. (21)

### 3.4. Clínica de la PE

La preeclampsia es una de las enfermedades que tiene gran parecido a otras enfermedades, es por ello la gran importancia de su identificación y actuar médico en el momento adecuado. La misma es caracterizada por una tríada, la cual consiste en que la mujer embarazada presenta: hipertensión, edema y proteinuria. Pero además de ello, la mujer con algún trastorno hipertensivo puede manifestar escotomas, manifestaciones neurológicas con episodios convulsivos, hemorragia cerebral en los casos más graves y fopsias; a nivel hepático se pueden manifestar lesiones necróticas periportales y hemorragia subcapsular. Momentos antes de que se produzca el parto, la mujer puede presentar hipertensión arterial y edema pulmonar. Unas de las principales complicaciones que se presenta en esta patología es el síndrome de Hellp, el cual también tiene una tríada que lo caracteriza por: los niveles de plaquetas disminuidos, las enzimas hepáticas aumentadas y la hemólisis. (22,23)

### 3.5. Diagnóstico de la PE

La hipertensión arterial en la preeclampsia es definida como presión arterial (PA) sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o PA diastólica  $\geq 90$  mmHg. Ésta es medida en períodos de tiempo mayor a 6 horas, en dos ocasiones, a partir de las 20 semanas de gestación en adelante. También estas mujeres presentan como signo de gran importancia la proteinuria, la cual es definida como una excreción de proteínas en orina  $\geq 0.3$ g/24 horas. En caso de que se encuentre frente a una emergencia y no se pueda realizar un análisis para identificar proteínas en orina en 24 horas, se procede en realizar la toma de una muestra de orina, al menos en dos ocasiones, en un intervalo mayor a las 6 horas, teniendo en cuenta que los resultados positivos serán aquellos que se encuentran en valores  $\geq 30$  mg/dL o  $\geq 2+$  en la tira de orina. (18)

Existen varias formas de diagnosticar la PE. Se utilizan diferentes biomarcadores, los cuales tienen una gran predicción en sus resultados y pueden servir a la hora de tomar una decisión en el tratamiento de la mujer embarazada y

preecláptica. Como anteriormente fue analizado, en un diagnóstico precoz, hasta 5 semanas antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, se deben encontrar los niveles de PIGF bajos y los de sFlt1 altos. La relación de estos dos biomarcadores presenta una alta especificidad, de hasta un 95%. Cuando aumentan, de forma muy abrupta estos marcadores, se aconseja proceder con el fin del embarazo. Los pronósticos con resultados más desbastadores se encuentran asociados a un alto valor de la relación PIGF/sFlt1, o niveles disminuidos de la PIGF/sFlt1. La prueba puede llegar a tener una sensibilidad del 100% si se realiza entre las 21 y 24 semanas de gestación.(24,25)

Es necesario la realización de estos exámenes en su debido tiempo ya que la PE es una enfermedad que conlleva a complicaciones posteriores si no se le da la debida atención que merece; entre ellas se pueden mencionar: óbito fetal, muerte materna, desprendimiento de placenta y el bajo peso al nacer. El doctor Mauro Parra, profesional del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, manifiesta: "Lo que es interesante del sistema inmune, es que como todo problema inmunológico, tú obviamente puedes eventualmente tratarlos. Estos resultados podrían permitir a futuro desarrollar algún tipo de tratamiento para este grupo de mujeres para que no les de la enfermedad".(26,28)

### 3.6. Prevención

Dentro de los factores de riesgo de la PE hay muchos no modificables, como pudieran mencionarse: la edad, la genética, etc.; otros en cambio sí son modificables, y por tanto con una correcta prevención se podría evitar en la mujer embarazada el desarrollo de una PE. Dentro de la numerosa lista de estos factores bastaría con solo mencionar: evitar el cigarrillo, el alcohol y las drogas; ya que los componentes que conforman a los mismos aumentan la tensión arterial. Llevar una dieta adecuada rica en frutas, proteínas y verduras, evitaría el sobrepeso. Los complementos indicados por el médico, como son el ácido fólico, no deben de dejarse de tomar por ningún motivo, ya que los mismos disminuyen de forma considerable la concentración de homocisteína en sangre, que es uno de los parámetros que aumenta la probabilidad de sufrir PE en la etapa gestacional.(29-31)

## 4. Conclusiones

Como se ha podido evidenciar existe una variable sensibilidad y especificidad para cada uno de los biomarcadores estudiados; dentro de los más efectivos se encuentran la tirosina cinasa simil FMS (sFlt-1), con niveles bajos de PIGF y VEGF libre en el segundo trimestre y la relación (PIGF/sFlt-1); elementos marcadores de gran importancia en la predicción de la preeclampsia. Existen otras pruebas que se pueden utilizar, y son de gran uso a nivel internacional, como lo es el uso de la proteína placentaria PP13 y la endoglobina soluble, realizadas con el ultrasonido Doppler. Por lo tanto, se puede asegurar que existen vías para detectar de forma temprana ciertos trastornos hipertensivos, lo que le posibilita al profesional de la salud tomar las medidas necesarias para prevenir y tratar de la manera más adecuada esta patología, y de esta forma, se evitarían las complicaciones en el futuro para la madre y el niño. Los puntos débiles que se observaron sobre la temática radican en que estos tipos de exámenes no se encuentran estandarizados para todos los países del mundo, debido a su elevado costo. No obstante, se puede catalogar como fortalezas la alta especificidad y sensibilidad que tienen estas pruebas diagnósticas para la detección precoz de los factores hipertensivos inducido por el embarazo. Constituiría un aspecto de interés continuar estos estudios sobre la identificación de otros biomarcadores, que permitan el diagnóstico más temprano de los trastornos hipertensivos en las mujeres embarazadas.

## Agradecimiento

Se extiende nuestro agradecimiento hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de nuestro artículo de revisión bibliográfica.

## Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

## Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

### Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

### Referencias bibliográficas

1. Sáez A, Godino B. Cribado Bioquímico de Preeclampsia. SEQC. 2014. 17:32-47
2. Nápoles D. Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia. 2015; 19(8):1016-39
3. Lapidus A. Estados hipertensivos y embarazo. FASGO. 2017. Disponible en: [http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso\\_Fasgo\\_2017\\_Hipertension\\_y\\_embarazo.pdf](http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf)
4. Leveno K, Bloom S, Hoffman B, Casey S FGC. Williams. Obstetricia [Internet]. 24.a ed. capítulo 40. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1525>
5. Moya W, Rodríguez O, Jijón A, Annegret G. CK. Valor predictivo de factores angiogénicos, factores de riesgo clínicos y Doppler de arteria uterina para preeclampsia y retardo del crecimiento fetal en el segundo y tercer trimestre del embarazo en una población ecuatoriana. Matern Fetal Neonatal. 2015:1-7
6. Puertas A, Naveiro M, Malde J, Paz M, Carrillo. Predicción de Preeclampsia: Marcadores Bioquímicos. 2015; 7
7. Mateus J. Significancia del Desbalance de los Factores Angiogénicos en Preeclampsia [Internet]. South Carolina EE.UU; p. 11. 2014. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a09v60n4.pdf>
8. Herraiz I. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. 2011. 22(2): 2-3
9. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Iciek R, Brazert J. Concentrations of endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor and placental growth factor in maternal blood and maternal metabolic status in pregnancy complicated by hypertensive disorders. PubMed. Nov 2014. 11: 2-3
10. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PIGF and sFlt1/PIGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. PubMed. 2013. 32: 11-13
11. Noroña C. Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos. SciELO. 5 de noviembre de 2014;(2):32-8
12. Marcadores tradicionales y emergentes en preeclampsia y eclampsia: Parte II [Internet]. Farestaie Instituto de Análisis. 2018. Disponible en: <http://www.farestaie.com/novedades/profesionales/447-marcadores-tradicionales-y-emergentes-en-preeclampsia-y-eclampsia-parte-ii/>
13. Besteiro S. Utilidad de la proteína placentaria 13 como marcador de predicción de pre eclampsia. Departamento de Análisis Clínicos y Microbiológicos Sanatorio Parque - Sanatorio de Niños [Internet]. 2011. Disponible en: <http://www.villavicencio.org.ar/resumen2006/038.htm>
14. Gerencia Área Sanitaria IV. Hospital Universitario Central de Austrias. Prueba «Proteína a Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A)» [Internet]. Servicio de la Salud. 2018. Disponible en: <http://www.laboratoriomedicina-huca.es/es/catalogo-pruebas/bioquimica-clinica/proteina-a-plasmatica-asociada-al-embarazo-papp-a>

15. Ariza A, Norma A. Bobadilla, Ali Halhali. Acciones de endotelina 1 y angiotensina II en embarazos complicados con preeclampsia. SciELO [Internet]. 2007; 59(1). Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762007000100007](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762007000100007)
16. Briceño C. Marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos para la predicción de preeclampsia [Internet]. Simposio Preeclampsia. 2017. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/318420968\\_Marcadores\\_clinicos\\_biofisicos\\_y\\_bioquimicos\\_para\\_la\\_prediccion\\_de\\_preeclampsia](https://www.researchgate.net/publication/318420968_Marcadores_clinicos_biofisicos_y_bioquimicos_para_la_prediccion_de_preeclampsia)
17. Nápoles D. Algunos marcadores de la proteómica en medicina perinatal. SciELO. 2013; 39(2):209-22.
18. Martínez A. Marcadores Bioquímicos Predictores de Preeclampsia [Internet]. AEFA. 2014. Disponible en: [http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo\\_completo.pdf](http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo_completo.pdf)
19. Antimio Cruz. Identifican proteínas que podrían ser indicadores de preeclampsia [Internet]. CRONICA. 2017. Disponible en: <http://www.cronica.com.mx/notas/2017/1012127.html>
20. Carvajal A. El estudiante de medicina tiene los conocimientos para diagnosticar e instaurar tratamiento en cuadros de hipertensión inducida en el embarazo [Internet]. [Machala El Oro Ecuador]: Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud; 2014. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/3027/1/CD000025-CM-TRABAJO%20COMPLETO-pdf>
21. Briceño C, Duly Torres-Cepeda ER-V. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. SciELO. Marzo de 2010; 70(1):5-6
22. Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia. ELSEVIER. 06 de 2017; 44:66-72
23. Tossetta G, Fantone S. Pre-eclampsia onset and SPARC: A possible involvement in placenta development. PubMed. November 2018; 3-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30426491>
24. Ohkuchi A. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy. PubMed. June 2017; (7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27534740>
25. Turpin CA. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. PubMed. August 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2630377>
26. Sosa S. Marcadores bioquímicos para el diagnóstico temprano de Preeclampsia Químicos salud y bioquímica. 2018. Disponible en: <https://iquimicas.com/diagnostico-preeclampsia-usando-marcadores-bioquimicos/>
27. Megalab Laboratorio Clínico de Madrid España. Preeclampsia: Detección precoz. [Internet]. eurofins MEGALAB. 2018. Disponible en: <http://www.laboratoriosmegalab.com/preeclampsia-deteccion-precoz-angiogenicos-plgf-y-sflt-1>
28. Parra M. Investigadores avanzan en la detección precoz de la preeclampsia [Internet]. Chile Noticias. 2016. Disponible en: <http://www.uchile.cl/noticias/122018/investigadores-avanzan-en-la-deteccion-precoz-de-la-preeclampsia>

29. Paris E. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia [Internet]. OMS. 2015. Disponible en: <https://www.bebesymas.com/salud-de-la-madre/recomendaciones-de-la-oms-para-la-prevencion-y-el-tratamiento-de-la-preeclampsia-y-la-eclampsia>
30. Preeclampsia. Sección: Prevención. Mayo Clinic. 2018- Médica Informativa. [Internet]. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/preeclampsia/symptoms-causes/syc-20355745>
31. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wright A. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. PubMed. 2018. 18. 2.13. Omori K, Hanayama Y, Naruishi K, Akiyama K, Maeda H, Otsuka F, et al. Gingival overgrowth caused by vitamin C deficiency associated with metabolic syndrome and severe periodontal infection: a case report. Clin Case Reports [Internet]. 2014;2(6): 286–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccr3.114>
31. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation After Severe Burn Injury Using High-Dose Ascorbic Acid: A Retrospective Review. J Burn Care Res [Internet]. 2011;32(1):110–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01253092-201101000-00016>