



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia



F. Hernández Restrepo^b, N. Perilla Hernández^b, L.M. Martínez Sánchez^a
y C. Ruiz Mejía^{b,*}

^a Grupo de Investigación de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Medellín, Colombia

^b Grupo de Investigación de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Medellín, Colombia

Recibido el 23 de enero de 2016; aceptado el 8 de abril de 2016

Disponible en Internet el 9 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;
Marcadores
biológicos;
Diagnóstico;
Fisiopatología

KEYWORDS

Pre-eclampsia;
Biological markers;
Diagnosis;
Physiopathology

Resumen La preeclampsia es una complicación frecuente del embarazo, asociada a altas tasas de morbilidad materna y fetal. Es de gran importancia el diagnóstico oportuno y la vigilancia activa en el abordaje de esta dolencia. En la actualidad la historia ginecoobstétrica constituye la única herramienta disponible para estratificar el riesgo de desarrollar esta condición, sin embargo, no es suficiente. Dada la compleja y aún desconocida fisiopatología de la preeclampsia, los biomarcadores moleculares surgen como una posible herramienta de tamización de este trastorno, que muestran un alto potencial en los estudios realizados en la actualidad; sin embargo, aún no se ha determinado la utilidad clínica de estas moléculas, y no se ha estandarizado un biomarcador específico que logre predecir la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, es necesario llevar a cabo estudios más grandes y complejos donde se logre determinar la verdadera utilidad clínica de estas moléculas.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Molecular biomarkers: A new tool for the diagnosis of pre-eclampsia

Abstract Pre-eclampsia is a common complication during pregnancy that is associated with high rates of maternal and foetal morbidity and mortality, so a timely diagnosis and active surveillance are essential in the management of this condition. Obstetrical gynaecological history is currently the only tool available to stratify the risk of developing this condition. However, this is not sufficient, given the complex and still unknown pathophysiology of pre-eclampsia. Molecular biomarkers have emerged as a possible screening tool for this disorder, showing great potential in current studies. However, the clinical usefulness of these molecules has not yet

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: camilo.ruizm@upb.edu.co (C. Ruiz Mejía).

been determined, and a specific biomarker has not been standardised to predict the development of the disease. It is therefore necessary to carry out larger and more complex studies to determine the true clinical utility of these molecules.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia (PE) es el desorden hipertensivo del embarazo más severo, ya que se encuentra asociado a mortalidad materna y fetal, restricción del crecimiento intrauterino y nacimiento pretérmino. Se considera una entidad precursora de una enfermedad potencialmente mortal (eclampsia), sin embargo, es mortal en sí misma. A pesar de esto, ha tenido el mismo tratamiento por cientos de años (parto o cesárea) y su causa sigue siendo desconocida^{1,2}. Tiene una incidencia aproximada del 6-8%, y se estima que el 15% de las muertes en pacientes embarazadas se deben a este trastorno; además, los síntomas pueden desarrollarse de forma insidiosa, lo cual puede asociarse con deficiencias en la atención^{1,3}. De igual forma constituye la primera causa de mortalidad materna en Colombia: para el año 2008 se reportó una tasa de 46 muertes por cada 100.000 nacidos vivos y persiste como un problema de salud pública que afecta al binomio madre-hijo⁴. Adicionalmente, se ha postulado por décadas que mujeres con antecedentes de PE tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares (hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, eventos tromboembólicos), en etapas más tardías de sus vidas^{5,6}, lo cual implica una carga adicional para la paciente y el sistema de salud.

Se ha definido clásicamente como la tríada de hipertensión, proteinuria y edema, después de 20-24 semanas de gestación. Esta definición ha cambiado y evolucionado con el pasar del tiempo; se define en la actualidad como hipertensión arterial *de novo* (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg) asociada a proteinuria, después de 20 semanas de gestación². De igual forma, la PE ha sido llamada también «la enfermedad de las teorías», ya que no se conoce con precisión su causa, lo cual dificulta su prevención. Se ha señalado que es una condición inflamatoria sistémica de bajo grado, que se produce por un desequilibrio entre sustancias pro- y antiangiogénicas. Otras teorías propuestas incluyen: deficiencia de enzimas (lipoxinas, resolvinas, protectinas, etc.), mecanismos autoinmunes, disfunción endotelial inducida por isquemia placentaria, entre otras⁷.

Como la PE no se puede predecir basándose únicamente en la historia ginecoobstétrica, gran parte de la investigación en esta enfermedad se ha enfocado en la identificación de pacientes que tengan un alto riesgo de desarrollarla. Esto permitiría un monitoreo más estricto, el diagnóstico oportuno y la implementación de intervenciones profilácticas específicas, lo cual puede lograrse mediante la identificación de biomarcadores tempranos en el embarazo que se

relacionen con el desarrollo de la enfermedad. Esto abriría las puertas a una mejor estratificación del riesgo en este tipo de pacientes, la disminución del número de muertes por esta condición y al aumento de la tasa de supervivencia en embarazos de alto riesgo⁸.

Esta revisión tiene como objetivo exponer el panorama actual de la PE y la información disponible en la literatura acerca de los biomarcadores asociados a PE, y su posible utilidad en la práctica clínica.

Fisiopatología

La fisiopatología de la PE no se conoce por completo, sin embargo, múltiples factores (inflamatorios, angiogénicos, endoteliales, estilo de vida) pueden cumplir un papel importante en el origen y la evolución de la enfermedad⁹.

En el embarazo normal se producen una serie de cambios vasculares que permiten que el sistema circulatorio uteroplacentario conserve sus características fisiológicas (baja resistencia, baja presión y alto flujo). Estos se dan gracias a una serie de interacciones del aloinjerto fetal paterno y el tejido materno. En el primer trimestre del embarazo madura la tolerancia inmunológica, proceso que lleva a una serie de cambios estructurales y bioquímicos en la circulación sistémica y en los vasos uteroplacentarios de la madre. En la PE, se da una adaptación inmune inadecuada, que produce daño vascular, mediado por la producción de especies reactivas de oxígeno, la activación de neutrófilos, enzimas proteolíticas, etc.^{10,11}. Adicionalmente, es bien conocido que el proceso fisiopatológico de esta condición se asocia a alteraciones en la invasión trofoblástica de la decidua materna, la remodelación de las arterias espirales, isquemia placentaria y vasoespasmo sistémico^{12,13}.

Estas anomalías vasculares e isquémicas del tejido placentario llevan a la liberación de numerosos factores a la circulación materna que producen la disfunción endotelial sistémica responsable de la hipertensión y otras manifestaciones de la enfermedad^{14,15}.

Debido a la gran cantidad de factores (inflamatorios, angiogénicos, hormonales, etc.) que influyen en el origen de la PE, y a que gran parte de ellos son liberados a la circulación sistémica materna, se abre la posibilidad de que alguna de estas moléculas pueda ser de utilidad clínica en la detección temprana de esta condición y de que las cifras de morbilidad a las cuales se encuentra asociada mejoren drásticamente.

Cuadro clínico y diagnóstico

La PE es conocida como la enfermedad imitadora, pues tiende a manifestarse de forma similar a otras enfermedades. Se ha definido clásicamente por la tríada de hipertensión, edema y proteinuria, sin embargo, es una entidad que se caracteriza por afectar varios sistemas. Los cuadros clínicos más frecuentes incluyen manifestaciones neurológicas, con episodios convulsivos (eclampsia), hemorragia cerebral, ceguera cortical transitoria, escotomas y fotopsias. En el sistema cardiovascular se presenta como hipertensión arterial y edema pulmonar previo al parto, mientras que a nivel hepático se puede manifestar con lesiones necróticas periportales, hemorragias subcapsulares y el síndrome HELLP, que se caracteriza por elevación de las enzimas hepáticas, hemólisis y trombocitopenia. La proteinuria es la principal manifestación renal de la PE, junto con alteraciones microscópicas propias de esta enfermedad conocidas como glomérulo endoteliosis^{11,16}.

Las pruebas de laboratorio son de gran utilidad y se deben ordenar principalmente para el órgano que está directamente afectado por la enfermedad. Las más útiles son: hemoleucograma, extendido de sangre periférico, citoquímico de orina, recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina y pruebas de coagulación. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de PE se establece con la confirmación de la elevación de la presión arterial, definida como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg en mínimo 2 mediciones, con un intervalo de 4 h y la presencia de proteinuria (≥ 300 mg en orina de 24 h) o signos indicativos de daño de órgano blanco^{10,11}.

La PE es entonces una enfermedad multisistémica, asociada a altas tasas de morbilidad materna y fetal, que solo es posible diagnosticar en el cuadro agudo de la enfermedad, y que constituye frecuentemente una urgencia ginecológica. Es por este motivo fundamental realizar una adecuada estratificación del riesgo de desarrollar esta enfermedad. Es aquí donde los biomarcadores moleculares constituyen marcadores de riesgo prometedores para su uso cotidiano en la práctica clínica.

Factores de riesgo

Como se mencionó anteriormente, la PE es una de las principales causas de morbilidad tanto materna como fetal; por lo tanto, es de vital importancia la identificación de factores de riesgo maternos para esta condición, con el objetivo de establecer medidas de prevención y manejo. Adicionalmente, según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la evaluación de estos factores mediante la historia clínica es, en la actualidad, la única forma recomendada de tamización para este trastorno¹⁷.

El riesgo de desarrollar PE en el primer embarazo es del 4,1%, y un primer episodio de la enfermedad es en sí mismo el principal factor de riesgo para tener un nuevo episodio, además las tasas de recurrencia oscilan entre el 0 y el 5%; hay incluso reportes del 65%^{18,19}. Otros factores de riesgo importantes son: los antecedentes familiares, las edades gestacionales extremas (mujeres mayores de 35 años por esclerosis de los vasos sanguíneos que lleva a isquemia placentaria), los embarazos gemelares (por

distensión del miometrio que lleva a hipoxia fetal), los desórdenes alimenticios (especialmente el sobrepeso al inicio de la gestación, por el alto riesgo cardiovascular de estas pacientes) y la nuliparidad, entre otros²⁰. Adicionalmente en un estudio realizado por Emanuel et al. se encontró que mujeres con un alto índice de masa corporal, con hipertensión crónica y con diabetes gestacional tenían un mayor riesgo de desarrollar episodios recurrentes de PE²¹.

La mayoría de los factores de riesgo anteriormente descritos son no modificables, de ahí que sean difíciles de atajar una vez que son identificados; de igual forma, son características frecuentes en la población general, por lo tanto, no tienen una alta especificidad para identificar pacientes con riesgo de desarrollar esta condición. Por esto, es necesario prestar especial atención a gestantes con las características descritas previamente y estar alerta frente a posibles signos de alarma. Es aquí donde los biomarcadores aparecen como una alternativa interesante para la estratificación del riesgo de desarrollar PE, ya que si se logra encontrar alguno con un alto grado de sensibilidad y especificidad, se podrá identificar con mayor facilidad a pacientes propensas a desarrollar esta condición.

Generalidades del tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento estandarizado para las pacientes obstétricas con diagnóstico de PE y, aunque se han desarrollado múltiples terapias que actúan en diferentes blancos fisiopatológicos de la enfermedad, el único tratamiento curativo sigue siendo la expulsión de la placenta al culminar el embarazo. En gestantes pretérmino, es necesario el adelanto del trabajo de parto con el objetivo de disminuir la morbilidad materna, pero se compromete el completo desarrollo del feto²²⁻²⁴. Por lo tanto, es importante que todas las mujeres con sospecha de PE sean admitidas en un centro de salud que cuente con ginecobstetra y subespecialista materno-fetal, con una evaluación diaria de la madre y el feto²².

Según recomendaciones del ACOG, lo primero que se debe tener en cuenta en el abordaje inicial de estas pacientes es determinar el grado de severidad del trastorno y la estabilidad clínica de la paciente; en caso de que su estado no sea de gravedad y no se requiera evacuación uterina inmediata, se recomienda hacer un seguimiento de 48 a 72 h en la sala de partos, donde se deben realizar los exámenes pertinentes (hemograma completo, proteinuria, función hepática y renal, ecografía)²⁵. Durante este periodo de tiempo se deben administrar esteroides para la maduración pulmonar del feto, sulfato de magnesio, antihipertensivos por vía intravenosa u oral si la presión arterial es mayor o igual a 110 mmHg y solución de lactato de ringer con glucosa al 5%²⁵.

Luego de estabilizar a la paciente se decide si el tratamiento va a ser expectante o activo²⁵. En toda mujer con PE severa se debe realizar vaciamiento uterino lo más rápidamente posible (cesárea o parto vaginal), sin importar la edad gestacional; en mujeres con PE no severa, se decidirá el momento apropiado para el nacimiento del feto, según la edad gestacional y la presencia de otras complicaciones²⁶.

La PE es entonces una condición de difícil tratamiento, en la cual siempre se debe tener en cuenta cuál es la mejor

medida tanto para la madre como para el feto. Si se lograran identificar biomarcadores que establecieran con precisión qué mujeres tienen más riesgo de desarrollar esta condición, se podrían implementar medidas de manejo más estrictas en estas pacientes y, de esta forma, disminuir la morbilidad fetal y materna.

Biomarcadores en preeclampsia

Como se mencionó anteriormente, la identificación en el embarazo de biomarcadores asociados a PE puede contribuir a realizar una mejor estratificación del riesgo, durante la gestación y, adicionalmente, dar indicios acerca de la etiología de esta enfermedad, que aún no ha sido completamente descrita⁸.

Debido a la compleja fisiopatología de esta enfermedad, muchos posibles biomarcadores han sido estudiados y, a pesar de que no se ha validado ningún biomarcador para su uso en la práctica clínica en la actualidad, la información disponible muestra algunos que pueden ser prometedores⁸.

A continuación se describirán algunos de los biomarcadores que se han estudiado hasta la fecha, su asociación con la PE y su potencial utilidad clínica.

Marcadores inflamatorios

En la actualidad, existe evidencia acerca de la asociación entre marcadores de inflamación de bajo grado, como la proteína C reactiva y los niveles de presión arterial en PE. Sin embargo, la información acerca de la relación de marcadores inflamatorios más específicos con la disfunción vascular presente en esta enfermedad no es concluyente²⁷. En el embarazo normal, se da una adaptación del sistema inmune, y esta es necesaria para que la madre logre tolerar inmunológicamente al feto a lo largo del embarazo; anomalías en este equilibrio inmunológico han sido asociadas con el desarrollo de la PE²⁸.

Varios marcadores inflamatorios se han investigado en pacientes con PE a través de los años y en la última década la calprotectina ha ganado importancia. Esta es un complejo de 2 proteínas de unión al calcio y al cinc presente en los mamíferos (S100A8 y S100A9) también conocida en la literatura como S100A8/A9^{29,30}. Es expresada en granulocitos, monocitos y macrófagos y se encuentra asociada con actividad inmunológica e inflamación crónica^{29,31}. Muchos investigadores han señalado que esta proteína puede ser un biomarcador en PE, sin embargo, la evidencia actual no es concluyente. En un estudio realizado por Braekke et al. se encontró que los niveles de calprotectina en pacientes con PE eran mayores en comparación con el grupo control, sin embargo, en los niveles de muestras tomadas de la vena umbilical no hubo diferencias³². De igual forma, en un metaanálisis realizado por Pergialiotis et al. se reportó que los niveles séricos de calprotectina eran significativamente mayores en pacientes con PE ($p < 0,05$) en los 7 estudios evaluados, y uno de estos señaló que pacientes con formas severas pueden tener niveles mayores a aquellas con formas leves ($p < 0,01$). Sin embargo, en la actualidad no existen valores de corte útiles para realizar pruebas de tamización en gestantes²⁹.

Por otro lado, se ha encontrado que los embarazos con PE se caracterizan por una mayor resistencia vascular en el sistema arterial, hasta 6 semanas posparto, lo que indica que esta enfermedad puede producir anomalías cardiovasculares incluso después del parto. Estensen et al. encontraron que los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos y vasculares como CXCL16, el factor de necrosis tumoral soluble tipo 1 (sTNF-R1) y la pentraxina 3 eran mayores en pacientes con PE al término del embarazo y permanecían elevados 6 meses después del parto. Sin embargo, estos niveles no se asociaron con alteraciones en vasos arteriales, pero esto no excluye la posibilidad de que este trastorno aumente el riesgo de eventos cardiovasculares en el futuro²⁷.

Las citocinas son otros marcadores inflamatorios que han sido evaluados por su potencial rol en la patogenia de la enfermedad; sin embargo, los reportes son poco concluyentes, con niveles séricos muy variables de estas moléculas en pacientes con PE. En un estudio realizado por Udenze et al. se encontró que los niveles de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) fueron significativamente mayores²⁸. De igual forma, Ghasemi et al. reportaron que variaciones polimórficas en la interleucina 1 alfa (IL-1a), específicamente el genotipo IL-1A-899 C/C, se asoció con susceptibilidad de desarrollar PE³³. Otro estudio realizado por Siljee reportó que los niveles de interleucina 1 beta (IL-1 β) fueron significativamente mayores en pacientes con PE, en comparación con el grupo control y se demostró, utilizando un modelo de predicción, que esta molécula añade un valor predictivo para la detección temprana de la enfermedad³⁴.

Según lo encontrado en la literatura, los marcadores inflamatorios pueden llegar a ser de utilidad clínica para la detección precoz de la enfermedad; esto, principalmente, por la asociación fisiopatológica de estas moléculas con el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados utilizan muestras pequeñas de pacientes, por lo tanto, es necesario estudiar estas moléculas en poblaciones más grandes, con el objetivo de validar su uso en la práctica clínica.

Marcadores angiogénicos

En los últimos años, los marcadores angiogénicos se han comenzado a utilizar para tamización, diagnóstico y monitoreo en PE, ya que se ha señalado que el desequilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos es la base sobre la cual se desarrolla la enfermedad. La angiogénesis es necesaria tanto en el compartimento materno como fetal durante el embarazo, y si este proceso se da de forma anormal en la placenta, se puede producir una alteración en la remodelación de las arterias espirales maternas, así como hipoperfusión placentaria, condiciones que en última instancia pueden llevar a la restricción del crecimiento uterino y a PE. Debido a esto, varios estudios han tenido como propósito determinar la relación entre estos marcadores y la ocurrencia de este trastorno^{35,36}. Dentro de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos que se han evaluado destacan: factor de crecimiento vascular endotelial 1, factor de crecimiento placentario (PLGF) y la forma soluble del receptor tirosin cinasa tipo 1 del factor de crecimiento vascular

endotelial (sFlt-1)³⁶. En China, Liu H et al. reportaron que los niveles placentarios y deciduales de factor de crecimiento vascular endotelial 1, CD34 y CD31 fueron significativamente menores en pacientes con PE, en comparación con el grupo control, y que esta asociación fue mayor en pacientes con vasculopatía decidual³⁷ y, de igual forma, Maynard et al. mostraron que los niveles de sFlt-1 eran mayores en pacientes con PE³⁸. Estos resultados son similares a los encontrados por Souders et al., que evidenciaron que el sFlt-1 tenía un mayor valor predictivo que los niveles totales de sFlt³⁹. En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Widmer et al. en 5.121 pacientes embarazadas, se encontró que 198 de estas pacientes desarrollaron PE, y estas últimas tuvieron mayores niveles de diferentes marcadores angiogénicos (PLGF, sFlt-1, entre otros). Sin embargo, su valor predictivo no fue significativo durante la primera mitad del embarazo⁴⁰. Todos los datos anteriores confirman la asociación de estos factores con el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, la información actual sigue siendo no concluyente, y aún es necesario realizar más estudios antes de utilizar estas moléculas como marcadores rutinarios para determinar el riesgo de PE.

Como se mencionó anteriormente, la PE es un trastorno asociado a diferentes desenlaces maternos adversos, entre ellos: restricción del crecimiento uterino, muerte fetal intrauterina, retraso en el crecimiento uterino, entre otros. Algunos de los factores angiogénicos previamente mencionados se han asociado a estos desenlaces (sFlt-1 y PLGF)⁴¹, señalando la posible utilidad de estas moléculas para realizar una mejor estratificación del riesgo de estos eventos en pacientes con PE. Turpin et al. reportaron que los niveles de sFlt-1, 8-epi-prostaglandina F2alfa y sFlt-1/PLGF fueron mayores en pacientes con PE, y también las complicaciones concomitantes (muerte fetal intrauterina, abrutio de placenta, placenta previa, síndrome HELLP y restricción del crecimiento intrauterino), en comparación con pacientes con PE, sin ningún desenlace materno adverso⁴¹. De igual forma, Chaiworapongsa et al. evidenciaron que los niveles del receptor del VEGF-1 en mujeres con diagnóstico de bajo tamaño para la edad gestacional eran mayores en aquellas que desarrollaban PE, en comparación con las que no tuvieron esta complicación⁴², y señalaron la utilidad de estas moléculas para evaluar el riesgo de PE en este tipo de pacientes.

Los factores angiogénicos son probablemente los más estudiados en esta enfermedad, ya que cumplen un papel importante en su patogenia y, de igual forma, son los que mayor utilidad clínica han mostrado; sin embargo, es necesario realizar estudios más grandes con este tipo de moléculas para lograr validar su uso rutinario para la estratificación del riesgo en pacientes embarazadas.

Activina A

La activina A es una hormona glicoproteica que se produce en varios tejidos; sin embargo, durante el embarazo, la principal fuente de producción es la placenta. Gran variedad de estudios proponen que los niveles de esta hormona incrementan entre 2 y 9 veces el valor normal en pacientes con PE establecida, pero el rol de esta molécula en la patogénesis de la enfermedad es aún desconocido. Sin embargo,

en la actualidad se conoce que la PE se encuentra asociada con alteraciones en la invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas, lo cual lleva a hipoxia placentaria y a la liberación de factores inflamatorios que producen activación y lesión endotelial, y existe evidencia de que la activina A promueve la invasión trofoblástica en las etapas tempranas del embarazo^{43,44}. Además de esto, en estudios realizados en modelos animales, se logró inducir un estado similar a la PE con la infusión de esta molécula⁴⁵. Lai et al. reportaron que los niveles de activina A, entre las semanas 30 y 33 de embarazo, fueron mayores en pacientes con PE, en comparación con los controles, y que al utilizarse para tamización en combinación con las características clínicas de las pacientes, esta molécula tiene una sensibilidad del 50%, con un 10% de falsos positivos⁴³. De igual forma, Zeybek et al. encontraron que polimorfismos en el receptor tipo 2A de la activina A pueden jugar un papel importante en la fisiopatología de esta condición⁴⁶, motivo por el cual puede llegar a ser de utilidad como biomarcador para definir el riesgo de desarrollar PE.

La información disponible en la actualidad acerca de la utilidad clínica de la activina A como biomarcador para PE es limitada, sin embargo, la evidencia es prometedora. Por lo tanto, es necesario realizar estudios en los cuales se pueda validar y estandarizar su uso.

Micro-ARN

En las últimas décadas, moléculas conocidas como micro-ARN (MiARN) han surgido como una herramienta molecular con un gran potencial diagnóstico y pronóstico en varias enfermedades⁴⁷. Son cadenas cortas (19-25 nucleótidos), conservadas y de cadena sencilla de ácido ribonucleico (ARN) que se encargan de regular la expresión de genes mediante la degradación del ARN mensajero (ARNm) o la supresión de la traducción del mismo en los ribosomas⁴⁸. Recientemente se ha identificado que MiARN específicos del tejido placentario afectan diferentes procesos fisiológicos, como la proliferación e invasión trofoblástica⁴⁸. Como se mencionó anteriormente, la placenta juega un papel esencial en el desarrollo de PE, por lo cual estas moléculas pueden influir en la patogénesis de este trastorno⁴⁷. Hromadnikova et al. reportaron que los niveles de varios MiARN (miR-100-5p, miR-125b-5p y miR-199a-5p) fueron menores en pacientes con PE, hipertensión gestacional y restricción del crecimiento intrauterino en comparación con los controles ($p < 0,05$)⁴⁹.

Los MiARN parecen ser marcadores prometedores para la detección del riesgo de diferentes complicaciones del embarazo, entre ellas la PE, y su utilidad en la práctica clínica es prometedora; sin embargo, las diferentes metodologías utilizadas en los estudios que evalúan esta molécula, así como su naturaleza heterogénea, dificultan su estandarización en la actualidad⁴⁸.

Conclusión

La PE constituye una entidad frecuente en gestantes que se encuentra asociada a altas tasas de morbilidad materna y fetal, y representa un desafío diagnóstico. Uno de los principales interrogantes que rodean esta enfermedad

es la posibilidad de estimar el riesgo de las pacientes de desarrollarla, con el objetivo de implementar medidas preventivas que permitan disminuir la mortalidad asociada. Los biomarcadores moleculares muestran un gran potencial como estimadores de riesgo para la PE, principalmente por la compleja y aún desconocida fisiopatología que caracteriza a este trastorno. Es necesario desarrollar estudios más grandes, con un mayor número de pacientes y de marcadores moleculares, que los realizados en la actualidad, con el objetivo de determinar la verdadera utilidad clínica de estas moléculas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, de Stavola BL, Inskip H, Cooper C, Godfrey KM, et al. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: Development and validation in 2 general population cohorts. *BMJ*. 2015;351:h5948.
- Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and long-term implications. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42:299–313.
- Soltani N, Abedian Z, Mokhber N, Esmaily H. The association of family support after childbirth with posttraumatic stress disorder in women with preeclampsia. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17:e17865.
- Serrano-Díaz NC, Páez-Leal MC, Beltrán-Avenida MA, Colmenares-Mejía CC, Guio-Mahecha E, Bautista-Niño P. Preeclampsia y riesgo cardiovascular: estudio de seguimiento en la población de Genpe en Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol [serie en Internet]*. 2012 Sep [consultado 14 Dic 2015]; 63(3): 241-251. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342012000300007&lng=en.
- Seely EW, Tsigas E, Rich-Edwards JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? *Semin Perinatol*. 2015;39:276–83.
- Amaral LM, Cunningham MW Jr, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: Long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:403–15.
- Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Furmaga Jabłońska W, Czuczwar SJ. Preeclampsia in the 21st century: Unresolved questions concerning etiology. *Nutrition*. 2015;31:1179–81.
- Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S, Röthlisberger M, Baker PN, et al. Early pregnancy biomarkers in pre eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2015;16:23035–56.
- Bakacak M, Serin S, Ercan O, Köstü B, Avci F, Kılınç M, et al. Comparison of vitamin D levels in cases with preeclampsia, eclampsia and healthy pregnant women. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:16280–6.
- Olson-Chen C, Seligman NS. Hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Clin*. 2016;32:29–41.
- Botero J, Júbiz A, Henao G. *Obstetricia y Ginecología*. 8.ª ed. Medellín: CIB; 2008.
- Perez-Sepulveda A, Monteiro LJ, Dobierzewska A, España-Perrot PP, Venegas-Araneda P, Guzmán-Rojas AM, et al. Placental aromatase is deficient in placental ischemia and preeclampsia. *PLoS One*. 2015;10:e0139682.
- Hsu TY, Hsieh TT, Yang KD, Tsai CC, Ou CY, Cheng BH, et al. Proteomic profiling reveals α 1-antitrypsin, α 1-microglobulin, and clusterin as preeclampsia-related serum proteins in pregnant women. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54:499–504.
- Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined screening for early detection of pre-eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2015;16:17952–74.
- Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, et al. [Oxidative stress and preeclampsia: A review] [artículo en francés]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43:751–6.
- Zhu Q, Zhang L, Chen X, Zhou J, Liu J, Chen J. Association between zinc level and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:377–82.
- Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2015, pii: S0002-9378(15)02345-5.
- McDonald S, Best C, Lam K. The recurrence risk of severe denovo preeclampsia in singleton pregnancies; a population based cohort. *BJOG*. 2009;116:1578–84.
- Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: Effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity and interval between births. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:55, e1–7.
- Valdés Yong M, Hernández Núñez J. Factores de riesgo para preeclampsia. *Rev Cubana Med Mil*. 2014;43.
- Emanuel M, Butt S. Frequency and factors leading to recurrent pre-eclampsia. *J Pak Med Assoc*. 2015;65:1173–7.
- Errando CL, Pérez-Caballero P, Verdeguer-Ribes S, Vila-Montañés M. [Severe pre-eclampsia. An evidence-based practice proposal] [artículo en español]. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2013;60:371–83.
- Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2015, pii: S0140-6736(15)00070-7.
- Cluver CA, Walker SP, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Hiscock R, et al. Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): A study protocol. *BMJ Open*. 2015;5:e008211.
- Briceño PC, Briceño SL. Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia severa: ¿tratamiento agresivo o expectante? *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75:95–103.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:575–6.
- Estensen ME, Grindheim G, Remme EW, Godang K, Henriksen T, Aukrust P, et al. Elevated inflammatory markers in preeclamptic pregnancies, but no relation to systemic arterial stiffness. *Pregnancy Hypertens*. 2015;5:325–9.
- Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J*. 2015;20:219.
- Pergialiotis V, Prodromidou A, Pappa E, Vlachos GD, Perrea DN, Papantoniou N. An evaluation of calprotectin as serum marker of preeclampsia: A systematic review of observational studies. *Inflamm Res*. 2016;65:95–102.
- Kostakis ID, Cholidou KG, Kallianidis K, Perrea D, Antsaklis A. The role of calprotectin in obstetrics and gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151:3–9.
- Sugulle M, Kvehaugen AS, Brække K, Harsem NK, Staff AC. Plasma calprotectin as inflammation marker in pregnancies complicated by diabetes mellitus and superimposed preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011;1:137–42.
- Braekke K, Holthe MR, Harsem NK, Fagerhol MK, Staff AC. Calprotectin, a marker of inflammation, is elevated in the maternal but not in the fetal circulation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:227–33.
- Ghasemi M, Kashani E, Fayyaz A, Attar M, Shahbazi M. Interleukin-1 alpha variation is associated with the risk of

- developing preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:75–8.
34. Siljee JE, Wortelboer EJ, Koster MP, Imholz S, Rodenburg W, Visser GH, et al. Identification of interleukin-1 beta, but no other inflammatory proteins, as an early onset pre-eclampsia biomarker in first trimester serum by bead-based multiplexed immunoassays. *Prenat Diagn.* 2013;33:1183–8.
 35. Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37:81–92.
 36. Jardim LL, Rios DR, Perucci LO, de Sousa LP, Gomes KB, Dusse LM. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin Chim Acta.* 2015;447:34–8.
 37. Liu H, Li Y, Zhang J, Rao M, Liang H, Liu G. The defect of both angiogenesis and lymphangiogenesis is involved in preeclampsia. *Placenta.* 2015;36:279–86.
 38. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649–58.
 39. Souders CA, Maynard SE, Yan J, Wang Y, Boatright NK, Sedan J, et al. Circulating levels of sFlt1 splice variants as predictive markers for the development of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015;16:12436–53.
 40. Widmer M, Cuesta C, Khan KS, Conde-Agudelo A, Carroli G, Fusey S, et al. Accuracy of angiogenic biomarkers at ≤ 20 weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multi-centre study. *Pregnancy Hypertens.* 2015;5:330–8.
 41. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredo WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:189.
 42. Chaiworapongsa T, Romero R, Whitten AE, Korzeniewski SJ, Chaemsathong P, Hernandez-Andrade E, et al. The use of angiogenic biomarkers in maternal blood to identify which SGA fetuses will require a preterm delivery and mothers who will develop pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;25:1–15.
 43. Lai J, Pinas A, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal serum activin-A at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:733–7.
 44. Williamson RD, O'Keeffe GW, Kenny LC. Activin signalling and pre-eclampsia: From genetic risk to pre-symptomatic biomarker. *Cytokine.* 2015;71:360–5.
 45. Lim R, Adhikari S, Gurusinghe S, Leaw B, Acharya R, Rahman R, et al. Inhibition of activin A signalling in a mouse model of pre-eclampsia. *Placenta.* 2015;36:926–31.
 46. Zeybek B, Celik HA, Aydin HH, Askar N. Polymorphisms in the activin A receptor type 2A gene affect the onset time and severity of preeclampsia in the Turkish population. *J Perinat Med.* 2013;41:389–99.
 47. Santa LM, Teshima LY, Forero JV, Giraldo AO. Angiomirs: Potential biomarkers of pregnancy's vascular pathologies. *J Pregnancy.* 2015;2015:320386.
 48. Jadli A, Sharma N, Damania K, Satoskar P, Bansal V, Ghosh K, et al. Promising prognostic markers of preeclampsia: New avenues in waiting. *Thromb Res.* 2015;136:189–95.
 49. Hromadnikova I, Kotlabova K, Hympanova L, Krofta L. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood. *Thromb Res.* 2015, pii: S0049-3848(15)30208-5.