



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



REVISIÓN

Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico



K. Camacho-Méndez^{a,b}, E. Ventura-Arizmendi^{a,c}, A. Zárate^a y M. Hernández-Valencia^{a,*}

^a Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Delegación Cuauhtémoc, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^b Programa de Servicio Social en Investigación, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Delegación Tlalpan, Ciudad de México, México

^c Programa de Servicio Social en Investigación, Facultad de Medicina Campus Xalapa, Universidad Veracruzana, Xalapa de Enríquez, Veracruz, México

Recibido el 27 de marzo de 2018; aceptado el 5 de abril de 2018

Disponible en Internet el 30 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;
Marcadores
bioquímicos;
Diagnóstico de
preeclampsia

Resumen Los trastornos hipertensivos del embarazo son un importante contribuyente a la morbilidad y la discapacidad para las mujeres embarazadas y sus bebés. El diagnóstico de preeclampsia mediante la presión arterial y la proteinuria es de uso limitado debido a que son características individuales que se manifiestan hasta que el padecimiento esté presente. Los factores angiogénicos son marcadores secundarios de la disfunción placentaria asociada en la preeclampsia, sus concentraciones plasmáticas se han descrito bajas o altas dependiendo del marcador en la enfermedad. El objetivo de este artículo es describir los principales biomarcadores útiles en el diagnóstico precoz de la preeclampsia. Concluyendo que los 2 biomarcadores con mayor desempeño predictivo pudieran considerarse al factor de crecimiento placentario y a la forma soluble de la tirosina cinasa 1 ya que existen diversos estudios que evalúan su utilidad.

© 2018 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx (M. Hernández-Valencia).

KEYWORDS

Preeclampsia;
Biomarkers;
Preeclampsia
diagnosis

Usefulness of the serum biomarkers involved in the pathophysiology of preeclampsia as early diagnostic predictors

Abstract Hypertensive disorders of pregnancy are a major contributor to death and disability for pregnant women and their infants. The diagnosis of preeclampsia using blood pressure and proteinuria is of limited use because they are tertiary, downstream features of the disease. The angiogenic factors are secondary markers of associated placental dysfunction in preeclampsia, with known low or high plasma concentrations in the disease. The aim of our article was to describe a practical panel of biomarkers useful in the early diagnosis of preeclampsia. Our conclusion is that the placental growth factor and the soluble form of tyrosine kinase 1 could be considered the 2 biomarkers with the best predictive performance, since there are more studies that evaluate their usefulness.

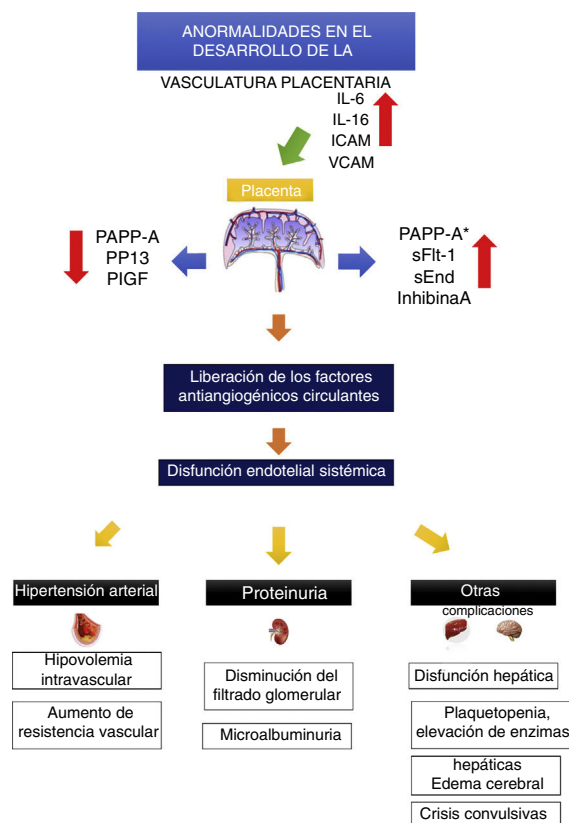
© 2018 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La preeclampsia (PE) es la causa más importante de morbilidad materna y perinatal, está caracterizada por hipertensión arterial y proteinuria después de las 20 semanas de gestación. La PE es uno de los problemas más importantes de salud pública y aún en día se sigue desconociendo la causa exacta de la fisiopatología; se han descrito varias teorías sobre la etiología que la establece como una enfermedad sistémica y que su origen parece encontrarse en la placenta. Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar la alteración endotelial que origina este síndrome materno. Los factores de riesgo maternos para la aparición de PE se relacionan con situaciones médicas que condicionan una predisposición a la disfunción vascular, tales como la diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial crónica o trombofilias. Todo ello apunta hacia una relación entre una deficiente placentación y la inducción de un daño vascular materno, que podría estar mediado por factores liberados hacia la circulación materna desde una placenta disfuncional.

También existen diversos factores que condicionan que una mujer embarazada pueda desarrollar PE como lo son la edad, nuliparidad, raza negra, tabaquismo, antecedente de PE previamente, historia familiar de PE, embarazo mediante fecundación in vitro, gestación múltiple, enfermedades crónicas preexistentes como enfermedad renal, alteraciones de la coagulación y dislipidemias que han llevado a la conclusión de que es una enfermedad de etiología multifactorial¹.

Se han propuesto como predictores diagnósticos de PE el USG Doppler de las arterias uterinas, con una sensibilidad del 60-70% para detectar los casos de PE de manera precoz, medir el grosor íntima-media de la arteria carótida común con USG, así como el uso de los marcadores bioquímicos como posibles predictores de PE, aunque su utilidad no ha sido totalmente dilucidada, por lo que el objetivo de este trabajo es ubicar los diversos marcadores estudiados en el ámbito pronóstico de la PE.



*PAPP-A Elevación en el tercer trimestre

Figura 1 Biomarcadores involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia.

Biomarcadores

Los marcadores Bioquímicos que han demostrado una gran relevancia con el desarrollo de preeclampsia son (fig. 1):

- **Proteína plasmática A asociada al embarazo.** Se produce por el trofoblasto y es secretada al suero materno donde circula como un complejo heterotetramérico, junto con las 2 subunidades de la proforma de la proteína básica secretada principalmente por el eosinófilo. Además, desempeña un papel en el control autocrino y paracrino de la invasión trofoblástica hasta la decidua. Algunos estudios han demostrado, en pacientes que posteriormente desarrollan PE, una disminución de las concentraciones de proteína plasmática A asociada al embarazo al principio del segundo trimestre en comparación con las gestantes que no la desarrollaron. Sin embargo, en el tercer trimestre su concentración es mayor en gestantes con PE respecto a las que no presentan dicha patología. Esta determinación tiene una sensibilidad bastante baja y una tasa de falsos positivos elevada debido a que las concentraciones de proteína plasmática A asociada al embarazo son irregulares, ya que también se han encontrado estos cambios en diferentes patologías durante el embarazo².
- **Forma soluble de la tirosina cinasa 1 (sFlt-1).** Es el receptor del factor de crecimiento vascular y factor de crecimiento placentario (PIGF) y al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial. El efecto de la sFlt-1 ya ha sido observado en estadios preclínicos de pacientes con PE, en los que existe un aumento de las concentraciones de sFlt-1 y disminución de las concentraciones libres de factor de crecimiento endotelial vascular y PIGF³. La sFlt-1 se eleva a las 4-5 semanas antes del inicio de los síntomas; se ha correlacionado con la PE por la presencia de disfunción endotelial que causa hipoxia placentaria.
- **Endogлина soluble.** Es un correceptor de los factores de crecimiento transformantes beta) y se expresa en forma importante en las membranas de las células endoteliales y el sincitiotrofoblasto. Es un marcador antiangiogénico como sFlt-1. Las concentraciones de endogлина soluble están elevadas en los sueros de las mujeres preeclámpicas y se ha correlacionado con la severidad de la enfermedad en las semanas 17-20⁴.
- **Proteína placentaria 13.** Dímero de 32 KDa expresado por el sincitiotrofoblasto y unido a las proteínas de la matriz extracelular entre el endometrio y la placenta. Se sospecha que está involucrada en la implantación placentaria, remodelación de la vasculatura materna y en la migración trofoblástica, la regulación de la presión sanguínea de las arterias espirales y la oxigenación tisular placentaria. Se han demostrado concentraciones anormalmente bajas en las semanas 11-13 del embarazo en las pacientes que desarrollarán coagulación intravascular y PE, comparadas con las de los controles. El primer trimestre de gestación se considera el momento óptimo para la determinación de proteína placentaria 13, debido a que se le ha otorgado en este periodo la mayor capacidad predictiva⁵.
- **Inhibina A.** Glucoproteína dimérica, parte de la familia de los factores de crecimiento transformantes beta y sintetizada por múltiples tejidos, aunque durante el embarazo su principal fuente de producción es la placenta. En el embarazo normal, las concentraciones de esta hormona se elevan en el tercer trimestre mientras que las concentraciones alcanzan 10 veces más su valor en mujeres preeclámpicas en comparación con los controles. Los

estudios que han utilizado inhibina A durante el primer trimestre han mostrado un bajo valor predictivo⁶.

- **La interleucina-6 (IL-6) y La interleucina-16 (IL-16).** IL-6 es una citocina proinflamatoria, que consta de 184 aminoácidos producidos por varios tipos de células linfoides y no linfoides. La IL-6 desempeña un papel central en la hematopoyesis, el mecanismo de defensa del huésped, las reacciones de fase aguda y la regulación de las respuestas inmune e inflamatoria. La síntesis de IL-6 está regulada en parte por prooxidantes y antioxidantes.

La IL-16 es una citocina anteriormente llamada factor quimiotáctico de linfocito porque podría atraer a las células T activadas. Puede ser sintetizada tanto por células inmunes como no inmunes, células epiteliales, mastocitos, células dendríticas, monocitos, problastos, células B y células CD8+. La IL-16 puede iniciar y amplificar una respuesta inflamatoria liberando moléculas de señales celulares que se unen a su receptor CD4 en células T CD4+.

Se ha visto correlación de ambas interleucinas con la PE, ya que son unas citocinas con acción potente sobre el endotelio vascular que induce alteración estructural y funcional en estas pacientes susceptibles, incluyendo daño oxidativo, llevando a alteraciones en la integridad y tono vascular⁷.

- **ICAM Y VCAM.** Son moléculas de adhesión endoteliales que pueden desprenderse de la superficie celular a la circulación y sus valores solubles en suero pueden reflejar su expresión en la superficie endotelial como una manifestación directa de los cambios vasculares. La respuesta inflamatoria aguda es un importante componente en la patogenia del daño miocárdico durante el síndrome coronario agudo y la disfunción endotelial está especialmente relacionada con el reclutamiento de los leucocitos durante la formación de una lesión aterosclerótica vascular. En la PE, en un estudio realizado en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI se encontró que solo las concentraciones de VCAM-1 fueron diferentes con el grupo control, resultando mayor en la PE. Aunque no se observó diferencia en la concentración de ICAM-1, solo en el grupo de PE las concentraciones de esta molécula correlacionaron con la presión arterial sistólica ($r=0.47$, $p<0.05$) y diastólica ($r=0.66$, $p<0.001$)⁸.
- **PIGF.** Pertenece a la familia de factor de crecimiento vascular. Entre sus funciones se destaca que promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis. Se estudió inicialmente en tejido placentario y más tarde en corazón y en pulmón. Sus concentraciones en gestantes con PE son estadísticamente menores respecto a gestantes que no desarrollan dicha patología⁹.

En la guía de práctica clínica ya se encuentra contemplado el uso de los marcadores plasmáticos y antiangiogénicos como la sFlt-1 y la endogлина soluble, y proangiogénicos como PIGF y factor de crecimiento vascular para su uso como potenciales predictores de PE¹⁰.

Observaciones biomédicas

El uso conjunto del tamizaje con los biomarcadores para PE a las 11-13 semanas de gestación por el algoritmo The Fetal Medicine Foundation (FMF) utilizando una combinación de factores maternos, presión arterial media, índice de pulsatilidad de la arteria uterina y PIGF, es superior a los métodos recomendados por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), que recomiendan que las mujeres se consideren en alto riesgo de desarrollar PE si tienen un factor de alto riesgo o 2 factores de riesgo moderado; los factores de alto riesgo son antecedentes de enfermedad hipertensiva en embarazos previos, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune, diabetes mellitus o hipertensión crónica; y factores de riesgo moderado son el primer embarazo, edad ≥ 40 años, intervalo entre partos > 10 años, índice de masa corporal en la primera visita de ≥ 35 o antecedentes familiares de PE y los del American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) en donde los factores de riesgo son nuliparidad, edad > 40 años, índice de masa corporal ≥ 30 , concepción por fecundación in vitro, antecedentes de gestación previa con PE, antecedentes familiares de PE, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico o trombofilia.

En un estudio piloto se demostró que un tratamiento de aféresis de celulosa con sulfato de dextrano reduce los niveles circulantes de sFlt-1 de una manera dependiente de la dosis; en el estudio se les administró aféresis múltiple a 3 mujeres con PE y edad gestacional al ingreso de 28, 30 y 27 ± 4 semanas respectivamente en cada caso con niveles elevados de sFlt-1. La aféresis de sulfato de dextrano disminuyó la sFlt-1 circulante, redujo la proteinuria y estabilizó la presión arterial sin eventos adversos aparentes para la madre y el feto. El embarazo duró 15 y 19 días en mujeres tratadas 2 veces y 23 días en una mujer tratada 4 veces y en cada caso hubo evidencia de crecimiento fetal¹¹.

Comentarios

Estos marcadores se han estudiado tratando de predecir en forma muy anticipada la probabilidad de PE y con ello disminuir a morbimortalidad materna-fetal. Se les ha tratado de encontrar un punto específico como valor predictivo, sin embargo y desafortunadamente ninguno ha demostrado ser totalmente específico en su predicción debido a lo heterogéneo y multifactorial del padecimiento y las poblaciones estudiadas, pero sin duda representan un gran avance en el objetivo de iniciar tempranamente la atención farmacológica en este grupo de pacientes.

Dentro de lo que se ha descrito es interesante resaltar que podría considerarse que los 2 biomarcadores con mayor desempeño predictivo son el PIGF y la sFlt-1 ya que existen estudios que evalúan la utilidad de ambos como predictores de PE en el primer trimestre de gestación y en ellos se concluye al PIGF como un buen predictor de PE; en las semanas 11-13 de gestación se observó que disminuye su concentración y sFlt-1 se eleva a las 4-5 semanas. En ambos biomarcadores se ha observado su alteración antes de que se aprecien los datos de hipertensión arterial y proteinuria pero aún es necesario continuar con estudios más amplios y

controlados para establecer su verdadera utilidad, además de que también fueron significativamente diferentes en las mujeres que desarrollaron complicaciones maternas y neonatales en comparación con las mujeres sin complicaciones. Los niveles más altos de sFlt-1, PIGF y la relación sFlt-1/PIGF antes de las 37 semanas de gestación se asociaron con un aumento en las probabilidades de presentar complicaciones hipertensivas en las mujeres embarazadas¹².

El diagnóstico de PE se basa en los signos específicos de hipertensión arterial y proteinuria, pero la presencia y gravedad de estas características son poco predictivas de complicaciones. Un biomarcador específico de la enfermedad que pronostique con exactitud las complicaciones maternas y neonatales en la sospecha de PE facilitaría la toma de decisiones de los médicos con respecto a la monitorización y tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chappell L, Duckworth S, Seed P. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2013;128:2121–31.
2. Jakovljevic A, Bogavac M, Zagorka Crvenkovic L, Milosevic-Tosic M, Nikolic A, Mitic G. Early pregnancy angiogenic proteins levels and pregnancy related hypertensive disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:533–4.
3. 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.
4. Levine RJ, Chun L, Qian C, Yu KF, Maynard S, Benjamin P. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;35:992–1005.
5. Mutter W, Karumanchi A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res*. 2008;75:1–8.
6. Villasmil E, Briceño C, Torres D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2010;70:53–66.
7. Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D, Santos J. Concentraciones de interleucina-6 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obst*. 2012;39:159–63.
8. Zarate A, Saucedo R, Valencia J, Manuel L, Hernandez-Valencia M. Early disturbed placental ischemia and hypoxia creates immune alteration and vascular disorder causing preeclampsia. *Arch Med Res*. 2014;45:519–24.
9. Rădulescu C, Bacărea A, Huțanu A, Gabor R, Dobreanu M. Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, soluble endoglin, IL-6, and IL-16 as biomarkers in preeclampsia. *Mediators Inflamm*. 2016;3027363.
10. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Secretaría de Salud, 09/03/2017.
11. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011;124:940–50.
12. Moore AG. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:3265–3265.