

Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil*, Carlos Briceño-Pérez*, Duly Torres-Cepeda*

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un desorden multisistémico, el cual complica 3 %-5 % de los embarazos y es la principal causa de morbimortalidad materna y perinatal. Los principales hallazgos clínicos de esta condición incluyen hipertensión y proteinuria que aparecen luego de las 20 semanas de embarazo en mujeres que previamente no eran reconocidas como hipertensas. Otros signos y síntomas incluyen edema y cefalea; en casos severos, convulsiones, alteraciones hepáticas, renales y de la coagulación (1).

PATOGÉNESIS DE LA PREECLAMPSIA

Los datos de diferentes estudios indican que la disfunción endotelial generalizada es la causa de las anomalías de la preeclampsia (2). La pérdida del control del tono vascular por el endotelio lleva a hipertensión, el aumento de la permeabilidad capilar produce proteinuria y la alteración de la expresión de los factores de la coagulación produce la coagulopatía. Además, la vasoconstricción y la isquemia secundarias a la lesión endotelial pueden llevar a disfunción hepática. Las muestras de biopsias renales de las preeclámpticas demuestran inflamación difusa y características de las células del endotelio, conocido como “endoteliosis glomerular” (3). Se ha demostrado que el suero de las preeclámpticas tiene aumento de las concentraciones de marcadores de daño endotelial como: fibronectina, antígeno del factor VIII y trombomodulina (4). Estudios *in vitro* con células de la vena umbilical humana han demostrado

activación de las células (5). La disfunción de los vasos arteriales en las preeclámpticas (incremento de la actividad presora y vasodilatación inducida por el flujo anormal) está presente antes de la aparición de la enfermedad (6,7).

El desarrollo normal de la placenta requiere que el sinciciotrofoblasto invada las arterias espirales maternas. Esta remodelación en vasos de gran capacitancia y baja resistencia comienza al final del primer trimestre y termina a las 18-20 semanas de embarazo, produciendo el reemplazo del endotelio y la túnica vascular media (8). La invasión /diferenciación del trofoblasto produce cambios en la expresión de ciertas citocinas, sustancias de adhesión y de la matriz extracelular, metaloproteinasas, moléculas clase Ib de complejo mayor de histocompatibilidad y antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA-G) (9-11). La “pseudovasculogénesis” una transformación de las características epiteliales (expresión de moléculas de adhesión de integrina $\alpha 6 / \beta 4$, $\alpha v / \beta 5$ y caderina-E) a características endoteliales (integrina $\alpha 1 / \beta 1$, $\alpha v / \beta 3$, moléculas de adhesión celular endotelial y plaquetaria y caderina VE) (12,13). Su participación involucra un considerable número de citocinas, factores de transcripción y crecimiento (11,14,15).

En las mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia, la invasión endovascular citotrofoblástica es escasa, produciendo una circulación útero-placentaria defectuosa con posterior isquemia placentaria (16). Esto es evidente en la descripción macro y microscópica de las placentas de las preeclámpticas (17). Las muestras de las biopsias demuestran la presencia de vasos estrechos y contraídos como resultado de la insuficiente invasión trofoblástica de las arteriolas deciduales maternas (8). Las mujeres con predisposición a la insuficiencia vascular (antecedentes de diabetes mellitus, trombofilias, lupus eritematoso sistémico e hipertensión crónica) tienen

* Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo. Estado Zulia.

** Departamento de Ginecología y Obstetricia. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá. Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia.

un alto riesgo de preeclampsia. El incremento de la masa placentaria y comparativamente menor flujo sanguíneo placentario también tienen una elevación en el riesgo (18). Más aún, se ha demostrado que las alteraciones del flujo sanguíneo uterino producen insuficiencia placentaria y preeclampsia en modelos animales (19,20). Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el trofoblasto de las placentas de las pacientes preeclámpticas no tienen modificaciones en la expresión de moléculas de adhesión y la pseudovasculogénesis (13). Se han propuesto muchas etiologías para la insuficiente invasión del trofoblasto, incluyendo factores ambientales, genéticos e inmunológicos, pero la causa principal de la escasa invasión trofoblástica aún es desconocida. Diferentes estudios de laboratorio sugieren que las variaciones en la tensión de oxígeno puede regular la invasión del citotrofoblasto (21,22). Se ha demostrado que los factores de transcripción inducidos por la hipoxia sufren aumentos selectivos en las placentas de las preeclámpticas (23). El perfil de expresión genética en las preeclámpticas parece imitar a los explantes vellosos expuestos a la hipoxia y placentas obtenidas de las pacientes con embarazos en grandes alturas (24). Aunque la hipoxia puede estar presente en las placentas de las preeclámpticas, aún persiste el debate si es un fenómeno primario o secundario (25). La placentación anormal, y la hipoxia que la acompaña, llevan a la elaboración de factores solubles que actúan en la vasculatura materna para inducir la disfunción endotelial y los síntomas clínicos de la preeclampsia.

La búsqueda de factores circulantes para establecer la disfunción endotelial generalizada ha sido objeto de múltiples investigaciones. Se han reportado variaciones de las concentraciones de factor de necrosis tumoral α (FNT- α), interleucina (IL)-6, IL-1 α , IL 1 β , ligando FAS, productos lipídicos oxidados y neurokinina B en la preeclampsia, aunque no existe suficiente evidencia de que estas moléculas sean la causa del síndrome clínico (7,26-33).

MARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

A pesar de décadas de investigación de esta condición, no se ha logrado predecir cuáles mujeres tienen un incremento en el riesgo para desarrollar preeclampsia. La identificación de mujeres “en riesgo” es un propósito importante debido a la necesidad de realizar prevención primaria en las embarazadas. Un marcador que diferenciara a las mujeres con “alto riesgo” facilitaría la selección para una supervisión cercana (34). También facilitaría

la selección para estudios con potenciales agentes terapéuticos y diagnósticos más precisos. Más aún, la predicción de la preeclampsia en mujeres con patologías subyacentes (como la diabetes y la hipertensión crónica) sería de gran valor clínico.

La práctica médica cotidiana ha utilizado los factores de riesgo materno (como edad materna avanzada, antecedentes familiares o enfermedades preexistentes) para determinar qué mujeres tienen mayor riesgo. El problema cuando se utilizan estos factores de riesgo es que millones de mujeres en todo el mundo los tienen y no desarrollan preeclampsia. Además, la mayoría de ellos no son modificables (35-38).

La técnica de imágenes que hasta ahora más se ha estudiado para la predicción de la preeclampsia ha sido la ecografía Doppler útero-placentaria. La alteración de la circulación placentaria, uno de los principales hallazgos en la preeclampsia, puede ser determinada midiendo las ondas de flujo o detectando las cisuras diastólicas en los vasos uterinos arcuados. Sin embargo, los estudios de ecografía Doppler pueden ser inconsistentes: diferentes tipos de ecógrafos, de edades gestacionales al momento del estudio y definiciones de la velocidad de flujo anormal hacen difícil la comparación de los estudios. Conde-Agudelo y col. (36) realizaron una revisión sistemática de 43 estudios con 40 000 pacientes, tanto de alto como de bajo riesgo, y encontraron que el valor predictivo positivo no era suficientemente alto para recomendar esta prueba.

La detección temprana de la hipertensión durante el embarazo permite el monitoreo clínico y la oportuna intervención terapéutica en la preeclampsia severa - eclampsia y la experiencia clínica sugiere que es beneficioso para la madre y el feto. Para realizar la pesquisa de ciertas enfermedades, la enfermedad debe tener una etiología y fisiopatología bien reconocida (38,39). Siempre se ha considerado los trastornos hipertensivos del embarazo representa una respuesta patológica (40). Se han realizado múltiples investigaciones para identificar una prueba de pesquisa única para predecir el riesgo de desarrollar preeclampsia antes de la aparición de los síntomas clínicos y que pueda diferenciar la preeclampsia de otras alteraciones hipertensivas (40). Muchos estudios han considerado más de 200 posibles marcadores con poco éxito. Se ha realizado esfuerzos para detectar las manifestaciones tempranas de la enfermedad, de los cambios fisiopatológicos tempranos y sus marcadores bioquímicos. Aunque numerosas pruebas han sido propuestas para la predicción o detección temprana

sueros de las preeclámplicas y se correlaciona con la severidad de la enfermedad y disminuye después del parto (48). Un descubrimiento prometedor desde el punto de vista de la predicción de la preeclampsia es que, en mujeres que desarrollan preeclampsia, los niveles de sENG están elevados varias semanas antes del desarrollo de los síntomas clínicos. En las pacientes que desarrollan parto pretérmino, las concentraciones de sENG sérica están elevadas (aproximadamente 2 veces) en las semanas 17-20 (59).

Rana y col. (58) encontraron que aunque las concentraciones de sENG y sFLT-1 estaban elevadas en la semana 17-20 del embarazo cuando se compararon con los controles, las concentraciones a las 11-13 semanas eran similares entre los casos y los controles. La sobreexpresión de la sENG en ratas embarazadas se ha asociado con incremento de la permeabilidad vascular e hipertensión. Estos síntomas se agravan en forma dramática en los casos donde la sFLT-1 se encuentra elevada; lo que resulta en un fenotipo de preeclampsia severa con proteinuria y elementos del síndrome HELLP (60).

Tanto la sENG como la sFLT-1 parecen ser péptidos importantes en la patogénesis de la preeclampsia aunque, cuando se utilizan solos, no parecen tener suficiente valor predictivo positivo para ser utilizado en la práctica clínica diaria.

Proteína placentaria 13

La proteína placentaria 13 (PP13) es una proteína de 32 KDa que es expresada en forma importante por la placenta. Se han diseñado formas recombinantes y se piensa que está involucrada en la implantación placentaria y la remodelación de la vasculatura materna (61). Durante el embarazo normal, las concentraciones de PP13 aumentan gradualmente, pero se han demostrado concentraciones anormalmente bajas en las semanas 11-13 del embarazo en las pacientes que desarrollarán preeclampsia y restricción del crecimiento fetal comparadas con las de los controles (62). Un estudio posterior, analizó las concentraciones de PP13 a las 9-11 semanas de embarazo y también encontró bajas concentraciones en las pacientes que desarrollan preeclampsia comparado con los controles (63).

La combinación de las concentraciones de PP13 con el Doppler de la arteria uterina al principio del embarazo parece mejorar la capacidad de predecir la preeclampsia. Nicolaides y col. (61) encontraron que las mujeres que desarrollan preeclampsia antes del término (y que requieren la culminación del embarazo antes de las 34 semanas) tienen índice de

pulsatilidad de la arteria uterina más altos y menores concentraciones de PP13 en el primer trimestre comparado con los controles. Concluyeron que para una tasa de detección del 90 % para esta condición, usando las concentraciones de PP13 y Doppler, se puede lograr una tasa de 6 % de falsos negativos.

Pentraxina larga 3

Las pentraxinas son una superfamilia de proteínas responsables en parte de la inmunidad innata. La proteína C reactiva y el amiloide P son reactantes de fase aguda bien conocidos como pentraxinas cortas y se producen en el hígado. Las pentraxinas largas, como la pentraxina larga 3 (PTX3), se produce en varios tejidos. Varios tipos celulares incluyendo el trofoblasto, fagocitos mononucleares, células endoteliales vasculares y células del músculo liso, producen PTX3 en respuesta a mediadores inflamatorios como la IL-1 y el FNT (64). La PTX3 se ha propuesto como un marcador de disfunción endotelial e inflamación en la preeclampsia. Se ha encontrado aumento en las concentraciones de PTX3 en el embarazo normal y también concentraciones significativamente más altas al momento del diagnóstico de la preeclampsia (65,66). Aún los datos sobre su utilidad clínica son escasos.

Gonadotropina coriónica humana

Los primeros estudios reportaron elevadas concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG) en preeclámplicas (67). Posteriormente, un estudio demostró que a las 15 semanas de gestación, las concentraciones elevadas se asociaban con un mayor riesgo de preeclampsia (68, 69). Otro estudio retrospectivo encontró una correlación entre las concentraciones de hCG en el segundo trimestre y el riesgo de aparición de preeclampsia en múltiparas, pero no en nulíparas (70). Lamentablemente, la baja sensibilidad y valor predictivo positivo (cerca del 15 %) limitan la utilidad de la hCG como marcador de predicción.

Alfafetoproteína

Después de haber identificado a la alfafetoproteína como una herramienta de pesquisa para alteraciones del cierre del tubo neural, se ha evaluado su potencial como marcador de preeclampsia. Los datos, sin embargo, son contradictorios: varios estudios han documentado elevación de las concentraciones en mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia (69,71), mientras que otros autores no han encontrado modificaciones (72). Su sensibilidad moderada limita

la utilidad clínica.

Proteína A plasmática asociada al embarazo

La proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) es una gran complejo proteico glicosilado producido por el trofoblasto en desarrollo (73), la cual es utilizada por muchos centros como marcador de síndrome de Down. Se ha demostrado que es responsable de la fijación de las proteínas al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), por lo que inhibe la acción y modula la actividad de los factores de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 en varios fluidos biológicos (74). Hace 30 años se demostró que la PAPP-A estaba elevada inicialmente en las preeclámpticas (75). Estudios posteriores han demostrado que aunque muy bajos, las concentraciones de PAPP-A durante el primer trimestre están asociados con la preeclampsia y otras complicaciones del embarazo (76-78). Se ha sugerido que la PAPP-A es más útil como un marcador de restricción del crecimiento intrauterino del feto que en la preeclampsia (79). Spencer y col. (80) describieron un pequeño aumento en la razón de probabilidad para desarrollar preeclampsia con la disminución de las concentraciones. La PAPP-A puede ser un buen marcador en el embarazo temprano no sólo para patologías presentes (como el síndrome de Down) sino también para enfermedades futuras (como la preeclampsia) y puede mejorar su sensibilidad si se combina con estudios Doppler de las arterias uterinas.

Globulina fijadora de hormonas sexuales

La insulinoresistencia ha sido ampliamente implicada en la patogénesis de la preeclampsia. Se conoce que el metabolismo de los carbohidratos está alterado en la preeclampsia, mientras que también se ha demostrado que las concentraciones de insulina en ayunas están elevadas antes de la aparición de la enfermedad (81). Más aún, la diabetes insulino y no insulinoresistente, la diabetes gestacional y el síndrome de ovarios poliquísticos son factores de riesgo bien reconocidos para esta condición (82).

El embarazo normal está caracterizado por un incremento en la secreción de las células beta del páncreas y posterior al incremento inicial de la sensibilidad a la insulina, sigue un incremento progresivo en la resistencia de la misma durante el segundo y tercer trimestre (83). La globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) es una glicoproteína producida por el hígado que fija los estrógenos y la testosterona. La producción de SHBG es inhibida por la insulina; por lo tanto las bajas concentraciones

de SHBG están asociadas con altas concentraciones de insulina. Diferentes estudios han usado las bajas concentraciones de SHBG como un marcador de resistencia a la insulina tanto en enfermedad cardiovascular (84) como en la preeclampsia (81,82,85). Un estudio que determinó las concentraciones de SHBG durante el primer trimestre en 45 nulíparas que desarrollaron preeclampsia, encontró que las concentraciones eran significativamente menores cuando se compararon con los controles (82). Sin embargo, un estudio posterior en 107 embarazadas entre 10-14 semanas que desarrollaron preeclampsia, no encontró diferencias significativas en las preeclámpticas comparado con los controles (81). Otro estudio no encontró diferencias a las 17 ó 33 semanas de gestación entre 29 casos de preeclampsia y los controles (85). Aunque la muestra fue pequeña estos resultados pueden ser relevantes.

Adiponectina

La adiponectina, una citokina derivada del adipocito involucrada en el metabolismo de la grasa y los carbohidratos, es otra proteína cuyas concentraciones se correlacionan inversamente con la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que las altas concentraciones de adiponectina protegen contra el desarrollo de la diabetes no insulinoresistente (86) y las concentraciones séricas de adiponectina se correlacionan con las concentraciones de sENG en preeclámpticas (87). Se ha propuesto que las bajas concentraciones están asociadas a un incremento en el riesgo para el desarrollo de preeclampsia. D'Anna y col. (88) estudiaron las concentraciones en el primer trimestre en las pacientes que posteriormente desarrollaron preeclampsia y encontraron concentraciones más bajas en las preeclámpticas que en los controles, pero estas concentraciones eran significativamente diferentes entre aquellas que desarrollaban síntomas tempranos y tardíos; sugiriendo una patogénesis diferente. Ramsay y col. (89) encontraron que las concentraciones séricas de adiponectina en el tercer trimestre son más altas en las pacientes con preeclampsia que en los controles y ese hallazgo fue confirmado posteriormente (90). Se ha sugerido que la adiponectina forma parte de la respuesta fisiológica a la preeclampsia mejorando la sensibilidad a la insulina (90).

Leptina

La leptina, el producto de los genes ob, es una hormona que principalmente se produce en el tejido adiposo (91). También se produce en la placenta

y puede afectar varios procesos incluyendo la angiogénesis, el crecimiento y la inmunomodulación. Se ha sugerido que la leptina puede estar involucrada en la patogénesis de la preeclampsia (92). Diferentes estudios han reportado altas concentraciones en el segundo trimestre del embarazo en mujeres con preeclampsia (93). En forma interesante, las preeclámpticas con un índice de masa corporal >25 kg/m² tiene concentraciones de leptina más altas que en las pacientes controles, quienes a su vez tienen concentraciones más altas que las preeclámpticas con índice de masa corporal <25 kg/m² (94). Sin embargo, las concentraciones séricas en la etapa inicial no muestran diferencias entre las preeclámpticas y los controles (95). Estos hallazgos disminuyen la capacidad predictiva en el primer y segundo trimestre del embarazo.

Factor 1 de crecimiento similar a la insulina

El factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) es una hormona que puede estar involucrada en el crecimiento fetal tanto normal como anormal y se piensa que está involucrado en el proceso de implantación (96). Su potencia para inhibir la invasión trofoblástica se ha demostrado *in vitro* (97). En la circulación se une a 6 proteínas, las proteínas fijadoras de IGF (IGFBP) regulan su acción inhibiéndola o potenciándola (98). El 75 % de la IGF-1 es una gran masa molecular formada por el IGF-1, la IGFBP-3 y una subunidad lábil al ácido, 24 % está unida al IGFBP-3 y el 1 % restante circula libremente (99). Esta hormona estimula la síntesis renal y placentaria de 1,25-hidroxivitamina D (100). Durante el embarazo normal, el peso al nacer se correlaciona positivamente con las concentraciones maternas de IGF-1 e IGFBP-3, y negativamente con las concentraciones maternas de IGFBP-1 (101). Se ha demostrado que las concentraciones de IGF son más bajas en las preeclámpticas que en los controles (102). Aunque en embarazos de 28-32 semanas no se encontraron diferencias en las concentraciones de IGFBP-1, mientras que a las 36 semanas las concentraciones eran más altas en las preeclámpticas que en los controles. Sin embargo, una disminución cercana a tres veces las concentraciones en las 16 semanas de gestación en las mujeres que desarrollan preeclampsia comparado con los controles sugiere que las diferencias en las concentraciones pueden ser detectadas en etapas tempranas en el embarazo (103).

Apolipoproteína E

Uno de los mecanismos que se ha postulado por

el cual se produce la preeclampsia es mediante un metabolismo lipídico anormal asociado al estrés oxidativo. Las preeclámpticas tienen un perfil lipídico anormal con altas concentraciones de lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo cual puede contribuir a la disfunción endotelial (104). La apolipoproteína E (ApoE) es el principal elemento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) cuya presencia modifica las respuestas inflamatorias y la remoción del exceso de colesterol de la circulación mediante la recaptación hepática (105). El gen de la ApoE se encuentra en el cromosoma 19 y tiene 3 alelos comunes que codifican las isoformas e2, e3 y e4 de la ApoE. La ApoE e4 es un factor de riesgo reconocido para la enfermedad de Alzheimer, mientras que las isoformas e2 y e4 se han asociado con concentraciones anormalmente elevadas de triglicéridos y VLDL (106). Se ha postulado que las concentraciones y los polimorfismos de su gen están asociados con un incremento en el riesgo de preeclampsia. Nagy y col. (107) encontraron una mayor incidencia del alelo ApoE e2 en preeclámpticas que en los controles. Makkonen y col. (108) estudiaron 133 pacientes con preeclampsia y no encontraron ningún alelo de la ApoE presente cuando se compararon preeclámpticas y controles. Estos hallazgos fueron confirmados por un estudio posterior (105). Por lo anteriormente descrito, el papel de esta molécula en la predicción de la preeclampsia es incierto.

Activina A e inhibina A

Diferentes estudios han reportado el uso de activina A e inhibina A como predictores de preeclampsia. Ambas son glicoproteínas miembros de la familia de factores β de crecimiento / transformación, y durante el embarazo son liberadas por la unidad fetoplacentaria. La inhibina A tiene un importante papel endocrino en la retroalimentación negativa de las gonadotropinas, mientras que se piensa que la activina A tiene actividad sobre varios tejidos biológicos (109, 110). En el embarazo normal, las concentraciones de ambas hormonas aumentan en el tercer trimestre y las concentraciones alcanzan 10 veces su valor en las preeclámpticas comparado con los controles (111). Se ha demostrado que las concentraciones de activina A en el segundo trimestre están elevadas tanto en el suero (112) como en el líquido amniótico (113) en las mujeres que desarrollan preeclampsia. Las concentraciones séricas se correlacionan con la severidad del cuadro en los embarazos a término (114). Las concentraciones urinarias de activina A e inhibina A también se encuentran elevadas

en preeclámplicas (115). Se ha reportado que las concentraciones en el segundo trimestre aportan información pronóstica significativa cuando se miden en mujeres con alteración Doppler de la arteria uterina (116). En contraste con lo anterior, Davidson y col. (1) encontraron que aunque las concentraciones de activina A en el segundo trimestre estaban elevadas en las mujeres que desarrollaban preeclampsia, las de inhibina A no lo estaban; lo que posteriormente fue confirmado por D'Anna y col. (117). Los estudios que han utilizado inhibina A durante el primer trimestre también han demostrado bajo valor predictivo (118). No se conoce la causa de la elevación de estas proteínas y si estas hormonas tienen algún papel en la etiología de la preeclampsia.

Homocisteína

La homocisteína está involucrada en procesos como la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo. Durante el embarazo las concentraciones séricas de homocisteína disminuyen (119). Un estudio de casos y controles reportó un incremento en las concentraciones al principio del segundo trimestre en mujeres que posteriormente desarrollaban preeclampsia severa y no severa (120). En contraste, otros estudios no detectaron diferencias en el segundo trimestre entre las preeclámplicas y los controles (121-123). Estos resultados contradictorios no permiten establecer el potencial de la homocisteína.

Dimetilarginina asimétrica

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor endógeno de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (NOS). La NOS produce óxido nítrico a partir de L-arginina (124). El óxido nítrico es un potente vasodilatador endógeno que desempeña un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo y la presión arterial durante el embarazo. Además, el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular y la proliferación de las células del músculo liso. Se ha propuesto a la ADMA como un factor de riesgo para enfermedad vascular y disfunción endotelial. La evidencia relaciona con la enfermedad vascular (125). En pacientes con aterosclerosis, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes, se observan concentraciones elevadas. Diferentes estudios han demostrado que la ADMA está elevada en la preeclampsia (7,126). Otros estudios sugieren que la ADMA puede no sólo ser un marcador de enfermedad sino también un elemento de esta. Las concentraciones disminuyen durante el embarazo

normal pero se incrementan en las preeclámplicas. Las concentraciones de ADMA en las embarazadas normales son aún más bajas que en las no embarazadas y no cambia en forma significativa durante el embarazo. Las concentraciones en el tercer trimestre son más altas en las preeclámplicas. Se ha demostrado que las concentraciones se incrementan aún ante del desarrollo de la preeclampsia y de la restricción del crecimiento intrauterino del feto (7).

Factor liberador de corticotropina y proteína fijadora de corticotropina

El factor liberador de corticotropina (CRF) y proteína fijadora de corticotropina (CRF-BP) son neurohormonas placentarias. El CRF tiene efectos vasodilatadores sobre la musculatura lisa vascular (127). Durante el embarazo, el CRF es secretado en forma predominante por la placenta, provocando un aumento exponencial en las concentraciones séricas maternas y fetales (128). Debido a que la placenta es incapaz de regular el CRF se ha sugerido una función como regulador del tono vascular. Comparadas con los controles, en las pacientes con y sin hipertensión, se han encontrado diferencias del CRF y de la CRF-BP (129,130). En un estudio prospectivo, se encontraron aumentos en las concentraciones séricas de CRF y disminución en las de CRF-BP en las pacientes que posteriormente desarrollaron preeclampsia. El valor predictivo positivo para el desarrollo de preeclampsia fue de 82 % para las concentraciones de CRF y 80 % para las concentraciones de CRF-BP (131). Aun no está claro si estas alteraciones son causa o efecto de la preeclampsia.

Eritroblastos fetales y ADN libre de células fetales en suero materno

Fisiológicamente, se produce tránsito de células fetales a través de la placenta. El tránsito de células fetales a la madre es mayor cuando se produce un proceso anormal de placentación como en la preeclampsia (132,133). Se ha sugerido que el incremento del ingreso de células efectoras inmunes alogénicas o de las células precursoras en la circulación materna podría contribuir a la etiología de la enfermedad (132,133). La hipótesis de la elevación de los fibroblastos fetales en el suero materno antes de la preeclampsia, ha sido ampliamente estudiada y corroborada (134,135). Diferentes estudios han documentado altas cantidades de ADN libre proveniente de células fetales en pacientes con preeclampsia establecida comparado con controles normotensas (136,137).

Previo a la aparición de la preeclampsia, se han observado dos incrementos en el ADN libre de las células fetales. El primer incremento puede ser explicado por necrosis y apoptosis placentaria, mientras que la segunda elevación puede ser a la eliminación del ADN alterado (138). Se ha sugerido que la medición del ADN libre de las células fetales en la circulación materna y la predicción de la preeclampsia o la aparición inminente de la enfermedad clínica puede ser posible, pero estas pruebas son costosas y complejas.

Autoanticuerpos agonistas de los receptores de angiotensina 1

Los autoanticuerpos agonistas de los receptores de angiotensina 1 (AT1-AA) fueron descritos inicialmente por Wallukat y col. (139). Estos autoanticuerpos son detectables en las preeclámpticas pero no son detectables en otros tipos de hipertensión durante el embarazo. Los factores patogénicos involucrados en la preeclampsia parecen aumentar en presencia de estos anticuerpos, incluyendo la oxidasa de NADPH, IL-6, factor tisular y sFLT1 (140). La angiotensina II parece jugar un papel importante en la regulación de la producción de sFLT-1 durante la preeclampsia, debido a que la infusión en ratas incrementa las concentraciones circulantes de sFLT-1 (141). La angiotensina II promueve la producción en los explantes vellosos humanos y en los cultivos de trofoblasto (141). La liberación de sFLT-1 es inducida por la inmunoglobulina G de las preeclámpticas, cuando se administra en ratas o se agrega a los explantes vellosos placentarios humanos y a las células trofoblásticas humanas mediante la activación del receptor AT1 (142). Estos hallazgos relacionan la alteración del balance entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras con la relación entre los factores pro y anti angiogénicos en la preeclampsia. Estos anticuerpos pueden suministrar un blanco terapéutico en la preeclampsia debido a que un péptido antagonista de los AT1-AA disminuye la producción de sFLT-1 en ratas (140).

Proteína A del factor de requerimiento de alta temperatura

La proteína A del factor de requerimiento de alta temperatura (HtrA) es una familia de proteínas identificada en los genes humanos y de ratones (143). La HtrA es una proteasa de serina relacionada al embarazo que se expresa en formas diferentes en los tejidos uterinos al momento de la implantación. Se incrementa la expresión de la HtrA3 en las

glándulas endometriales y estromales al final de la fase secretoria del ciclo menstrual y se observa un mayor incremento en el primer trimestre del embarazo (144). El sinciotrofoblasto veloso, la porción distal de las columnas celulares de las células trofoblásticas y el trofoblasto extraveloso intravascular son las posibles fuentes del HtrA3. Mientras que su expresión decidua se mantiene durante la gestación, la expresión placentaria de HtrA3 disminuye en el segundo y tercer trimestre, cuando sólo es detectable en el sinciotrofoblasto (144). En la semana 13-14 del embarazo, se encuentra un aumento de las concentraciones de HtrA3 en el suero de mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia, comparadas con aquellas con embarazos normales. Por lo tanto, la producción placentaria de HtrA3 es reflejada por las concentraciones séricas maternas, y por lo tanto, puede tener implicaciones potenciales en la predicción de la preeclampsia.

Combinación de marcadores

Existe un creciente interés por el uso de combinaciones de marcadores para la predicción de la preeclampsia. En la actualidad, existe un consenso de que la etiología de la preeclampsia es multifactorial. El uso de varios marcadores en la predicción refleja los diferentes aspectos del proceso de la enfermedad y puede incrementar la sensibilidad y especificidad de la predicción e identificar los diferentes factores etiológicos (39).

Conclusión

A pesar de los incontables esfuerzos y los numerosos estudios clínicos realizados durante años, el posible uso de las pruebas de detección con alta precisión predictiva en pacientes con alto o bajo riesgo de preeclampsia aún debe continuar investigándose (39,145,146). A pesar de la controversia sobre la validez de dichos métodos en la prevención de la preeclampsia en poblaciones de bajo riesgo, estos métodos pueden tener un papel importante en la prevención de la enfermedad en grupos de alto riesgo, haciendo así a la predicción un factor importante (39). En la actualidad, la búsqueda de pruebas adicionales se mantiene (39,145,146). La preeclampsia continúa produciendo una significativa morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Su incidencia va en aumento y se debe aprender mucho sobre su patogénesis. Las alteraciones de la invasión por el sinciotrofoblasto pueden explicar el aumento temprano de algunos marcadores inflamatorios. Las proteínas y hormonas placentarias y su papel en la etiología y patogénesis

de la preeclampsia aún deben ser estudiados pero pueden servir como marcadores tempranos. Los factores angiogénicos y los antagonistas circulantes prometen suministrar información sobre un síndrome poco comprendido. El papel de la endoglina soluble es el desarrollo de un fenotipo clínico más severo puede suministrar un marcador útil para predecir el desarrollo de la preeclampsia. Todos estos marcadores son biomarcadores potencialmente útiles y blancos terapéuticos para una enfermedad que aún se basa exclusivamente sobre parámetros clínicos para el diagnóstico, una vez que su aparición es irreversible.

REFERENCIAS

1. Davison J, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad K, Karumanchi S, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2440-2488.
2. Roberts J, Cooper D. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357:53-56.
3. Brown M, Whitworth J. Management of hypertension in pregnancy. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:907-916.
4. Chaiworapongsa T, Romero R, Gotsch F, Espinoza J, Nien J, Goncalves L, et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:41-52.
5. Wang Y, Gu Y, Granger D, Roberts J, Alexander J. Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:214-220.
6. Kublickiene K, Lindblom B, Krüger K, Nisell H. Preeclampsia: evidence for impaired shear stress-mediated nitric oxide release in uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:160-166.
7. Savvidou M, Hingorani A, Tsikas D, Frölich J, Vallance P, Nicolaides K. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet*. 2003;361:1511-1517.
8. Aardema M, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse J. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta*. 2001;22:405-411.
9. Qin L, Wang Y, Bai S, Xiao Z, Herva R, Piao Y. Expression of integrins and extracellular matrix proteins at the maternal-fetal interface during tubal implantation. *Reproduction*. 2003;126:383-391.
10. Hohn H, Denker H. Experimental modulation of cell-cell adhesion, invasiveness and differentiation in trophoblast cells. *Cells Tissues Organs*. 2002;172:218-326.
11. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2009;69:97-110.
12. Zhou Y, Fisher S, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest*. 1997;99:2139-2151.
13. Lyall F, Bulmer J, Duffie E, Cousins F, Theriault A, Robson S. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: The role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol*. 2001;158:1713-1721.
14. Zhou Y, Genbacev O, Fisher S. The human placenta remodels the uterus by using a combination of molecules that govern vasculogenesis or leukocyte extravasation. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;995:73-83.
15. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2004;114:744-754.
16. Kadyrov M, Kingdom J, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:557-563.
17. Aardema M, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse J. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta*. 2001;22:405-411.
18. Krane N, Hamrahian M. Pregnancy: Kidney diseases and hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:336-345.
19. Casper F, Seufert R. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103:292-296.
20. Alexander B, Llinas M, Kruckeberg W, Granger J. L-arginine attenuates hypertension in pregnant rats with reduced uterine perfusion pressure. *Hypertension*. 2004;43:832-836.
21. Caniggia I, Winter J, Lye S, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: Implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*. 2000;21(Suppl):25-30.
22. Genbacev O, Joslin R, Damsky C, Polliotti B, Fisher S. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia. *J Clin Invest*. 1996;97:540-550.
23. Rajakumar A, Brandon H, Daftary A, Ness R, Conrad K. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta*. 2004;25:763-769.

24. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Jetta F, Zhang X, Zamudio S, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4299-4308.
25. Karumanchi S, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the "chicken-and-egg" question. *Endocrinology.* 2004;145:4835-4837.
26. Nuñez J, Sanabria C, Romero T. Determinación de las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral α y de sus receptores solubles en embarazadas normales y preeclámpticas. *Invest Clín.* 2001;42:171-181.
27. Roberts J. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol.* 2000;24:24-28.
28. Benyo D, Smarason A, Redman C, Sims C, Conrad K. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2505-2512.
29. Page N, Woods R, Gardiner S, Lomthaisong K, Gladwell R, Butlin D, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature.* 2000;405:797-800.
30. Molina R, Romero T, Ruiz A, Heredia W, Atencio R, Tabora J. Interleucina-4 en el suero de embarazadas normales y preeclámpticas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60:77-80.
31. Molina R, Romero T, Bermúdez I, Flores J, Fuenmayor J, Núñez J, et al. Factor de necrosis tumoral- α en el suero de embarazadas normales y preeclámpticas. *Gac Med Caracas.* 2001;109:526-531.
32. Nuñez J, Sanabria C, Romero T, Núñez L, Montiel I, Boscán F, et al. Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral α y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas. *Gac Med Caracas.* 2001;109:352-360.
33. Romero T, Ruiz A, Molina R, Heredia W, Atencio R. Interleucina 10 sérica en preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60:165-167.
34. Carty D, Delles C, Dominiczak A. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18:186-194.
35. González A, Ulloa Galván G, Alpuche G, Romero Arauz J. Risk factors for preeclampsia. Multivariate analysis. *Ginecol Obstet Mex.* 2000;68:357-362.
36. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1367-1391.
37. Teppa A, Terán J. Factores de riesgo asociados con la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61:49-56.
38. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28:138-155.
39. Farag K, Hassan I, Ledger W. Prediction of preeclampsia: Can it be achieved? *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:464-482.
40. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357:209-215.
41. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002;99:159-167.
42. Helewa M, Burrows R, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin S. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ.* 1997;157:715-725.
43. Thadhani R, Mutter W, Wolf M, Levine R, Taylor R, Sukhatme V, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:770-775.
44. Ong S, Lash G, Baker P. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14:969-980.
45. Cooper J, Sharkey A, Charnock-Jones D, Palmer C, Smith S. VEGF mRNA levels in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1191-1196.
46. Kim S, Ryu H, Yang J, Kim M, Han J, Kim J, et al. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2007;22:873-877.
47. Ostendorf T, De Vriese A, Floege J. Renal side effects of anti-VEGF therapy in man: A new test system. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2778-2780.
48. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim Y, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642-649.
49. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2348-2351.
50. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, Sachs B, Karumanchi S, Lim K. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:28.e1-e6.
51. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves L, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1541-1547.
52. Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis K, Epstein F, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:16-22.
53. Maynard S, Min J, Merchan J, Lim K, 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;111:649-658.
54. Staff A, Braekke K, Harsem N, Lyberg T, Holthe M. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122:33-39.
 55. Wikström A, Larsson A, Eriksson U, Nash P, Olovsson M. Early postpartum changes in circulating pro- and anti-angiogenic factors in early-onset and late-onset pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:146-153.
 56. Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, Masumoto A, Tateishi Y, Hiramatsu Y. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:551-556.
 57. Luft F. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3052-3054.
 58. Rana S, Karumanchi S, Levine R, Venkatesha S, Rauh-Hain J, Tamez H, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension.* 2007;50:137-142.
 59. Levine R, Lam C, Qian C, Yu K, Maynard S, Sachs B, et al, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355:992-1005.
 60. Levine R, Maynard S, Qian C, Lim K, England L, Yu K, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-683.
 61. Nicolaides K, Bindra R, Turan O, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:13-17.
 62. Burger O, Pick E, Zwickel J, Klayman M, Meiri H, Slotky R, et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2004;25:608-622.
 63. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:35.e1-e7.
 64. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337-66.
 65. Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G, Angeli A, Almirante G, Cin E, et al. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2006;108:148-155.
 66. Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L, et al. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1347-1353.
 67. Crosignani P, Trojsi L, Attanasio A, Finzi G. Value of HCG and HCS measurement in clinical practice. *Obstet Gynecol.* 1974;44:673-681.
 68. Muller P, James A, Murtha A, Yonish B, Jamison M, Dekker G. Circulating angiogenic factors and abnormal uterine artery Doppler velocimetry in the second trimester. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25:183-192.
 69. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20:48-53.
 70. Ashour A, Lieberman E, Haug L, Repke J. The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:438-442.
 71. Leung T, Chung T, Madsen G, Lam C, Lam P, Walters W, et al. Analysis of mid-trimester corticotrophin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations for predicting preeclampsia. *Hum Reprod.* 2000;15:1813-1818.
 72. Wald N, Morris J, Ibbison J, Wu T, George L. Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers. *Prenat Diagn.* 2006;26:559-564.
 73. Bersinger N, Smárason A, Muttukrishna S, Groome N, Redman C. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22:45-55.
 74. Laursen L, Overgaard M, Sjøe R, Boldt H, Sottrup-Jensen L, Giudice L, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: Implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett.* 2001;504:36-40.
 75. Hughes G, Bischof P, Wilson G, Klopper A. Assay of a placental protein to determine fetal risk. *Br Med J.* 1980;280:671-673.
 76. Ong C, Liao A, Munim S, Spencer K, Nicolaides K. First-trimester maternal serum activin A in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:176-180.
 77. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22:778-782.
 78. Smith G, Stenhouse E, Crossley J, Aitken D, Cameron A, Connor J. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and

- stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1762-1767.
79. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto C, Venturini P, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2008;89:174-178.
 80. Spencer K, Cowans N, Nicolaides K. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:7-10.
 81. Spencer K, Yu C, Rembouskos G, Bindra R, Nicolaides K. First trimester sex hormone-binding globulin and subsequent development of preeclampsia or other adverse pregnancy outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:303-311.
 82. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker J, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1563-1568.
 83. Butte N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(Suppl):1256-1261.
 84. Sherif K, Kushner H, Falkner B. Sex hormone-binding globulin and insulin resistance in African-American women. *Metabolism.* 1998;47:70-74.
 85. Carlsen S, Romundstad P, Jacobsen G. Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:117-121.
 86. Lindsay R, Funahashi T, Hanson R, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni P, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002;360:57-58.
 87. Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2672-2679.
 88. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, De Vivo A, Nicocia G, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2006;113:1264-1269.
 89. Ramsay J, Jamieson N, Greer I, Sattar N. Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension.* 2003;42:891-894.
 90. Fasshauer M, Waldeyer T, Seeger J, Schrey S, Ebert T, Krazsch J, et al. Circulating high-molecular-weight adiponectin is upregulated in preeclampsia and is related to insulin sensitivity and renal function. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:197-201.
 91. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:379-388.
 92. Henson M, Castracane V. Leptin in pregnancy: An update. *Biol Reprod.* 2006;74:218-229.
 93. Teppa R, Ness R, Crombleholme W, Roberts J. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism.* 2000;49:1043-1048.
 94. Chappell L, Seed P, Briley A, Kelly F, Hunt B, Charnock-Jones D, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:127-136.
 95. Salomon L, Benattar C, Audibert F, Fernandez H, Duyme M, Taieb J, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1517-1522.
 96. Chard T. Insulin-like growth factors and their binding proteins in normal and abnormal human fetal growth. *Growth Regul.* 1994;4:91-100.
 97. Irwin J, Giudice L. Insulin-like growth factor binding protein-1 binds to placental cytotrophoblast alpha5beta1 integrin and inhibits cytotrophoblast invasion into decidualized endometrial stromal cultures. *Growth Horm IGF Res.* 1998;8:21-31.
 98. Jones J, Clemmons D. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16:3-34.
 99. Rajaram S, Baylink D, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: Regulation and functions. *Endocr Rev.* 1997;18:801-831.
 100. Bianda T, Hussain M, Glatz Y, Bouillon R, Froesch E, Schmid C. Effects of short-term insulin-like growth factor-I or growth hormone treatment on bone turnover, renal phosphate reabsorption and 1,25 dihydroxyvitamin D3 production in healthy man. *J Intern Med.* 1997;241:143-150.
 101. Cance-Rouzaud A, Laborie S, Bieth E, Tricoire J, Rolland M, Grandjean H, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 are regulated differently in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age neonates. *Biol Neonate.* 1998;73:347-355.
 102. Giudice L, Martina N, Crystal R, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:751-757.
 103. Anim-Nyame N, Hills F, Sooranna S, Steer P, Johnson M. A longitudinal study of maternal plasma insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations during normal pregnancy and pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2000;15:2215-2219.
 104. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer I, Packard C. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: Pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol.* 1997;89:403-408.
 105. Belo L, Gaffney D, Caslake M, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al. Apolipoprotein E and cholesteryl ester transfer protein polymorphisms in normal and preeclamptic pregnancies. *Eur J Obstet*

MARCADORES BIOQUÍMICOS

- Gynecol Reprod Biol. 2004;112:9-15.
106. Francoual J, Audibert F, Claise C, Chalas J, Trioche P, Frydman R, et al. Implication of apolipoprotein E and the L-arginine-nitric oxide system in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 1999;18:229-237.
 107. Nagy B, Rigó J, Fintor L, Karádi I, Tóth T. Apolipoprotein E alleles in women with severe preeclampsia. *J Clin Pathol*. 1998;51:324-325.
 108. Makkonen N, Heinonen S, Hiltunen M, Helisalmi S, Mannermaa A, Kirkinen P. Apolipoprotein E alleles in women with pre-eclampsia. *J Clin Pathol*. 2001;54:652-654.
 109. Muttukrishna S, North R, Morris J, Schellenberg J, Taylor R, Asselin J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum Reprod*. 2000;15:1640-1645.
 110. Luisi S, Florio P, Reis F, Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology: Role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2005;11:123-135.
 111. Muttukrishna S, Knight P, Groome N, Redman C, Ledger W. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet*. 1997;349:1285-1288.
 112. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Second-trimester maternal serum inhibin A concentration as an early marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:131-136.
 113. Kim S, Ryu H, Yang J, Kim M, Ahn H, Shin J. Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia. *J Korean Med Sci*. 2006;21:452-456.
 114. Zeeman G, Alexander J, McIntire D, Byrd W, Leveno K. Inhibin-A and superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension. *Obstet Gynecol*. 2003;101:232-236.
 115. Muttukrishna S, Hyett J, Paine M, Moodley J, Groome N, Rodeck C. Uterine vein and maternal urinary levels of activin A and inhibin A in pre-eclampsia patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:469-473.
 116. Florio P, Reis F, Pezzani I, Luisi S, Severi F, Petraglia F. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:165-169.
 117. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni V. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:540-543.
 118. Roes E, Gaytant M, Thomas C, Raijmakers M, Zusterzeel P, Peters W, et al. First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:117.
 119. Murphy M, Scott J, McPartlin J, Fernandez-Ballart J. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:614-619.
 120. Cotter A, Molloy A, Scott J, Daly S. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:391-394.
 121. Yu C, Lakasing L, Papageorgiou A, Spencer K, Nicolaides K. Uterine artery Doppler and mid-trimester maternal plasma homocysteine in subsequent pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16:134-139.
 122. Onalan R, Onalan G, Gunenc Z, Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61:142-148.
 123. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Ientile R, Granese D, Stella N. Plasma homocysteine in early and late pregnancies complicated with preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:155-158.
 124. Garini G, Savazzi G, Borghetti A. The L-arginine-nitric oxide system: Physiology, pathophysiology and clinical relevance. *Recent Prog Med*. 1997;88:90-99.
 125. Kielstein J, Impraïm B, Simmel S, Bode-Böger S, Tsikas D, Frölich J, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004;109:172-177.
 126. Holden D, Fickling S, Whitley G, Nussey S. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:551-556.
 127. Clifton V, Crompton R, Read M, Gibson P, Smith R, Wright I. Microvascular effects of corticotropin-releasing hormone in human skin vary in relation to estrogen concentration during the menstrual cycle. *J Endocrinol*. 2005;186:69-76.
 128. Florio P, Severi F, Ciarmela P, Fiore G, Calonaci G, Merola A, et al. Placental stress factors and maternal-fetal adaptive response: The corticotropin-releasing factor family. *Endocrine*. 2002;19:91-102.
 129. Perkins A, Wolfe C, Eben F, Soothill P, Linton E. Corticotrophin-releasing hormone-binding protein in human fetal plasma. *J Endocrinol*. 1995;146:395-401.
 130. Petraglia F, Florio P, Benedetto C, Gallo C, Woods R, Genazzani A, et al. High levels of corticotropin-releasing factor (CRF) are inversely correlated with low levels of maternal CRF-binding protein in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:852-856.
 131. Florio P, Imperatore A, Sanseverino F, Torricelli M, Reis F, Lowry P, et al. The measurement of maternal plasma corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF-binding protein improves the early prediction of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 2004;89:4673-4677.
132. Byrne B, Crowley A, Taulo F, Anthony J, O'Leary J, O'Herlihy C. Fetal DNA quantitation in peripheral blood is not useful as a marker of disease severity in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22:157-164.
 133. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, Gänshirt D, Maymon E, Hahn S. Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1998;91:669-672.
 134. Holzgreve W, Li J, Steinborn A, Külz T, Sohn C, Hodel M, et al. Elevation in erythroblast count in maternal blood before the onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:165-168.
 135. Al-Mufti R, Hambley H, Albaiges G, Lees C, Nicolaides K. Increased fetal erythroblasts in women who subsequently develop pre-eclampsia. *Hum Reprod*. 2000;15:1624-1628.
 136. Lo Y, Leung T, Tein M, Sargent I, Zhang J, Lau T, et al. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *Clin Chem*. 1999;45:184-188.
 137. Zhong X, Holzgreve W, Hahn S. The levels of circulatory cell free fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21:77-83.
 138. Levine R, Qian C, Leshane E, Yu K, England L, Schisterman E, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:707-713.
 139. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest*. 1999;103:945-952.
 140. Xia Y, Zhou C, Ramin S, Kellems R. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol*. 2007;179:3391-3395.
 141. Zhou C, Ahmad S, Mi T, Xia L, Abbasi S, Hewett P, et al. Angiotensin II induces soluble fms-Like tyrosine kinase-1 release via calcineurin signaling pathway in pregnancy. *Circ Res*. 2007;100:88-95.
 142. Zhou C, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day M, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension*. 2008;51:1010-1019.
 143. Nie G, Hampton A, Li Y, Findlay J, Salamonsen L. Identification and cloning of two isoforms of human high-temperature requirement factor A3 (HtrA3), characterization of its genomic structure and comparison of its tissue distribution with HtrA1 and HtrA2. *Biochem J*. 2003;371:39-48.
 144. Nie G, Li Y, Hale K, Okada H, Manuelpillai U, Wallace E, et al. Serine peptidase HTRA3 is closely associated with human placental development and is elevated in pregnancy serum. *Biol Reprod*. 2006;74:366-374.
 145. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of preeclampsia. *BMJ*. 2006;332:463-468.
 146. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-799.
- Correspondencia a:
 Hospital Central "Dr. Urquinaona".
 Final Av. El Milagro.
 Maracaibo, Estado Zulia.
 Venezuela.
 Teléfono: 0416-2605233.
 E-mail: sippenbauch@gmail.com