Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex 2025; 93 (5): 184-191.

https://doi.org/10.24245/gom.v93i5.153

Biomarcadores: una alternativa prometedora para la detección temprana del riesgo de preeclampsia

Biomarkers: A promising alternative for the early detection of the risk of preeclampsia.

Andrés Felipe Anaya Rodríguez

Resumen

ANTECEDENTES: La preeclampsia, una causa significativa de morbilidad y mortalidad materna, requiere un diagnóstico oportuno para iniciar estrategias que minimicen las posibles complicaciones en la madre y su hijo. En tiempos recientes ha surgido el interés por la búsqueda de biomarcadores que logren establecer el riesgo de padecer preeclampsia en semanas tempranas del embarazo.
OBJETIVO: Revisar la bibliografía actual y describir los biomarcadores estudiados para identificar el riesgo de preeclampsia.
METODOLOGÍA: Búsqueda en las bases de datos de PubMed y Lilacs con los términos MeSH en inglés "biomarkers", "diagnosis" and "preeclampsia", y en su correspondiente traducción al español en búsqueda de los biomarcadores investigados con el fin de identificar tempranamente a las pacientes en riesgo de preeclampsia.
RESULTADOS: Se obtuvieron 55 artículos de los que se excluyeron 38 por duplicidad, títulos y resúmenes no pertinentes y protocolos de investigación; se utilizaron para el análisis 17 artículos y se recurrió a otros 8 para complementar la discusión.
CONCLUSIONES: Los biomarcadores, sobre todo los relacionados con la angiogénesis, son decisivos para identificar el riesgo y diagnosticar preeclampsia en etapas tempranas del embarazo. Sin embargo, su aplicación clínica aún requiere más estudios para validar su eficacia.

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia; Morbilidad materna; Biomarcadores; Embarazo; Diagnóstico precoz; Angiogénesis.

Abstract

BACKGROUND: Preeclampsia, a major cause of maternal morbidity and mortality, requires timely diagnosis to initiate strategies to minimize potential complications for mother and child. Recently, there has been increasing interest in the search for biomarkers that can identify the risk of preeclampsia in the early weeks of pregnancy.
OBJECTIVE: To review the current literature and describe the biomarkers studied for the early diagnosis of pre-eclampsia.
METHODOLOGY: PubMed and Lilacs databases were searched using the MeSH terms in English "biomarkers," "diagnosis," and "preeclampsia" and their corresponding Spanish translations to find biomarkers studied for the early diagnosis of preeclampsia.
RESULTS: Fifty-five articles were obtained, of which 38 were excluded due to duplication, irrelevant titles and abstracts, and research protocols; 17 articles were used for analysis and 8 others were used to supplement the discussion.
CONCLUSIONS: Biomarkers, especially those related to angiogenesis, are crucial for risk identification and diagnosis of preeclampsia in the early stages of pregnancy. However, their clinical application requires further studies to validate their efficacy.

KEYWORDS: Preeclampsia; Maternal morbidity; Biomarkers; Pregnancy; Early diagnosis; Angiogenesis.

Médico y cirujano, Clínica FOSCAL, Santander, Colombia.

ORCID
https://orcid.org/0000-0003-4538-9040

Recibido: diciembre 2024
Aceptado: enero 2025

Correspondencia
Andrés Felipe Anaya Rodríguez
andresfar061@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Anaya-Rodríguez AF. Biomarcadores: una alternativa prometedora en el diagnóstico temprano de preeclampsia. Ginecol Obstet Mex 2025; (5): 184-191.

ANTECEDENTES

La preeclampsia es uno más de los trastornos hipertensivos en el embarazo que casi siempre ocurre luego de las 20 semanas de gestación. Los criterios diagnósticos requieren: presión arterial elevada, asociada o no con proteinuria, si esta no coexiste sí debe haber trombocitopenia, insuficiencia renal, alteración en las pruebas de función hepática o edema pulmonar.[1] Su fisiopatología está dada por la insuficiencia placentaria debida a una inapropiada remodelación de las arterias espirales durante la invasión del trofoblasto a la capa muscular, que genera hipoxia y, consecuentemente, lesión endotelial, lo que a su vez da lugar a hipertensión, proteinuria y, posteriormente, lesiones en múltiples órganos.[2,3] Del 3 al 10% de todos los embarazos pueden verse afectados por este trastorno,[2] con la consecuente repercusión en la morbilidad y mortalidad en 14% de las pacientes,[4,5] debido a las complicaciones asociadas: daños orgánicos, eclampsia y síndrome HELLP. Para el feto, por el riesgo de prematurez, y sus complicaciones, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular y pequeño para la edad gestacional. Todo ello genera factores de riesgo cardiovascular para la madre y su hijo.[6]

El diagnóstico temprano de esta afección es fundamental para iniciar un tratamiento preventivo, y para el envío oportuno a la atención de especialistas, medida que mejora las posibilidades de un tratamiento efectivo de la enfermedad.[7] En consecuencia, la planificación oportuna de la finalización del embarazo en pacientes con preeclampsia ha demostrado reducir de manera muy importante la morbilidad materna, en comparación con una conducta expectante, pues se optimizan los desenlaces clínicos para la madre y el feto.[8] Lo anterior sin dejar de lado que tendría, igualmente, un efecto financiero positivo, debido a que la atención de pacientes con preeclampsia genera altos costos.[9]

Hoy en día, la vigilancia de pacientes con preeclampsia se basa en la búsqueda de hipertensión y proteinuria, pero esta estrategia no permite, del todo, optimizar las condiciones de la paciente y del feto, previo a la necesidad de terminación del embarazo, que es la única estrategia definitiva para esta enfermedad.[10] Basarse solo en los síntomas convencionales para establecer el diagnóstico de preeclampsia tiene limitaciones por su bajo valor predictivo.[9] Existe la creencia de que los síntomas de preeclampsia no se inician antes de las 20 semanas; aunque las vías moleculares implicadas en la fisiopatología de la enfermedad aparecen desde antes,[9] lo que puede ayudar a calcular el riesgo de padecer el trastorno.[11]

Los biomarcadores se utilizan junto con otros métodos de diagnóstico para tamizar el riesgo de preeclampsia, sobre todo en pacientes en quienes la probabilidad es incierta o en casos ambiguos.[8] Esos biomarcadores tienen un valor predictivo que puede alcanzar hasta el 80%,[12] lo que facilita la toma de decisiones para tratar a la paciente con preeclampsia.[13] Por lo tanto, teniendo en cuenta lo imprescindible de un diagnóstico oportuno y el potencial que los biomarcadores han demostrado en ese proceso, esta investigación recopila y analiza los diferentes biomarcadores estudiados hasta el momento.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, mediante una revisión bibliográfica, en las bases de datos de PubMed y Lilacs, con los términos MeSH: "biomarkers", "preeclampsia" y "diagnosis" y su correspondiente significado en español. Los tipos de artículos incluidos fueron: estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metanálisis. Los filtros aplicados fueron: fecha de publicación en los últimos cinco años, especie en estudio, el humano, escritos en inglés o español.

RESULTADOS

La **Figura 1** muestra la organización de la revisión conforme a los resultados obtenidos en la búsqueda. Se encontraron 55 artículos, de los que se evaluaron los títulos de cada uno y se seleccionaron los que tenían relación con el tema de estudio. Se revisaron los resúmenes de cada uno y se seleccionaron los pertinentes. Se excluyeron los artículos que no estudiaron a los biomarcadores como recurso para el diagnóstico temprano de preeclampsia. Se utilizaron para el análisis 17 artículos y se recurrió a otros 8 para complementar la discusión. En el **Cuadro 1** se resumen los hallazgos más relevantes.

Factores angiogénicos, inflamatorios y metabólicos

Factor de crecimiento placentario: es un factor proangiogénico que genera vasodilatación y, por ende, disminuye la presión arterial de la madre; aunque también lo hace tempranamente en embarazos que cursan con preeclampsia.[14] Desde el primer semestre, alrededor de la semana 10, empieza a descender en pacientes que resultan con preeclampsia, por lo que se considera el biomarcador más relevante al momento del tamiz para esta enfermedad.[6]

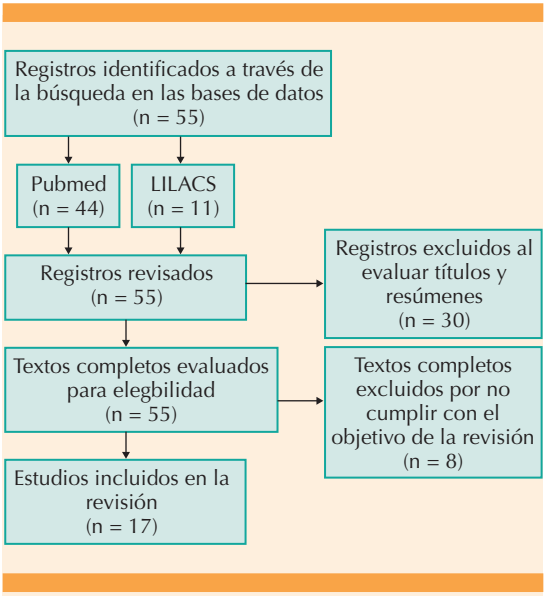


Figura 1. Esquema de la revisión de tema.
Fuente: Autor.

Cuadro 1. Cambios trimestrales en biomarcadores en mujeres con preeclampsia

Biomarcador	Variación de los valores de biomarcadores según el trimestre en pacientes que padecen preeclampsia	
	Primer trimestre	Segundo trimestre
Factor de crecimiento placentario, CD93, proteína plasmática A asociada con el embarazo, proteína placentaria 13	Disminuye	
Factor de necrosis tumoral receptor 1, proteasa A-1 requirente de alta temperatura, inhibina A, activina A, afamina, adiponectina, microARN	Aumenta	
Proteína fijadora de ácidos grasos 4	Aumenta	Aumenta
Tirosinquinasa soluble similar a Fms, razón tirosinquinasa soluble similar a Fms/factor de crecimiento placentario, endoglina soluble, dimetilarginina asimétrica, dímero D		Aumenta
Gonadotropina coriónica humana, desintegrina y metaloproteinasa-12	Inconsistente	

Fuente: Autor.

Su sensibilidad es buena y de alto valor predictivo negativo, por lo que sirve de predictor y como método de exclusión de preeclampsia, con un adecuado rendimiento entre las semanas 20 a 34.[10] Un estudio encontró que las pacientes con preeclampsia expresan resultados más bajos de este factor entre las 22 a 26 semanas de gestación.[15] Entonces, puede funcionar, incluso, mejor que el seguimiento

https://doi.org/10.24245/gom.v93i5.153

de las cifras tensionales y de los reportes de estudios de laboratorio de las concentraciones de uratos, función hepática y proteinuria.[8] Valga señalar que este factor cambia con el trascurso del embarazo, por lo que podría ser necesaria la creación de rangos por semanas de la gestación para evitar reportes falsos positivos y mejorar su utilidad pronóstica; además, su uso debe guiarse conforme a los riesgos y la sospecha clínica.[8]

El metanálisis de Agrawal y su grupo encontró que el factor de crecimiento placentario es valioso para el tamizaje de pacientes asintomáticas, por lo que quienes tienen concentraciones normales casi siempre resultan con preeclampsia, pero requieren poco control.[16] También evidenció que conforme trascurre el embarazo mejora la sensibilidad y especificidad. El mejor momento para practicar la prueba es después de las 14 semanas y hasta la 30, pues posteriormente disminuye.[16] Además, reporta una mejor predicción de preeclampsia temprana en vez de la variante tardía.[16] Otro estudio importante es el ensayo clínico PARROT, que concluyó que las pacientes con bajas concentraciones de este factor tienden a padecer preeclampsia severa; de igual forma permite que el diagnóstico sea más temprano.[17]

En relación con la aplicación de la prueba seriada, no se encontró evidencia que indique diferencia estadísticamente significativa entre hacer una toma o múltiples, aunque algunas pacientes se benefician de las pruebas seriadas cuando la inicial es normal y, posteriormente, comienzan con signos de preeclampsia.[18] En cuanto a las pacientes con hipertensión crónica recurrir a este factor no tiene tanta utilidad en el primer trimestre; en el segundo y tercer trimestre se encuentra mucho más disminuido en las pacientes con esta afección que, posteriormente cursan con preeclampsia sobreagregada, por lo que en este grupo normalmente se usa a las 26 semanas de embarazo.[19]

Tirosincinasa soluble similar a FMS: es un factor antiangiogénico que aumenta semanas antes y durante el inicio de la preeclampsia porque genera disfunción endotelial. La mayor fuente de este factor es la placenta y se ha evidenciado que se eleva antes de que se manifiesten los síntomas y signos de preeclampsia, que aumentan incluso cinco veces por encima de lo normal,[9] puesto que la producción aumentada del factor genera vasoconstricción e hipertensión arterial.[14]

No es un factor válido como método de predicción porque empieza a aumentar en el segundo trimestre.[14] En pacientes con trastornos hipertensivos previos a la preeclampsia sobreagregada, la evidencia de su valor predictivo no es contundente. Se carece de evidencia irrefutable de su función predictiva de preeclampsia en el primer trimestre, incluso en pacientes previamente hipertensas, aunque se ha encontrado que este biomarcador está mucho más reducido en pacientes hipertensas que, posteriormente, cursan con preeclampsia sobreagregada en el primer trimestre. En el segundo y tercer trimestres la evidencia también es discutible porque algunos autores reportan elevación de este biomarcador en estas etapas,[19] mientras que otros consideran que el aumento no es estadísticamente significativo al compararlo con embarazos sin trastornos hipertensivos.[6] De forma terapéutica se ha encontrado que la eliminación de forma extracorporal de altas concentraciones de este factor en pacientes con preeclampsia temprana logra retardar el inicio de la enfermedad.[10]

Razón tirosincinasa soluble similar a FMS-factor de crecimiento placentario: está demostrado que usar este marcador entre los anteriores factores es útil para el diagnóstico de preeclampsia porque se ha encontrado que en la variante temprana el resultado del estudio cambia once semanas antes del inicio de los síntomas. Un resultado menor a 38 puede descartar preeclampsia en cualquier semana del embarazo, por lo menos durante la

siguiente semana después de practicar el estudio. Cuando es mayor a 85, el diagnóstico es muy probable y las cifras significativamente elevadas se asocian con la necesidad de intervenciones en las siguientes 48 horas.[20] En embarazos gemelares, donde el riesgo de preeclampsia es mucho mayor, se ha encontrado que la razón tirosincinasa soluble es significativamente más alta que en embarazos únicos. Pero no se dispone de evidencia que indique establecer puntos de corte específicos para estos embarazos.[21]

La razón tirosincinasa soluble similar a FMS-factor de crecimiento placentario es especialmente útil para descartar preeclampsia entre las 20 y 37 semanas de gestación. Posterior al diagnóstico de preeclampsia no se recomienda hacer el control con este biomarcador, incluso en casos donde los síntomas hagan sospechar preeclampsia severa; con independencia del resultado, se requiere hospitalizar a la paciente.[22]

En cuanto a su rendimiento, en la bibliografía se menciona que tiene una sensibilidad del 57% y especificidad del 60%.[20] Hay reportes en los que se elevan estas cifras dependiendo de cómo se evalúan los resultados. El punto de corte es una razón de 85 con sensibilidad del 89% y especificidad del 97%, mientras que si se usa un sistema de dos fases se llega a cifras de 88% y 99%, respectivamente.[23] Esta última modalidad tiene mejor valor predictivo.[24] Debido a los diferentes resultados, su aplicación es discutible por lo que se recomienda el uso combinado con otros marcadores clínicos de preeclampsia.[20]

Endoglina soluble: es un factor antiangiogénico que se eleva en preeclampsia debido a que al igual que la tirosincinasa soluble similar a FMS se asocia con disfunción endotelial.[19] Se ha encontrado que en pacientes con preeclampsia puede elevarse hasta cuatro veces su valor normal; incluso, mayores concentraciones se correlacionan con severidad.[9] En pacientes hipertensas con preeclampsia sobreagregada se ha evidenciado que se eleva hacia las 28 semanas de gestación. Su uso para diagnóstico temprano sigue siendo discutible porque no hay suficiente evidencia que lo respalde.[6]

Ahora bien, existen otros biomarcadores que entran en este grupo para los que la información disponible es escasa, pero son relevantes por su potencial. El factor de necrosis tumoral receptor 1 es una citocina proinflamatoria que se eleva en pacientes con preeclampsia. Algunos estudios han encontrado elevado este biomarcador durante el primer trimestre, pero su aplicación para el diagnóstico no es concluyente.[6] La CD93 es una glicoproteína con acción antiinflamatoria y angiogénica. En el primer trimestre está disminuida en pacientes que resultan con preeclampsia.[14] Otro biomarcador, como la dimetilarginina asimétrica, es un aminoácido que inhibe la síntesis de óxido nítrico, por lo que durante el embarazo normal se disminuye para favorecer la vasodilatación. En algunos estudios se han encontrado concentraciones de este aminoácido más elevadas en las primeras 20 semanas en pacientes con preeclampsia temprana;[8] sin embargo, la evidencia aún es insuficiente.[14] De la misma manera, la proteína fijadora de ácidos grasos 4 es una proteína que a concentraciones elevadas se asocia con enfermedades cardiovasculares. Se eleva en el primer y segundo trimestres en pacientes que resultan con preeclampsia.[14] Por último, la proteasa A-1 requirente de alta temperatura. Es una enzima que se relaciona con la invasión y migración de las células placentarias. Además, regula la angiogénesis y se ha encontrado elevada a las 12 semanas de gestación en pacientes que padecen preeclampsia.[14]

Factores del embarazo y placentarios

Proteína plasmática A asociada al embarazo: se relaciona con la invasión del trofoblasto y el crecimiento placentario; las concentraciones bajas de este biomarcador en el primer trimestre de la

https://doi.org/10.24245/gom.v93i5.153

gestación se relacionan con preeclampsia.[6] Su uso individual no es válido para el diagnóstico temprano de preeclampsia, por lo que debe hacerse en conjunto con otros biomarcadores.[9,14] De hecho, se ha encontrado que al usarlo en razón con la alfa-fetoproteína, un resultado elevado da un riesgo relativo de 2.12 para preeclampsia severa.[8]

Proteína placentaria 13: se trata de una proteína secretada por el sincitiotrofoblasto que se relaciona con la placentación. Sus concentraciones aumentan a lo largo del embarazo, pero en las pacientes que resultan con preeclampsia su valor es menor al esperado desde el primer trimestre.[14] Su especificidad es del 83% y la sensibilidad del 53%.[9]

La gonadotropina coriónica humana es una hormona que aumenta entre las 8 y 10 semanas de embarazo y entre sus funciones se relaciona con la angiogénesis.[9] No es un buen biomarcador en virtud de las inconsistencias encontradas en estudios,[6] algunos de ellos relatan que los valores altos en el primer trimestre se asocian con preeclampsia,[14] mientras que otros indican que son las concentraciones bajas; además, en la bibliografía se reporta que tiene baja tasa de detección de preeclampsia y poca sensibilidad.[9] Un estudio encontró que al asociarse con otros factores, como el dímero D y la alfa-fetoproteína, tiene un buen valor diagnóstico para preeclampsia.[7]

Si bien la bibliografía es limitada, enseguida se describen otros biomarcadores pertenecientes a este grupo. La inhibina A es una hormona que actúa en el crecimiento fetal y mantenimiento del embarazo; se ha encontrado elevada en el primer trimestre en pacientes con preeclampsia;[6] además, se eleva en el caso de preeclampsia sobreagregada; no obstante, no se ha probado su utilidad diagnóstica y su valor predictivo es bajo por lo que no se recomienda.[9,19] Del mismo modo, la activina A y la afamina se elevan desde el primer trimestre en pacientes que resultan con preeclampsia.[6,14] La primera no mejora la tasa de detección de preeclampsia en conjunto con otras estrategias.[6] La adiponectina se eleva durante el primer trimestre en quienes padecen preeclampsia pero hace falta más investigación para considerarla un buen biomarcador pues algunas afecciones durante el embarazo modifican su concentración y afectan el uso diagnóstico.[25]

Factores de coagulación y material genético

Aunque los biomarcadores de este grupo no han sido ampliamente estudiados, merecen ser explorados para el contexto de la revisión. Por ejemplo, el Dímero D se considera un buen biomarcador para preeclampsia en el segundo trimestre y su aumento se relaciona con el aumento de las cifras tensionales en la preeclampsia: su sensibilidad puede alcanzar el 100% para la variante severa.[7] La desintegrina y metaloproteinasa-12 es una proteína que regula la proliferación celular pero, a pesar de los estudios emprendidos, no se ha encontrado una asociación significativa con preeclampsia toda vez que en el primer trimestre sus resultados son inconsistentes,[6] incluso cuando se usa en conjunto con otras pruebas no mejora su valor predictivo.[9]

Existen otras nuevas opciones diagnósticas que estudian el material genético para predecir la preeclampsia, como la microARN, que son moléculas de ARN importantes en la proliferación celular del trofoblasto; se han encontrado siete que se asocian con la aparición de preeclampsia.[14] El uso combinado de estas moléculas puede tener una sensibilidad del 44% y especificidad del 90% para predecir preeclampsia tardía.[8] Muchas de estas moléculas se elevan a partir del primer trimestre y se mantienen durante todo el embarazo, pero aún los estudios no son contundentes.[14] Finalmente, el ARN largo no codificante se ha encontrado de forma aberrante en placentas de pacientes que cursaron con preeclampsia, con la aclaración de que esos

estudios se llevaron a cabo en pacientes en el puerperio, por lo que se desconoce su utilidad para el diagnóstico.[14]

DISCUSIÓN

La preeclampsia es una de las causas más significativas de morbilidad y mortalidad materna,[5] por lo que su diagnóstico temprano es decisivo para la toma de medidas oportunas que reduzcan las complicaciones en la madre y su hijo, y aminoren la carga financiera en los servicios de salud pues disminuye el riesgo de padecer, a largo plazo, enfermedades cardiovasculares.[6] De ahí nace la necesidad de buscar métodos que tamicen el riesgo de esta enfermedad, donde los biomarcadores son una opción cuando la probabilidad de preeclampsia es incierta.[8]

Hasta el momento, el biomarcador más estudiado es el factor de crecimiento placentario, que decrece a partir del primer trimestre de embarazo en pacientes en riesgo de preeclampsia.[6] Destaca que es útil como método de predicción y exclusión.[10] Su única limitante es la variabilidad de sus concentraciones a lo largo de la gestación, lo que de alguna manera dificulta su aplicación universal.[8] Las concentraciones de tirosincinasa soluble, similar a FMS, y la endoglina soluble se elevan en pacientes que padecen preeclampsia.[9] Su aplicación para fines de diagnóstico es limitada debido a su utilidad en el segundo trimestre[14] y la insuficiente evidencia,[6] respectivamente. La razón tirosincinasa soluble similar a FMS-factor de crecimiento placentario es útil para el diagnóstico de preeclampsia temprana. Su resultado puede indicar la necesidad de intervenciones inmediatas;[20] no obstante, ante los diferentes resultados en estudios, aún se aconseja su aplicación concomitante con otros marcadores de preeclampsia.[20]

En el primer trimestre se ha encontrado que las pacientes que resultan con preeclampsia tienen concentraciones de proteína plasmática A asociada con el embarazo y proteína placentaria 13 disminuidas, mientras que biomarcadores como el factor de necrosis tumoral receptor 1, CD93, dimetilarginina asimétrica, proteína fijadora de ácidos grasos 4, proteasa A-1 requirente de alta temperatura, inhibina A, activina A, adiponectina y afamina se han encontrado elevadas. No obstante, han sido poco estudiados por lo que no puede concluirse que sean buenos predictores de preeclampsia ni se aconseja, hasta el momento, su uso individual. Ahora bien, durante el segundo trimestre, el dímero D sí ha mostrado ser un buen biomarcador.[7]

Otros marcadores, como la gonadotropina coriónica humana, desintegrina y metaloproteinasa-12 no se consideran fiables debido a sus resultados inconsistentes.[6] Asimismo, el análisis de material genético mediante microARN es motivo de discusión porque los pocos estudios que existen; sin embargo, se eleva en el primer trimestre.[14] En contraste, el uso de ARN largo no codificante, hasta el momento, no es válido por la ausencia de estudios en mujeres embarazadas.[14]

CONCLUSIÓN

Los biomarcadores son una alternativa para la identificación del riesgo y diagnóstico de preeclampsia. Hasta ahora, los más importantes son los que se relacionan, directamente, con la angiogénesis, debido a sus alteraciones en etapas tempranas del embarazo, incluso antes de la aparición de signos sugerentes de esta enfermedad. A pesar de los avances, gran parte de los biomarcadores aún requieren de estudios para establecer su aplicabilidad y fiabilidad en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. ACOG. Obstetrics and Gynecology 2019; 133 (1): 1. https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003018
2. Velumani V, Cárdenas CD, Gutiérrez LSH. Preeclampsia: una mirada a una enfermedad mortal. Revista de la Facultad de Medicina 2021; 64 (5): 7-18. https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.5.02

https://doi.org/10.24245/gom.v93i5.153

3. Chicana-Muñoz J, Asencio-Cámac M, Galdos-Bejar M, Carreazo NY. Riesgo de preeclampsia en primigestas adolescentes. Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (9): 386-95. https://doi.org/10.24245/gom.v92i9.9601
4. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet 2014; 2 (6): e323-33. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(14)70227-x
5. Alipour J, Payandeh A, Karimi A. Prevalence of maternal mortality causes based on ICD-MM: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy and Childbirth 2023; 23 (1). https://doi.org/10.1186/s12884-023-06142-y
6. Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. First trimester screening for preeclampsia. A systematic review. Hypertension in Pregnancy 2019; 39 (1): 1-11. https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1682009
7. Chen Y, Chen Y, Wang X, Chu X, et al. Second trimester maternal serum D-dimer combined with alpha-fetoprotein and free β-subunit of human chorionic gonadotropin predict hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and retrospective case-control study. J Transl Med 2021; 19 (1). https://doi.org/10.1186/s12967-021-02718-4
8. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. EBioMedicine 2021; 75: 103780. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780
9. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz DA. Biomarkers for early prediction and management of preeclampsia: a comprehensive review. Medical Science Monitor 2024; 30. https://doi.org/10.12659/msm.944104
10. Poon LC, Magee LA, Verlohren S, Shennan A, et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia. Int J Gynecol Obstet 2021; 154 (S1): 3-31. https://doi.org/10.1002/ijgo.13763
11. Restrepo FH, Hernández NP, Sánchez LMM, Mejía CR. Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia 2016; 44 (2): 66-72. https://doi.org/10.1016/j.gine.2016.04.001
12. Danilo NCC. Preeclampsia: la era de los marcadores bioquímicos. Rev Cient Cienc Med 2014; 17 (2): 32-38. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332014000200008
13. Camacho-Méndez K, Ventura-Arizmendi E, Zárate A, Hernández-Valencia M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. Perinatología y Reproducción Humana 2018; 32 (1): 39-42. https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.04.002
14. Cristodoro M, Messa M, Tossetta G, Marzioni D, et al. First trimester placental biomarkers for pregnancy outcomes. Int J Mol Sciences 2024; 25 (11): 6136. https://doi.org/10.3390/ijms25116136
15. Lecarpentier E, Gris JC, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, et al. Urinary placental growth factor for prediction of placental adverse outcomes in high-risk pregnancies. Obstet Gynecol 2019; 134 (6): 1326-32. https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003547
16. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, et al. Predictive performance of PlGF (Placental Growth Factor) for screening preeclampsia in asymptomatic women. Hypertension 2019; 74 (5): 1124-35. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13360
17. Duhig KE, Myers JE, Gale C, Girling JC, et al. Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected preeclampsia: A stratified analysis of the PARROT trial. Pregnancy Hypertension 2020; 23: 41-7. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.10.005
18. Hurrell A, Webster L, Sparkes J, Battersby C, et al. Repeat placental growth factor-based testing in women with suspected preterm preeclampsia: a stratified analysis of the PARROT-2 trial. Hypertension 2024. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.22411
19. Kametas NA, Nzelu D, Nicolaides KH. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. Am J Obstet Gynecol 2021; 226 (2): S1182-95. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.029
20. De Sá CPN, Jiménez MF, Rosa MW, Arlindo EM, et al. Evaluation of Angiogenic Factors (PlGF and sFlt-1) in preeclampsia diagnosis. Rev Bras Ginecol Obstet 2020; 42 (11): 697-704. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713916
21. Satorres E, Martínez-Varea A, Diago-Almela V. sFlt-1/PlGF ratio as a predictor of pregnancy outcomes in twin pregnancies: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med 2023; 36 (2). https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2230514
22. Costa ML, De Carvalho Cavalli R, Korkes HA, Da Cunha Filho EV, et al. Diagnosis and management of preeclampsia: suggested guidance on the use of biomarkers. Rev Bras Ginecol Obstet 2022; 44 (09): 878-83. https://doi.org/10.1055/s-0042-1744286
23. Verlohren S, Dröge LA. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. AJOG 2020; 226 (2): S1048-58. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.046
24. Kifle MM, Dahal P, Vatish M, Cerdeira AS, et al. The prognostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) biomarkers for predicting preeclampsia: a secondary analysis of data from the INSPIRE trial. BMC Pregnancy and Childbirth 2022; 22 (1). https://doi.org/10.1186/s12884-022-04817-6
25. Pheiffer C, Dias S, Jack B, Malaza N, et al. Adiponectin as a potential biomarker for pregnancy disorders. Int J Mol Sci 2021; 22 (3): 1326. https://doi.org/10.3390/ijms22031326