

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“FACTORES ANGIOGÉNICOS Y ANTI-ANGIOGÉNICOS
APLICADOS PARA LA PREDICCIÓN DE
PREECLAMPSIA EN ADOLESCENTES”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MATEO ANDRÉS MOLINA CORDERO

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO MUÑOZ CAJILIMA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“FACTORES ANGIOGÉNICOS Y ANTI-ANGIOGÉNICOS
APLICADOS PARA LA PREDICCIÓN DE
PREECLAMPSIA EN ADOLESCENTES”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MATEO ANDRÉS MOLINA CORDERO

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO MUÑOZ CAJILIMA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Mateo Andrés Molina Cordero portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105951883**. Declaro ser el autor de la obra: **"FACTORES ANGIOGENICOS Y ANTI-ANGIOGENICOS APLICADOS PARA LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN ADOLESCENTES"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 28 de octubre de 2022

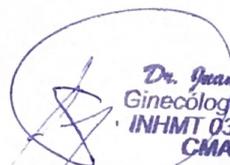


Mateo Andrés Molina Cordero
C.I. 0105951883

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**FACTORES ANGIOGENICOS Y ANTI-ANGIOGENICOS APLICADOS PARA LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN ADOLESCENTES**" realizado por **MATEO ANDRES MOLINA CORDERO** con documento de identidad No. **0105951883**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 28 de octubre de 2022



Dr. Juan Muñoz C.
Ginecólogo - Obstetra
INHMT 03-08-187-09
CMA: 2102

DR. JUAN PABLO MUÑOZ CAJILIMA
DIRECTOR / TUTOR

RESUMEN

Antecedentes: La preeclampsia es uno de los trastornos que se presentan con mayor frecuencia en el embarazo en especial después del segundo trimestre, esta se puede presentar con criterios de severidad como sin criterios de severidad.

Objetivos: El objetivo principal de esta revisión es determinar la utilidad de los factores angiogénicos y anti-angiogénicos en la predicción de preeclampsia adolescente mediante revisión bibliográfica.

Materiales y métodos: Esta revisión se realiza a partir del análisis descriptivo de documentos extraídos y seleccionados de bases de datos confiables como Scopus, PubMed y Web of Science, en base al uso de la metodología PRISMA y a criterios de elegibilidad.

Resultados: Los factores angiogénicos y anti-angiogénicos que se aplican en la predicción de preeclampsia fueron sFlt-1, PIGF, VEGF y sEng. Como uno de los biomarcadores más utilizados está la relación entre sFlt-1 y PIGF con una sensibilidad del 66,2% y especificidad del 83,1%. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de preeclampsia fueron características metabólicas, genética, edad (menores de 20 años), paridad (madres primerizas), educación, dieta, obesidad, índice de masa corporal, factores ambientales, visitas prenatales poco frecuentes, el uso de analgésicos, el parto por cesárea y el uso de anticonceptivos.

Palabras Clave: Preeclampsia, factores angiogénicos y anti-angiogénicos, biomarcadores, factores de riesgo.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is one of the most frequently occurring disorders in pregnancy, especially after the second trimester; it can occur with and without severity criteria.

Objectives: The main aim of this review is to determine the usefulness of angiogenic and anti-angiogenic factors in predicting adolescent preeclampsia through a literature review.

Materials and methods: This review is based on the descriptive analysis of documents extracted and selected from reliable databases such as Scopus, PubMed, and Web of Science, based on the PRISMA methodology and eligibility criteria.

Results: The angiogenic and anti-angiogenic factors predicting preeclampsia were sFlt-1, PlGF, VEGF, and sEng. One of the most widely used biomarkers is the ratio between sFlt-1 and PlGF, with a sensitivity of 66.2% and specificity of 83.1%. Risk factors associated with the development of preeclampsia were metabolic characteristics, genetics, age (under 20 years), parity (first-time mothers), education, diet, obesity, body mass index, environmental factors, infrequent prenatal visits, use of analgesics, cesarean delivery, and contraceptive use.

Keywords: Preeclampsia, angiogenic factors, anti-angiogenic factors, biomarkers, risk factors.

ÍNDICE

Resumen	I
Abstract	II
Índice.....	III
Introducción	1
Antecedentes.....	1
Justificación.....	7
Objetivos.....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos	9
Metodología	10
Diseño de la investigación.....	10
Preguntas de investigación:	10
Método	11
Técnicas e Instrumentos	11
Criterios de elegibilidad.....	12

Criterios de inclusión:	12
Criterios de exclusión	12
Resultados.....	13
Discusión	24
Factores angiogénicos, anti-angiogénicos y biomarcadores utilizados para la predicción de preeclampsia.....	24
Sensibilidad y especificidad de marcadores de preeclampsia.....	27
Factores de riesgo en el desarrollo de preeclampsia en adolescentes.....	28
Conclusiones	30
Bibliografías	32
Anexos.....	40

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

El embarazo en la adolescencia es aquel que se presenta entre la menarca hasta los 19 años de edad, este genera múltiples impactos ya sea en ámbitos biológicos, sociales, económicos y culturales, en esta etapa es donde se presentan mayor cantidad de complicaciones y muertes maternas (1). Los trastornos hipertensivos durante el embarazo siguen siendo uno de las principales enfermedades que afectan a las mujeres embarazadas en la última década, es importante reconocer que estos trastornos pueden causar la muerte de la paciente si no son intervenidos de manera oportuna, es decir, diagnosticarlos antes del parto o cesárea, como resultado de un control prenatal frecuente y necesario para evitar este tipo de complicaciones (2).

A escala mundial, cada año los trastornos hipertensivos durante el embarazo representan unas 50 000 muertes maternas y 900 000 perinatales, además de constituir una predisposición a presentar complicaciones cardiovasculares en el futuro, y de que los hijos puedan padecer hipertensión arterial (HTA) en edades tempranas, así como síndrome metabólico (8).

Uno de los trastornos que se presenta con mayor frecuencia en las mujeres embarazadas es la preeclampsia ya sea con criterios de severidad o sin criterios de severidad, siendo esta muy peligrosa para la paciente ya que puede causar alteraciones sistémicas que pueden desencadenar en la muerte de la paciente (6).

La preeclampsia según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos la define como un trastorno específico del embarazo con compromiso multisistémico, se desconoce aún el factor de origen que provoca que se presente esta enfermedad, pero está asociada a múltiples factores de riesgo que la pueden desencadenar (7).

Aunque no se comprende completamente la fisiopatología de la preeclampsia es probablemente una combinación multifactorial de factores genéticos y ambientales, y placentación anormal (3). Dicho lo anterior este es una enfermedad de la placenta que probablemente transcurra a partir de un modelo compuesto por dos etapas interrelacionadas: la primera etapa correspondiente a la placentación anormal a principios del primer trimestre y una segunda etapa como la respuesta inflamatoria materna en el segundo y tercer trimestre posterior caracterizado por un exceso de factores anti-angiogénicos (4,5).

Se han propuesto varias teorías para la disfunción placentaria de la primera etapa, incluido el estrés oxidativo, células asesinas naturales anormales en la interfaz materno-fetal y factores genéticos y ambientales. Sin embargo, esta evidencia sustancial apoya la idea de que la placenta enferma conduce a la liberación de factores tóxicos solubles en la circulación materna que resultan en inflamación, disfunción endotelial y enfermedad sistémica materna (5).

Es una patología que en la mayoría de los casos es asintomática y ya cuando presenta síntomas presenta por lo general criterios de severidad por lo que es importante el control de la presión arterial dentro de los controles prenatales (9). Se caracteriza por presentar cuadros de presión arterial elevadas (mayor de 140/90mmHg) después de la segunda

mitad del embarazo, acompañada de proteinuria (tira reactiva con 1 + o muestra aislada de orina con 30 mg de proteínas en dos muestras de 4 a 6 h) y signos de alarma como son: trombocitopenia, insuficiencia renal, función hepática alterada, edema pulmonar o síntomas cerebrales o visuales (10).

La preeclampsia como un trastorno multisistémico afecta alrededor del 3 al 8% de los embarazos en los Estado Unidos y del 1,5 al 16% en todo el mundo. A nivel mundial, la preeclampsia es la segunda causa principal de muerte materna siendo más prevalente en los países de ingresos bajos y hasta en un 25% en algunos países de América latina (3).

En un estudio realizado en Ecuador el número de casos de preeclampsia aumentó de 8961 en 2015 a 11.609 en 2017. En cuanto a la incidencia de la preclamsia se obtuvo como resultado que existe una incidencia general entre 5,11% y 6,23%. A mayor altitud la población presenta un 2,31% de preeclampsia, mientras que los montubios a menor altitud presentan un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia con un 18,13%, así como los afroecuatorianos muestran un riesgo de 2,36% con relación a la altitud. También se muestra que la edad materna temprana y avanzada se asocia con riesgo mayor de desarrollar preeclampsia y el hecho de encontrarse a más de 20 km de una unidad obstétrica en 1,87% (11).

Según Roberth Ortiz et al. (1), en su estudio que se realizó con 560 pacientes se pudo observar que la adolescencia es un factor de riesgo para trastornos hipertensivos durante el embarazo ya que se presenta cuadros de preeclampsia con criterios de severidad poniendo en riesgo la vida de la mujer adolescente.

La preeclampsia al ser un trastorno que pone en peligro la vida de la mujer también hay que tener en cuenta que compromete la vida del bebé ya que este puede presentar un infante pequeño para la edad gestacional y un parto prematuro, por lo que es importante la identificación de los factores de riesgo de la preeclampsia para así poder identificar, prevenir y diagnosticar de manera oportuna para evitar un alto riesgo en la embarazada ya sea mayor o adolescente (13). Existe un sinnúmero de factores de riesgo por los que se puede desarrollar preeclampsia como haber padecido de esta patología en embarazos previos, diabetes, hipertensión, obesidad y embarazo múltiple (3).

Como consecuencia de no conocer con exactitud la fisiopatología de la preeclampsia no se ha podido identificar medidas preventivas para evitar el desarrollo de esta, de modo que lo que se sabe es que la invasión trofoblástica subóptima lleva a un desequilibrio de angiogénicos y anti angiogénicos, lo que puede llevar a una inflamación generalizada y producir un daño endotelial con un aumento de la agregación plaquetaria y eventos trombóticos con infartos placentarios (12).

La angiogénesis está controlada por el balance neto entre moléculas que tienen actividad reguladora positiva y negativa. Este concepto condujo a la noción del "cambio angiogénico", que depende de una mayor producción de uno o más de los reguladores positivos de la angiogénesis (15). La placenta es un órgano altamente vascularizado por los vasos sanguíneos maternos y fetales, y su desarrollo, maduración y funciones dependen de la vasculogénesis eficiente (formación de novo de nuevos vasos sanguíneos), de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros vasos preexistentes) y de la invasión de citotrofoblastos para la remodelación de la arteria espiral, lo que se denomina pseudovasculogénesis (16).

Durante los últimos años como se ha mencionado la preeclampsia ha sido una patología que ha requerido de hospitalización de la paciente cuando la ha presentado, esto se puede evitar si se utiliza de una manera adecuada los marcadores que existen y que últimamente no se ponen en práctica. Se ha puesto en práctica el uso de la USG Doppler de las arterias uterinas con una sensibilidad del 60-70% para detectar los casos de preeclampsia de manera precoz y oportuna, pero su utilidad ha sido discutida por lo que los biomarcadores han sido usados como pronóstico de la preeclampsia (14).

Es importante tener en cuenta que tanto la hipertensión como la proteinuria no son síntomas exclusivos de la preeclampsia, como bien se sabe un marcador específico es importante para el diagnóstico y la prevención temprana de esta patología. Existen una serie de biomarcadores que se usan con este fin y entre esos tenemos el sFLT-1 y sEng los cuales se incrementan en las preeclámpticas antes de la aparición del síndrome clínico, lo que indica su valor predictivo. La complejidad que presenta es su uso es que durante las primeras semanas de embarazo sus concentraciones son variables, por lo que es difícil interpretar su precisión pronóstica (17).

En Ecuador existe poca evidencia sobre el uso de marcadores o factores angiogénicos y anti-angiogénicos como predictores de preeclampsia, los pocos estudios que se reportan pertenecen a tesis de pregrado siendo de poco peso para un estudio de revisión. Por ejemplo, Jinde-Espín (18) en su estudio observó la utilidad de sFLT-1 (tiosincinasa-1 soluble tipo fms) y PIGF (factor de crecimiento placentario) como marcadores predictivos de preeclampsia demostrando que sFLT-1 determinó que el 78% de mujeres gestantes lo presentaron elevado en comparación con PIGF. A la vez expuso la existencia de una relación directa mediante correlación de Pearson siendo positivo para

la enfermedad.

Guamán & Padilla (19) en su artículo realizaron un estudio analítico retrospectivo en la provincia de Zamora Chinchipe, donde mostraron a la microalbuminuria como un marcador asociado a la preeclampsia, este marcador tiene una especificidad de 78,7% y sensibilidad de 82,9%. Gracias a los resultados que obtuvo recomienda su medición rutinaria en consultas prenatales para detectar preeclampsia y disminuir las complicaciones durante y post embarazo.

Justificación

Los trastornos hipertensivos en el embarazo siguen siendo un tema bastante controversial en todo el mundo, ya que aún se desconoce por qué se presenta estos trastornos. La preeclampsia al ser una enfermedad que altere la presión de la paciente después del segundo periodo del embarazo se ha vuelto común en este tipo de pacientes presentándose con mayor frecuencia sin causa alguna.

Existen diferentes factores que pueden desencadenar para que una paciente embarazada pueda presentar esta enfermedad los cuales me gustaría investigar y conocer más a fondo ya que la preeclampsia se presenta con bastante regularidad en los hospitales. De igual manera es importante conocer cuando es necesario ingresar a una paciente con preeclampsia, siempre y cuando se conozcan este tipo de factores asociados a esta, en este trastorno existen dos grupos que son muy importantes estudiar y sus conceptos son totalmente diferentes ya que se puede presentar una preeclampsia con criterios de severidad como sin criterios de severidad siendo la una más mortal que la otra.

Al ser una enfermedad que se presente con bastante regularidad es necesario saber cómo diagnosticarla y estos se lograra junto a los factores que vamos a investigar y al saber si se trata de una preeclampsia conocer cuál es el tratamiento que se tiene que dar para bajar el porcentaje de mortalidad de la paciente y del feto.

Durante los últimos años y por experiencia propia en el hospital me pude dar cuenta que todo cuadro de preeclampsia es hospitalizado y este se puede evitar si se utilizan los marcadores angiogénicos y anti-angiogénicos para predecir, pronosticar y diagnosticar la

enfermedad, si se los utiliza desde las primeras semanas se podrían evitar todas estas hospitalizaciones innecesarias de pacientes con cuadros de preeclampsia.

Resulta interesante el estudio ya que puede ofrecerá información para futuras investigaciones o comparaciones entre los procedimientos que se realizan en otros países y los que se realizan en Ecuador.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la utilidad de los factores angiogénicos y anti-angiogénicos en la predicción de preeclampsia adolescente mediante revisión bibliográfica.

Objetivos específicos

- Indicar el marcador angiogénico y anti-angiogénico más utilizado como predictor de preeclampsia.
- Describir la efectividad mediante la sensibilidad y especificidad de los factores angiogénicos y anti-angiogénicos para la predicción de preeclampsia en relación a otros biomarcadores.
- Exponer cada uno de los factores de riesgo por el cual se puede desarrollar un cuadro de preeclampsia en mujeres adolescentes

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

La investigación en curso es una revisión sistemática de tipo agregativa narrativa con un diseño de tipo documental o bibliográfico que se centra en la revisión de documentos para obtener respuesta a las preguntas de investigación generadas en el estudio (20). Esta revisión se realiza a partir de documentos extraídos y seleccionados en base a criterios de elegibilidad de bases de datos confiables como Scopus, PubMed y Web of Sciece.

Preguntas de investigación:

Las preguntas a continuación surgen a partir de los objetivos planteados en la investigación para ser respondidas mediante la revisión realizada.

- ¿Cuáles son los factores angiogénicos y anti-angiogénicos aplicados en la predicción de preeclampsia en adolescentes?
- ¿Cuál es el marcador más utilizado para la predicción de preeclampsia?
- ¿Qué marcador según su sensibilidad y especificidad es más efectivo en relación a los otros marcadores usados comúnmente en esta patología?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo en el desarrollo de preeclampsia en adolescentes?

Método

Este estudio utiliza la metodología PRISMA, modelo diseñado para revisiones que impliquen síntesis de estudios ya sean estos de tipo cuantitativos, cualitativos o mixtos. En general es la más usada para la realización de revisiones sistemáticas, las mismas que pueden ser originales o actualizadas, sobre todo enfocadas al ámbito médico. En el Anexo 1 se muestra el resumen de la metodología PRISMA utilizada en el presente trabajo.

Técnicas e Instrumentos

La técnica aplicada fue analítica descriptiva donde se realiza una búsqueda bibliográfica – documental para recopilar información relevante sobre los factores angiogénicos, anti-angiogénicos y de riesgo en relación a la preeclampsia adolescente.

Los instrumentos utilizados fueron las bases de datos en las que se buscaron y recopilaron los documentos para luego ser seleccionados. Las bases de datos utilizadas fueron: Scopus, Web of Science y PubMed. Además, se utilizaron palabras clave como: preeclampsia, factores angiogénicos y anti-angiogénicos, factores de riesgo, trastornos hipertensivos y adolescentes, así como sus equivalentes en inglés: preeclampsia, angiogenic and anti-angiogenic factors, risk factors, hypertensive disorders and adolescents.

En el Anexo 2 se encuentra la tabla con la estrategia de búsqueda utilizando los buscadores mencionados, las cadenas de búsqueda empleando operadores booleanos (And (Y), Or (O), Not (No)) y los resultados obtenidos con los mismos.

Criterios de elegibilidad

Para la selección de documentos se utilizaron los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Tipo de documento: artículos originales, artículos de revisión, estudios de caso.
- Tiempo: enero 2017 a julio 2022
- Accesibilidad: open Access
- Contenido: Información relativa al tema de estudio, con palabras clave en el abstract y texto completo.

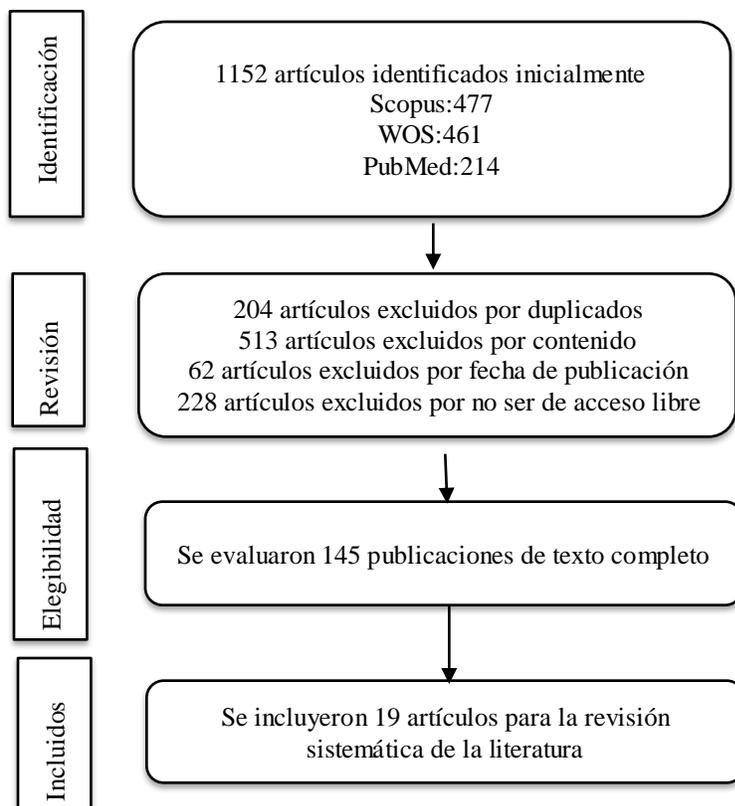
Criterios de exclusión

- Tipo de documento: Tesis, documentos duplicados.
- Tiempo: antes de enero 2017 y después de julio 2022
- Accesibilidad: Acceso privado
- Contenido: Información que no se relacione al tema de estudio.

RESULTADOS

Mediante el uso de las cadenas de búsqueda utilizadas se encontró un total de 1152 artículos en los buscadores de Scopus, Web of Science y PubMed, luego de aplicar criterios de elegibilidad y analizar los artículos de texto completo se incluyeron 19 artículos para este trabajo.

Figura 1 Diagrama de selección de artículos.



Nota: Elaboración propia

En el Anexo 3 se muestra la tabla de trazabilidad de los estudios incluidos en este trabajo donde se muestra el autor o autores, año de publicación, el buscador utilizado, la revista donde se encuentra publicado, el país y el DOI o URL.

En base a la información base de los artículos seleccionados es posible mencionar que las revistas donde se encontró más información sobre el estudio pertenecen a los siguientes países: Reino Unido, Estados Unidos, Irlanda, Suiza, Irán, India, Grecia, Países Bajos, Alemania, Chile y Venezuela.

De los 19 artículos seleccionados 10 contienen información sobre factores angiogénicos/pro-angiogénicos y anti-angiogénicos estudiados principalmente en Estados Unidos, Reino Unido, Suiza, Países Bajos e India. En el caso de Información de biomarcadores se han encontrado 10 artículos del total que contienen información relevante reportada en Estados Unidos, Suiza, Irlanda, Grecia, Reino Unido, India Alemania y Venezuela.

Los datos sobre especificidad y sensibilidad tanto de factores angiogénicos, anti-angiogénicos y otros biomarcadores se encuentran en 7 de los 19 artículos seleccionados y los países en donde se reportan los mismos fueron Irlanda, Reino Unido, India, Alemania, Estados Unidos y Venezuela.

En lo que respecta a los factores de riesgo, de igual forma se han encontrado 6 artículos en donde se muestran los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia, estos resultados han sido estudiados en países como Estados Unidos, Suiza, Irán, Chile, Reino Unido y Venezuela.

Posteriormente se presentan resumidos en la Tabla 1, 2 y 3 los hallazgos más importantes de cada artículo seleccionado, reflejando la información más relevante para responder las preguntas investigativas propuestas en este estudio a manera de discusión más adelante.

Tabla 1 *Tabla de Resultados Según Biomarcador Angiogenico y Anti-angiogenico*

N°	Resultados					Aporte
	FA	FAA	BM	E&S	FR	
1	x	x			x	<p>Algunos de los índices bioquímicos estrechamente relacionados con el inicio de la preeclampsia incluyen un aumento de la relación sFlt-1/PlGF, niveles solubles de tirosina quinasa-1 similar a fms (sFlt-1), factor de crecimiento endotelial vascular libre (VEGF), endoglina soluble (sEng) y ADN fetal libre de células (cffDNA), y disminución del factor de crecimiento placentario (PlGF), proteína placentaria 13 (PP13) y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). Los factores de riesgo incluyen raza, herencia y genética, edad materna (menores de 20 años), paridad (madres primerizas), educación, dieta, obesidad, factores ambientales como el clima y contaminación (21).</p>
2	x	x				<p>El desequilibrio entre los factores anti y proangiogénicos (representados como relación sFlt-1/PlGF), sFlt-1 y PlGF son biomarcadores utilizados en la práctica clínica para predecir, detectar y diagnosticar la EP y tiene un gran</p>

			potencial para predecir los requerimientos de fármacos antihipertensivos posparto (22).
3	x	x	Los niveles de PIGF y la proporción de la medición de sFlt-1/PIGF en el segundo trimestre se alteraron significativamente en pacientes que desarrollaron preeclampsia, lo cual es consistente con estudios informados previamente donde el factor de crecimiento placentario del segundo trimestre tuvo el valor predictivo más alto para la preeclampsia (23).
4	x	x	La preeclampsia es un trastorno hipertensivo en el que existe el predominio de factores anti-angiogénicos placentarios como sFlt-1 sobre - factores angiogénicos como PIGF. La preeclampsia aumenta de 2 a 4 veces el riesgo materno de enfermedades cardiovasculares (ECV); aunque los mecanismos que vinculan la preeclampsia y la ECV no se comprenden completamente, pIGF y sFlt-1 son reguladores de la angiogénesis, un mecanismo que, si se altera, constituye la base de varias ECV (24).
5		x	SPP1 (fosfoproteína 1 secretada) ocupó el segundo lugar en la lista de genes regulados a la baja, lo que indicó que SPP1 podría servir como biomarcador

mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional, lo que sugiere que estas dos moléculas circulantes están involucradas o influenciadas por el mismo proceso, vías inflamatorias en los trastornos hipertensivos del embarazo(27).

8

x

A 28 semanas de gestación, una relación sFlt-1: PIGF >38 tuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 32% para la preeclampsia y el parto prematuro, y el VPP fue similar comparando a las mujeres con bajo y alto riesgo previo de enfermedad. A 36 semanas de gestación, una relación sFlt-1: PIGF >110 tenía un VPP del 30% para la preeclampsia grave, y el VPP fue similar comparando mujeres de bajo y alto riesgo (28).

Nota: FA=Factor angiogénico. FAA=Factor anti-angiogénico. BM=Biomarcadores. E&S=Especificidad & Sensibilidad. FR=Factor de riesgo. (Elaboración propia)

Tabla 2 *Tabla de Resultados Según Efectividad Mediante Sensibilidad y Especificidad de los Factores Angiogenicos y Anti-*

angiogenicos

N°	Resultados					Aporte
	FA	FAA	BM	E&S	FR	
9			x	x		Existe el 71,40% de especificidad y 85,70% de sensibilidad del IGF-1R como biomarcador para el diagnóstico precoz de preeclampsia de inicio temprano (29).
10	x		x	x		PIGF es un candidato a biomarcador prominente y potencial. Además, en combinación con la velocimetría Doppler de la arteria uterina, puede producir un poder de predicción sustancialmente mayor. Por otro lado, la fracción de magnesio ionizado podría ayudar a predecir la aparición de preeclampsia primigravida adolescente y anciana, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 81% (30).
11	x		x	x		La proteína placentaria específica pp-13 se ha correlacionado altamente con la preeclampsia incluso a las 9-12 semanas de gestación. En combinación con Doppler de la arteria uterina, tuvo una tasa de detección del 90%, y con PAPP-A, demostró una sensibilidad y especificidad del 91% en el primer y

				segundo trimestre para la preeclampsia. La P-selectina tiene una alta concentración en las semanas 10 a 14 de gestación, que más tarde se convirtió en preeclampsia y junto con la activina-A y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), la tasa de detección fue de solo el 59% (31).
12	x	x	x	Las bajas concentraciones maternas de PIGF han demostrado una alta sensibilidad del 96% para predecir el desarrollo de preeclampsia. El valor predictivo positivo de una relación sFlt-1:PIGF por encima de 38 para un diagnóstico de preeclampsia dentro de las 4 semanas fue del 36,7%; la sensibilidad fue del 66,2% y la especificidad fue del 83,1% (32).
13		x	x	Una concentración umbral de afamina de 87,8 mg/L mostró la mejor sensibilidad (79,5%) y especificidad (57,1%) en la predicción de la preeclampsia. El IMC y la edad gestacional en el muestreo de sangre se incluyeron en el análisis como posibles factores de confusión, ya que las concentraciones de afamina aumentan con la edad gestacional (33).

14	x			x	En el punto de corte de la relación de crecimiento soluble fms-como tirosina quinasa-1-placentar de 38, se ha demostrado que el punto de corte diagnóstico de 85 identifica con precisión a las mujeres con preeclampsia, con una sensibilidad de hasta el 88% y una especificidad del 99,5% (34).
15		x	x	x	La preeclampsia tiene una prevalencia de 38,3% y la prueba de microalbuminuria es positiva para el 44,9% de embarazadas, prueba que tiene una sensibilidad del 82,9% y especificidad del 78,7% para determinar preeclampsia. La preeclampsia además se asocia con la edad, el número de partos e índice de masa corporal (19).

Tabla 3 *Tabla de Resultados Según Factores de Riesgo*

N°	Resultados					Aporte
	FA	FAA	BM	E&S	FR	

16	x	x	x	<p>La placenta en condiciones hipóxicas libera diferentes sustancias en la circulación materna, estas incluyen factores antiangiogénicos solubles de fmsina quinasa 1 (sFlt-1) y factores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que están asociados a la disfunción endotelial materna. Estos factores están incrementados en el plasma de mujeres preeclámpticas (35).</p> <p>Los factores de riesgo asociados a la obesidad y preclamsia son características metabólicas como hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleucina 6, alta sensibilidad a la proteína C-reactiva, alteraciones del perfil lipídico, bajo flujo mediado de vasodilatación (35).</p>
17			x	<p>La frecuencia de la inseguridad alimentaria fue significativamente mayor en mujeres con preeclampsia que en las mujeres sanas (71% vs. 21%). Los antecedentes de parto prematuro y el origen étnico se asociaron significativamente con preeclampsia durante el embarazo. Además, las mujeres con bajo nivel socioeconómico tenían el doble de riesgo de</p>

		preeclampsia en comparación con aquellos con un nivel socioeconómico favorable (36).
18	x	La adolescencia es un riesgo factor para: trastornos hipertensivos, preeclampsia con hallazgos de gravedad (OR= 1,63; IC 95%: 1,01-2,66), corioamnionitis, ingreso materno en UCI y prematuridad (37).
19	x	La inactividad física ($p < 0,0001$), las visitas prenatales poco frecuentes ($p < 0,0001$), el uso de analgésicos ($p < 0,0001$) y el parto por cesárea ($p = 0,021$) se asociaron significativamente tanto con la preeclampsia posparto de nueva aparición como con la preeclampsia posparto persistente. El uso de anticonceptivos se asoció significativamente con el desarrollo de preeclampsia posparto de nueva aparición ($p < 0,0001$), mientras que las mujeres con recién nacidos de bajo peso al nacer también tienen un alto riesgo de desarrollar preeclampsia posparto persistente ($p < 0,0001$) (38).

Nota: FA=Factor angiogénico. FAA=Factor anti-angiogénico. BM=Biomarcadores. E&S=Especificidad & Sensibilidad. FR=Factor de riesgo. (Elaboración propia)

DISCUSIÓN

Factores angiogénicos, anti-angiogénicos y biomarcadores utilizados para la predicción de preeclampsia

Existen varios factores angiogénicos, anti-angiogénicos y otros biomarcadores que se encuentran involucrados en la predicción de la preeclampsia pre y post parto. Diferentes autores han investigado los principales, siendo estos sFlt-1 y PIGF y su relación, así como otros biomarcadores que se encuentran en estudios para su pronta aplicación ya que han tenido resultados positivos en varios estudios.

Ngene et al. (22) y Ullmo et al. (24) concuerdan en que la concentración de los factores anti-angiogénicos se vuelve más alta que la concentración de factores angiogénicos o pro-angiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF), que se encuentra entre los siete miembros de la familia de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, estos autores mencionan que el desequilibrio entre los factores anti y pro-angiogénicos (representados como relación sFlt-1/PIGF), sFlt-1 (sarcoma de McDonough felino soluble fms- como la tirosinquinasa-1) y PIGF son biomarcadores utilizados en la práctica clínica para predecir, detectar y diagnosticar la preeclampsia y tiene un gran potencial para predecir los requerimientos de fármacos antihipertensivos posparto.

Sebastian et al. (23) mencionó en su estudio que los niveles de PIGF y la proporción de la medición de sFlt-1/PIGF en el segundo trimestre se alteraron significativamente en pacientes que desarrollaron preeclampsia, lo cual es consistente con estudios informados previamente donde el factor de crecimiento placentario del segundo trimestre

tuvo el valor predictivo más alto para la preeclampsia.

En línea con los principales factores angiogénicos y anti-angiogénicos, Portelli & Baron (26) coinciden en que el factor de crecimiento placentario (PIGF) funciona como factor angiogénico y expone un nivel sérico bajo, el sarcoma de McDonough felino soluble (fms-) como la tirosinquinasa-1 (sFlt-1) se muestra como factor anti-angiogénico de nivel sérico alto, y dimetilarginina asimétrica (ADMA) como producto de degradación bioquímica de nivel sérico superior, presentando este producto de degradación como un marcador predictivo de la preeclampsia. Por su parte, Kreepala et al. (30) afirman que el PIGF es un candidato a biomarcador prominente y potencial, lo que han demostrado varios de los autores mencionados previamente. Además, Kreepala et al aseguran que este biomarcador en combinación con la velocimetría Doppler de la arteria uterina, puede producir un poder de predicción sustancialmente mayor.

Entre otros factores o biomarcadores se encuentra el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular libre (VEGF), endoglina soluble (sEng) y ADN fetal libre de células (cffDNA) estudiados por Zhang, N et al. (21). López et al. (35) en cambio muestra que el aumento de factores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), está asociado a la disfunción endotelial materna. Zhang, N et al. (21) mostró que la disminución de proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y proteína placentaria 13 (PP13) se asocian al diagnóstico de preeclampsia. Este autor también dio a conocer que la sFlt-1 y la sEng circulantes maternas aumentan y el PIGF libre disminuye varias semanas antes de que aparezcan los signos y síntomas de la preeclampsia. Por otro lado, Kreepala et al. (30), presentaron que la fracción de magnesio ionizado podría ayudar a predecir la aparición de preeclampsia primigravida

adolescente y anciana.

Como ejemplo de nuevos biomarcadores Liao et al. (29) detectaron expresiones de miR-320a regulado al alza y receptor de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R) regulado a la baja en suero de pacientes con preeclampsia de inicio temprano. Entre otros hallazgos, Zhang, H. et al. (25) han encontrado que SPP1 (fosfoproteína 1 secretada) ocupó el segundo lugar en la lista de genes regulados a la baja, lo que indicó que SPP1 podría servir como biomarcador de preeclampsia de inicio temprano. Además, los genes has-miR-937, has-miR-1486, has-miR-3907, has-miR-367 y hub podrían servir como biomarcadores para el diagnóstico y como objetivos potenciales para el tratamiento de esta patología.

Continuando con otros biomarcadores, Sahai et al. (31) mencionan que la P-selectina tiene una alta concentración en las semanas 10 a 14 de gestación, que más tarde se convirtió en preeclampsia y junto con la activina-A y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tuvieron una tasa de crecimiento del 59%.

Jacobsen et al. (27), también contribuyeron con información planteando que en mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional, sHLA-G se correlacionó inversamente con sFlt-1 sérico, pero solo dentro del grupo de mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional, lo que sugiere que estas dos moléculas circulantes están involucradas o influenciadas por el mismo proceso, vías inflamatorias en los trastornos hipertensivos del embarazo.

Sensibilidad y especificidad de marcadores de preeclampsia

En cuanto al tema de la sensibilidad y especificidad que muestran los diferentes marcadores predictivos de preeclampsia Shennan et al. (32) manifestaron que las bajas concentraciones maternas de PIGF han demostrado una sensibilidad alta del 96% y un valor predictivo negativo del 98% para predecir el desarrollo de preeclampsia. Así como el valor predictivo positivo de una relación sFlt-1/PIGF para un diagnóstico de preeclampsia dentro de las 4 semanas fue del 36,7%; la sensibilidad fue del 66,2% y la especificidad fue del 83,1%. Por otro lado, Verlohren & Dröge (34) en relación al sFlt-1, destacan que ha demostrado que el punto de corte diagnóstico de 85 identifica con precisión a las mujeres con preeclampsia, con una sensibilidad de hasta el 88% y una especificidad del 99,5%.

Sahai et al. (31), mencionan que la proteína placentaria específica pp-13 se ha correlacionado altamente con la preeclampsia incluso a las 9-12 semanas de gestación. Además, afirman que en combinación con Doppler de la arteria uterina, pp-13 tiene una tasa de detección del 90%, y con PAPP-A, demostró una sensibilidad y especificidad del 91% en el primer y segundo trimestre para la preeclampsia. Kreepala et al. (30) argumentan que en el caso del IGF-1R existe el 71,40% de especificidad y 85,70% de sensibilidad; por otro lado, la fracción de magnesio ionizado podría ayudar a predecir la aparición de preeclampsia primigravida adolescente y anciana, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 81%.

Guamán & Padilla (19) expresan que la preeclampsia tiene una prevalencia de 38,3% y que la prueba de microalbuminuria tiene una sensibilidad del 82,9% y especificidad del

78,7% para determinar preeclampsia. Así también, Köninger et al. (33), en su aporte agrega que una concentración umbral de afamina de 87,8 mg/L mostró la mejor sensibilidad (79,5%) y especificidad (57,1%) en la predicción de la preeclampsia.

Factores de riesgo en el desarrollo de preeclampsia en adolescentes

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de preeclampsia en general y en específico en adolescentes se muestran muy similares de acuerdo a lo que plantean varios autores los factores se tornan similares para casos de preeclampsia sin tomar en cuenta la edad. López et al. (35), por ejemplo menciona que los factores de riesgo asociados a la preeclampsia son características metabólicas como hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6, alta sensibilidad a la proteína C-reactiva, alteraciones del perfil lipídico y bajo flujo mediado de vasodilatación.

Por otro lado, Guamán & Padilla (19) y Zhang, N et al (21) consideran factores de riesgo a la raza, aludiendo a la genética, edad materna (menores de 20 años), paridad (madres primerizas), educación, dieta, obesidad, índice de masa corporal, factores ambientales como el clima y contaminación. Entre estos factores se muestran factores ambientales y sociodemográficos que realmente son independientes del actuar de las gestantes, sin embargo, los factores como la dieta, obesidad, índice de masa corporal se postulan como factores dependientes de las mismas, los cuales se pueden prevenir llevando un mejor estilo de vida.

Bigdeli et al. (36) en su aporte sobre factores de riesgo menciona que los antecedentes de parto prematuro y el origen étnico se asociaron significativamente con preeclampsia

durante el embarazo. Asimismo, las mujeres con bajo nivel socioeconómico tienen el doble de riesgo de preeclampsia en comparación con aquellos con un nivel socioeconómico favorable. En general estos factores concuerdan con lo postulado por Guaman & Padilla y Zhang, N et al. dando a conocer como varios factores sociodemográficos influyen en el desarrollo de la preeclampsia.

Finalmente, si se habla de preeclampsia adolescente, Ortiz et al. (1), destacan que en efecto la adolescencia es un factor de riesgo para desarrollar preeclampsia con hallazgos de gravedad. De igual forma la inactividad física, las visitas prenatales poco frecuentes, el uso de analgésicos, el parto por cesárea y el uso de anticonceptivos se asociaron significativamente con el desarrollo de preeclampsia de acuerdo con lo expuesto por Fondjo et al. (38).

CONCLUSIONES

Este artículo de revisión ha permitido concluir con lo siguiente:

- Existen varios factores angiogénicos, anti-angiogénicos y biomarcadores preeclámpticos entre los cuales se encontraron: la relación sFlt-1/PlGF, VEGF, sEng, cfADN, pp-13, PAPP-A, TNF- α , mir-320a, IGF-1R, SPP1, has-miR-937, has-miR-1486, has-miR-3907, has-miR-367, hub, ADMA, magnesio ionizado, sHLA-G, p-selectina, activina-A, afamina y microalbuminuria.
- Los factores angiogénicos y anti-angiogénicos más utilizados como biomarcadores han sido el sFlt-1 y PlGF y su relación en torno a los niveles séricos, siendo el sFlt-1 mayor, mientras que el PlGF es alto para indicar o predecir preeclampsia. Esta relación tiene una sensibilidad del 66,2% y la especificidad del 83,1%.
- De acuerdo con la especificidad y la sensibilidad los biomarcadores más efectivos son el PlGF con una sensibilidad de 96% y el sFlt-1 con una sensibilidad de hasta el 88% y una especificidad del 99,5%. Además, nuevos biomarcadores como pp-13 en combinación con PAPP-A han dado buenos resultados con una sensibilidad y especificidad del 91% en el primer y segundo trimestre para la preeclampsia.
- Los factores de riesgo asociados al desarrollo de preeclampsia fueron características metabólicas, genética, edad (menores de 20 años), paridad (madres primerizas), educación, dieta, obesidad, índice de masa corporal,

factores ambientales, visitas prenatales poco frecuentes, el uso de analgésicos, el parto por cesárea y el uso de anticonceptivos.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Ortiz Martínez RA, Otalora Perdomo MF, Delgado ABM, Luna Solarte DA. Adolescencia como factor de riesgo para complicaciones maternas y neonatales. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Aug 8];83(5):478–86. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000500478&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Pacheco-Romero J. Introduction to the Preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 8];63(2):206. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323451873007>
3. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. Semin Fetal Neonatal Med. 2020 Oct 1;25(5):101123.
4. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. The Scientific World Journal [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 14];2018. Available from: </pmc/articles/PMC6304478/>
5. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2022 Sep 14];124(7):1094–112. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920918/>
6. Checya-Segura J, Hugo Moquillaza-Alcántara V, Víctor C, Alcántara HM. Factores asociados con preeclampsia severa en pacientes atendidas en dos hospitales de Huánuco, Perú. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2019 May [cited 2022 Aug 8];87(5):295–301. Available from:

www.ginecologiayobstetricia.org.mxartículooriginal

7. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica GPC Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención Evidencias y Recomendaciones [Internet]. México DF: Instituto Mexicano del Seguro Social ; 2017 [cited 2022 Aug 8]. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
8. Nápoles Méndez D. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. MEDISAN [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 8];20(4). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192016000400013&script=sci_arttext&tlng=en
9. Herrera Sánchez K. Preeclampsia. Revista Medica Sinergia [Internet]. 2018 Mar [cited 2022 Aug 8];3(3):8–12. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/117/219>
10. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Trastornos hipertensivos del embarazo. Guía de práctica clínica GPC [Internet]. 2nd ed. Quito: MSP; 2015 [cited 2022 Aug 8]. Available from: <https://enlace.17d07.mspz9.gob.ec/biblioteca/prov/guias/guias/Trastornos%20hipertensivos%20del%20embarazo%202015.pdf>
11. Tejera E, Sánchez ME, Henríquez-Trujillo AR, Pérez-Castillo Y, Coral-Almeida M. A population-based study of preeclampsia and eclampsia in Ecuador: ethnic, geographical and altitudes differences. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2021

- Dec 1 [cited 2022 Sep 14];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33563238/>
12. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb 1;226(2):S1108–19.
 13. Bakwa-Kanyinga F, Valério EG, Bosa VL, Alfama CO, Sperb M, Capp E, et al. Adolescent pregnancy: Maternal and fetal outcomes in patients with and without preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Oct 1;10:96–100.
 14. 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. *Perinatol Reprod Hum*. 2018 Mar 1;32(1):39–42.
 15. Ribatti D, Vacca A, Presta M. The discovery of angiogenic factors:: A historical review. *General Pharmacology: The Vascular System*. 2000 Nov 1;35(5):227–31.
 16. Rodrigues Helmo F, Moed Lopes AM, Dias Maciel Carneiro AC, Guissoni Campos C, Barbosa Silva P, Gonçalves dos Reis Monteiro ML, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract*. 2018 Jan 1;214(1):7–14.
 17. Reyna-Villasmil E. Factores anti-angiogénicos y preeclampsia. *Avances en Biomedicina [Internet]*. 2018 [cited 2022 Aug 8];7(1):23–39. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331355419004>
 18. Jinde Espín CJ. Determinación de factores angiogénicos tirosincinasa-1 soluble

tipo fms y factor de crecimiento placentario como marcadores predictivos de la preeclampsia en madres embarazadas entre 10 a 36 semanas de gestación en el hospital gineco obstétrico isidro ayora durante el período enero a mayo de 2016. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2016.

19. Guamán Cajilema JP, Padilla Ortiz AA. Utilidad de la microalbuminuria en la detección precoz de preeclampsia. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 30];12(5):104–8. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170254309001>
20. Sobrido Prieto M, Rumbo-Prieto JM. La revisión sistemática: pluralidad de enfoques y metodologías. *Enferm Clin* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Sep 7];28(6):387–93. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-clinica-35-articulo-la-revision-sistemica-pluralidad-enfoques-S1130862118302201>
21. Zhang N, Tan J, Yang HF, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem Pharmacol*. 2020 Dec 1;182:114247.
22. Ngene NC, Daef G. Transient gestational hypertension and pre-eclampsia: Two case reports and literature review on the need for stringent monitoring. *South African Family Practice* [Internet]. 2021 Mar 16 [cited 2022 Aug 30];63(1):6. Available from: <https://safpj.co.za/index.php/safpj/article/view/5236/6684>
23. Sebastian A, Raj TJS, Yenuberi H, Job V, Varuhghese S, Jayaseelan L, et al.

- Angiogenic factors and uterine artery Doppler in predicting preeclampsia and associated adverse outcomes in a tertiary hospital in south India. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Apr 1;16:26–30.
24. Ullmo J, Cruz-Lemini M, Sánchez-García O, Bos-Real L, Fernandez De La Llama P, Calero F, et al. Cardiac dysfunction and remodeling regulated by anti-angiogenic environment in patients with preeclampsia: the ANGIOCOR prospective cohort study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Aug 31];21(1):1–9. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-021-04263-w>
25. Zhang H, Xue L, Lv Y, Yu X, Zheng Y, Miao Z, et al. Integrated microarray analysis of key genes and a miRNA-mRNA regulatory network of early-onset preeclampsia. *Mol Med Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Aug 31];22(6):4772–82. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11551/abstract>
26. Portelli M, Baron B. Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns. *J Pregnancy.* 2018;2018:23.
27. Jacobsen DP, Lekva T, Moe K, Fjeldstad HES, Johnsen GM, Sugulle M, et al. Pregnancy and postpartum levels of circulating maternal sHLA-G in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2021 Feb 1;143:103249.
28. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Stephen Charnock-Jones D, Smith GCS.

- Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Aug 31];69(4):731–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hypertensionaha.116.08620>
29. Liao G, Cheng D, Li J, Hu S. Clinical significance of microRNA-320a and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Aug 30];263:164–70. Available from: <http://www.ejog.org/article/S0301211521003110/fulltext>
30. Kreepala C, Kitporntheranunt M, Sangwipasnapanorn W, Rungsrithananon W, Wattanavaekin K. Assessment of preeclampsia risk by use of serum ionized magnesium-based equation. *Ren Fail* [Internet]. 2018 Oct 15 [cited 2022 Aug 31];40(1):99–106. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0886022X.2017.1422518>
31. Sahai K, Saraswathy S, Yadav TP, Arora D, Krishnan M. Pre-eclampsia: Molecular events to biomarkers. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Aug 31];73(2):167–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28924318/>
32. Shennan A, Duhig K, Vandermolen B. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 31];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29560262/>

33. Königer A, Enekwe A, Mach P, Andrikos D, Schmidt B, Frank M, et al. Afamin: an early predictor of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Aug 31];298(5):1009–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-018-4897-z>
34. Verlohren S, Dröge LA. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Aug 31];226(2S):S1048–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002498/>
35. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Dec 19;9:1838.
36. Bigdeli J, Ranjbar G, Jarahi L, Ghaebi NK, Soleimani D, Safarian M. Food Insecurity and Preeclampsia: A Case-Control Study. *Journal of Nutrition and Food Security* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 30];6(1):87–97. Available from: <http://jnfs.ssu.ac.ir/article-1-319-en.html>
37. Ortiz Martínez RA, Otalora Perdomo MF, Delgado ABM, Luna Solarte DA. Adolescencia como factor de riesgo para complicaciones maternas y neonatales. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Aug 30];83(5):478–86. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000500478&lng=en&nrm=iso&tlng=en
38. Fondjo LA, Amoah B, Tashie W, Annan JJ. Risk factors for the development of new-

onset and persistent postpartum preeclampsia: A case–control study in Ghana:

<https://doi.org/10.1177/17455057221109362> [Internet]. 2022 Jul 16 [cited 2022 Aug

30];18:174550572211093.

Available

from:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17455057221109362>

ANEXOS

Anexo 1 Resumen de metodología PRISMA

Sección	Ítem
Criterios de elegibilidad	Criterios de inclusión y exclusión
Fuentes de información	PubMed, Scopus, Web of Science (Antiangiogenic AND factors) AND preeclampsia AND teenagers ("angiogenic factors") AND preeclampsia AND teenagers ("risk factors") AND preeclampsia AND teenagers ((ALL=(preeclampsia)) AND ALL=(diagnosis)) AND ALL=(treatment)
Cadenas de búsqueda	((ALL=(preeclampsia)) AND ALL= (hypertensive disorders)) AND ALL=(teenagers) ((ALL=(teenage preeclampsia))) AND ALL= (predictive factors) ((Preeclampsia) AND (predictive markers)) AND (hypertensive disorders) (Angiogenic and antiangiogenic factors) AND (preeclampsia diagnosis) (Angiogenic and antiangiogenic factors) AND (preeclampsia diagnosis)
Proceso de selección	Descarte de duplicados. Lectura de abstracts. Los datos de cada estudio incluido fueron recuperados mediante la lectura del texto completo de cada artículo.

Proceso de recopilación de datos	Se utilizó Scimago para la obtención de los datos de las revistas.
Lista de datos	Variable dependiente: Diagnóstico de preeclampsia adolescente. Variable independiente: Factores angiogénicos y anti-angiogénicos
Métodos de síntesis	Los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática se resumirán mediante tablas y respondiendo las preguntas de investigación de manera descriptiva y narrativa en la discusión.

Anexo 2 Estrategia de búsqueda.

Buscador	Cadena de búsqueda	Resultado
Scopus	(antiangiogenic AND factors) AND preeclampsia AND teenagers	10
Scopus	("angiogenic factors") AND preeclampsia AND teenagers	31
Scopus	("risk factors") AND preeclampsia AND teenagers	436
WOS	((ALL=(preeclampsia)) AND ALL=(diagnosis)) AND ALL=(treatment)	457
WOS	((ALL=(preeclampsia)) AND ALL=(hypertensive disorders)) AND ALL=(teenagers)	3
WOS	((ALL=(teenage preeclampsia))) AND ALL=(predictive factors)	1
PubMed	((Preeclampsia) AND (predictive markers)) AND (hypertensive disorders)	88
PubMed	(angiogenic and antiangiogenic factors) AND (preeclampsia diagnosis)	34
PubMed	(biomarkers) AND (preeclampsia diagnosis)	92

Nota: Elaboración propia.

Anexo 3 Trazabilidad de los estudios seleccionados.

N	Autor	Año	Busca	Revista	País	URL o DOI
1	Zhang, Ning et al.	2020	Scopus	Biochemical Pharmacology	Estados Unidos	https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.14247
2	López-Jaramillo, P. et al.	2018	Scopus	Frontiers in Physiology	Suiza	https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01838
3	Bigdeli J, et al.	2021	Scopus	Journal of Nutrition and Food Security	Iran	10.18502/jnfs.v6i1.5304
4	Nnabuike C. N; Ghadah, D	2021	Scopus	South African Family Practice	Reino Unido	https://doi.org/10.4102/safp.v63i1.5236
5	Ortíz-Martínez, R. et al.	2018	Scopus	Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología	Chile	http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000500478
6	Ajit, Sebastian et al.	2019	WOS	Pregnancy Hypertension	Países Bajos	https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.01.012

7	Fondjo, Linda et al.	2022	WOS	Women's Health	Reino Unido	https://doi.org/10.1177/17455057221109362
8	Ullmo, J. et al.	2021	WOS	BMC Pregnancy and Childbirth	Reino Unido	https://doi.org/10.1186/s12884-021-04263-w
9	Liao, Guilian et al.	2021	WOS	European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology	Irlanda	https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.032
10	Zhang, Hao et al.	2020	WOS	Molecular Medicine Reports	Grecia	https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11551
11	Portelli, María & Baron, Byron	2018	WOS	Journal of Pregnancy	Estados Unidos	https://doi.org/10.1155/2018/2632637
12	Kreepala, Chatchai et al.	2018	WOS	Renal Failure	Reino Unido	https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1422518
13	Jacobsen, Daniel et al.	2020	PubMed	Journal of reproductive immunology	Irlanda	10.1016/j.jri.2020.103249

1	Sahai, Kavita et	201	PubMe	Medical journal, Armed	India	10.1016/j.mjafi.2016.09.001
4	al.	7	d	Forces India.		
1	Duhig, Kate et	201	PubMe	F1000Research	Reino Unido	10.12688/f1000research.12249.1
5	al.	8	d			
1	Köninger,	201	PubMe	Archives of gynecology	Alemania	10.1007/s00404-018-4897-z
6	Ángela et al.	8	d	and obstetrics		
1	Sovio, Ulla et al.	201	PubMe	Hypertension	Estados	10.1161/HYPERTENSIONAHA.116
7		7	d		Unidos	.08620
1	Verlohren,	202	PubMe	American journal of	Estados	10.1016/j.ajog.2020.09.046
8	Stefan & Dröge,	2	d	obstetrics and	Unidos	
	Lisa-Antonia			gynecology		
1	Guamán,	201	PubMe	Revista Latinoamericana	Venezuela	https://www.redalyc.org/pdf/1702/17
9	Jessica et al.	7	d	de Hipertensión		0254309001.pdf

Nota: Elaboración propia

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Mateo Andrés Molina Cordero portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105951883**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“FACTORES ANGIOGENICOS Y ANTI-ANGIOGENICOS APLICADOS PARA LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN ADOLESCENTES”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 28 de octubre de 2022



.....
Mateo Andrés Molina Cordero
C.I. **0105951883**