

Artículo de revisión

Biomarcadores en la predicción temprana de preeclampsia y trastornos relacionados

Biomarkers in the early prediction of preeclampsia and related disorders

Dayana Mishell Paspuezán Carlozama^{1*} <https://orcid.org/0009-0005-5971-6040>

Carolina Nycole Chamorro Fuertes¹ <https://orcid.org/0009-0003-7829-4109>

Cinthia Josseline Álvarez Escobar¹ <https://orcid.org/0009-0006-9026-1299>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ui.dayanapc71@uniandes.edu.ec

RESUMEN

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal a nivel global, y su predicción temprana representa un desafío clave para la medicina obstétrica contemporánea. El objetivo de este estudio fue identificar y sintetizar evidencia proveniente de estudios prospectivos publicados entre 2021 y 2025 que evaluaran biomarcadores para la predicción temprana de estos trastornos. Se realizó una revisión sistemática siguiendo los lineamientos PRISMA 2020, con búsqueda en PubMed mediante un algoritmo estructurado que combinó descriptores MeSH y

términos libres relacionados con preeclampsia, biomarcadores, predicción temprana y estudios prospectivos, restringiendo a artículos en inglés y español. De un total de 535 registros, se incluyeron 12 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Los biomarcadores identificados abarcaron diversas categorías, incluyendo bioquímicos (NT-proBNP, sortilina, índice TyG), inflamatorios (PCR-us, neuroserpina), angiogénicos (cociente sFlt-1/PlGF), genéticos (ARNcf salival) e imagenológicos (Doppler uterino, tecnología Fetal HQ). Estos estudios evidenciaron una capacidad predictiva variable pero significativa, con modelos multimodales que combinan biomarcadores y factores clínicos mostrando los mejores resultados. Los hallazgos confirman que diversos biomarcadores permiten anticipar la aparición de preeclampsia y otras complicaciones hipertensivas del embarazo, con niveles aceptables de sensibilidad y especificidad, especialmente cuando se integran en modelos personalizados. Se concluye que la incorporación de biomarcadores validados en protocolos clínicos adaptados al contexto puede mejorar la estratificación del riesgo y optimizar las decisiones perinatales. Se recomienda avanzar en la validación multicéntrica y estandarización de estas herramientas para su aplicación clínica generalizada.

Palabras clave: biomarcadores; predicción temprana; trastornos hipertensivos del embarazo; preeclampsia; estudios prospectivos.

ABSTRACT

Hypertensive disorders of pregnancy are among the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide, and their early prediction remains a key challenge in contemporary obstetric medicine. The objective of this study was to identify and synthesize evidence from prospective studies published between 2021 and 2025 that evaluated biomarkers for the early prediction of these

disorders. A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines, with a structured search in PubMed using a comprehensive algorithm combining MeSH descriptors and free-text terms related to preeclampsia, biomarkers, early prediction, and prospective studies, limited to articles in English and Spanish. From a total of 535 records, 12 studies met the eligibility criteria and were included for qualitative synthesis. The identified biomarkers spanned various categories, including biochemical (NT-proBNP, sortilin, TyG index), inflammatory (hs-CRP, neuroserpin), angiogenic (sFlt-1/PIGF ratio), genetic (salivary cfRNA), and imaging-based (uterine artery Doppler, Fetal HQ technology). These studies demonstrated variable but significant predictive capacities, with multimodal models combining biomarkers and clinical factors yielding the best results. The findings confirm that multiple biomarkers can anticipate the onset of preeclampsia and other hypertensive pregnancy complications with acceptable levels of sensitivity and specificity, particularly when integrated into personalized models. It is concluded that the incorporation of validated biomarkers into clinical protocols adapted to specific healthcare settings can improve risk stratification and optimize perinatal decision-making. Further multicenter validation and standardization of these tools are recommended to support their widespread clinical implementation.

Keywords: biomarkers; early prediction; hypertensive disorders of pregnancy; preeclampsia; prospective studies.

Recibido: 17/06/2025

Aceptado: 21/07/2025

Introducción

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), incluyendo preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional y el síndrome HELLP, representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno-fetal a nivel mundial, con especial impacto en entornos de bajos recursos. La identificación temprana de mujeres con riesgo elevado de desarrollar estas condiciones sigue siendo un reto clínico significativo, especialmente en contextos donde los métodos diagnósticos convencionales son limitados o llegan tarde. En los últimos años, la investigación ha avanzado hacia la identificación de biomarcadores no invasivos que puedan anticipar estos desenlaces adversos durante la gestación.

Recientemente, Underhill *et al.* (2025) han demostrado el potencial de un panel salival de ARN libre de células (ARNcf) como herramienta predictiva de preeclampsia. En su estudio prospectivo, encontraron que una elevación del cociente sFLT-1:PIGF en saliva durante el tercer trimestre anticipa la aparición de preeclampsia con una latencia media de más de diez semanas, alcanzando un valor predictivo global del 68,4 %, lo que refuerza la viabilidad del cribado genético no invasivo a través de fluidos orales.⁽¹⁾ Esta estrategia permite detectar alteraciones endoteliales y placentarias antes del inicio clínico de la enfermedad, abriendo una vía accesible y potencialmente escalable para la vigilancia prenatal.

Por otro lado, la progresión de preeclampsia a eclampsia continúa siendo impredecible en muchos casos, especialmente en países de ingresos bajos y medios. Nakimuli *et al.* (2025) identifican en su cohorte prospectiva que variables no clínicas como la edad materna joven, la nuliparidad, la etnia y el estatus socioeconómico bajo se asocian significativamente con el riesgo de progresión a eclampsia, hallazgos que replicaron en un análisis poblacional sudamericano.

Estos resultados sugieren que el riesgo de hipertensión severa no depende exclusivamente de marcadores fisiopatológicos, sino también de determinantes sociales que deben ser considerados en modelos predictivos integrales.⁽²⁾

Dada la creciente evidencia que respalda el valor de los biomarcadores moleculares en combinación con factores clínicos y sociodemográficos, se plantea la necesidad de una síntesis crítica y sistemática de la literatura reciente. Por tanto, la pregunta científica que guía este estudio es: ¿Qué biomarcadores han demostrado capacidad predictiva temprana, con diseño prospectivo, para anticipar trastornos hipertensivos del embarazo en los últimos cinco años, y cómo se ha integrado su aplicabilidad en distintos contextos clínicos?

El objetivo del estudio es realizar una revisión sistemática de estudios prospectivos publicados entre 2021 y 2025 que hayan evaluado biomarcadores – bioquímicos, genéticos, angiogénicos o imagenológicos– con capacidad predictiva temprana para trastornos hipertensivos del embarazo, considerando además la aplicabilidad contextual según el diseño del estudio y la población evaluada.

Métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura conforme a las directrices establecidas por la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). El objetivo fue identificar y sintetizar evidencia proveniente de estudios prospectivos publicados entre 2021 y 2025 que evaluaran biomarcadores para la predicción temprana de trastornos hipertensivos

del embarazo (THE), incluyendo preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional y síndrome HELLP.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó exclusivamente en la base de datos PubMed, utilizando una estrategia combinada de descriptores MeSH y términos libres, construida sobre cuatro ejes conceptuales: (1) trastornos hipertensivos del embarazo, (2) biomarcadores, (3) predicción temprana, y (4) estudios prospectivos. Se utilizaron operadores booleanos AND y OR, truncamientos y filtros avanzados de idioma (español e inglés) y periodo de publicación (1 de enero de 2021 a 31 de mayo de 2025). El algoritmo de búsqueda exacto fue el siguiente:

("Hypertension, Pregnancy-Induced"[Mesh] OR "Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Eclampsia"[Mesh] OR "HELLP Syndrome"[Mesh] OR preeclampsia[tiab] OR pre-eclampsia[tiab] OR eclampsia[tiab] OR "gestational hypertension"[tiab] OR "pregnancy-induced hypertension"[tiab] OR "hypertensive disorder of pregnancy"[tiab] OR "hypertensive disorders of pregnancy"[tiab] OR "hipertensión gestacional"[tiab] OR "hipertensión inducida por el embarazo"[tiab] OR "trastornos hipertensivos del embarazo"[tiab] OR "síndrome HELLP"[tiab]) AND ("Biomarkers"[Mesh] OR biomarker*[tiab] OR "biological marker"[tiab] OR "biological markers"[tiab] OR marker*[tiab] OR "angiogenic factor"[tiab] OR "angiogenic factors"[tiab] OR "factor angiogenico"[tiab] OR "factores angiogenicos"[tiab] OR "genetic marker"[tiab] OR "genetic markers"[tiab] OR imaging[tiab] OR ultrasound[tiab] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR Doppler[tiab] OR ecograf*[tiab] OR ultrasonid*[tiab] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR MRI[tiab] OR "resonancia magnética"[tiab]) AND (predict*[tiab] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "early diagnos*[tiab] OR "early detect*[tiab] OR screening[tiab] OR "Mass Screening"[Mesh] OR "first trimester"[tiab] OR

predictivo[tiab] OR predicción[tiab] OR precoz[tiab] OR "detección precoz"[tiab] OR "diagnóstico precoz"[tiab] OR "detección temprana"[tiab] OR "diagnóstico temprano"[tiab] OR cribado[tiab] OR tamizaje[tiab]) AND (prospectiv*[tiab] OR "Prospective Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR longitudinal[tiab] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "estudio prospectivo"[tiab] OR "estudios prospectivos"[tiab]) AND (english[la] OR spanish[la]) AND 2021:2025[dp]

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios originales con diseño prospectivo (cohorte, casos y controles prospectivos, estudios longitudinales) que evaluaran cualquier tipo de biomarcador (bioquímico, genético, angiogénico, imagenológico, inflamatorio, molecular) como herramienta predictiva para THE. Se excluyeron artículos de revisión, editoriales, cartas al editor, estudios retrospectivos, investigaciones experimentales en animales, y publicaciones sin acceso al texto completo.

Proceso de selección

Dos revisores independientes examinaron de forma secuencial los títulos y resúmenes. Posteriormente, los textos completos de los artículos potencialmente elegibles fueron evaluados de acuerdo con los criterios de inclusión. Las discrepancias se resolvieron por consenso o por la intervención de un tercer revisor. El proceso se documentó utilizando un diagrama de flujo PRISMA.

Extracción y síntesis de datos

Los datos extraídos incluyeron autoría, país de realización, año de publicación, tipo de biomarcador evaluado, método de análisis, tiempo de aplicación en la gestación, población estudiada, resultados predictivos (sensibilidad, especificidad, AUC, entre otros) y principales conclusiones. Se realizó una síntesis cualitativa de los

hallazgos, agrupando los estudios según el tipo de biomarcador y su aplicabilidad clínica.

Evaluación de calidad metodológica

Dado que todos los estudios incluidos eran prospectivos, la calidad metodológica fue evaluada de forma narrativa según aspectos clave: adecuación del diseño, validez de las mediciones, transparencia en el análisis estadístico, y control de factores de confusión. No se excluyeron estudios en función de su nivel de evidencia, dado el propósito exploratorio de la revisión.

En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo que resume el proceso de identificación, selección e inclusión de estudios:

IDENTIFICACIÓN Registros identificados mediante búsqueda en PubMed: (n = 535)
EXAMEN DE DUPLICADOS Registros tras eliminación de duplicados: (n = 523)
EVALUACIÓN DE TÍTULOS Y RESÚMENES Registros excluidos por no cumplir criterios (diseño, idioma, temática): (n = 463)
EVALUACIÓN A TEXTO COMPLETO Artículos evaluados a texto completo para elegibilidad: (n = 60)
EXCLUSIONES A TEXTO COMPLETO Motivos de exclusión:

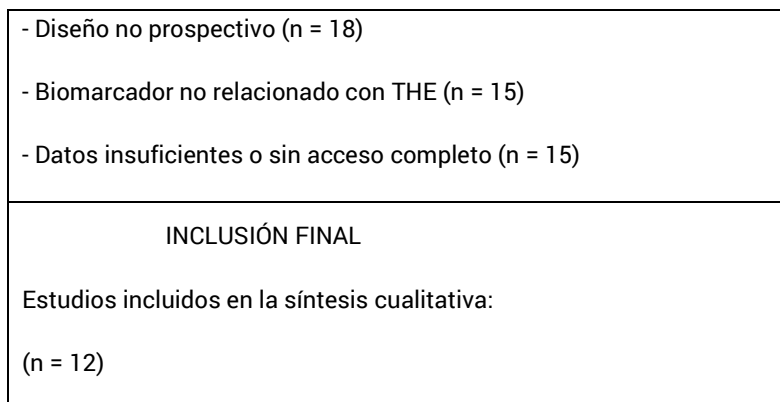


Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020.

Resultados

La búsqueda sistemática realizada en PubMed, basada en el algoritmo diseñado conforme a los criterios PRISMA 2020, identificó un total de 535 registros publicados entre 2021 y 2025. Tras la aplicación de los filtros de elegibilidad (estudios prospectivos, idiomas español e inglés, enfoque en biomarcadores para la predicción temprana de trastornos hipertensivos del embarazo), se seleccionaron 12 estudios relevantes para su análisis cualitativo. Los artículos incluidos abarcan una amplia variedad de biomarcadores —bioquímicos, inflamatorios, genéticos, angiogénicos e imagenológicos— y se llevaron a cabo en contextos clínicos diversos, lo que permitió una evaluación integral de su aplicabilidad diagnóstica y predictiva.

A continuación, se describen los hallazgos principales de cada uno de estos estudios, organizados según el tipo de biomarcador y su utilidad en la predicción temprana de preeclampsia y otros trastornos hipertensivos del embarazo.

En un estudio prospectivo realizado en la Ciudad de México, Gurza *et al.* (2025) evaluaron la utilidad del índice de triglicéridos-glucosa (TyG) como biomarcador temprano de riesgo para preeclampsia y diabetes mellitus gestacional (DMG). El

análisis de una cohorte de 333 mujeres embarazadas reveló que aquellas con un índice TyG $> 8,6$ durante el primer trimestre presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar tanto DMG (RRa 1,87) como preeclampsia (RRa 2,18), incluso tras ajustar por variables confusoras como edad materna e IMC.⁽³⁾

Aunque no se observaron asociaciones con otros desenlaces perinatales adversos, estos resultados posicionan al índice TyG como una alternativa accesible y de bajo costo para la estratificación temprana del riesgo de THE, especialmente útil en contextos clínicos con limitaciones diagnósticas. Este hallazgo amplía el espectro de biomarcadores bioquímicos aplicables desde etapas muy tempranas del embarazo y refuerza la relevancia de integrar herramientas metabólicas simples en modelos predictivos multifactoriales.

En un estudio prospectivo de casos y controles, Savran Uçok *et al.* (2025) analizaron el potencial de la neuroserpina, una glicoproteína con propiedades antiinflamatorias, como biomarcador para preeclampsia. El trabajo incluyó a 88 mujeres embarazadas, 44 con diagnóstico de preeclampsia y 44 controles normotensos. Los niveles séricos de neuroserpina resultaron significativamente más bajos en el grupo con preeclampsia ($p = 0,018$), y mostraron una disminución adicional en los casos clasificados como graves.⁽⁴⁾

El análisis de curvas ROC sugirió puntos de corte discriminativos de $\leq 22,95$ ng/mL para el diagnóstico general y $\leq 14,7$ ng/mL para formas severas, con áreas bajo la curva (AUC) de 0,647 y 0,740 respectivamente. Estos datos refuerzan la hipótesis de un vínculo entre la respuesta inflamatoria materna y la patogénesis de la enfermedad, posicionando a la neuroserpina como un biomarcador emergente con valor potencial para la predicción y estratificación de la gravedad en preeclampsia.⁽⁴⁾

Matyas *et al.* (2025) llevaron a cabo un estudio prospectivo longitudinal en neonatos prematuros para evaluar la relación entre biomarcadores inflamatorios maternos y neonatales, y el riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN). Aunque el foco principal fue la ECN, el trabajo aporta evidencia relevante sobre la persistencia de procesos inflamatorios iniciados en el embarazo —como la preeclampsia— y su influencia en desenlaces neonatales adversos. De los 82 neonatos incluidos, aquellos que desarrollaron ECN presentaron niveles significativamente más altos de IL3 al nacimiento, en asociación con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) materna. Se halló una correlación positiva significativa entre ambos biomarcadores ($r = 0,541$; $p < 0,001$), sugiriendo un eje inflamatorio materno-fetal.⁽⁵⁾

Estos hallazgos refuerzan el papel de la inflamación sistémica como un mecanismo fisiopatológico transversal en el embarazo complicado, lo cual apoya la inclusión de biomarcadores inflamatorios como predictores potenciales en modelos clínicos tempranos de riesgo para trastornos hipertensivos del embarazo.⁽⁵⁾

Adjahou *et al.* (2025) realizaron un extenso estudio prospectivo no intervencionista en más de 134.000 gestantes, con el objetivo de estratificar el riesgo de preeclampsia (PE) entre las semanas 19 y 24 de gestación mediante biomarcadores clínicos y ultrasonográficos. Se integraron variables como factores de riesgo maternos, peso fetal estimado (PEE), presión arterial media (PAM) e índice de pulsatilidad de la arteria uterina (IP-UtA), evaluando su capacidad para predecir PE antes de las semanas 28, 32 y 36.⁽⁶⁾

Los modelos de cribado que incluyeron UtA-PI junto a PAM y factores maternos alcanzaron tasas de detección superiores con tasas de prueba positiva más bajas, especialmente para formas tempranas de PE. La calibración entre riesgo estimado y observado fue adecuada, reforzando la validez del modelo predictivo. Este

estudio evidencia el valor del cribado multimodal de mediana gestación y posiciona al Doppler uterino como un biomarcador imagenológico clave en la predicción anticipada y estratificación personalizada del riesgo de PE.⁽⁶⁾

Peng *et al.* (2025) exploraron, mediante un estudio prospectivo, la aplicación de la tecnología Fetal HQ para cuantificar de forma precisa la morfología y función cardíaca fetal en embarazos complicados por trastornos hipertensivos del embarazo (THE). Analizando 43 fetos de madres con THE y 50 controles normotensos, el estudio reveló alteraciones significativas en parámetros como el volumen ventricular, el índice de esfericidad y el acortamiento fraccional, particularmente en el ventrículo izquierdo.⁽⁷⁾

La deformación global ventricular se encontró exacerbada en el grupo THE, lo que indica un compromiso funcional precoz. Estas alteraciones estructurales y funcionales, detectadas antes del nacimiento mediante ecocardiografía avanzada con seguimiento de marcas (2D-STE), posicionan a la tecnología Fetal HQ como un biomarcador imagenológico altamente sensible y no invasivo. Su integración en el monitoreo prenatal podría mejorar sustancialmente la predicción de desenlaces cardiovasculares fetales adversos asociados a THE, y guiar decisiones clínicas más oportunas y personalizadas.⁽⁷⁾

Mesa *et al.* (2025) realizaron un estudio de cohorte prospectivo de cinco años que evidenció el rol independiente de la preeclampsia (PE) como predictor de progresión de aterosclerosis en mujeres con diabetes tipo 1 (DM1). En una muestra de 112 mujeres divididas por presencia o ausencia de PE y DM1, se observó que aquellas con ambos factores presentaban un riesgo notablemente mayor de desarrollar nuevas placas carotídeas o eventos cardiovasculares.⁽⁸⁾

En modelos multivariados ajustados, la PE se asoció con un riesgo casi cinco veces mayor (OR 4,97), y la combinación PE + DM1 incrementó el riesgo más de

siete veces (OR 7,69). Estos hallazgos amplían la comprensión de la PE más allá de su impacto obstétrico, posicionándola como un marcador clínico temprano de disfunción endotelial persistente y riesgo cardiovascular en mujeres jóvenes, reforzando su inclusión como variable clave en modelos predictivos para complicaciones hipertensivas del embarazo y sus secuelas crónicas.⁽⁸⁾

Biswas *et al.* (2024) evaluaron el valor predictivo de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como biomarcador para estimar la gravedad de la preeclampsia (PE) en un contexto de alta demanda poblacional y recursos limitados en la India. En un estudio prospectivo con 180 mujeres embarazadas, divididas en preeclampsia grave, no grave y controles sanos, los niveles de PCR-us fueron significativamente más altos en los casos de PE, especialmente en su forma grave. Un punto de corte de $\geq 8,75$ mg/L mostró una buena discriminación para PE severa (índice de Youden $> 0,6$), mientras que el ácido úrico careció de capacidad diferenciadora.⁽⁹⁾

Además, los niveles elevados de PCR-us se correlacionaron con bajo peso neonatal y mayor gravedad clínica ($p < 0,001$). Este estudio subraya la utilidad de la PCR-us como biomarcador inflamatorio sencillo, coste-efectivo y clínicamente aplicable para estratificar el riesgo y severidad de PE, especialmente en entornos donde el acceso a tecnología avanzada es limitado.⁽⁹⁾

Karabay *et al.* (2025) llevaron a cabo un estudio prospectivo de casos y controles con el objetivo de evaluar los niveles séricos de sortilina como posible biomarcador en mujeres con preeclampsia (PE). En una muestra emparejada de 88 embarazadas, 44 con PE y 44 controles sanos, se observó que los niveles maternos de sortilina fueron significativamente más elevados en el grupo con PE. Con un punto de corte $> 3,57$ ng/mL, la sortilina presentó una sensibilidad del 90,9 % y un

AUC de 0,679 ($p = 0,002$), lo que sugiere una capacidad diagnóstica relevante, aunque con especificidad limitada.⁽¹⁰⁾

Además, se encontró una correlación significativa entre los niveles de sortilina y marcadores clínicos como AST, ALT y proteinuria en orina de 24 h, así como con resultados neonatales adversos. Estos hallazgos respaldan el papel emergente de la sortilina como biomarcador bioquímico potencial en la predicción y seguimiento de la PE, tanto desde el punto de vista materno como perinatal.⁽¹⁰⁾

Nan *et al.* (2025), en el marco del grupo EuroPE, evaluaron en un estudio multicéntrico español el valor diagnóstico del péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) como biomarcador de preeclampsia (PE) y sus complicaciones placentarias. En 316 gestantes con sospecha de PE, el NT-proBNP mostró una capacidad predictiva comparable a la del cociente sFlt-1/PIGF para anticipar PE de inicio temprano dentro de la semana siguiente (AUC: 0,971 vs. 0,970). Con un valor de corte de 116 pg/mL, NT-proBNP alcanzó una sensibilidad del 90,9 % y una especificidad del 94,3 %, con un valor predictivo negativo de 99,9 %, lo que lo posiciona como una herramienta diagnóstica robusta.⁽¹¹⁾

Además, demostró capacidad similar al cociente angiogénico para predecir complicaciones graves como restricción del crecimiento fetal o muerte intrauterina. Estos resultados apoyan el uso clínico del NT-proBNP como alternativa viable y costo-efectiva, especialmente útil en contextos donde los marcadores angiogénicos no están disponibles rutinariamente.⁽¹¹⁾

Anwari (2025) exploró, mediante una revisión retrospectiva, la relación entre los biomarcadores Doppler de la arteria uterina (DAU) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) en gestantes con miomas uterinos, con énfasis en su utilidad para predecir complicaciones como preeclampsia (PE) o restricción del crecimiento fetal. Aunque en esta cohorte de 60 mujeres no se registraron casos

de PE ni complicaciones hipertensivas, se identificaron algunos casos de PEG y bajo peso neonatal.⁽¹²⁾

Sin embargo, los niveles de PAPP-A y los parámetros del DAU no se correlacionaron significativamente con el tamaño ni el número de miomas. Pese a sus limitaciones, este estudio sugiere un valor potencial de estos biomarcadores imagenológicos y bioquímicos en contextos clínicos complejos como los embarazos con miomas, subrayando la necesidad de investigaciones prospectivas que confirmen su utilidad en la predicción temprana de complicaciones hipertensivas y perinatales.⁽¹²⁾

Discusión

La predicción temprana de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), en particular la preeclampsia (PE), continúa siendo una prioridad en la medicina materno-fetal, dada su elevada carga de morbilidad materna y perinatal. Los hallazgos de esta revisión evidencian una evolución significativa en la investigación de biomarcadores predictivos, tanto moleculares como clínicos e imagenológicos, con niveles variables de aplicabilidad, sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Los biomarcadores bioquímicos emergen como herramientas de bajo costo y accesibles, particularmente útiles en contextos de recursos limitados. El índice triglicéridos-glucosa (TyG), evaluado en el primer trimestre, se ha posicionado como un marcador metabólico robusto con capacidad para anticipar PE y diabetes gestacional, destacando su valor en poblaciones con alto riesgo cardiometabólico basal.⁽³⁾ Complementariamente, la sortilina, cuya elevación se asocia a desenlaces neonatales adversos y alteración hepatorrenal materna, plantea nuevas vías fisiopatológicas en la génesis de la enfermedad hipertensiva gestacional.⁽¹⁰⁾

En el ámbito de los marcadores inflamatorios, los estudios incluidos refuerzan la hipótesis de que PE es una manifestación sistémica de inflamación persistente. La reducción significativa de neuroserpina en pacientes con PE sugiere un fallo en los mecanismos neuroprotectores maternos,⁽⁴⁾ mientras que los niveles elevados de PCR-us permiten una estratificación precisa de la gravedad de la enfermedad incluso en entornos clínicos con escasos recursos diagnósticos.⁽⁹⁾ Además, la correlación materno-neonatal entre PCR e IL-3 confirma que la inflamación prenatal sostenida influye en la vulnerabilidad neonatal, como lo demuestra su asociación con enterocolitis necrosante.⁽⁵⁾

Los biomarcadores angiogénicos, especialmente el cociente sFlt-1/PlGF, se consolidan como referentes en la predicción temprana de PE. No obstante, su uso se ve limitado por la disponibilidad tecnológica y el coste. En este contexto, el NT-proBNP emerge como alternativa diagnóstica con un rendimiento predictivo comparable al cociente angiogénico, incluso para PE complicada, lo que puede facilitar la implementación de cribado temprano en contextos clínicos diversos.⁽¹¹⁾

Los hallazgos imagenológicos ofrecen una visión complementaria crucial. El Doppler de la arteria uterina (UtA-PI), cuando se combina con factores clínicos y presión arterial media, optimiza la detección de PE antes de las 36 semanas, mejorando la estratificación del riesgo desde la segunda mitad del embarazo.⁽⁶⁾ Por su parte, la tecnología Fetal HQ demuestra alteraciones subclínicas en la función y morfología cardíaca fetal en gestantes con THE, sugiriendo un impacto cardiovascular precoz y subyacente en el feto.⁽⁷⁾

En el plano molecular, los avances en transcriptómica aplicada al ARNcf salival abren la posibilidad de cribados no invasivos, accesibles y de aplicación masiva. El cociente salival sFlt-1/PlGF, como parte de un panel de seis genes, mostró una

ventana de predicción superior a diez semanas, aportando un enfoque innovador y altamente sensible para la medicina preventiva perinatal.⁽¹⁾

Si bien se han logrado importantes avances, esta revisión identifica también limitaciones que deben guiar futuras investigaciones. En primer lugar, varios biomarcadores aún carecen de validación multicéntrica o estandarización en sus umbrales diagnósticos, como es el caso de la sortilina o la PCR-us. En segundo lugar, muchos estudios incluidos presentan tamaños muestrales modestos o poblaciones específicas, lo cual podría limitar la generalización de los hallazgos. Finalmente, el rol de biomarcadores integrados en modelos predictivos multivariantes —que incluyan variables clínicas, socioeconómicas y fisiopatológicas— aún está en desarrollo, pese a la evidencia de que factores como la edad materna, la etnicidad o el nivel socioeconómico influyen en la progresión de PE hacia formas graves como la eclampsia.^(2,8)

En conjunto, los estudios analizados reafirman que no existe un único biomarcador universalmente aplicable, sino que la integración de múltiples indicadores —bioquímicos, imagenológicos y sociales— permite una predicción más precisa y personalizada. Esto sustenta la necesidad de desarrollar algoritmos clínicos dinámicos, ajustados al perfil de riesgo de cada población y a los recursos disponibles.

A partir de los hallazgos de esta revisión sistemática, se propone como línea futura de investigación el desarrollo de modelos híbridos de predicción temprana de trastornos hipertensivos del embarazo que integren herramientas de lógica neutrosófica. Esta lógica permite manejar de forma más realista la incertidumbre, indeterminación y ambigüedad inherentes a los datos clínicos, especialmente en contextos de variabilidad biológica y limitaciones diagnósticas.

Existen antecedentes en los que la neutrosofía ha sido aplicada exitosamente en el análisis de fenómenos complejos en salud pública y en la evaluación de sistemas médicos, como se ha documentado en estudios sobre gestión sanitaria en emergencias y en revisiones narrativas en ciencias médicas.^(13,14) Incorporar este enfoque al análisis de biomarcadores podría contribuir al diseño de modelos predictivos más flexibles, adaptativos y contextualizados a los escenarios clínicos reales.

Conclusiones

Este estudio de revisión sistemática permitió identificar, analizar y sintetizar evidencia reciente sobre biomarcadores utilizados en estudios prospectivos para la predicción temprana de trastornos hipertensivos del embarazo (THE), cumpliendo con los criterios metodológicos establecidos en PRISMA 2020.

La diversidad de enfoques encontrados —desde marcadores bioquímicos y genéticos hasta herramientas imagenológicas y parámetros hemodinámicos— pone de manifiesto el avance sostenido en la búsqueda de estrategias más sensibles y accesibles para anticipar estas complicaciones obstétricas, particularmente la preeclampsia. La integración de biomarcadores como NT-proBNP, el índice TyG, la sortilina, la neuroserpina, el cociente sFlt-1/PlGF, entre otros, confirma que el abordaje multimodal ofrece un mayor poder predictivo frente a modelos unidimensionales.

Los hallazgos permiten afirmar que se ha respondido la pregunta de investigación formulada: diversos biomarcadores, con soporte en estudios prospectivos recientes, han demostrado capacidad predictiva temprana para THE, y su aplicabilidad varía según contexto clínico, disponibilidad tecnológica y características poblacionales. Asimismo, se cumplió el objetivo previsto de esta revisión al identificar con claridad los biomarcadores más relevantes evaluados

entre 2021 y 2025, así como su relación con el tipo de estudio, momento gestacional de aplicación y utilidad clínica.

A partir de los resultados, se propone la necesidad de promover el uso de modelos predictivos integrados que combinen biomarcadores moleculares, parámetros clínicos y factores sociales, adaptados a las realidades de cada sistema de salud. La implementación de herramientas como el NT-proBNP o el índice TyG puede ser particularmente útil en contextos de bajos recursos, donde el acceso a marcadores angiogénicos o tecnología Doppler es limitado. Futuras investigaciones deberán centrarse en validar estos biomarcadores en cohortes multicéntricas, estandarizar puntos de corte y evaluar su impacto en la toma de decisiones clínicas, incluyendo intervenciones tempranas como la profilaxis con aspirina o el seguimiento intensivo personalizado. Esta revisión contribuye a fundamentar científicamente el desarrollo de estrategias más eficaces para reducir la carga global de los trastornos hipertensivos del embarazo.

Referencias bibliográficas

1. Underhill LA, Schuster JS, Mikhaylichenko O, Maron JL. Assessment of a salivary cfRNA biomarker panel to predict preeclampsia. *Placenta*. 2025 May 14;167:161-165. <https://doi:10.1016/j.placenta.2025.05.014>.
2. Nakimuli A, Jasper BA, Nakubulwa S, Adroma M, Akello J, Namagembe I, Sekikubo M, Nakabembe E, Moffett A, Aiken CE. Risk factors associated with progression from pre-eclampsia to eclampsia: A prospective cohort study and population-wide data analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2025 May 14. <https://doi:10.1111/aogs.15154>.

3. Gurza G, Martínez-Cruz N, Lizano-Jubert I, Arce-Sánchez L, Suárez-Rico BV, Estrada-Gutierrez G, Montoya-Estrada A, Romo-Yañez J, Solis-Paredes JM, Torres-Torres J, González-Ludlow I, Rodríguez-Cano AM, Tolentino-Dolores M, Perichart-Perera O, Reyes-Muñoz E. Association of the Triglyceride-Glucose Index During the First Trimester of Pregnancy with Adverse Perinatal Outcomes. *Diagnostics* (Basel). 2025 Apr 29;15(9):1129. <https://doi:10.3390/diagnostics15091129>.
4. Uçok BS, Firatligil FB, Sucu S, Ozkan S, Kurt D, Yucel KY. Investigation of serum neuroserpin levels in pregnant women diagnosed with pre-eclampsia: a prospective case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025 May 10;25(1):559. <https://doi:10.1186/s12884-025-07673-2>.
5. Matyas M, Ilyés T, Valeanu M, Crăciun AM, Hășmășanu M, Grosu N, Zaharie G. The predictive value of maternal and neonatal inflammatory biomarkers for necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr*. 2025 Apr 28;184(5):316. <https://doi:10.1007/s00431-025-06146-0>.
6. Adjahou S, Logdanidis V, Wright A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Assessment of risk for pre-eclampsia at mid-gestation to define subsequent care. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025 Apr 18. <https://doi:10.1002/uog.29222>.
7. Peng Y, Feng W, Yu CX, Chang CH, Liao X, Gan L, Zhang JQ. Fetal heart quantification ultrasound technology for the quantitative analysis of fetal cardiac morphology and function in hypertensive disorders of pregnancy. *Quant Imaging Med Surg*. 2025 Apr 1;15(4):3517-3531. <https://doi:10.21037/qims-24-1553>.
8. Mesa A, Puig-Jové C, Pané A, Vinagre I, López-Quesada E, Meler E, Alonso-Carril N, Quirós C, Amor AJ, Perea V. Preeclampsia as an independent predictor of atherosclerosis progression in women with type 1 diabetes: a 5-year prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2025 Apr 9;24(1):160. <https://doi:10.1186/s12933-025-02719-3>.

9. Biswas J, Datta M, Kar K, Mitra D, Jyothi L, Maitra A. Role of serum high-sensitive C-reactive protein to predict severity of pre-eclampsia in a high-population resource-poor country: a prospective observational study. *J Rural Med.* 2025 Apr;20(2):71-77. <https://doi:10.2185/jrm.2024-031>.
10. Karabay G, Bayraktar B, Seyhanli Z, Cakir BT, Aktemur G, Sucu ST, Tonyali NV, Karabay U, Kurt D, Caglar AT. Evaluating maternal serum sortilin levels: a potential biomarker for predicting preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025 Mar 25;25(1):338. <https://doi:10.1186/s12884-025-07452-z>.
11. Nan MN, Garrido-Giménez C, Garcia-Osuna Á, Garcia Manau P, Ullmo J, Mora J, Sanchez-Garcia O, Platero J, Cruz-Lemini M, Llurba E; on behalf of the EuroPE working group. N-terminal pro B-type natriuretic peptide as biomarker to predict pre-eclampsia and maternal-fetal complications. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025 Apr;65(4):447-455. <https://doi:10.1002/uog.29202>.
12. Anwari L. Uterine artery doppler and pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies with fibroids. *Clinics (Sao Paulo).* 2025 Mar 13;80:100615. <https://doi:10.1016/j.clinsp.2025.100615>.
13. Álvarez Gómez ME, Méndez Cabrita M, Coka Flores DF, Rodríguez Reyes CG. Neutrosociology for Analyzing Public Procurement in Ecuador around the Health Emergency. *Neutrosophic Sets and Systems.* 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/37
14. Estupiñán-Ricardo J, Leyva-Vázquez M, Álvarez-Gómez S, Alfonso-Manzanet J, Velázquez-Soto O, Rodríguez--Guzmán A. La aplicación de la neutrosofía en las ciencias médicas: una revisión bibliográfica narrativa. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud* . 2023 [citado 14 Feb 2024]; 34 Disponible en: <https://acimed.sld.cu/index.php/acimed/article/view/2599>