



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

“INFLUENCIA DE LOS NIVELES ELEVADOS DE LEPTINA
SÉRICA EN EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA DURANTE
LA GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA”

Trabajo de investigación para optar el grado académico de:
Bachiller en Nutrición y Dietética

Presentado por:

Guido Omar Melgar Benavides
Karen Leila Tabarez Temoche
Susana Alexandra Campaña Torres

Asesor:

Mg. Lorena María Saavedra García

Lima – Perú

2020



ACTA DE EVALUACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN N° 002-DACND-DAFCS-U.CIENTÍFICA-2020 PARA OBTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA DE LA UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Lima, 06 de julio del 2020

El miembro revisor estuvo presente para la evaluación del trabajo de investigación titulado:

“Influencia de los niveles elevados de leptina sérica en el diagnóstico de preeclampsia durante la gestación: revisión sistemática”

Presentado por lo estudiantes:

- Susana Alexandra Campaña Torres
- Guido Omar Melgar Benavides
- Karen Leila Tabarez Temoche

Asesorado por:

- Mg. Saavedra García, Lorena María

Revisado por:

- M.Sc. Tume Farfán, Fernando

Luego de haber evaluado el trabajo de investigación y desempeño de los estudiantes en la sustentación, se da por:

- Aprobado (X)
- Desaprobado ()

Se firma la presente acta en señal de conformidad.

.....
Mg. Saavedra García, Lorena María
Asesora de trabajo de investigación

.....
M.Sc. Tume Farfán, Fernando
Miembro revisor

Resumen

Objetivo: Revisar la literatura científica existente sobre la influencia de los niveles elevados de leptina sérica en el diagnóstico de preeclampsia durante la gestación.

Materiales y métodos: Se consultaron tres bases de datos: Medline, ScienceDirect y Scopus para identificar estudios observacionales de tipo casos y controles, así como cohortes relacionados a la pregunta de investigación planteada. Asimismo, se evaluó la calidad de los estudios incluidos en la revisión que cumplieron los criterios de selección mediante la escala de New-Castle Ottawa, con el fin de determinar el riesgo de sesgo de los estudios.

Resultados: Se analizaron un total de 13 estudios observacionales en los cuales se pudo determinar que las mujeres diagnosticadas con preeclampsia presentaron niveles elevados de leptina, en diez de los artículos científicos analizados, lo que demuestra evidencia a favor de la influencia de los niveles de leptina sérica en el desarrollo de la preeclampsia en gestantes.

Conclusiones: Se concluyó que se ha encontrado evidencia a favor de la influencia entre los niveles de leptina sérica y el diagnóstico de la preeclampsia en gestantes.

Palabras claves: Preeclampsia; Leptina; Diagnóstico; Embarazo

Abstract

Objective: To review the existing scientific literature on the influence of serum leptin levels in the diagnosis of pre-eclampsia during pregnancy.

Materials and methods: Three databases were consulted: Medline, ScienceDirect and Scopus to identify observational case-control studies, as well as cohorts related to the research question asked. Moreover, the quality of the studies included in the review that met the selection criteria was evaluated using the New-Castle Ottawa scale, in order to determine the risk of bias of the studies.

Results: A total of 13 observational studies were analyzed in which it was possible to determine that women diagnosed with pre-eclampsia specified leptin levels in ten of the articles analyzed, which shows evidence in favor of the influence of serum leptin levels in the development of preeclampsia in pregnant women.

Conclusions: It was concluded that evidence has been found in favor of the influence between serum leptin levels and the diagnosis of preeclampsia in pregnant women.

Key words: Preeclampsia; Leptin; Diagnosis; Pregnancy

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es uno de los trastornos hipertensivos más frecuentes durante la gestación, que aqueja a alrededor del 10% de mujeres embarazadas a nivel mundial (1–3). Así pues, la preeclampsia se define como un síndrome multisistémico caracterizado por cuadros de hipertensión de aparición durante el embarazo, a partir de la semana número 20 de gestación hasta el nacimiento, en los cuales la presión arterial supera los niveles de 140/90 mmHg (1,3,4); no obstante, se han descrito casos de preeclampsia a partir de las dos hasta las seis primeras semanas post-parto (1,3). La preeclampsia no solamente se asocia a niveles elevados de presión arterial, sino que otro de los criterios diagnóstico para la misma, es la presencia de proteinuria mayor o igual a 300 mg/dL en un lapso de 24 horas, parámetros avalados por la Organización Mundial de la Salud (2–4). Sin embargo, en ausencia de la proteinuria, otros signos como alteraciones en las enzimas hepáticas y epigastralgia aunado a cuadros hipertensivos gestacionales, pueden ser suficientes para su diagnóstico (1–4).

En relación con la etiología de la preeclampsia, se ha identificado a los factores genéticos y la intolerancia inmunitaria entre los tejidos maternos y los fetoplacentarios como principales causas (3,5). Además, se han determinado factores de riesgo que predisponen a una mujer a desarrollar preeclampsia, entre ellos figuran el desarrollo de la misma en embarazos previos, historial familiar de preeclampsia, menor número de gestaciones o nuliparidad, intervalos intergenésicos prolongados mayores a 5 años, e IMC pre-gestacional mayor a 30 kg/m² (3–5). Asimismo, ciertas condiciones médicas preexistentes como la hipertensión y la diabetes también han sido descritas como posibles factores de riesgo (3,5), es así que las mujeres hipertensas y diabéticas en edad fértil presentan ocho veces más riesgo a padecer preeclampsia, a diferencia de las que no presentan dichos antecedentes (5).

Por otro lado, la leptina es una hormona sintetizada principalmente por las células adiposas blancas y en menor cantidad por la placenta (6,7), la cual posee diversas funciones en el organismo, destacando su rol anorexígeno (7–10). Cabe resaltar que la leptina se encuentra estrechamente vinculada al sistema reproductivo, especialmente con el desarrollo y el mantenimiento de la placenta (10). Asimismo, la leptina inhibe la apoptosis de las células placentarias, nutre e irriga a la placenta (10). Múltiples fuentes científicas señalan que la alteración de los niveles de leptina podría relacionarse con procesos patogénicos durante la gestación, tales como la preeclampsia y el crecimiento intrauterino restringido (10–12). Así pues, el aumento de la leptina en la preeclampsia podría deberse a un mecanismo compensatorio del cuerpo para aumentar la nutrición de este tejido (10).

Un estudio realizado por Beneventi y colaboradores en el año 2019 en Italia evidenció que las mujeres diagnosticadas con preeclampsia presentaron altos

niveles de leptina durante el primer trimestre de embarazo a diferencia de aquellas mujeres embarazadas con IMC pregestacional normal, tras un seguimiento durante el periodo gestacional (13). En otra investigación similar efectuada por Song y colaboradores en el año 2016 en China, se constató que la leptina tuvo una correlación positiva con el IMC en mujeres preeclámplicas que en gestantes sanas, demostrándose que los niveles de leptina fueron significativamente más altos en las gestantes con preeclampsia (14).

La preeclampsia constituye un trastorno hipertensivo grave durante el embarazo, representando una de las principales causas de morbi-mortalidad y discapacidad crónica que repercute en la madre, el feto y el recién nacido (2). A nivel mundial, la preeclampsia es la responsable de alrededor del 15% de muertes maternas, mientras que, en el Perú, dicho padecimiento constituye una de las primeras causas de esta (15,16). Es así que la relevancia de la presente investigación radica en identificar a la leptina como posible biomarcador vinculado al diagnóstico de preeclampsia. De esta manera, se aborda la problemática de muertes maternas ocasionadas por este padecimiento que constituye una de las principales complicaciones en la gestación. Así pues, esto conduce a formular la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe una influencia entre los niveles séricos de leptina elevados y el diagnóstico de preeclampsia durante la gestación?

2. Metodología

El presente trabajo se configura como una revisión sistemática, para lo cual se han seguido las recomendaciones de la declaración Prisma.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron estudios publicados en tres idiomas tanto en español, inglés como en portugués. Los criterios de inclusión establecidos para las poblaciones o muestras de los estudios revisados fueron mujeres gestantes entre las edades de 18 a 35 años. Por su parte, los artículos incluidos abarcan el análisis de los niveles de leptina sérica, así como otras adipocinas relacionadas, a las cuales se les vinculan con el diagnóstico de preeclampsia, así como para la prognosis de la misma. No obstante, los resultados reportados más adelante se centrarán en la variable de interés: valores de leptina sérica. Por otra parte, se definieron los criterios de inclusión a partir del diseño del estudio; de esta manera, se incluyeron estudios observacionales (cohortes, así como casos y controles). Se estableció incluir la literatura científica disponible publicada desde el 2001 hasta la fecha.

En cuanto a los criterios de exclusión, se consideró el descarte de aquellos estudios en los cuales se consideraban otras condiciones médicas preexistentes tales como diabetes gestacional, VIH, entre otras. Asimismo, se excluyeron aquellos estudios no relacionados con la búsqueda de interés. Similarmente, no se tomaron en cuenta las investigaciones que contemplaban y/o analizaban una

serie de biomarcadores, abordaban temas y causas genéticas relacionadas a la leptina, por no encontrarse directamente vinculados con la estrategia PICO trabajada para la presente revisión sistemática. De la misma manera, se procedió a excluir los artículos científicos que consideraban los niveles de leptina libre, ya que solo se tomaron en cuenta aquellos que analizaban la leptina sérica, lo cual se encuentra alineado con la pregunta de investigación y la estrategia PICO propuesta. Finalmente, se establecieron los criterios de exclusión en lo concerniente a los diseños de los estudios revisados, los cuales pertenecían al tipo de reporte de casos, revisiones narrativas, serie de casos y experimentales.

FUENTES DE INFORMACIÓN

La estrategia de búsqueda se efectuó mediante las bases de datos de Medline, ScienceDirect y Scopus. Se emplearon dichas bases de datos, puesto que se publican una gran cantidad de artículos en las mismas de índole internacional, científica y confiable.

BÚSQUEDA

Se elaboraron una serie de distintas estrategias de búsqueda utilizadas, dirigidas para cada uno de los motores de búsqueda, detallados a continuación (*Tabla 1*). Dicha estrategia contempló como fecha límite de publicación al año 2001 en adelante, sin haberse empleado otros filtros que delimiten resultados de posible importancia para un posterior análisis.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda diseñadas acorde a cada base de datos

Motores de búsqueda	Estrategias de búsqueda
PubMed	("Leptin"[Mesh] OR Leptin[tiab] OR "Obese Protein"[tiab] OR "Obese Gene Product"[tiab] OR "Ob Gene Product"[tiab] OR "Ob Protein"[tiab]) AND ("Pre-Eclampsia"[Mesh] OR Preeclampsia*[tiab] OR Pregnancy Toxemia*[tiab])
ScienceDirect	(Leptin OR Ob protein) AND (Pre-Eclampsia OR Preeclampsia) AND (Adult) NOT (Rats)
Scopus	TITLE-ABS-KEY ((leptin OR obese-protein) AND (preeclampsia OR pre-eclampsia) AND NOT (rats))

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para la realización de la estrategia de búsqueda, se empleó el motor de búsqueda de PubMed, la cual sirvió como referencia para la elaboración de otras similares acorde a las otras bases de datos seleccionadas, en este caso,

ScienceDirect y Scopus. Culminada esta etapa, se llevó a cabo la distribución de los resultados obtenidos en cada uno de los motores de búsqueda entre los tres miembros del grupo de investigación, para así iniciar con la selección individualizada de cada estudio, los cuales debían de presentar una mayor relación con la estrategia PICO planteada. Una vez culminada esta fase, se procedió a la toma de decisiones con relación a la selección de los artículos para la presente revisión sistemática, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente estipulados, analizando las fuentes encontradas entre los tres revisores con el debido cegamiento. Así pues, se analizaron en su totalidad 62 fuentes; de las cuales, se excluyeron 49 estudios, y se incluyeron 13 artículos científicos.

RIESGO DE SESGO POR ESTUDIO

Para ello, se empleó la herramienta de New-Castle Ottawa, la cual permite evaluar posibles sesgos en las investigaciones de tipo casos y controles, así como de cohortes. Dicha herramienta contempla la evaluación de acuerdo a una lista de criterios y preguntas segmentadas en tres secciones definidas: selección, comparabilidad, así como exposición (en casos y controles) o resultado (en cohortes).

3. RESULTADOS

SELECCIÓN DE RESULTADOS

Al llevar a cabo la búsqueda inicial de resultados en los tres motores de búsqueda mencionados anteriormente, se lograron identificar 1125 investigaciones. Luego de realizar un análisis de títulos y resúmenes de cada uno de los resultados mostrados en las bases de datos mencionadas, el número de estudios logró reducirse a 71. Posteriormente, se efectuó una remoción de los estudios por duplicidad, obteniéndose 62 estudios, los cuales fueron evaluados para elegibilidad de acuerdo a ciertos criterios, constatándose los criterios de inclusión y exclusión planteados anteriormente en la sección de metodología. De esta manera, se lograron encontrar un total de 13 estudios que se ceñían a los criterios de inclusión descritos líneas arriba.

La figura 1 detalla los pormenores del proceso realizado.

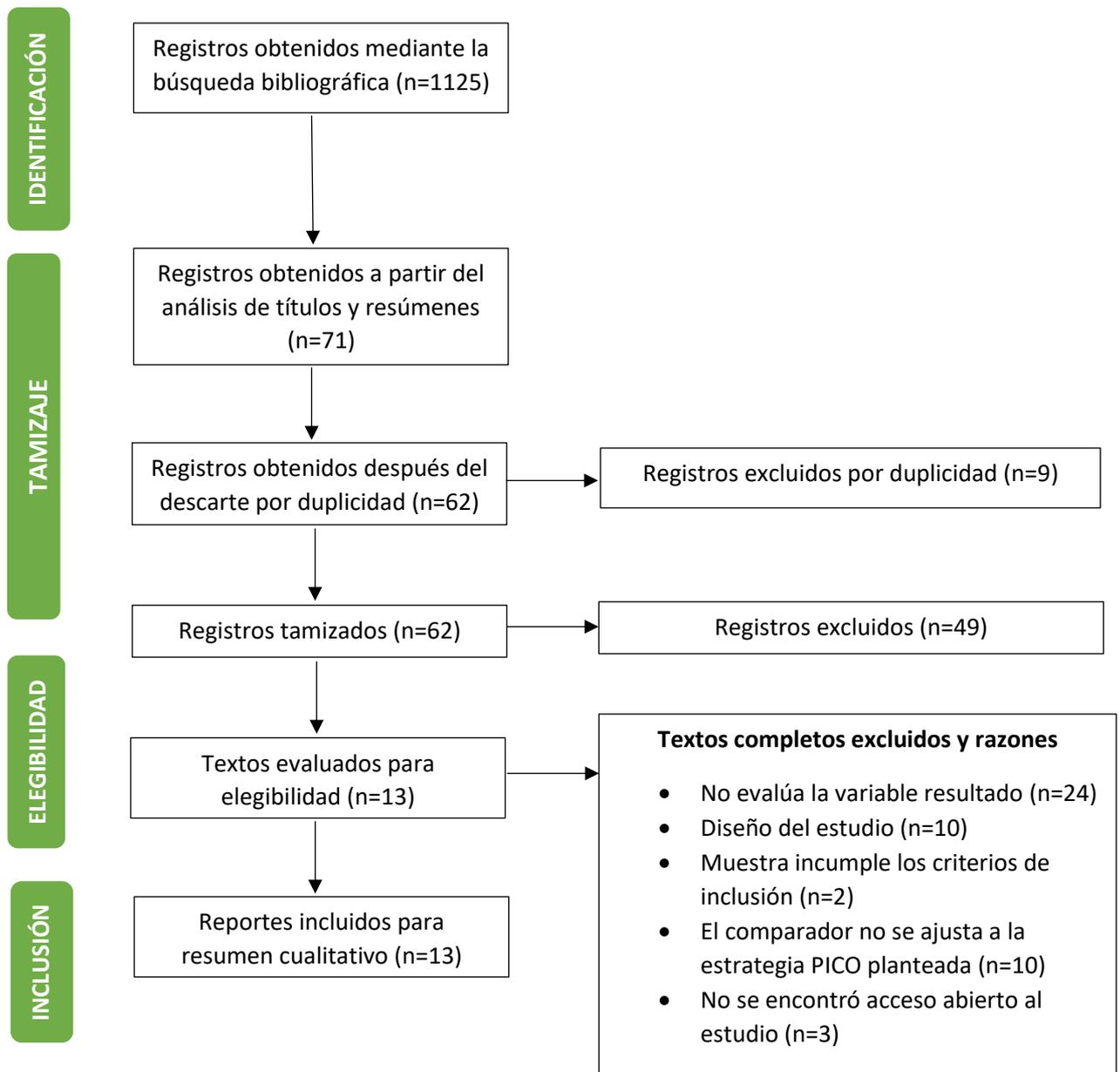


Figura 1. Flujograma de selección de estudios incluidos en la revisión sistemática

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los trece estudios seleccionados para la presente revisión sistemática han sido publicados desde el 2001 hasta la actualidad. Todos los estudios eran de tipo observacional, principalmente, de casos y controles, mientras que solo uno era una investigación de cohortes. Algunos estudios de casos y controles tomaron sus muestras de cohortes ya existentes en curso al momento de que se efectuaron los mismos. Concerniente a los países de origen de los estudios, una gran parte de ellos fueron publicados por naciones asiáticas tales como China, Pakistán, Turquía. Por su parte, otros países destacados ubicados en América

fueron Brasil, Estados Unidos, México, mientras que otros eran de origen europeo, en los casos de Grecia y Alemania. La tabla número 2 recopila la información más relevante de cada uno de los estudios contemplados de manera sintetizada y organizada.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudios revisados (referencia)	Año de publicación	País	Diseño	Fecha de ejecución	Tamaño muestral	Fuente de financiamiento
Chrelías et al. (17)	2016	Grecia	Casos y controles	Abril 2009 - abril 2014	196 participantes: 98 casos y 98 controles	No refiere
Song et al. (14)	2016	China	Casos y controles	Enero 2014 - junio 2015	153 participantes: 74 casos y 79 controles	No refiere
Yeboah et al. (18)	2017	Ghana	Cohorte	No refiere	314 participantes	No refiere
Eleuterio et al. (19)	2014	Brasil	Casos y controles	No refiere	63 participantes: 27 casos y 36 controles	Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico
Iftikhar et al. (20)	2008	Pakistán	Casos y controles	No refiere	90 participantes: 45 casos y 45 controles	No refiere
Dalamaga et al. (21)	2011	EE.UU.	Casos y controles	Marzo 2005 - agosto 2007	368 participantes: 106 casos y 262 controles	Beca del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver
Lu et al. (22)	2006	China	Casos y controles	No refiere	80 participantes: 38 casos y 42 controles	No refiere
Kocyigit et al. (23)	2004	Turquía	Casos y controles	No refiere	75 participantes: 45 casos y 30 controles	No refiere
Martínez et al. (24)	2001	México	Casos y controles	No refiere	32 participantes: 16 casos y 16 controles	No refiere
Wang et al. (25)	2013	China	Casos y Controles	Abril 2012 - agosto 2012	207 participantes: 97 casos y 110 controles	No refiere

Kalinderis et al. (26)	2015	Alemania	Casos y Controles	Noviembre 2014 - febrero 2015	58 participantes: 29 casos y 29 controles	No refiere
Asnafi et al. (27)	2011	Irán	Casos y Controles	Noviembre 2009 - setiembre 2010	77 participantes:37 casos y 40 controles	No refiere
Adali et al. (28)	2009	Turquía	Casos y Controles	Noviembre 2008 - abril 2009	72 participantes: 50 casos y 22 controles	No refiere

EVALUACIÓN DE CALIDAD: RIESGO DE SESGO

Una vez efectuada la selección de los estudios, 13 de ellos continuaron con la evaluación de calidad, para así establecer posibles sesgos en cada uno. El reporte de la evaluación de riesgo de sesgo para New-Castle Ottawa se describe a continuación, en la tabla número 3, la cual detalla a través de estrellas el puntaje obtenido por cada una de las secciones evaluadas.

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios según la escala de New-Castle Ottawa

Estudios revisados (referencia)	Año	Selección (máximo 4)	Comparabilidad (máximo 2)	Exposición/ Resultado (máximo 3)	Conclusión
Chrelías et al. (17)	2016	★★★★	★	★★★★	Bajo riesgo de sesgo
Song et al. (14)	2016	★★★★	★	★★★★	Bajo riesgo de sesgo
Yeboah et al. (18)	2017	★★★★	★	★	Alto riesgo de sesgo
Eleuterio et al. (19)	2014	★★★★	★	★★★★	Bajo riesgo de sesgo
Iftikhar et al. (20)	2008	★	★	★★★★	Alto riesgo de sesgo
Dalamaga et al. (21)	2011	★★★★	★	★★★★	Bajo riesgo de sesgo
Lu et al. (22)	2006	★★★★	★	★	Alto riesgo de sesgo
Kocyigit et al. (23)	2004	★★★★★	★	★★★★	Bajo riesgo de sesgo
Martínez et al. (24)	2001	★★★★	★★	★★	Bajo riesgo de sesgo
Wang et al. (25)	2013	★★★★★	★	★★	Bajo riesgo de sesgo

Kalinderis et al. (26)	2015	★★	★	★	Alto riesgo de sesgo
Asnafi et al. (27)	2011	★★★★	★★	★★	Bajo riesgo de sesgo
Adali et al. (28)	2009	★★★★★	★★	-----	Alto riesgo de sesgo

RESUMEN RESULTADO DE LOS ESTUDIOS RECOPIRADOS

Se procedió a analizar cada uno de los artículos científicos encontrados a profundidad. Se encontraron algunas similitudes entre ellos, especialmente en los criterios diagnóstico de la preeclampsia, puesto que la gran mayoría tomaban los mismos intervalos de presión arterial (mayores o iguales a 140/90 mmHg) así como la presencia de proteinuria por encima de 0.3 g. Por otro lado, en cuanto a los criterios de exclusión de los estudios revisados, tenían como común denominador el no incluir gestantes con enfermedades preexistentes o propias de esta etapa de vida como diabetes gestacional, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus. Asimismo, se excluían a las gestantes con embarazo múltiple, obesas y con historial de complicaciones en embarazos previos. Con relación a la evaluación de la leptina, la gran parte de los estudios utilizó ensayos inmunosorbentes ligado a enzimas o la prueba de ELISA.

Concerniente a los resultados de interés más relevantes, se encontraron los siguientes hallazgos: las mujeres diagnosticadas con preeclampsia presentaron niveles elevados de leptina, en diez de los artículos científicos analizados, lo que demuestra evidencia a favor de la influencia de las concentraciones de leptina sérica en el desarrollo de la preeclampsia en gestantes. No obstante, tres de ellos no observaron diferencias significativas entre las variables de interés. Por otra parte, un estudio concluyó una correlación entre el IMC pregestacional y la leptina sérica. Asimismo, dos de ellos reportaron que las mujeres con preeclampsia tuvieron un parto pretérmino y los recién nacidos registraron bajo peso al nacer, en comparación con los grupos controles. Finalmente, uno de los estudios determinó que las concentraciones séricas de leptina fueron notablemente más altas incluso antes de que la preeclampsia fuera diagnosticada.

La tabla número 4 muestra los pormenores de los hallazgos más relevantes de los artículos incluidos.

Tabla 4. Resumen de los artículos revisado e incluidos en la revisión sistemática

Estudios (referencia)	Objetivos	Características de la muestra	Trimestre de embarazo	Criterios diagnósticos de preeclampsia	Método de evaluación (leptina)	Resultados de interés
Chrelias et al. (17)	Evaluar la asociación entre la inhibina sérica y los niveles de leptina y PE	Grupo control: Gestantes saludables sin PE actual, HTA crónica o gestacional, sin complicaciones obstétricas, y otras comorbilidades (diabetes gestacional o diabetes mellitus). Antecedentes de PE en embarazos anteriores.	No refiere	Criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos: PA \geq 140/90 mmHg en dos ocasiones distintas a partir de la semana 20 de gestación y proteinuria \geq 300mg/24h en análisis de orina.	Muestras sanguíneas 24 hrs antes del parto, centrifugado de muestras y análisis del plasma. Leptina: Ensayo de angiogénesis humana y factor de crecimiento.	- Los niveles de leptina se encontraron significativamente elevados en los casos de PE ($p=0.028$). - Casos de PE: presentados mayormente en mujeres primíparas ($p=0.013$) y la gran parte dio a luz por cesárea ($p < 0.001$).
Song et al. (14)	Determinar los roles de la leptina, la adiponectina y la resistina y sus relaciones con las características clínicas en pacientes normotensas y con PE	- Criterios de exclusión (casos): Embarazos múltiples, diabetes gestacional y corioamnionitis. - Criterios de exclusión (controles): embarazadas sin complicaciones previas, parto a término en gestaciones previas.	No refiere	- PA \geq 140/90 mmHg y examen de proteinuria mayor a 0,3 g/l, después de la semana 20 de embarazo.	Leptina sérica: Ensayo inmunosorbente ligado a enzimas. El límite de detección para el ensayo de leptina fue de 0,5 ng/ml.	- Los niveles de leptina fueron significativamente superiores en los casos con PE que en el grupo control ($p < 0.001$). - Los niveles de leptina se correlacionaron con el IMC ($p < 0.001$)
Yeboah et al.	Determinar si la concentración	No refiere	Primer trimestre	Dos criterios: PA \geq 140/90 mmHg (\geq semana 20 de	Muestras de sangre en ayunas. Ensayo	- De los 314 participantes, 26

(18)	sérica de leptina y el porcentaje de grasa corporal se alteran significativamente durante el primer trimestre en embarazos con PE			gestación y por triplicado) y proteinuria positiva de +2 o +3 en análisis de orina semi-cuantitativo. Proteinuria: Método cualitativo/semicuantitativo	inmunosorbente ligado a enzimas, con sensibilidad de hasta 0.094 ng/mL.	gestantes desarrollaron PE. - Los niveles de leptina sérica fueron significativamente más altos en casos de PE que en sujetos control ($p < 0.001$).
Eleuterio et al. (19)	Comparar las concentraciones plasmáticas de adiponectina, leptina, sENG y sFLT-1 en mujeres preeclámpticas y gestantes saludables y evaluar una posible correlación entre estas adipocinas y factores anti-angiogénicos	Mujeres embarazadas a partir de la semana 20 de gestación. Exclusión: Condiciones médicas preexistentes, HTA, DG, embarazos múltiples, IMC pre-gestacional mayor a 30 kg/m ² .	No refiere	Dos criterios: PA $\geq 140/90$ mmHg en dos o más tomas (6hrs entre tomas). Proteinuria ≥ 0.3 g/24h	Niveles de leptina: Ensayo inmunosorbente ligado a enzimas	- Correlación significativa positiva entre los niveles de leptina y PE ($p < 0.028$). - Los niveles de leptina sérica se encontraban más elevados en mujeres gestantes con PE que en grupo control ($p < 0.05$).
Iftikhar et al. (20)	Comparar los niveles séricos de leptina en embarazadas sanas con aquellos embarazos complicados por la preeclampsia e	- Gestantes primíparas con embarazo único tenían edades comprendidas entre 26 y 32 años - La edad gestacional de las mismas	Tercer trimestre	- PA $\geq 140/90$ mmHg en dos tomas con diferencia de 4hrs o un solo registro de la PAD de 110 mmHg, en asociación con proteinuria de $\geq 2+$ en la prueba con tira reactiva URS-10 multistix	Ensayo inmunoenzimométrico	- Los niveles de leptina sérica durante el tercer trimestre fueron significativamente elevados en PE que en normotensas ($p < 0.001$).

	investigar la posibilidad de que la leptina sea un marcador de la gravedad de la preeclampsia	correspondían entre 28 y 38 semanas.				- Se observó concentraciones elevadas de leptina incluso antes de que la PE sea clínicamente evidente.
Dalamaga et al. (21)	Evaluar la concentración de adiponectina y leptina secretada por el tejido adiposo se encuentran asociadas al riesgo de preeclampsia	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo casos: Embarazadas con PE - Grupo control: embarazadas sin PE, parto a término >37 semanas. - Las edades de ambos grupos oscilaban entre los 20 y 33 años y sin antecedentes de embarazos múltiples. 	No refiere	<ul style="list-style-type: none"> - PA \geq160/105 mmHg al ingreso - 140/90 mmHg pasadas las 6h en dos ocasiones con proteinuria igual a +2 	Muestras de sangre 24h después de la inscripción al estudio. Radioinmunoensayo con una sensibilidad de 0,5 ng/ml.	<ul style="list-style-type: none"> - No se observaron diferencias significativas de leptina entre gestantes con PE y normotensas ($p=0.15$) - El grupo de casos dio a luz a niños con bajo peso versus grupo control ($p < 0.001$).
Lu et al. (22)	Dilucidar los cambios en los niveles séricos de adiponectina, leptina y sRL que ocurren en la preeclampsia	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios de exclusión: embarazos múltiples, DM, HTA, o enfermedades infecciosas durante el embarazo. - Participantes: nulíparas. Casos mujeres con PE y controles gestantes sanas. 	Tercer trimestre	<ul style="list-style-type: none"> - PA \geq140/90 mmHg en dos tomas diferentes, con un intervalo de 6 hrs entre toma. - Proteinuria >0.3 g en 24hrs 	Ensayo inmunosorbente de enlace enzimático	<ul style="list-style-type: none"> - En los casos de PE se encontraron niveles de leptina significativamente elevados versus grupo control ($p < 0.001$). - En los casos se tuvo una menor duración de gestación ($p < 0.001$) y los pesos al nacer fueron significativamente menores ($p < 0.001$).

Kocyigit et al. (23)	Investigar los cambios en los niveles séricos de leptina, citocinas y lipoproteínas en mujeres con preeclampsia y evaluar su importancia clínica en la patogénesis de la preeclampsia	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo casos: Gestantes con PE - Grupo control: Gestantes normotensas - Rango de edades: 22 y 31 años - Las participantes no eran personas sedentarias y no sufrían de HTA y DM. 	Tercer trimestre	PA elevada y resistente, de $\geq 140/90$ mmHg, con proteinuria ≥ 300 mg prot/24h en una tira reactiva de orina con 2+	Inmunoensayo enzimático, con Kit químico de Kayman	- Los niveles séricos de leptina fueron significativamente mayores en la PE, a diferencia del embarazo normal ($p < 0.001$).
Martínez et al. (24)	Determinar si existe una correlación significativa entre la leptina sérica con los niveles de insulina y glucosa en mujeres embarazadas normotensas y en pacientes con preeclampsia	<ul style="list-style-type: none"> - Grupos casos: gestantes con PE diagnosticada - Grupo control: gestantes normotensas referidas por parto pretérmino. - Ambos grupos poseen raíces mestizas mexicanas, con IMC > 26 kg/m² antes del embarazo 	Tercer trimestre	<ul style="list-style-type: none"> - PA $\geq 140/90$ mmHg También se consideró el aumento de 30 mmHg en la PAS o 15 mmHg en PAD tras semana 20 de embarazo, respecto al inicio de gestación; a esto sumado: +1 en tira reactiva en orina como proteinuria elevada sin presencia de infección. 	Inmunoensayo enzimático ELISA, con un coeficiente de variación $< 5\%$.	<ul style="list-style-type: none"> - No hubo correlación significativa entre los niveles de leptina y la PA sistólica y diastólica, tanto en las gestantes con PE ($p=0,67$) como en aquellas normotensas ($p=0,26$) - No existió correlación entre el IMC pregestacional y la leptina.
Wang et al. (25)	Investigar la relación entre el polimorfismo del	- Todos los participantes tenían el mismo origen étnico	Tercer trimestre	PA $\geq 140 / 90$ mmHg en al menos 2 ocasiones separadas, con	Prueba de ELISA, con una sensibilidad de 0.05 ng/ml y un rango	Los niveles de leptina sérica, se consideran un factor que influencia

	receptor de leptina (LEPR) / nivel de leptina sérica, y la preeclampsia	- Ambos grupos de edades presentan un IMC normal - Edades de participantes: 29-30 años - Los grupos dieron a luz a las 36-38 semanas		proteinuria: ≥ 300 mg / 24 h después la vigésima semana de gestación, en ausencia de infección del tracto urinario.	normal de 10-100 ng/mL	sobre la predisposición para el desarrollo de preeclampsia ($p < 0.05$)
Kalinderis et al. (26)	Investigar, comparar y evaluar las concentraciones de leptina sérica e interferón gamma inducible (proteína-10), y sus interacciones en mujeres embarazadas normotensas y con preeclampsia	- Promedio de edad de las participantes: 24-39 años - Edades gestacionales: 27 a 37 semanas de gestación	Casos PE: tercer trimestre Controles: segundo trimestre	PA $\geq 140/90$ mmHg en al menos 2 ocasiones después de la semana 20 de gestación con PA normal previa y proteinuria: $\geq 1+$ con tira reactiva de 24h	Inmunoensayos cuantitativos	La leptina presenta un rol significativo en el desarrollo de preeclampsia ($p < 0.001$)
Asnafi et al. (27)	Determinar los niveles de leptina sérica materna y neonatal, en embarazos preeclámpicos y normales a término	Las edades de las gestantes oscilaban entre los 24 y 32 años.	No refiere	PA $\geq 140/90$ mmHg, con proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24h o de proteína A2+ en muestra de orina con tira reactiva.	Prueba ELISA, empleando como estándar un nivel mínimo de concentración de 0.19 mg/mL.	No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones séricas de leptina en el grupo de gestantes con preeclampsia y en el grupo de embarazadas normotensas ($p=0.15$)

Adali et al. (28)	Evaluar el rol de las adipocinas, visfatina y leptina, en la fisiopatología de la preeclampsia	<ul style="list-style-type: none">- Edad promedio: 26 años- Ambos grupos de estudio se encontraban cerca de finalizar el embarazo (entre la semana 35 y 36).	Tercer trimestre	PA \geq 140/90 mmHg en al menos 2 ocasiones después de la semana 20 de gestación, con proteinuria de 300 mg en orina de 24h o 1p con tira reactiva.	Prueba ELISA, con kit Assaymax	La leptina se encuentra significativamente elevada en el estado de preeclampsia ($p < 0.001$)
----------------------	--	---	------------------	---	--------------------------------	---

4. DISCUSIONES

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se debe destacar en la presente revisión sistemática, la importancia de los resultados encontrados y la utilidad de los mismos, al encontrarse una influencia entre los niveles de leptina y la aparición de la preeclampsia en 10 artículos; en dicha medida, se busca valorar a esta hormona como un posible biomarcador de diagnóstico para evitar las muertes maternas ocasionadas por la preeclampsia. Es así que, de los 10 artículos revisados en los que se hallaron niveles elevados de leptina en aquellas mujeres diagnosticadas con preeclampsia, fueron en ocho de ellos en los que se destacó una correlación entre ambas variables. No obstante, en dos estudios se hace referencia a la incidencia de mujeres con preeclampsia que tienen partos prematuros y recién nacidos con bajo peso al nacer. De esta manera, se logra responder a la pregunta de investigación planteada, determinando que sí existe evidencia que sustente la relación entre los niveles séricos de leptina y el diagnóstico de la preeclampsia, tal es así que uno de los estudios recopilados ha concluido que se puede utilizar como un pronóstico de severidad para la misma.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

Una vez efectuada la evaluación de calidad mediante el riesgo de sesgo de los artículos y dados los criterios de selección estipulados, la gran parte de los artículos, 8 de estos, incluidos en la presente revisión presentan bajo riesgo de sesgo, lo cual garantiza la fiabilidad de los resultados provistos en los mismos; sin embargo, cinco de ellos clasificaron en la categoría de alto riesgo de sesgo. Es importante mencionar que, durante la evaluación de calidad, se pudo observar que varios estudios realizados en ámbitos hospitalarios no referían la determinación de la exposición, restándole posible puntaje de haber referido la obtención de datos a través de las historias médicas, que constituyen registros seguros según la escala empleada.

Cabe resaltar que, algunos estudios revisados no indican el trimestre en el cual las mujeres embarazadas fueron evaluadas, siendo importante determinar dicha información ya que se conoce que la preeclampsia se manifiesta a partir de la semana 20 de gestación. Por otro lado, una de las limitaciones encontradas en uno de los estudios revisados, es referente a la característica del trimestre de las participantes, pertenecientes tanto a los controles como a los casos, en los que se evidencia la valoración de leptina en el segundo y tercer trimestre, respectivamente.

LIMITACIONES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

La presente revisión sistemática ha contemplado el uso de tres motores de búsqueda de renombre y muy reconocidos, en los cuales se publican una serie de estudios científicos internacionales. Por ende, se ha logrado cubrir gran parte de la literatura científica existente en diversos idiomas. A pesar de ello, no se lograron encontrar artículos muy recientes, lo cual denota una reducción en las líneas de investigación con respecto a la preeclampsia y los niveles de leptina

como posible biomarcador de la enfermedad o del pronóstico de la misma. No obstante, durante la búsqueda de estudios existió cierta restricción sobre los artículos completos, siendo estos excluidos de la muestra ya que se carecía de la posibilidad de evaluarlos. Adicionalmente, se utilizó un número limitado de motores de búsqueda, pudiendo incluirse mayor cantidad de estudios relevantes para una revisión mucho más amplia, de haberse utilizado una estrategia de búsqueda en los motores de búsqueda o base de datos tales como Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), UpToDate, Hinari o Scielo.

LITERATURA ADICIONAL Y COMPLEMENTARIA

Los hallazgos encontrados en la presente revisión son consistentes con aquellos reportados en el 2020 por Daskalakis y colaboradores. Dicha revisión sistemática congrega una amplia cantidad de literatura con relación al rol de las adipocinas en la preeclampsia, en donde se evidenció que las concentraciones de leptina se encontraban elevadas significativamente en los casos de preeclampsia a lo largo del embarazo, lo cual podría señalar a la leptina como posible marcador en el diagnóstico de la preeclampsia (29). Asimismo, se identificó que la leptina se elevaba desde el primer trimestre de embarazo, cuya elevación puede predecir el pronóstico de la misma (29). Cabe resaltar que la metodología de la revisión sistemática de Daskalakis incluyó no solamente estudios de casos y controles, así como cohortes, sino que además contempló otros estudios observacionales (serie de casos, casos-cohortes, casos controles anidados).

Los resultados obtenidos en el estudio efectuado por Beneventi guardan relación con lo encontrado en la presente revisión. De esta forma, se pudo constatar que las mujeres embarazadas diagnosticadas con preeclampsia registraron altos niveles de leptina en el primer trimestre de embarazo (13). En uno de los estudios incluidos en esta revisión, publicado por Song, se correlaciona las altas concentraciones de leptina con el IMC pregestacional de las gestantes, lo que se asemeja a lo reportado por Beneventi, en donde las mujeres embarazadas con elevado IMC pregestacional incrementaron sus niveles de leptina conforme progresaba la gestación (14).

5. CONCLUSIONES

Se puede concluir que se encontró evidencia a favor de la influencia entre los niveles de leptina sérica y el diagnóstico de la preeclampsia en gestantes. De esta manera, las concentraciones séricas de leptina pueden ser útiles como un valor predictor del diagnóstico de la preeclampsia para así realizar un control acertado con el médico tratante, con el fin de reducir las complicaciones durante el embarazo y el parto.

Por otro lado, se recomienda el fomentar esta línea de investigación con estudios longitudinales para constatar la evolución de dicha patología, así como de la leptina y, con ello, obtener valores de corte estandarizados como referencia en el diagnóstico y pronosis de la preeclampsia.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Jesús-García A, Valeria Jimenez-Baez M, Guadalupe González-Ortiz D, De La Cruz-Toledo P, Sandoval-Jurado L, Kuc-Peña LM. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc.* 2018;26(4):256–62.
2. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. 2014. 1–48 p.
3. Herrera K. Preeclampsia. *Rev del Lab Clin.* 2016;3(3):8–12.
4. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(76):168–86.
5. Chimbo Oyaque C, Mariño Tapia M, Chimbo Oyaque T, Caicedo Torres C. Factores de riesgo y predictores de preeclampsia: una mirada al futuro. *Latinoam Hipertens.* 2018;13(1):6–12.
6. Gómez Á, Palacio J, Jaramillo A, Rosero R. Leptina: más que una adipocina, una herramienta para la comprensión de la obesidad y el riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Endocrinol* [Internet]. 2018;5(3):28–32. Available from: <http://revistaendocrino.org/>
7. Ortega Ibarra E. Leptina, cortisol e insulina: ¿influencia en el desarrollo de la obesidad? *Rev Divulg Cient Nutr Ambient Y Segur Aliment.* 2018;7(January):1–68.
8. Bohórquez- JDJ, Manuel M, Lavallo- CM. Leptina y su Participación en la Enfermedad Arterial Coronaria. 2020;16(1):1–3.
9. Quiroga-De Michelena MI. Obesidad y genética. *An Fac Med* [Internet]. 2017;78(2):192–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13216>
10. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):716–27.
11. Weiss G, Sundl M, Glasner A, Huppertz B, Moser G. The trophoblast plug during early pregnancy: a deeper insight. *Histochem Cell Biol.* 2016;146(6):749–56.
12. Sheikh AM, Small HY, Currie G, Delles C. Systematic review of micro-RNA expression in pre-eclampsia identifies a number of common pathways associated with the disease. *PLoS One.* 2016;11(8):1–36.
13. Beneventi F, Locatelli E, De Amici M, Cavagnoli C, Bellingeri C, De Maggio I, et al. Maternal and fetal Leptin and interleukin 33 concentrations in pregnancy complicated by obesity and preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2019;7058.
14. Song Y, Gao J, Qu Y, Wang S, Wang X, Liu J. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal

- pregnancy and preeclampsia. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016;458(January 2014):133–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.036>
15. De M, Rosa M La, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: nuevos conceptos. *Rev Peru Ginecol y Obstet.* 2014;60(4):373–8.
 16. Salud M de. *Boletín Epidemiológico del Perú.* 2018;2.
 17. Chrelias G, Makris GM, Papanota AM, Spathis A, Salamalekis G, Sergeantanis TN, et al. Serum inhibin and leptin: Risk factors for pre-eclampsia? *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016;463:84–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.10.013>
 18. Yeboah FA, Ngala RA, Bawah AT, Asare-Anane H, Alidu H, Hamid AWM, et al. Adiposity and hyperleptinemia during the first trimester among pregnant women with preeclampsia. *Int J Womens Health.* 2017;9:449–54.
 19. Eleuterio NM, Palei ACT, Rangel Machado JS, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC. Correlations between circulating levels of adipokines and anti-angiogenic factors in women with BMI <30 and a late-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(1):72–80.
 20. Iftikhar U, Khoja A, Iqbal A, Karira KA. EVALUATION OF SERUM LEPTIN LEVELS DURING NORMAL PREGNANCY AND IN PRE-ECLAMPSIA under strict aseptic measures . Each sample analyzed in one run at the end of the study . Serum leptin was determined. 2008;20(4):137–40.
 21. Dalamaga M, Srinivas SK, Elovitz MA, Chamberland J, Mantzoros CS. Serum adiponectin and leptin in relation to risk for preeclampsia: Results from a large case-control study. *Metabolism* [Internet]. 2011;60(11):1539–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.03.021>
 22. Lu D, Yang X, Wu Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum adiponectin, leptin and soluble leptin receptor in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;95(2):121–6.
 23. Koçyigit Y, Atamer Y, Atamer A, Tuzcu A, Akkus Z. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(5):267–73.
 24. Martínez E, González M. Correlation between leptin and insulin levels in mestizo-Mexican patients with preeclampsia. *Rev Med Chil.* 2001;129(2):149–54.
 25. Wang S, Qiao FY, Feng L. High leptin level and leptin receptor Lys656Asn variant are risk factors for preeclampsia. *Genet Mol Res.* 2013;12(3):2416–22.
 26. Kalinderis M, Papanikolaou A, Kalinderi K, Vyzantiadis TA, Ioakimidou A, Tarlatzis BC. Serum levels of leptin and IP-10 in preeclampsia compared to controls. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(2):343–7.
 27. Asnafi N, Sharbatdaran M, Hajian K. Comparison of maternal and neonatal serum leptin levels in preeclampsia and normal pregnancy. *Int J Reprod Biomed.* 2011;9(2):131–4.

28. Adali E, Yildizhan R, Kulusari A, Kurdoglu M, Bugdayci G, Sahin HG, et al. Increased visfatin and leptin in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(10):873–9.
29. Daskalakis G, Bellos I, Nikolakea M, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D. The role of serum adipokine levels in preeclampsia: A systematic review. *Metabolism [Internet].* 2020;106:154172. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154172>