

Uso de biomarcadores e introducción a la genómica y proteómica clínica para predecir parto pretérmino y rotura prematura de membranas

(Use of biomarkers and introduction to clinical genomics and proteomics to predict preterm birth and premature rupture of membranes)

Iván Enrique Naranjo Logroño^{*(1, 2)}, Anthony Alfonso Naranjo Coronel⁽²⁾,
Jessica Magali Herrera Abarca⁽¹⁾, Ashley Carolina Cuzco Macías⁽¹⁾, Nashaly Ángela Pérez Jarrín⁽¹⁾

(1)Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2)COLPOMED Centro - Hospital del día, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia. Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 ½ ECU60155, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: naranjometropolitana@hotmail.com

Artículo recibido el 20.03.2019. Artículo aceptado el 31.07.2019

RESUMEN

Introducción: la rotura prematura de membranas fetales ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto, de igual manera, el parto pretérmino es el nacimiento que sobreviene antes de las 37 semanas de gestación. **Objetivo:** determinar la utilidad de biomarcadores como predictores de parto pretérmino y rotura prematura de membranas y la manera en el que pueden intervenir la genómica y proteómica clínica para favorecer la predicción de los mismos. Metodología: se realizó una revisión bibliográfica sistemática en los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED. Además, se empleó el método analítico optando por la comparación de datos obtenidos mediante un análisis de la aplicación de los biomarcadores. **Resultados:** se encontraron 45 fuentes bibliográficas, de las cuales se utilizaron 33 artículos científicos relevantes, y se excluyeron 12 debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión. Discusión: existen diferentes biomarcadores que podrían permitir la predicción de parto pretérmino y la rotura prematura de membranas. Los avances de la genómica y proteómica clínica identifican en su mayoría proteínas que presentan diferentes tipos de expansiones en forma de patrones dependiendo del tiempo y de las células que brindan así información genética. **Conclusiones:** la genómica y la proteómica clínica podrían ser de utilidad a la prevención de las complicaciones asociadas al parto pretérmino y rotura prematura de membranas, debido a sus grandes aportes y nuevos conocimientos en la medicina materno-fetal.

Palabras Clave: biomarcadores, genómica, rotura prematura de membranas, parto prétermino

ABSTRACT

Premature rupture of fetal membranes occurs spontaneously before the start of labor, in the same way, preterm birth is the birth that occurs before 37 weeks of gestation. The objective of this review will be to determine the usefulness of biomarkers as predictors of preterm birth and premature rupture of membranes and the way in which genomics and clinical proteomics can intervene to favor their prediction. A systematic literature review was carried out in the search engines: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS and PUBMED. In addition, the analytical method was used opting for the comparison of data obtained through an analysis of the application of biomarkers. 45 bibliographic sources were found, of which 33 relevant scientific articles were used, and 12 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. There are different biomarkers that could allow prediction of preterm birth and premature rupture of membranes. Advances in clinical genomics and proteomics mostly identify proteins that have different types of expansions in the form of patterns depending on the weather and the cells that provide genetic information. In conclusion, genomics and clinical proteomics could be useful for the prevention of complications associated with preterm birth and premature rupture of membranes, due to their great contributions and new knowledge in maternal-fetal medicine.

Keywords: biomarkers, genomics, rupture, membranes, labor.

1. Introducción

Actualmente, la medicina va encaminada a la prevención de enfermedades y toda la connotación que corre alrededor del enfrentamiento de una enfermedad, ha permitido enfocarnos en encontrar la causa de una enfermedad antes de que esta ocasiona alteraciones o daños de mayor impacto que afecten a la salud de la humanidad.(1)

El embarazo presenta un escenario fisiológico singular, durante el cual el sistema inmune materno debe acomodar al feto semialogénico. Sin embargo diversos factores pueden alterar su desarrollo normal y constituir posibles complicaciones relacionadas con el embarazo complicado con rotura prematura de membranas fetales (RPM) y parto pretérmino (PP) en la que reconocemos una etiología que involucra a múltiples factores de riesgo de origen diverso. (1,2)

En base a lo expuesto, esta revisión bibliográfica centra su investigación en los marcadores biológicos y su utilidad a la hora de predecir la RPM y el PP en embarazos con edades gestacionales comprendidas entre las 28 y 36,6 semanas de gestación y en los que se podrían recomendar como biomarcadores clínicos que nos proporcionen información, sobre el estado normal o patológico de esta población de mujeres gestantes, en donde su uso sistemático pudiese permitirnos alcanzar y tener una mejor comprensión de la patogénesis, para su diagnóstico y tratamiento como también para su prevención.(1)

En cuanto a la genómica está orientada al estudio de los genomas en cualquier sistema vivo para determinar y conocer la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) contenido en los mismos.(3) Recordemos que un genotipo establece y no solo ayuda a la detección de enfermedades de forma prematura en un ser vivo, sino que esta puede ser aplicada en la etapa de gestación para identificar enfermedades o alteraciones en los genes a nivel cromosómico y, poder actuar y prevenir buscando la remediación de estas afecciones.(4)

La utilización de biomarcadores puede ayudar a predecir problemas de mortalidad tanto a nivel

materno como fetal y a obtener respuestas en uso de estos biomarcadores que utilizados conjuntamente con la genómica y proteómica producen datos para que el médico provea un tratamiento preventivo, además de la determinación de trastornos y susceptibilidades genéticas en el embrión en distintas etapas del embarazo.(5,6)

El objetivo que motiva la realización de este estudio es obtener una revisión documental actualizada para determinar la utilidad de los biomarcadores que se utilizan como factores predictores del PP y la RPM y la manera en el que pueden intervenir la genómica y proteómica clínica para favorecer la predicción de los mismos.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática en los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED, referente al uso de biomarcadores e introducción a la genómica y proteómica clínica para predecir el parto pretérmino y la rotura prematura de membranas. También se tomó referencias de guías de práctica clínica en relación a la rotura prematura de membranas y el parto pretérmino.

La búsqueda bibliográfica se realizó de febrero a mayo 2019, y se orientó en los idiomas de español e inglés, abarcando estudios desde el año 2008 al 2019.

Entre los términos de búsqueda se encuentran: biomarcadores, rotura prematura de membranas, parto pretérmino, genómica, entre otros.

Se empleó el método analítico optando por la comparación de datos obtenidos mediante un análisis de la aplicación de los biomarcadores, junto con estudios realizados en grupos de mujeres, en los que se tiene en consideración al parto pretérmino que ocurre antes de las 37 semanas de gestación y en el que se reconoce su multicausalidad.

Dentro de los criterios de inclusión se encuentran ensayos clínicos controlados y randomizados con información acerca del uso de biomarcadores con relevancia científica junto

con hallazgos en la RPM y PP, aquellos que incluían pacientes de sexo femenino en edad fértil con diagnóstico de RPM en embarazo pretérmino comprendida entre 22 y 36.6 semanas de edad gestacional, y pacientes con embarazo único. Se excluyó aquellos estudios referidos sólo a RPM iatrogénica, los reportes de casos clínicos con bajo número de casos o aquellos que sólo se refirieran a RPM de gemelos, a factores de riesgo de hipoplasia pulmonar o que utilizaran intervenciones alternativas específicas como amniocentesis, esponjas cervicales o parches biológicos. Si bien se excluyó estudios que hicieran alusión sólo a embarazos múltiples, se incluyó trabajos que tuvieran dentro de su muestra embarazos múltiples, siempre y cuando la mayoría de la población en estudio fuese de embarazos únicos.

3. Resultados

Se encontraron 45 fuentes bibliográficas acerca del uso de biomarcadores e introducción a la genómica y proteómica clínica para la predicción del parto pretérmino y la rotura prematura de membranas, de las cuales se utilizaron 33 artículos científicos relevantes que contenían especificaciones más acordes al tema, los cuales aportaron hechos a favor de la investigación realizada y ninguno aportó con información contradictoria; y se excluyeron 12 artículos científicos debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión.

4. Discusión

Avances médicos aliados con la parte tecnológica, han permitido desarrollar métodos cada vez más precisos para la prevención de enfermedades, incluso desde el vientre materno; todo con la finalidad de disminuir la tasa de mortalidad y morbilidad causado por patologías desarrolladas desde el estado de gestación. Métodos innovadores orientados a la detección de enfermedades y su tratamiento temprano son la determinación de biomarcadores, lo que incluye proteínas y el estudio del genoma y la proteómica.(7,8)

4.1. Biomarcadores

Décadas de investigación sobre la prematuridad han sugerido que la infección intrauterina y o la

inflamación desempeñan un papel fundamental en al menos el 25% -40% de los nacimientos prematuros espontáneos. Como resultado, las citoquinas inflamatorias se han estudiado como biomarcadores potenciales de nacimientos prematuros espontáneos mediados por inflamación y o infección desde la década de 1980.(9,10)

Se emplea la detección de biomarcadores, para mejorar la precisión diagnóstica de la RPM, ya que a medida que se produce la RPM, el líquido amniótico se disemina en la vagina y la detección de proteínas fetales únicas en el fluido cervical vaginal puede ayudar en su diagnóstico. (11)

4.1.1. *Serpina-1* y *albúmina*

En un estudio realizado en el 2015 recalca que el hallazgo de fragmentos específicos de *Serpina-1* y *albúmina* en muestras de orina son exclusivos de los marcadores proteómicos para la predicción de la preeclampsia, y se pueden usar para hacer el diagnóstico diferencial de los diferentes trastornos hipertensivos que ocurren en mujeres embarazadas.(3)

4.1.2. *Fibronectina fetal*

Un estudio publicado en el año 2012, menciona otro biomarcador que se puede asociar al PP, la fibronectina fetal (fFN), esta es una glucoproteína que se encuentra en la matriz extracelular en la parte de la membrana amniótica materno fetal entre la decidua y el corion. Se evidenció una relación muy importante entre los niveles séricos ≥ 50 ng/ml de fFN a partir de las 22 semanas de gestación teniendo una relación con el PP. Las concentraciones normales de fFN en las secreciones vaginales normalmente se encuentran muy bajas, la fFN es considerada como uno de los biomarcadores predictivos del PP ayudando a las mujeres con un riesgo significativo de PP. La fFN está muy relacionada con la adherencia de placenta y membranas a la decidua y por tanto su desviación anormal por fuera de este rango estaría más relacionada con la RPM que complica al PP. La fFN no está presente durante el período de gestación de 24 a 37 semanas. Su presencia en el líquido cérvicovaginal es una señal de PP espontáneo dentro de los 7 días.(12,13)

4.1.3. Proteína C Reactiva

La Proteína C Reactiva (PCR) se encuentra estrechamente relacionada con la RPM como uno de los principales marcadores biológicos en el diagnóstico temprano de las infecciones maternas. Se menciona un estudio en 52 gestantes en las cuales presentaban RPM; dichas mujeres fueron evaluadas con diferentes procedimientos cuyos resultados fueron poco confiables mientras que la sensibilidad de la PCR fue de un 88% y especificidad del 96% demostrando que dichos resultados, fueron más confiables y se correlacionaron mejor con la confirmación patológica de corioamnionitis histológica.(14,15)

En otro estudio donde se analizó el nivel de PCR en comparación con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con RPM, en donde se incluyó gestantes pretérmino con edad gestacional ≥ 22 semanas y < 37 semanas, con RPM y fetos únicos. Se encontró que el nivel de PCR fue más confiable que el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con RPM pretérmino, siendo este un factor predictor positivo.(14)

4.1.4. Proteína de membrana epitelial-2

Una investigación develó el nuevo papel que tiene la proteína de membrana epitelial-2 (EMP2) en la regulación de la función trofoblástica y el desarrollo vascular, y sugieren que puede ser un nuevo biomarcador para la insuficiencia placentaria.

4.1.5. Interleucina 6

La interleucina 6, se ha encontrado relacionada con las citocinas que tienen un papel muy importante y cuyas concentraciones séricas y en líquido amniótico aumentan las citocinas en pacientes con PP, estas citocinas pueden ser liberadas en el fluido cérvicovaginal o posterior a una reacción inflamatoria en la unión coriodecidual.(25)

En el 2016, un estudio buscó establecer la utilidad de las concentraciones cérvicovaginales de interleucina-6 en la predicción del PP para lo cual se tomó muestras de secreción cérvicovaginal del orificio cervical externo y del fondo de

saco posterior de la vagina, entre las 24 y 28 semanas de gestación. Los resultados arrojaron que las concentraciones cérvicovaginales de interleucina-6 estaban más elevadas y mostraron ser en la predicción del PP.(16)

4.1.6. Biomarcadores angiogénicos

Un estudio realizado en el 2015 por la Universidad de la Rioja menciona que los biomarcadores angiogénicos son capaces de identificar o analizar la producción placentaria que define funciones básicas en los vasos sanguíneos. A su vez, la desestabilización de estos factores, están relacionados con la preeclampsia en la etapa gestacional ya que se encuentran niveles fuera de los parámetros normales en la valoración de la proteína tirosina. La eficiencia en la aplicación de este método ha sido demostrada en un porcentaje que va desde el 89 al 100 % en la detección de la preeclampsia.(17)

4.1.7. Tirosina

La aplicación de biomarcadores ha permitido identificar varios predictores combinados con otros métodos diagnósticos como el ultrasonido, por ejemplo, se ha demostrado que la determinación de ciertos niveles de tirosina en conjunto con ultrasonido doppler permite diagnosticar entre el 89% y 100% de los casos de PP. (8)

4.1.8. Saliva

En un estudio sobre el perfil de proteínas en la saliva durante el término fisiológico y el PP, se recogieron muestras de saliva de 12 pacientes con diagnóstico de amenaza de PP y 10 controles con embarazos sin complicaciones en la misma edad gestacional, los resultados fueron inconclusos y se sugirió que se requieren estudios adicionales con un mayor número de pacientes y la identificación del perfil completo de proteínas para confirmar los resultados del presente estudio y la aplicabilidad de la saliva como fuente de biomarcadores de enfermedades.(18-20)

4.1.9. Otros

En una revisión realizada por la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología encontraron 11 proteínas como posibles biomarcadores involu-

crados en la patogénesis de la preeclampsia; canal intracelular de clorhidrato 3 (CLIC3), apolipoproteína A1 (Apo A-I), transtiretina (TTR), proteína disulfuroisomerasa (PDI), peroxirredoxina 2 (PRDX2), peroxirredoxina 3 (PRDX3), proteína de choque térmico 70 (Hsp 70), Cu/Zn-superoxido dismutasa (SOD-1), actina gamma 1 propeptido (ACTG1), cadena A de enoil coenzima A hidratasa y la proteína de choque térmico 96 (Hsp 96). Entre las cuales, cuatro de las once proteínas (CLIC3, Apo A-I, TTR, PDI) presentan niveles aumentados, mientras las siete restantes (PRDX2, PRDX3, Hsp 70, SOD-1, ACTG1, cadena A de enoil coenzima A hidratasa, Hsp 96) se encuentran disminuidas. Adicionalmente, se halló que presentan cierta actividad antioxidante lo que favorece un microambiente adecuado para el desarrollo de preeclampsia en comparación con placentas normales.(21)

4.2. Genómica

La medicina genómica estudia la secuencia generada por el genoma humano, permitiendo realizar un arreglo a nivel del ADN para la corrección de afecciones o patologías severas e intenta estudiar las diferentes proteínas contenidas en los fluidos corporales que demuestren la existencia de alguna patología, incluido en los fetos durante el estado de gestación. Este genoma proporciona un recurso invaluable para impulsar los esfuerzos continuos hacia la investigación postgenómica fundamental y aplicada.(22,23)

El estudio del genoma y la proteómica ha demostrado un nivel de confianza de hasta el 70% en la prevención de la RPM. Igualmente se ha concluido con el estudio de la proteína pentraxina como biomarcador gestacional, en la determinación de procesos inflamatorios en tejidos o en las membranas demostrando las zonas en las que hay muerte celular en la placenta y tejido uterino, lo que indica una disfunción endotelial, método que complementado con el ultrasonido se lo atribuye una efectividad del 65% para su detección.(9,24)

Los fluidos corporales como: el líquido amniótico, orina, saliva, sangre y fluido cervicovaginal, son la base en la aplicación de este estudio genómico, ya que contienen cantidades importantes de proteínas y biomarcadores que ayu-

dan al diagnóstico preventivo y correctivo de enfermedades correlacionadas con el recién nacido y la madre.(24,25)

El PP causado por la diabetes mellitus tipo 2 desde el punto de vista genómico, puede identificar los genes causantes de esta patología, así como el resultado metabólico que se deriva en un trastorno o problema gestacional con incidencia en el embarazo pretérmino, con ello se analiza la utilización de la insulina y la resistencia que presenta el organismo a la misma, es decir, se puede analizar como un biomarcador, la incidencia de esta patología, en base al conocimiento genómico.(26–29)

En algunas patologías parasitarias como: toxoplasmosis, malaria o Chagas, se puede identificar un genoma de 19151 genes presentes, las cuales ayudan a realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento inmediato, para prevenir deficiencias de hierro, crecimiento retardado en el feto, entre otras condiciones que afecten su integridad.(30)

Los avances de la genómica y proteómica clínica identifican en su mayoría proteínas que presentan diferentes tipos de expansiones en forma de patrones dependiendo del tiempo y de las células que brindan así información genética, que no era accesible con la genómica por sí sola y es por ello que los biomarcadores, están orientados al análisis del resultado en la sensibilidad o resistencia que presenten estos a diversos químicos o fármacos y a las diferentes concentraciones de estas proteínas en otros fluidos corporales para la identificación de patología. Pese a que, en la última década han aumentado las técnicas diagnósticas basadas en información genética, se espera que este campo progrese rápidamente en los próximos años.(31–33)

Como se ha mencionado algunas patologías se pueden diagnosticar tempranamente, mediante la determinación de biomarcadores, siendo esto importante para prevenir futuros daños en el recién nacido, por lo cual se considera efectiva la aplicación de este método combinado con la genómica principalmente en el área obstétrica.

Es preciso recalcar que este tipo de estudios deben recibir mayores aportes documentales y seguimiento de las investigaciones que apoyan el uso de los biomarcadores en la patología obstétrica y dado que estos estudios, que son muchos en curso, ameritan continuidad y mejor comprensión de su aplicación clínica en el manejo de las patologías asociadas al embarazo y PP como a la RPM.

Conclusiones

Resulta evidente resaltar el uso de los biomarcadores en la predicción de la rotura prematura de membranas y del parto pretérmino, que utilizados bajo el enfoque de la genómica y proteómica, constituyen una colaboración importante, ya que pueden reducir de manera significativa este tipo de complicaciones y brindan una mayor seguridad al momento de tomar una decisión y de iniciar una terapéutica clínica precoz.

El nivel de confianza en la medicina moderna aplicando nuevos métodos a nivel molecular en la alteración del genoma del ADN, ha permitido el desarrollo de aplicaciones combinadas con métodos convencionales para el diagnóstico temprano de afecciones y disminuir la tasa de mortalidad en mujeres embarazadas y daños del bebé.

Los estudios recientes nos dan a conocer que la proteómica y la genómica han determinado importantes aportes para el diagnóstico y nuevos conocimientos en la medicina materno-fetal.

Agradecimiento

Un especial agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, y a nuestro centro de formación y de estudio de Pregrado en la Escuela de Medicina de la Facultad de Salud Pública.

Conflictos de Interés

El grupo de autores declaran, no tener conflicto alguno de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la

institución en la que laboramos.

Fuentes de financiación

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. Espinoza L. ¡Tenemos que hablar! (We need to talk!): The contraceptive use of Mexican American young women. 2016 May 30 [cited 2019 Jun 19]; Available from: <https://twu-ir.tdl.org/handle/11274/8915>
2. Yeung H-Y, Dendrou CA. Pregnancy Immunogenetics and Genomics: Implications for Pregnancy-Related Complications and Autoimmune Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2019 Aug 30 [cited 2019 Aug 16];20(1):annurev-genom-083118-014943. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30848957>
3. Hernández-Núñez J, Valdés-Yong M. Utility of proteomics in obstetric disorders: a review. *Int J Womens Health* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Jun 19];7:385. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926758>
4. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and Prevention of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* [Internet]. 2009 Jan 7 [cited 2019 Jun 19];28(2):138–55. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10641950802022384>
5. Burdisso P, Rasía RM, Vila AJ. METABOLÓMICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN [Internet]. Vol. 82, Rev. Méd. RosaRio. 2016 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <http://www.ibr-conicet.gov.ar/>
6. Bodurtha J, Strauss JF, III. Genomics and perinatal care. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jan 5 [cited 2019 Aug 16];366(1):64–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22216843>

7. Kock L, Prost A, Kock L, Prost A. Family Planning and the Samburu: A Qualitative Study Exploring the Thoughts of Men on a Population Health and Environment Programme in Rural Kenya. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017 May 13 [cited 2019 Jun 19];14(5):528. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/14/5/528>
8. Qeli E, Omasits U, Goetze S, Stekhoven DJ, Frey JE, Basler K, et al. Improved prediction of peptide detectability for targeted proteomics using a rank-based algorithm and organism-specific data. *J Proteomics* [Internet]. 2014 Aug 28 [cited 2019 Jun 19]; 108:269–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391914002723>
9. Lowe WL, Karban J. Genetics, genomics and metabolomics: new insights into maternal metabolism during pregnancy. *Diabet Med* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2019 Jun 19]; 31(3):254–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.12352>
10. Bastek JA, Elovitz MA. The role and challenges of biomarkers in spontaneous preterm birth and preeclampsia. *Fertil Steril* [Internet]. 2013 Mar 15 [cited 2019 Jun 19]; 99(4):1117–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502821300160X>
11. Wang Y, Luo H, Che G, Li Y, Gao J, Yang Q, et al. Placental protein 14 as a potential biomarker for diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Mol Med Rep* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Jun 19]; 18(1):113–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29749501>
12. Shah J, Baxi B. Identification of biomarkers for prediction of preterm delivery. *J Med Soc* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 19];30(1):3. Available from: <http://www.jmedsoc.org/text.asp?2016/30/1/3/175790>
13. Paucar G. PARTO PRETERMINO Y AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO [Internet]. 2012 [cited 2019 Jun 19]. Available from: http://www.chospab.es/area_medica/obstetriciaginecologia/docencia/seminarios/2012-2013/sesion20120704.pdf
14. Miranda A. Nivel de proteína C-reactiva en comparación con el recuento leucocitario materno en la predicción de corioamnionitis histológica en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino [Internet]. Vol. 62, *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología; 2016 [cited 2019 Jun 19]. 381–388 p. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000400006
15. Jia R, Li J, Rui C, Ji H, Ding H, Lu Y, et al. Comparative Proteomic Profile of the Human Umbilical Cord Blood Exosomes between Normal and Preeclampsia Pregnancies with High-Resolution Mass Spectrometry. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 19];36(6): 2299–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26279434>
16. Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Fernández-Ramírez A. Interleucina 6 cervicovaginal en la predicción de parto pretérmino [Internet]. Vol. 62, *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología; 2016 [cited 2019 Jun 19]. 175–181 p. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000200005
17. González-Fandos E, Christie Oleza JA, Nogales Fernández B, Lalucat J, Bosch R. Avances en microbiología [Internet]. *Avances en microbiología*, 2015, ISBN 978-84-606-8181-6, págs. 152-153. Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones; 2015 [cited 2019 Jun 19]. 152–153 p. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5128086>

18. de la Torre C, Domínguez-Berrocal L, Murguía JR, Marcos MD, Martínez-Mañez R, Bravo J, et al. ϵ -Polylysine-Capped Mesoporous Silica Nanoparticles as Carrier of the C9h Peptide to Induce Apoptosis in Cancer Cells. *Chem - A Eur J* [Internet]. 2018 Feb 6 [cited 2019 Jun 19];24(8):1890–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201704161>
19. Rivera C, Rivera, César. El desafío del estado de susceptibilidad para el cáncer oral. Dr César Rivera [Internet]. 2015 Feb 28 [cited 2019 Jun 19]; Available from: <https://www.cesarrivera.app/el-desafio-del-estado-de-susceptibilidad-para-el-cancer-oral/>
20. Łopucki M, Wawrzykowski J, Gęca T, Miturski A, Franczyk M, Kankofer M. Preliminary analysis of the protein profile in saliva during physiological term and preterm delivery. *Mol Med Rep* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Aug 16];17(6):8253–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29693144>
21. Jiménez Cotes E, Martínez Sánchez L, Vargas Grisales N, Agudelo Vélez C, Ortiz Trujillo I. Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jun 19];78(2):148–53. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000200014&lng=en&nrm=iso&tln g=en
22. Tang YT, Gao X, Rosa BA, Abubucker S, Hallsworth-Pepin K, Martin J, et al. Genome of the human hookworm *Necator americanus*. *Nat Genet* [Internet]. 2014 Mar 19 [cited 2019 Aug 16];46(3):261–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.2875>
23. Pando-Robles R, Lanz-Mendoza H. La importancia de la proteómica en la salud pública. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2009 [cited 2019 Aug 16];51. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v51s3/a04v51s3.pdf>
24. Szilagyí A, Zhang Y. Template-based structure modeling of protein–protein interactions. *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2019 Jun 19];24:10–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959440X13001991>
25. Madrid-Marina V, Lanz-Mendoza H, Rodríguez MH. Genómica y proteómica en enfermedades infecciosas. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2009 [cited 2019 Jun 19]; 51:s377–8. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000900002&lng=es&nrm=iso&tln g=es
26. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2019 Jun 19];28(1):7–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.1890>
27. Tsangaris GT, Anagnostopoulos AK, Tounta G, Antsaklis A, Mavrou A, Kolialexi A. Application of proteomics for the identification of biomarkers in amniotic fluid: are we ready to provide a reliable prediction? *EPMA J* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 Jun 19];2(2):149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199144>
28. Vasani A, Kumar MS. Advances in the proteomics of amniotic fluid to detect biomarkers for chromosomal abnormalities and fetomaternal complications during pregnancy. *Expert Rev Proteomics* [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2019 Jun 19];16(4):277–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30722712>
29. Kolialexi A, Tounta G, Mavrou A, Tsangaris GT. Proteomic analysis of amniotic fluid for the diagnosis of fetal aneuploidies. *Expert Rev Proteomics* [Internet]. 2011 Apr 9 [cited 2019 Jun 19];8(2):175–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21501011>

30. Bermúdez S, Miranda R, Zaldívar Y, González P, Berguido G, Trejos D, et al. Detección de *Rickettsia* spp. en ectoparásitos de animales domésticos y silvestres de la Reserva Natural Privada Cerro Chucantí y comunidades aledañas, Panamá, 2007-2010. *Biomédica* [Internet]. 2012 Jun 30 [cited 2019 Jun 19]; 32(2):189–95. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/390>
31. Gutiérrez S, Martínez-Blanco H, Rodríguez-Aparicio LB, Ferrero MA. Effect of fermented broth from lactic acid bacteria on pathogenic bacteria proliferation. *J Dairy Sci* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 Jun 19];99(4):2654–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26851857>
32. Silva I. Genómica y medicina. *Scielo* [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 16];22(1):15–27. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2011000100004
33. Cieslak A, Ribera I. Aplicaciones de proteómica en ecología y evolución. *Rev Ecosistemas* [Internet]. 2009 Jan 28 [cited 2019 Jun 19];18(1). Available from: <https://www.revistaecosistemas.net/index.php/ecosistemas/article/view/74>