

MARCADORES ANGIOGÉNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA

INTRODUCCIÓN

La Preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo del embarazo que causa una importante morbi-mortalidad materno fetal a nivel mundial.

Afecta al 2-8% de los embarazos, siendo más rara en países en desarrollo, y representa la primera causa de mortalidad materna en ellos. En cuanto a los resultados perinatales, produce un riesgo elevado de crecimiento intrauterino retardado (CIR), prematuridad y muerte intrauterina.

Existen diferentes factores de riesgo entre los que destacan: la nuliparidad, PE en embarazo anterior, historia familiar de PE, edad materna ≥ 40 años, obesidad, TAS superior a 120 mmHg o TAD superior a 80 mmHg en la primera visita, proteinuria previa, embarazo múltiple, diabetes preexistente, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, enfermedad renal e hipertensión crónica.

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios para determinar marcadores de predicción de riesgo de sufrir PE, siendo su principal reto identificar a las mujeres con mayor riesgo de PE temprana, así como estrategias para reducir su prevalencia.

DEFINICIÓN

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) clasifica los trastornos hipertensivos del embarazo de la siguiente manera:

- Hipertensión crónica: aquella que estaba diagnosticada antes del embarazo o antes de la semana 20. Se estima que un 25% desarrollará PE.
- Hipertensión crónica con PE sobreañadida: la aparición o aumento súbito de proteinuria, aumento súbito de la HTA o desarrollo de Síndrome HELLP en gestante con HTA crónica.
- Hipertensión transitoria o gestacional: HTA constatada por primera vez después de la 20 semana de gestación, sin proteinuria y con retorno a la normalidad antes de las 12 semanas posparto. Un 35% desarrollará PE.
- Preeclampsia - Eclampsia - Síndrome de HELLP: la PE es la aparición, después de las 20 semanas, de hipertensión acompañada de proteinuria. La eclampsia es el desarrollo de convulsiones en una paciente con PE. El síndrome de HELLP es una complicación de la PE que cursa con hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombopenia.

La PE se ha definido clásicamente como la aparición de novo de hipertensión por encima de 140/90 mmHg junto con proteinuria por encima de 0.3 g en orina de 24 h a partir de la semana 20 de embarazo, acompañadas de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, dolor

Catlab Informa

epigástrico, dolor de cabeza y alteraciones visuales. Son estos síntomas no específicos los que alertan a los clínicos, más incluso que la proteinuria, ya que las complicaciones pueden darse antes de que ésta sea significativa.

CLASIFICACIÓN

Se puede clasificar *según su gravedad* como:

Leve: se puede seguir una conducta expectante, aunque de vigilancia activa.

Severa: la conducta habitual es la finalización de la gestación tras la estimulación para la maduración pulmonar fetal, si fuera necesario, siendo la alternativa la conducta expectante en casos seleccionados de gran prematuridad y bajo vigilancia intensiva. Para ello se tiene que dar alguno de los siguientes criterios:

- TAS \geq 160 y /o TAD \geq 110 mmHg al menos en dos ocasiones.
- Proteinuria \geq 2 g/24 horas. Otros autores sin embargo establecen el punto de corte en 5 g/24 horas.
- Deterioro de la función renal: creatinina sérica $>$ 1,2 mg/dL u oliguria \leq 500 mL/24h.
- Alteraciones hematológicas: Trombocitopenia ($<$ 100.000 plaquetas/mL), anemia hemolítica o CID.
- Enzimas hepáticas elevadas.
- Alteraciones neurológicas o visuales: hiperreflexia con clonus, cefalea severa, escotomas, visión borrosa o amaurosis.
- Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho.
- Hemorragia retiniana, exudado en fondo de ojo o papiledema.
- Edema pulmonar o cianosis.
- Crecimiento intrauterino retardado (actualmente se discute si se debe considerar un criterio de gravedad).

Dependiendo de su *momento de aparición u origen etiológico*:

PE temprana o precoz ($<$ 34 semanas) o **de origen placentario**: se desarrolla como consecuencia de una mala placentación. Se relaciona con mayor gravedad y CIR (Crecimiento intrauterino retardado).

PE tardía (\geq 34 semanas) o **de origen materno**: cuando la madre tiene factores predisponentes como afectación del árbol vascular. Es más prevalente.

Cuando coexisten ambos factores, como ocurre en la mayoría de los casos, se trata de una PE de origen mixto.

FISIOPATOLOGÍA

Se trata de un síndrome heterogéneo de etiología multifactorial, aunque todavía quedan muchos aspectos por aclarar. Factores ambientales, inmunológicos y genéticos podrían predisponer a la lesión inicial que a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos producen

Catlab Informa

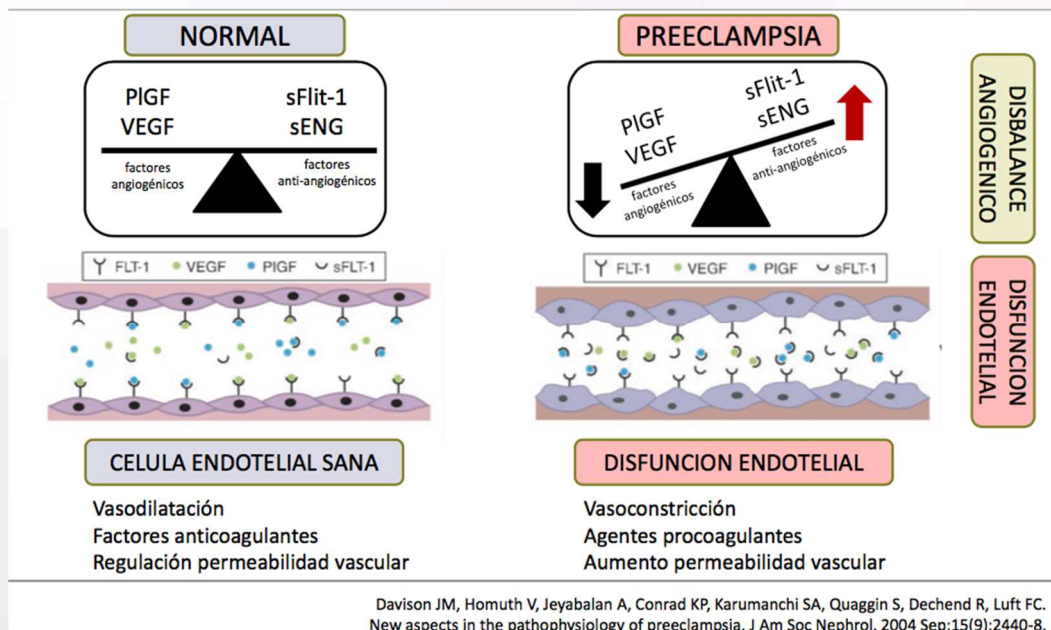
alteraciones en la formación de los vasos sanguíneos de la placenta, y eso implica que la presentación clínica también difiera.

Está claro que la placenta es una figura central en la disfunción puesto que se ha demostrado que una vez eliminada los problemas remiten.

Para intentar explicar los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan este desorden se propone un modelo simplificado en dos estadios.

La perfusión de la placenta se realiza a través de las arterias espirales. Dichas arterias sufren un proceso de remodelado mediante la invasión de células trofoblásticas para convertirse en vasos de baja resistencia y alta capacitancia, necesario para un correcto abastecimiento nutricional fetal. En un primer momento, esta remodelación se lleva a cabo de forma incompleta en la PE, teniendo como consecuencia una hipoxia placentaria y liberación a la circulación materna de citoquinas proinflamatorias y factores placentarios antiangiogénicos. Estos factores, como son la sFlt-1 (forma soluble de la tirosina quinasa-1, también llamado VEGFR1) y la sEng (endogлина soluble), se liberan con el fin de aumentar la perfusión placentaria. Al mismo tiempo se produce una disminución de factores proangiogénicos como el PlGF (Placental Growth Factor) y VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor). Este desequilibrio angiogénico y el aumento de los factores proinflamatorios contribuye en una segunda fase a una disfunción endotelial con vasoconstricción, aumento de la permeabilidad y activación de plaquetas, que causa los signos típicos de la PE.

Las manifestaciones clínicas de la preeclampsia pueden explicarse como una respuesta a la disfunción endotelial sistémica que probablemente es secundaria a la inflamación intravascular.



Catlab Informa

DIAGNÓSTICO

Se realiza en base a su definición por hipertensión y proteinuria.

Para la hipertensión se mide la *Presión arterial media* (PAM). Constituye una de las bases para el diagnóstico de esta patología, por lo que existen diferentes guías que proporcionan las directrices para una correcta toma de presión arterial.

En cuanto a la medición de *proteinuria en orina de 24h*, es aceptado su valor como criterio para la inmensa mayoría de las sociedades y organizaciones científicas, sin embargo otros criterios propuestos, como la aparición en tira reactiva positiva de una cruz o un resultado ≥ 30 mg en el cociente proteinuria/creatinina de orina al azar, no están avalados por todas las sociedades, aunque sí lo aceptan algunas tan prestigiosas en el campo como son la Sociedad Internacional para el estudio de la Hipertensión en el Embarazo (**ISSHP**) o la Sociedad de medicina obstétrica australiana y neozelandesa (**ASSHP /SOMANZ**).

En aquellos casos en los que hay sospecha clínica, pero sin poder confirmarse con los criterios establecidos de hipertensión o proteinuria, juegan un papel importante los marcadores angiogénicos.

Sobre los marcadores que existen más estudios valorados son:

sFlt-1: es un factor antiangiogénico cuyos niveles se elevan 4-5 semanas antes del inicio de los síntomas. Actúa como un potente factor endógeno antagonista de los factores proangiogénicos como el VEGF y el PlGF, impidiendo su unión a los receptores endoteliales.

El gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 13, de ahí que se haya visto una incidencia aumentada de PE en madres portadoras de fetos con trisomía 13.

No es un buen marcador predictor puesto que las concentraciones permanecen estables durante los dos primeros trimestres de gestación, aumentando a partir de la semana 33.

PlGF: es un factor proangiogénico. En embarazos normales su concentración aumenta durante los dos primeros trimestres, disminuyendo a partir de las semanas 29-32, que coincide con el aumento del sFlt-1. En mujeres con PE los niveles pueden estar disminuidos a las 9-11 semanas de embarazo, por lo que se considera un buen marcador predictor tanto en el primer como segundo trimestre de gestación.

Se afecta por una serie de factores maternos como edad materna, peso, paridad, tipo de gestación, origen racial, tabaquismo y diabetes mellitus, por lo que sus niveles deben ser ajustados para estas características.

Uno de los estudios más importantes publicado que han dado validez a estos marcadores es el denominado "**PROGNOSIS**" mediante el cual se ha establecido su utilidad y cut-off.

PROGNOSIS es un estudio prospectivo multicéntrico no intervencionista, doble ciego, en el que se evaluó la predicción a corto plazo de PE, eclampsia y síndrome HELLP en mujeres embarazadas en las que se sospechaba PE, mediante el cálculo del ratio sFlt-1/PlGF.

Catlab Informa

Los resultados demostraron que un valor igual o inferior a 38 del cociente entre las concentraciones de las proteínas sFlt-1/PIGF realizado entre las semanas 24 y 37 de gestación, predice la ausencia de preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP en la semana siguiente con un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 99,3%, así como un resultado fetal adverso con un VPN del 99.5%. Mientras, un valor de dicho cociente superior a 38 predice la aparición de preeclampsia, eclampsia o síndrome HELLP en las cuatro semanas siguientes sólo con un VPP del 36,7%.

Existen diferentes test automatizados en el mercado que determinan el valor de estos marcadores y que han sido valorados por las guías NICE (National Institute for Health and Care excellence) de Reino Unido.

Según estas guías el gran valor predictivo negativo de este marcador, implementado correctamente en la práctica clínica, en gestantes con sospecha de PE impulsa el ahorro de costos. Esto viene reflejado no sólo por una disminución de ingresos hospitalarios en gestantes con este marcador negativo frente a la valoración clínica, sino también por una reducción en el número de partos de bebés prematuros que también deben ser controlados en unidades de cuidados intensivos.

En nuestro caso el **ratio sFlt-1/PIGF** se realiza mediante el Elecsys inmunoensayo de Roche Diagnostics en muestras de suero de mujeres con sospecha de PE. La determinación se puede llevar a cabo en los equipos automatizados Cobas® y utiliza la técnica de electroquimioluminiscencia (ECLIA) con marcado CE. El sistema de información de laboratorio calcula e informa tanto del ratio como de los valores de los dos marcadores individuales.

Preeclampsia precoz *semana gestacional 20-33+6 días*

sFlt-1/PIGF ≥ 85	▶	Diagnóstico	▶	Especificidad 99.5 % La mujer tiene preeclampsia Sensibilidad: 88.0 %
sFlt-1/PIGF < 85 ≥ 38	▶	Predicción: Inclusión en las próximas 4 semanas	▶	VPP 38.6 % La mujer tiene un alto riesgo de desarrollar preeclampsia en las próximas 4 semanas
sFlt-1/PIGF < 38	▶	Predicción: Descarte en la próxima semana	▶	VPN 99.1 % La mujer no desarrollará preeclampsia en la próxima semana

Catlab Informa

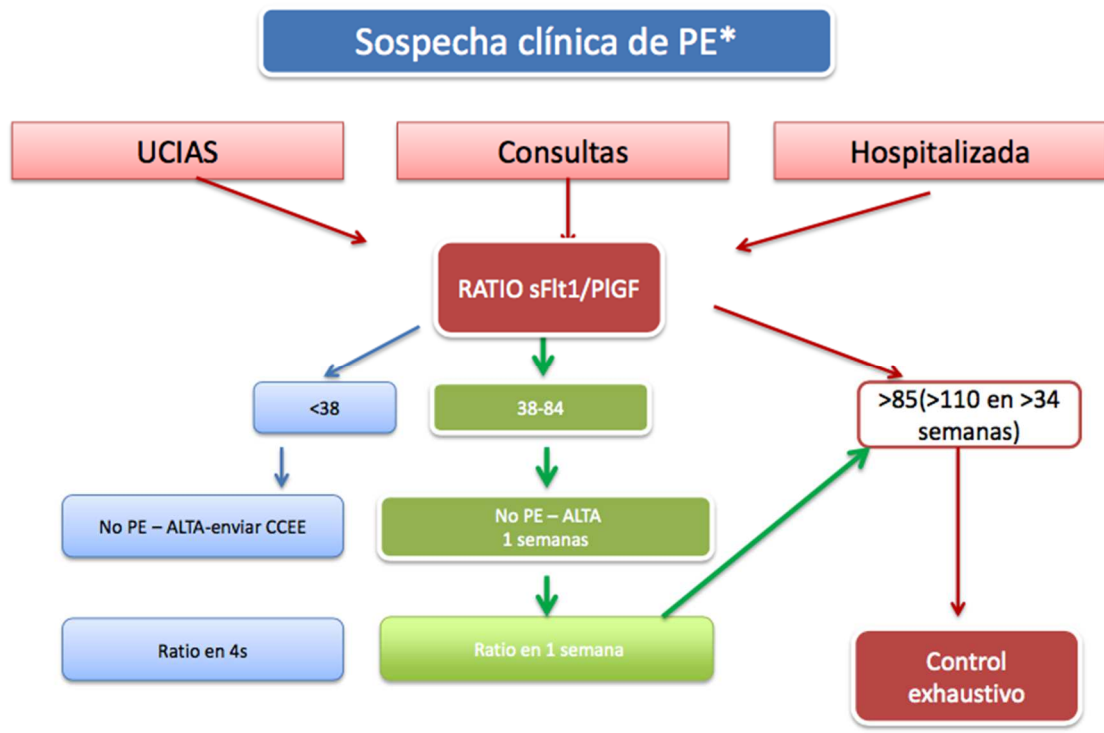
Preeclampsia tardía

semana gestacional 34 hasta el final del embarazo

sFlt-1/PIGF ≥ 110	▶	Diagnóstico	▶	Especificidad 95.5% La mujer tiene preeclampsia Sensibilidad: 58.2%
sFlt-1/PIGF < 110 ≥ 38	▶	Predicción: Inclusión en las próximas 4 semanas	▶	VPP 38.6% La mujer tiene un alto riesgo de desarrollar preeclampsia en las próximas 4 semanas
sFlt-1/PIGF < 38	▶	Predicción: Descarte en la próxima semana	▶	VPN 99.1% La mujer no desarrollará preeclampsia en la próxima semana

Se recomienda su uso junto con criterios clínicos y otros test diagnósticos para valorar la presencia de PE en una gestante, así como predecir en un corto plazo de tiempo la aparición de PE, Eclampsia o HELLP.

Puede ser utilizado para este fin desde la semana 20 de gestación hasta el fin del embarazo.



Incorporación del ratio sFLT-1/PIGF en el diagnóstico y manejo de las pacientes con sospecha clínica de preeclampsia. Protocolo diagnóstico-terapéutico. Llurba E., Mendoza M., Suy A., Carreras E. Unitat de patologia materna i obstètrica servei de ginecologia i obstetricia. Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

* Criterios de inclusión:

Catlab Informa

- TAS ≥ 140 Y/o TAD ≥ 90 de novo, sin proteinuria (prot/creat < 0.26) y Doppler de arterias uterinas normal (si se dispone), o proteinuria de nueva aparición, con TA normal y Doppler de arterias uterinas normal (si se dispone) con:
 - Síntomas prodrómicos de eclampsia: cefalea, alteraciones visuales, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho, náuseas o vómitos, otros signos neurológicos...
 - Alteraciones analíticas: ALT y/o AST dos veces por encima de la normalidad, LDH > 700 , plaquetopenia, creatinina > 1.2 mg/dl.
- Empeoramiento de proteinuria preexistente rápidamente progresiva (el doble que la inicial).
- Empeoramiento de HTA preexistente.

Criterios de exclusión:

- ≥ 24 s (gestación única) con sospecha clínica PE.
- Gestación múltiple.
- < 24 semanas de gestación.
- Anomalías cromosómicas o congénitas.
- Criterios de PE severa que sean indicación de finalización inmediata del embarazo.

Desde enero de 2018 tenemos disponible en catálogo esta determinación que se realiza en el laboratorio del Hospital Vall d'Hebrón con un tiempo de respuesta entre 48-72h.

Hasta la fecha se han realizado 11 determinaciones de este ratio sFlt-1/PIGF obteniendo los siguientes resultados:

- **Ratio < 38** en 3 gestantes
- **Ratio ≥ 38 y < 85** en 5 gestantes
- **Ratio ≥ 85** en 3 gestantes.

CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE

El beneficio del cribado sería identificar a las mujeres con embarazo de riesgo de forma que se pueda intentar prevenir la aparición de la enfermedad, y realizar un diagnóstico y un manejo lo más precoz posible, para mejorar los resultados obstétricos y perinatales.

En los últimos años se han desarrollado estrategias de cribado combinadas que incluyen, a parte de los factores de riesgo maternos de PE (riesgo a priori):

- Marcadores clínicos (análisis de la onda del pulso, tensión arterial media o MAP...) con aceptable rendimiento.
- Marcadores ecográficos (Doppler de arterias uterinas): una elevación de resistencias en la circulación uteroplacentaria de las arterias espirales se traduce en un aumento de la impedancia en el flujo de sangre de las arterias uterinas que puede ser evaluado mediante ecografía Doppler. Este IP aumentado puede detectarse desde el primer

Catlab Informa

trimestre de embarazo, aunque tiene mayor sensibilidad en el segundo trimestre y es el marcador más sólido a incluir en los test.

- Marcadores bioquímicos (PAPP-A, Inhibina A, PP13...): se ha demostrado que la PAPP-A no incrementa la capacidad predictiva del cribado combinado de PE.
- Marcadores angiogénicos (PIGF, sFlt-1, VEGF y sEng) alguno de ellos útiles desde el primer trimestre. El PIGF presenta diferencias significativas desde antes de las 10 semanas aunque discrimina mejor a medida que avanza la gestación.

Según la inclusión de estos parámetros en el test multiparamétrico se obtienen diferentes tasas de detección (TD). Entre las más elevadas destacan la combinación de Maternos+Doppler+MAP+PIGF y Maternos+Doppler+PIGF+sEng con una TD aproximada de un 90% para una tasa de falsos positivos del 10% en la PE precoz.

En relación a este tema existe mucha controversia para adoptar una estrategia común. Uno de los estudios más importante publicado es el "ASPRE". El objetivo de este estudio multicéntrico fue examinar si el uso profiláctico de una dosis baja de aspirina desde el primer trimestre de embarazo en mujeres con alto riesgo de PE precoz podía reducir la incidencia de este desorden. En él a 26,941 mujeres con embarazo único se les realizó un screening por medio de un algoritmo que combinaba factores maternos, MAP, índice de pulsatilidad de arterias uterinas, PIGF y PAPP-A a las semanas 11-13 de gestación. Aquellas mujeres con un riesgo estimado de PE precoz alto ($> 1/100$) se les propuso participar en un ensayo doble ciego con aspirina (150 mg/día) frente a placebo desde la semana 11 a 14 hasta la 36 de gestación.

La incidencia de PE en las semanas de gestación anteriores a la 34 se redujo en un 82%. Por tanto, se concluyó que el tratamiento con bajas dosis de aspirina en mujeres con riesgo alto de PE precoz disminuye significativamente su incidencia. Sin embargo, la aspirina no demostró un efecto significativo a la hora de reducir el riesgo de PE tardía, ni hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a incidencia de resultados adversos neonatales u otros eventos adversos.

Una de las últimas líneas de estudio es aplicar el cribado de PE al mismo tiempo que se realiza el de aneuploidías para facilitar su realización a la gestante. Se ha visto que la semana 10 es el momento óptimo para la aplicación de ambos cribados en un solo momento, aunque de las 9 a las 11 semanas ambos cribados poseen una buena capacidad de detección.

Actualmente la determinación de los marcadores de forma aislada no tiene un valor predictivo suficiente para diagnosticar preeclampsia. Es la combinación de marcadores ecográficos, clínicos y bioquímicos la que aumenta la capacidad predictiva, sobre todo en la preeclampsia de origen precoz, aunque no en la tardía, por lo que todavía no se ha llegado a un consenso sobre su utilización en la práctica clínica diaria y se sigue realizando en base a la historia materna.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo es la finalización de la gestación, y hasta este momento se deberán tratar farmacológicamente las formas graves según la sintomatología: antihipertensivos,

Catlab Informa

anticonvulsivantes como el sulfato de magnesio y corticoides en caso que sea necesaria una maduración pulmonar.

Existen varios estudios en marcha para encontrar un medicamento que prevenga la PE o sus complicaciones. Actualmente el foco de atención está en las estatinas (como la pravastatina) y la metformina, por sus efectos vasoprotectores, y la plasmaféresis de sFlt como diana terapéutica, pero todavía se necesita que sea validado en un estudio controlado.

BIBLIOGRAFÍA

Actualización en predicción y diagnóstico de la Preeclampsia. Monográfico sobre Preeclampsia coordinado por Ignacio Herraiz Garcia y Alberto Galindo Izquierdo. Enero 2016.

Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. Zeisler, H., Llorba, E., Chantraine, F., et al. N.Engl J Med 2016; 374: 13-22.

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C et al. N Engl J Med 2017; 377:613-622

Trastornos hipertensivos del embarazo. Protocolo SEGO. Prog Obstet Ginecol 2007; 50(7):446-55

Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions and Guidelines. E Phipps, D Prasanna, W Brima and B Jim. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 1102-1113.

Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. Herraiz I. · Llorba E. · Verlohren S. · Galindo A. · on behalf of the Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Fetal Diagn Ther 2018;43:81–89

Nerea Ramos González
Responsable Lab. Urgències HUMT
CATLAB
Tel. 93.736.50.50 - ext. 19403 / 608
nramos@catlab.cat
www.catlab.cat

Amaia Fernández Uriarte
R2 Análisis Clínicos
CATLAB
Tel. 93.736.50.50
afernandez@catlab.cat