

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Marcadores angiogénicos en la preeclampsia

NOVEDADES DESDE LA VERSIÓN ANTERIOR

- Rango de alto riesgo de preeclampsia: $>1/100$ en semana 37.
- Se solicitan marcadores angiogénicos en consulta de obstetricia en semana 26-28 y/o 32-34 dependiendo de resultado de pruebas sanguíneas, urinarias, peso fetal estimado y/o tensión arterial alta.
- Se incluye la corrección sobre la administración de maduración pulmonar, siendo el nuevo límite 34+0 SG.

ÍNDICE

1. Concepto.
2. Introducción.
3. Cribado de preeclampsia en el 1º trimestre.
4. Diagnóstico de preeclampsia en el 2º y 3º trimestre.
5. ¿A quién solicitar ratio sFlt1/PLGF?
6. Interpretación de resultados.

1 CONCEPTO

La preeclampsia (PE) es un trastorno progresivo multisistémico caracterizado por la aparición reciente de hipertensión y proteinuria, o hipertensión y disfunción significativa de órganos diana con o sin proteinuria en la última mitad del embarazo o posparto.

Los marcadores angiogénicos son factores producidos por la placenta, aumentando en aquellas pacientes con mayor proporción de trofoblasto isquémico (hallazgo característico de la preeclampsia). En estas pacientes hay un incremento de la producción de proteínas antiangiogénicas (sENG, sFlt1) y reducción de proteínas angiogénicas (VEGF, PLGF).

2 INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una de las causas principales de morbilidad materno fetal en el mundo. La génesis de la enfermedad se establece al comienzo del embarazo y se caracteriza anatómicamente por una remodelación anormal de las arterias espirales maternas en la placenta.

El descubrimiento de factores angiogénicos circulantes en la patogénesis de la preeclampsia ha sido un gran avance tanto para el pronóstico. El factor antiangiogénico, tirosina quinasa 1 similar a fms soluble (sFlt-1) y el factor proangiogénico, factor de crecimiento placentario (PIGF), se pueden medir en plasma y suero y generalmente se informan como una proporción, que se relaciona específicamente al inicio y la gravedad de la preeclampsia. La relación sFlt-1/PIGF tiene un valor predictivo negativo muy alto para descartar el desarrollo de preeclampsia dentro de los 7 días entre mujeres con sospecha de preeclampsia. El incremento del índice sFlt1/PIGF preceden al inicio de preeclampsia clínica por varias semanas y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Es por

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Marcadores angiogénicos en la preeclampsia

ello por lo que se ha incorporado como una herramienta que ayuda al diagnóstico no sólo de PE sino también en casos de CIR. Dicho ratio también se encuentra aumentado en la PE presente en enfermedades como la hipertensión crónica, el lupus eritematoso sistémico y la glomerulonefritis. Por tanto, los marcadores angiogénicos no son un test diagnóstico por sí mismo, si no una prueba complementaria para ayudar a diagnosticar la preeclampsia y el nivel de riesgo de complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria en pacientes con sospecha clínica.

3. CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE.

Durante la visita correspondiente a las 11-14 semanas debemos identificar las mujeres con mayor riesgo de desarrollar PE “a priori”. Para ello realizaremos el cribado combinado en todas las gestaciones únicas.

- Cribado combinado (Tasa de detección de PE precoz (PE < 34 sg) de hasta 70-80% si añadimos la PAPP-A y de hasta un 88% si incluimos PLGF. Este cribado incluye:
 - o **Anamnesis dirigida** de factores de riesgo en la historia clínica (edad materna, paridad, peso, talla, raza, historia familiar o personal de PE, tipo de concepción, antecedente de hipertensión crónica, diabetes pregestacional, LES o síndrome fosfolipídico).
 - o **Medida de presión arterial**: Se realizará con la paciente sentada, con los brazos apoyados a nivel de su corazón. Se tomarán dos medidas en cada brazo utilizando el brazaletes adecuado.
 - o **Estudio Doppler de las arterias uterinas**: Índice de pulsatilidad medido por vía abdominal según la técnica descrita por la FMF.
 - o **Marcadores angiogénicos**: Se tendrán en cuenta la PAPP-A extraída en 1º trimestre o extracción de PLGF a partir de semana 11.

El cribado combinado será resultado de las medidas de estos cuatro parámetros. Se considerará alto riesgo aquellas pacientes con riesgo de PE en semana 37 $>1/100$ (punto de corte establecido en estudio ASPRE⁷).

Este punto del protocolo está sujeto a posibles modificaciones dependiendo de la bibliografía en vigor, al ser los marcadores angiogénicos y el cribado de preeclampsia el tema principal de múltiples estudios actualmente.

La incidencia de PE en gestaciones gemelares es 3-4 veces superior a la gestación única. El cribado de PE descrito previamente puede adaptarse a la gestación gemelar con una tasa diagnóstica alta pero con una tasa de falsos positivos también alta según la literatura publicada. Por todo ello, no existe evidencia clara para su recomendación.

4. DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA DURANTE 2º Y 3º TRIMESTRE

- VISITA 2º TRIMESTRE. ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA:

Durante la visita de las 19-22 semanas, correspondiente a la ecografía morfológica, se realizará de forma sistemática la medición del Doppler de las arterias uterinas con el objetivo de identificar aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollar PE (IPmedio $>p95$) que no presentaban factores de riesgo a priori durante la visita del primer trimestre.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Marcadores angiogénicos en la preeclampsia

- VISITA SEMANA 26-28.

Aquellas pacientes con alto riesgo de PE en 1º trimestre y las pacientes con Doppler alterado en ecografía morfológica serán citadas en la semana 26-28. En esta consulta se estudiará el riesgo de desarrollo de preeclampsia o su diagnóstico mediante:

- Biometría fetal: la insuficiencia placentaria se puede manifestar mediante:
 - o Pequeño para edad gestacional en gestante con HTA.
 - o Crecimiento intrauterino retardado.
- Medida de presión arterial (TA >140/90 en reposo en dos ocasiones).
- Análítica sanguínea: hemograma, coagulación, perfil hepático y renal (ALT, AST, bilirrubina total, ionograma , creatinina, urea, LDH).
- Ratio proteínas / creatinina en orina.

Si alguno de los 4 parámetros anteriores está alterado se solicita marcadores angiogénicos del 3ºtrimestre.

- VISITA 32-34 SG

Si en la consulta previa (semana 26-28 de gestación) todos los parámetros analizados son normales, se repetirán entre las semanas 32-34 de gestación, solicitando los marcadores angiogénicos si alguno de ellos está alterado.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Marcadores angiogénicos en la preeclampsia

5. ¿A QUIÉN SOLICITAR RATIO SFLT-1/PLGF?

- EN URGENCIAS: PACIENTE CON CLÍNICA DE PE.

Ratio sFlt-1/PIGF	Interpretación	Conducta obstétrica
<i>BAJO</i> : < 38	Descartar PE: 1 sem:VPN 99% 4 sem: VPN95%	No se necesitan más determinaciones (a menos que aparezca una nueva sospecha)
<i>INTERMEDIO</i> : 38-85 (<34sg) 38-110(>34sg)	Riesgo de PE: 4 sem: VPP40%	Visita de seguimiento y repetición de marcador en 1-2 semanas en consulta de prenatal (INTU?) Educación de la madre sobre signos y síntomas de PE
<i>ALTO</i> >85 (<34 sg) >110 (>34 sg)	Muy probable diagnóstico de PE	Si < 34+0 sg: maduración pulmonar y seguimiento estrecho de la paciente. Si ≥37 sg considerar disminuir los criterios clínicos necesarios para indicar finalización de la gestación.
<i>MUY ALTO</i> >655 (<34 sg) >201 (>34sg)	Muy probables complicaciones a corto plazo y necesidad de parto	Ingreso hospitalario. Vigilancia estrecha. Si <34+0 sg: maduración pulmonar

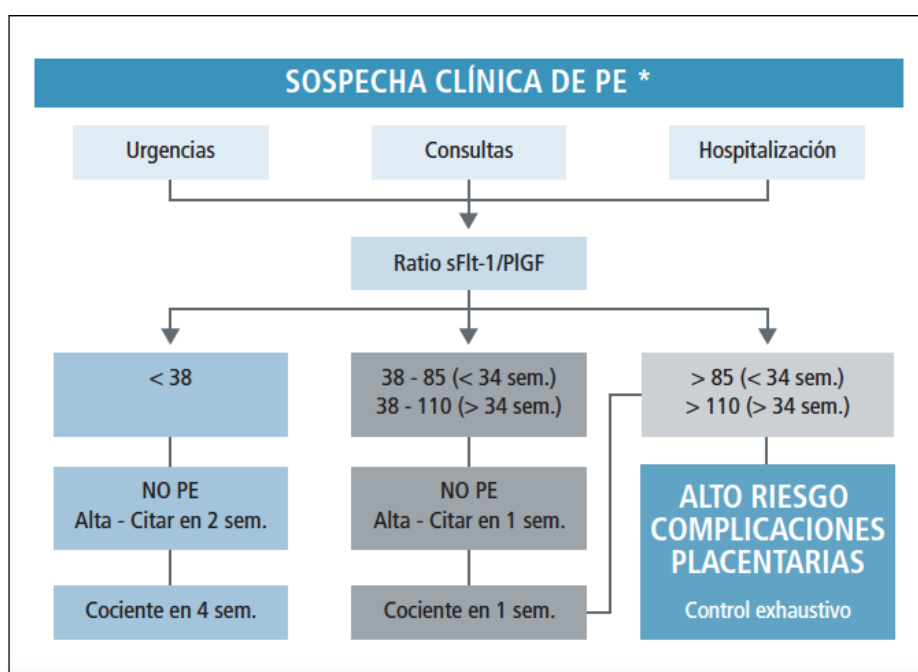
Si la paciente presenta clínica de PE (TA > 140/90 en al menos 2 ocasiones en reposo, cefalea, epigastralgia, fotopsias, aumento de peso repentino >1kg semana en 3º trimestre, edema excesivo) se debe solicitar hemograma, coagulación, perfil hepático, renal, ratio proteínas/ creatinina en orina y marcadores angiogénicos.

- EN CONSULTA: VISITA EN SEMANA 26-28 y 32-34 sg.

Se solicitará ratio SFLT-1/PLGF a aquellas pacientes que presenten uno o más parámetros alterados (TA, biometría fetal, analítica sanguínea o urinaria).

6. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Si el ratio sFlt-1/PIGF es inferior a 38, el valor predictivo negativo (VPN) de desarrollar PE en menos de una semana es del 99,3%, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78,3%. La opción de descartar PE en las siguientes 4 semanas es algo menor pero, aún así, es de utilidad en la práctica clínica ya que es del 94,3%. En mujeres con preeclampsia confirmada, la medición del cociente sFlt-1/PIGF no proporciona información diagnóstica adicional, pero puede ser útil con fines pronósticos.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Asistencia práctica de trastornos hipertensivos en la gestación (SEGO 2020).
2. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;144:325–329.
3. NICE. National Guideline Alliance (UK). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Jun. PMID: 31498578.
4. Uptodate 2022. Preeclampsia: características clínicas y diagnóstico diferencial.
5. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, Stepan H, Vatish M, Zeisler H, Rana S. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2021

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Marcadores angiogénicos en la preeclampsia

- Dec 8;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003. Epub ahead of print. PMID: 34915395.
6. Protocolo de Hipertensión y gestación . Hospital Universitario Clínico de Barcelona 2021.
 7. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816. Epub 2017 Aug 24. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):807. PMID: 28741785.

Autores	Dra Rocío López Mármol		
Fecha elaboración	09/04/2023	Vigencia	09/10/2026