



Servicio de Obstetricia y  
Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves

## NOVEDADES EN LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA: MARCADORES ECOGRÁFICOS Y ANGIOGÉNICOS

Laura Bonilla Garcia

9 de Enero de 2017

### INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un síndrome específico de la gestación que afecta al 2-5% de los embarazos y está involucrada en el 15% de las muertes maternas. En mujeres con factores de riesgo muy alto, como hipertensión crónica, diabetes mellitus, obesidad, nefropatía o antecedente de PE en un embarazo previo, la probabilidad de tener una PE se eleva al 10-30%.

Actualmente se está convirtiendo en un diagnóstico cada vez más común en el mundo desarrollado y sigue siendo una causa de alta morbilidad y mortalidad materna y fetal. A pesar de su repercusión, hasta ahora no ha habido métodos adecuados para detectarla de forma temprana y prevenir complicaciones. El retraso en la maternidad en el mundo desarrollado incrementa los factores de riesgo asociados con la PE la edad materna, la obesidad, la nuliparidad, las gestaciones gemelares y/o las enfermedades vasculares.

Hoy en día, la PE se define por consenso como la nueva aparición de hipertensión y proteinuria significativa a partir de la semana 20 de gestación, aunque se debe sospechar ante la presencia de hipertensión asociada a la alteración de órganos diana durante la segunda mitad del embarazo.

El espectro clínico de la PE es muy amplio. El 80-90% de los casos son de presentación tardía (más allá de la semana 34 de gestación) y cursan habitualmente como formas leves sin repercusión en el pronóstico materno y/o fetal. El 10-20% restante aparecen de forma temprana (antes de la semana 34) y se asocian con más frecuencia a complicaciones maternas, como insuficiencia renal, fallo hepático, trastornos de la coagulación, hemorragia hepática, edema de pulmón, convulsiones (eclampsia) e ictus, así como con complicaciones fetales: retraso del crecimiento intrauterino (CIR), abrupcio placentae, parto pretérmino (1ª causa de prematuridad iatrogénica), aborto tardío y muerte perinatal inexplicada.

En EEUU aproximadamente el 40% de los partos pretérmino son iatrogénicos y las causas más frecuentes de indicación, tanto en gestaciones simples como en gestaciones gemelares, son la PE, el CIR y el abuptio placentae.

A la hora de indicar la inducción del parto en una paciente diagnosticada de PE, la edad gestacional es uno de los factores más relevantes puesto que el porcentaje de complicaciones maternas y de mortalidad perinatal es inversamente proporcional a las semanas de gestación

## **PATOGÉNESIS**

La principal dificultad que hasta el momento se ha interpuesto en la mejora de la actitud clínica ante la PE es el desconocimiento acerca de aspectos fundamentales relacionados con su patogénesis.

Se cree que si bien la PE se manifiesta clínicamente a partir de la segunda mitad del embarazo, su sustrato patogénico se establece durante la primera mitad y se debe a una placentación anómala. Los primeros cambios fisiopatológicos conocidos que conducen a la PE acontecen en la circulación uteroplacentaria, a consecuencia de un fallo en la invasión trofoblástica de los segmentos miometriales de las arterias espirales. Esto da lugar a un aumento de las resistencias vasculares que acaba produciendo una insuficiencia e isquemia placentaria. Estas resistencias pueden evaluarse de forma indirecta mediante el estudio Doppler de las arterias uterinas, puesto que a través de ellas pasa todo el flujo uteroplacentario. De este modo, las arterias uterinas nos ofrecen un resumen global de las resistencias de la vascularización uterina.

Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar el daño endotelial que origina el síndrome materno en la PE, ya que también se han encontrado alteraciones placentarias similares en casos de crecimiento intrauterino fetal restringido, e incluso en embarazos de curso normal. Debe existir, por tanto, una relación entre una placentación insuficiente y la inducción de una lesión vascular materna (susceptibilidad materna), que podría estar mediada por factores liberados a la circulación general desde una placenta hipóxica.

Los estudios sobre perfiles de expresión génica, iniciados hace ya más de 10 años, permitieron diferenciar algunas sustancias cuya formación se encontraba regulada al alza en tejidos placentarios de embarazos complicados con PE. De este modo, algunos grupos de investigación familiarizados con el estudio de la angiogénesis comenzaron a interrogarse acerca del aumento de la expresión en estos tejidos de la sFlt-1, que reconocieron como un importante factor implicado en la angiogénesis y la vasculogénesis en enfermedades oncológicas y nefrológicas. Esto dio lugar a la realización de estudios sobre sueros de gestantes que padecieron PE. En ellos se encontraron también valores elevados de sFlt-1. Esta proteína actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores proangiogénicos conocidos como factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF).

La proteína sFlt-1 se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas. Esto impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y, por tanto, induce la disfunción endotelial (fig.1)

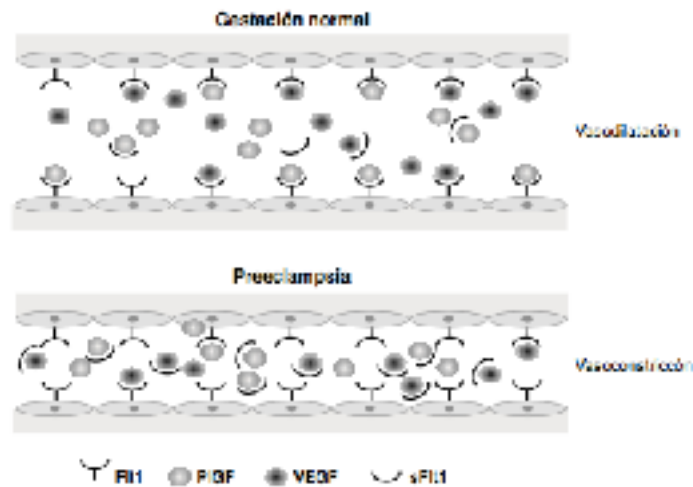


Figura 1 - Esquema representación del equilibrio normal entre factores angiogénicos circulantes, comparado con la disfunción endotelial inducida en la preeclampsia. Flt-1: fms-like tyrosine kinase 1; PlGF: placental growth factor; sFlt-1: soluble fms-like tyrosine kinase; VEGF: vascular endothelial growth factor.

Actualmente se cree que la sFlt-1 es un péptido involucrado de forma clave en el desarrollo de la PE. Se ha demostrado in vitro que las placentas hipóxicas expresan en mucha mayor cantidad la sFlt-1.

De forma interesante, se han encontrado concentraciones aumentadas del ratio sFlt-1/PlGF en sueros de madres que desarrollan PE hasta 5-6 semanas antes de su establecimiento clínico. Dicho ratio también se encuentra aumentado en la PE injertada (o sobreañadida) en enfermedades como la hipertensión crónica, el lupus eritematoso sistémico y la glomerulonefritis. Además, la gravedad de la PE se ha correlacionado positivamente con las concentraciones circulantes del ratio sFlt-1/PlGF. También se ha observado que los valores de sFlt-1/PlGF de las mujeres que han presentado una PE se normalizan tras el parto. En modelos animales, la administración exógena de sFlt-1 en ratas gestantes induce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular, que son hallazgos similares a los encontrados en la PE humana.

A día de hoy admitimos que existen formas de preeclampsia que tienen muchos aspectos en común con las que tienen un sustrato mayoritariamente placentario pero en las cuales no es tan evidente o incluso está ausente, éstas aparecen en gestantes con un determinado perfil que incluye factores de riesgo de PE como: elevado índice de masa corporal, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión crónica pregestacional, trombofilias, alteraciones del tejido conjuntivo y embarazos múltiples.

Por lo tanto se admiten dos tipos de componentes que pueden inducir a una PE. En base a esto, podemos hablar de dos versiones de PE:

- PE "placentaria": debut más precoz, más grave, se suele acompañar de CIR y elevación del índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas, presenta mayor riesgo de recurrencia, es más fácil de predecir y a su vez, de realizar un diagnóstico precoz

- PE “materna” : aparición más tardía, más benignas (por lo general), crecimiento fetal normal o incluso grande para la edad gestacional, las más frecuentes

También debemos tener presente que pueden aparecer en la misma paciente tanto factores predisponentes como factores placentarios, cuya simbiosis va a conducir a las formas más graves de PE.

## DIAGNÓSTICO

Actualmente, la PE se define por consenso como la nueva aparición de hipertensión (TAS  $\geq 140$  y/o TAD  $\geq 90$  mmHg) y proteinuria ( $> 300$  mgr /24h o  $> 1+$ ) significativa a partir de la semana 20 de gestación. Sin embargo, a día de hoy se sabe que la PE es una enfermedad mucho más amplia y se entiende como un síndrome obstétrico, que admite una presentación heterogénea, por lo que debemos sospecharla ante la presencia de hipertensión asociada a la alteración de cualquiera de sus órganos diana.

La hipertensión se considera el signo por excelencia para el diagnóstico de preeclampsia; sin embargo, la evidencia reciente sugiere que, en algunas pacientes con PE, la enfermedad puede manifestarse en forma de lesión capilar (proteinuria, ascitis, edema pulmonar), aumento de peso excesivo o un espectro de hemostasia anormal con disfunción multiorgánica. Estas pacientes suelen presentar manifestaciones clínicas de preeclampsia atípica (por ejemplo, proteinuria con o sin edema facial, aumento de peso excesivo [ $> 5$  kg / semana], ascitis o edema pulmonar en asociación con alteraciones en los valores de laboratorio o presencia de síntomas), pero sin hipertensión o proteinuria y/o fuera de la edad gestacional aceptada ( $< 20$  semanas)

También es muy importante tener en cuenta que hay formas muy graves de la PE, como son los síndromes de HELLP, en los cuales las gestantes tienen además hemólisis, daño hepático y trombopenia y además en el momento del debut del síndrome de HELLP todavía no tienen los criterios diagnósticos clásicos de la PE. Lo que es aún más grave, es que hasta una tercera parte de las mujeres que sufre una eclampsia en el momento de la convulsión aún no presenta hipertensión y proteinuria.

Por lo tanto, se recomienda realizar un control en mujeres con síndrome de lesión capilar con o sin hipertensión con el fin de evaluar posibles alteraciones a nivel de plaquetas, enzimas hepáticas o anomalías renales. Además, se les debe interrogar acerca de los síntomas de preeclampsia (náuseas, vómitos, epigastralgia, cefalea, alteraciones visuales...)

## LIMITACIONES

La PE es un trastorno complejo, que presenta varias dificultades para su control en la práctica clínica:

1. Predicción: no se dispone de métodos fiables en la práctica clínica para cribar adecuadamente a las gestantes con más riesgo de desarrollar una PE
2. Definición y diagnóstico: los criterios vigentes presentan algunas limitaciones.
  - a. PE injertada: en gestantes con hipertensión y/o proteinuria previa resulta complejo establecer un diagnóstico de certeza
  - b. Diagnósticos tardíos: la presencia conjunta de hipertensión y proteinuria

puede ser precedida de otras complicaciones. El 10-15% de los síndromes de HELLP y el 35-40% de las eclampsias debutan antes de que aparezca la hipertensión o la proteinuria

3. Seguimiento: los principales dilemas en cuanto al tratamiento clínico se plantean en los casos tempranos, cuando la terminación del embarazo actúa en detrimento del pronóstico fetal y su continuación puede poner en riesgo la salud materna.

4. Tratamiento: el único tratamiento eficaz conocido para detener el curso natural de la PE es la finalización del embarazo con la expulsión de la placenta. Los tratamientos profilácticos (ácido fólico, antioxidantes, calcio, aspirina) no han obtenido los resultados deseados para la prevención de la PE. Únicamente la aspirina y el calcio han mostrado algún beneficio en grupos de riesgo alto

A pesar de estas limitaciones, se ha demostrado que la mejora de la actitud médica ante la PE, a partir de la evidencia científica y las guías de actuación, disminuye sustancialmente sus complicaciones maternas respecto a un tratamiento no estandarizado

Dado que la calidad de la atención médica resulta ser el único factor pronóstico modificable de la PE, es necesario incorporar nuevas herramientas que permitan sospechar de forma temprana su aparición y controlar su evolución

## **APLICACIÓN CLÍNICA DEL RATIO sFlt1-1 / PIGF**

1. Predicción de la PE en la primera mitad del embarazo:

- ✓ Primer trimestre (11-14 semanas): selección de gestantes que se pueden beneficiar de medidas profilácticas como el AAS en dosis baja
- ✓ Segundo trimestre (20-24 semanas): selección de gestantes que se pueden beneficiar de un seguimiento intensivo

2. Diagnóstico temprano: el ratio sFlt1/PIGF permite el diagnóstico de la PE hasta 5 semanas antes de la aparición de los signos y los síntomas clínicos

3. Diagnóstico diferencial:

- ✓ Casos dudosos
- ✓ Casos atípicos

4. Identificación de los casos favorables para el tratamiento conservador

5. Selección de candidatas para futuros tratamientos preventivos y curativos

## **PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE**

1. En la práctica clínica actual, no hay un método óptimo para seleccionar a las gestantes con un riesgo mayor de desarrollar una PE. El método más sencillo, barato, al alcance de todos y de mayor evidencia clínica para identificar a las mujeres con riesgo de PE es realizar una buena **anamnesis**. De hecho, la evaluación de los factores de riesgo para la PE ya presente en la historia materna debe ser parte de la

rutina de la visita prenatal. Por lo tanto, el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE), tabla 1, aconseja la identificación en el primer trimestre de factores de riesgo alto y moderado y aconseja a las mujeres que realicen profilaxis con aspirina a bajas dosis desde las 12 semanas de embarazo hasta el parto en pacientes con 2 factores de riesgo moderado o uno de alto riesgo.

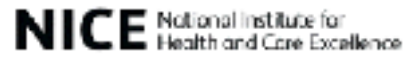


Tabla 1. Características clínicas de riesgo de preeclampsia<sup>1</sup>.

Alto riesgo	Moderado riesgo
PE grave en gestación previa	Primigesta
Diabetes pregestacional	Edad $\geq 40$ años
Hipertensión crónica	Obesidad (IMC $>30$ )
Enfermedad renal	Intervalo intergenésico $>10$ años
Enfermedad autoinmune (LES y otras)	Doppler de arterias uterinas anormal
Síndrome antifosfolípido	Embarazos múltiples
	Antecedente familiar de PE

IMC: índice de masa corporal; LES: lupus eritematoso sistémico; PE: preeclampsia.

La profilaxis con bajas dosis de aspirina de la disfunción placentaria ha sido defendida bajo la hipótesis de que sus propiedades antiagregantes y vasodilatadoras pueden promover una mayor profundidad de la invasión placentaria. En los últimos 30 años, se han realizado más de 60 ensayos aleatorios para confirmar el efecto de la aspirina en la incidencia de la disfunción placentaria. Desafortunadamente, muchos de ellos, incluidos los de mayor tamaño, no han podido demostrar esta utilidad preventiva. Sin embargo, la mayoría de las mujeres embarazadas en estos estudios comenzaron a tomar aspirina después de completar el proceso de invasión de trofoblastica. Un reciente metanálisis de estos estudios defiende que la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75-150 mg/día) puede evitar aproximadamente un 10% de los casos de PE, siempre que se comience a administrar durante la primera mitad del embarazo (antes de las 16 semanas) y en gestantes de riesgo alto.

Estos consejos probablemente pueden extrapolarse a otros tratamientos preventivos bajo investigación, como son las intervenciones dietéticas, la pravastatina, la heparina, la metformina o los antihipertensivos. Respecto a la heparina, hay trabajos que proponen que la adición de heparina al ácido acetilsalicílico podría reducir aún más el riesgo de PE. Las terapias antitrombóticas actuarían previniendo la formación de coágulos, pero además ejercerían un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, lo cual facilitaría la angiogénesis y la invasión del trofoblasto. El reciente metaanálisis de Roberge et al. sugiere que, en mujeres que previamente han tenido una PE, la combinación de heparina de bajo peso molecular (HBPM) con ácido acetilsalicílico, comenzando la intervención al inicio de la gestación, es superior al ácido acetilsalicílico solo para la prevención de la PE. La evidencia es limitada, y de ahí que este mismo trabajo comente que el efecto beneficioso adicional de la HBPM debe ser objeto de futuros estudios bien diseñados antes de ser aplicado a la clínica.

En cuanto a la trombofilia hereditaria y el riesgo de PE, la guía NICE no recomienda realizar sistemáticamente el estudio. Algunos artículos han encontrado una asociación

entre la presencia de una trombofilia hereditaria y la PE, como el estudio TREATS, que muestra una odds ratio de 1,91 (intervalo de confianza del 95%: 1,60-2,28). Sin embargo, la causalidad no ha sido probada y la evidencia científica a partir de ensayos clínicos aleatorizados es insuficiente.

La anamnesis realizada en la primera visita del embarazo puede identificar aproximadamente el 30% de las mujeres que desarrollan una PE. Sin embargo, es importante recordar que muchos casos de PE suceden en mujeres sanas y sin factores de riesgo reconocibles, por lo que debemos implementar nuevas estrategias para ayudar a indentificarlas.

2. El **estudio Doppler de las arterias uterinas** mide la resistencia del paso de sangre hacia el útero gestante. La alteración del Doppler de las arterias uterinas se define como un aumento de la resistencia o del índice de pulsatilidad (IPu >95%), o por la persistencia unilateral o bilateral del notch diastólico en el segundo trimestre. Cuando el desarrollo placentario es normal, la resistencia de la arteria disminuye de forma fisiológica por la invasión del trofoblasto a la capa muscular de las arterias espirales. En casos de placentación anómala no se observa esta disminución del IPu.

Se puede medir en el primer trimestre con objeto de identificar precozmente a mujeres en riesgo de PE, iniciar intervenciones preventivas en el momento óptimo y modificar el curso de la enfermedad. Sin embargo, la capacidad predictiva es baja en el primer trimestre (VPP  $\approx$  20%), pues a pesar de que muestra una alta especificidad ( $\approx$ 95%), la sensibilidad es baja (12-25%). La medición del Doppler de las arterias uterinas predice mejor los casos graves y precoces; lógico, pues cuanto mayor sea la alteración de la placentación, mayor será la resistencia al paso de la sangre y antes se harán evidentes las manifestaciones clínicas secundarias.

La combinación de los parámetros biofísicos, como la presión arterial y el IPu, puede alcanzar una tasa de detección superior al 80% para la PE precoz (<34 semana) y del 40% para la PE tardía.

Algunas guías dicen que el cribado ecográfico con IPu contribuye a seleccionar el grupo de alto riesgo de PE y disminuye la morbimortalidad perinatal. Otras revisiones no encuentran ensayos aleatorizados que muestren una mejoría de los resultados maternos o fetales cuando se realiza cribado con Doppler de las arterias uterinas. En cualquier caso, el Doppler de las arterias uterinas para la detección de PE no tiene la sensibilidad y la especificidad necesarias para ser utilizado como prueba de cribado aislada.

3. **Presión arterial media:** con la evaluación detallada de la historia materna en la primera visita para identificar factores de riesgo para PE, la medición de la presión arterial (PA) durante las visitas prenatales también constituye la base para el screening de PE en todas las gestaciones. La PA no sólo se aumenta en el segundo trimestre en aquellas mujeres destinadas a desarrollar PE, sino que hay pruebas que

sugieren que este aumento puede ser observado desde el primer trimestre de la gestación.

Hay recomendaciones de los profesionales que claramente establecen el protocolo para la medida de la PA. Estas recomendaciones han sido examinadas en grupos de screening del primer trimestre a gran escala que proporcionan directrices para la toma de la PAM. Estas guías establecen que la PA debería ser medida usando los dispositivos automatizados validados y correctamente calibrados. Las mujeres deben estar en posición sentada, con los brazos apoyos a nivel de su corazón y la PA debe medirse dos veces, simultáneamente en ambos brazos, utilizando el brazalete adecuado a cada brazo. Finalmente debe tomarse como medida de la PA final el promedio de las dos mediciones de cada brazo

4. **Biomarcadores de angiogénesis:** aunque en esta etapa no se ha completado aún la implantación placentaria, algunos marcadores de PE ya se encuentran alterados.

Uno de los marcadores que mejores resultados predictivos ha demostrado en esta edad gestacional es el **PIGF**, se ha encontrado una disminución de su concentración sérica significativamente más baja en mujeres que desarrollaron PE de inicio temprano y de inicio tardío en comparación con los controles, convirtiéndose en un marcador innegable para el primer trimestre.

En combinación con otros marcadores bioquímicos, como la **proteína placentaria A** asociada al embarazo (PAPP-A), y ecográficos, como el estudio Doppler de las arterias uterinas, ha demostrado alcanzar una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90% para la detección de la PE temprana según los resultados publicados por el grupo de Nicolaides, que todavía no han sido validados por otros grupos.

Sin embargo, con respecto a **sFit-1** y al **ratio sFit-1 / PIGF**, los estudios sobre su eficacia como marcador predictivo de PE en el primer trimestre han mostrado resultados contradictorios.

Esta estrategia de cribado resulta fácilmente implementable al cribado combinado de cromosopatías, que ya se realiza de forma diaria en la mayoría de centros entre las semanas 11-14, sin la necesidad de añadir nuevas pruebas y así mejorar el valor predictivo en el primer trimestre, avanzando hacia un modelo de pruebas combinadas.

Usando este enfoque con diferentes combinaciones entre las 11 y las 14 semanas de gestación, se ha obtenido una sensibilidad y especificidad del 90-95% para la PE precoz (varios artículos muestran que la adición del PIGF al riesgo basal y a los parámetros biofísicos incrementa la tasa de predicción para la PE precoz hasta el 95% y para la PE tardía al 71%)

Además, los trastornos relacionados con la disfunción placentaria que no son PE también se benefician de este cribado del primer trimestre. Sin embargo, no todos los grupos han sido capaces de reproducir estos excelentes resultados.

Los estudios confirman la mejora del modelo predictivo al incorporar la medición de los biomarcadores. Para simplificar la aplicación de estos algoritmos, existe la posibilidad de introducir los datos en diversas calculadoras de riesgo.

Algunos ejemplos son las que ofrecen la Fetal Medicine Foundation y el Hospital Clínico de Barcelona a través de sendos enlaces web:

<https://fetalmedicine.org/calculator/preeclampsia> (también disponible desde el programa Astraia)

<http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>

Los resultados obtenidos con estos modelos predictivos son alentadores, pero de momento no están validados para su uso clínico ni, por tanto, incluidos en protocolos asistenciales de seguimiento del embarazo.

En este punto, la pregunta sigue siendo si el cribado del primer trimestre de la PE es una herramienta útil y rentable para cambiar el curso natural del embarazo. Desde el punto de vista del pagador, se llevó a cabo un modelo coste-efectividad de esta intervención que fue favorable para el ahorro de costos en un entorno israelí, pero esto no ha sido ratificado por un modelo de validación en otros sistemas de salud.

## **PREDICCIÓN Y MANEJO DE LA PREECLAMPSIA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE**

Desde hace unos 20 años la ecografía Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre se viene utilizando para asesorar sobre el riesgo de preeclampsia pues precede a las manifestaciones clínicas. El valor predictivo positivo (VPP) de esta técnica es bajo, mientras que su valor predictivo negativo (VPN) es alto.

El IPU medido en el segundo trimestre (20-26 semanas) es el mejor para predecir PE y CIR, con una sensibilidad del 30-80% en mujeres seleccionadas. El inconveniente es que las intervenciones terapéuticas iniciadas en el segundo trimestre para prevenir la PE no han resultado útiles. Además, otro inconveniente de esta técnica es la variabilidad interobservador, probablemente en relación a la experiencia del operador.

La adición de los factores angiogénicos y antiangiogénicos a esta técnica puede mejorar el VPP de la prueba diagnóstica, y de este modo hacer una selección más precisa de las mujeres de riesgo. Los factores angiogénicos pueden por tanto ayudar a descartar la PE en mujeres con riesgo elevado a priori, por ejemplo en pacientes con elevación de las resistencias de las arterias uterinas o "notch".

Entre las 20 y las 26 semanas de gestación, el empleo combinado de sFlt-1, PIGF y Doppler de las arterias uterinas ha demostrado, en diferentes estudios, un excelente rendimiento como prueba de cribado para la PE temprana (< 34 semanas), pero no para la tardía.

Por otra parte, también se ha demostrado que existe una relación lineal entre las mediciones del ratio sFlt-1/PIGF seriadas en el tiempo y el riesgo de desarrollar PE. Sin embargo, el intervalo de tiempo "óptimo" para realizar una prueba de seguimiento no está claro aún.

La combinación de la relación del ratio sFlt-1/PIGF con el Doppler de las arterias uterinas, en el momento del diagnóstico de la PE de aparición temprana, tiene valor pronóstico sobre todo para las complicaciones perinatales, siendo limitado para la predicción de complicaciones maternas.

Mientras que los estudios sobre la eficacia predictiva del ratio sFlt-1/PIGF en el primer trimestre han arrojado resultados contradictorios, los informes sobre el uso de este marcador como una ayuda en la predicción a partir de mediados del 2º trimestre en adelante han llevado a su uso sugerido como una posible herramienta, especialmente para la identificación en las mujeres del desarrollo de PE y la necesidad de parto en las próximas 4 semanas.

## **INTRODUCCIÓN CLÍNICA DEL TEST SFLT-1 / PIGF**

Los expertos internacionales en el uso de marcadores angiogénicos han desarrollado un documento de consenso sobre el uso clínico del ratio sFlt-1/PIGF y la gestión consecuente en las mujeres embarazadas con sospecha de PE o alto riesgo de desarrollar PE.

El propósito de este documento de consenso es aplicar el “algoritmo de riesgo de desarrollo de PE” a dos grupos distintos:

- Mujeres asintomáticas con alto riesgo de desarrollar PE
- Mujeres con signos y síntomas de PE

Se debe aclarar que el ratio sFlt-1/PIGF no ha sido evaluado como test de cribado y además no sustituye a otras técnicas para monitorizar a los pacientes de alto riesgo sino que debe usarse como una herramienta complementaria.

La mayoría de los estudios para evaluar el ratio sFlt-1/PIGF han sido llevados a cabo usando el test Elecsys<sup>®</sup>, por lo que los niveles de corte descritos en este documento han sido validados sólo con este test. (Utilizando el inmunoensayo Elecsys<sup>®</sup>, Stepan et al. demostraron que el ratio sFlt-1 / PIGF tiene una sensibilidad y especificidad de 94,0% y 99,4% para la preeclampsia precoz y 89,5% y 95,4% para preeclampsia de inicio tardío)

En el estudio PROGNOSIS bastó con un único punto de corte del ratio sFlt-1/PIGF (<38) para descartar PE en la siguiente semana con buena fiabilidad (VPN >96%) y predecir PE (≥38) en las próximas 4 semanas (VPP >25%).

### 1. Manejo en mujeres con signos y síntomas de preeclampsia

Se incluyen mujeres con sospecha de PE (tabla 3) y mujeres con PE confirmada.

**Tabla 3** : Signos y síntomas clínicos de PE:

Nueva aparición de HTA (TAS  $\geq$ 140mmHg y/o TAD  $\geq$ 90mmHg)

Agravamiento de proteinuria preexistente

Uno o más de los siguientes:

- Síntomas relacionados con la PE:
  - Epigastralgia
  - Edema, importante hinchazón a nivel facial o de miembros superiores y/o inferiores
  - Cefalea
  - Alteraciones visuales
  - Rápida ganancia ponderal ( $>$ 1kg/semana en el 3er trimestre)
- Hallazgos relacionados con la PE:
  - Trombocitopenia
  - Aumento de las transaminasas
  - Sospecha de CIR
  - Alteración del Doppler de las arterias uterinas (IP $>$ p95 en el 2º trimestre y/o notch bilateral)

Los criterios empleados para la sospecha de PE (adoptados de los estudios PROGNOSIS y PreOS) son muy permisivos, incluyendo cualquier sospecha de PE tal como suele hacerse en la práctica clínica diaria.

De acuerdo con los valores de corte descritos, debemos considerar tres grupos de mujeres en función del ratio sF1t-1/PIGF:

- Ratio sF1t-1/PIGF  $<$  **38** : descarta la aparición de PE, independientemente de la edad gestacional, en la próxima semana. El seguimiento se realizará de acuerdo con el criterio del médico. No serán necesarias más determinaciones a no ser de que exista una nueva sospecha.
- Ratio sF1t-1/PIGF  $>$ **85** (PE temprana) o  $>$ **110** (PE tardía):
  - Ratios muy elevados ( $>$ 655 si  $<$ 34 SG) o ( $>$ 201 si  $\geq$  34 SG) se asocian estrechamente con la necesidad de finalizar el embarazo en menos de 48h.
    - \*En el caso de gestaciones  $<$  34 semanas, deberá iniciarse inmediatamente la maduración pulmonar con corticoides
  - Repetir la medida en 2-4 días para determinar la tendencia y continuar el seguimiento en función del criterio del médico dependiendo de la gravedad.

Las medidas repetidas pueden ayudar a distinguir si la paciente tiene un riesgo moderado, alto o muy alto de desarrollar una complicación en función de la dinámica del aumento. En mujeres con ratios estabilizados, podemos confiar en que la paciente no va a deteriorarse rápidamente.

- Ratio sF1t-1 / PIGF entre **38-85** (PE temprana) o entre **38-110** (PE tardía): aporta información sobre qué mujeres son las que tienen un riesgo moderado-alto de desarrollar preeclampsia en las próximas 4 semanas.
  - < 34 SG: nuevo ratio de control en 1-2 semanas, de acuerdo con la situación clínica individual.
  - ≥ 34SG: sugiere disfunción placentaria inminente, por lo que se recomienda reducir la fecha límite para la inducción del parto

En mujeres con PE ya diagnosticada: el ratio sF1t-1 / PIGF puede ser útil para determinar la gravedad

## 2. Manejo en mujeres asintomáticas con alto riesgo de PE:

Se incluyen en este grupo:

- Mujeres con criterios establecidos asociados a alto riesgo de desarrollar PE
- Mujeres identificadas de alto riesgo mediante el examen Doppler de arterias uterinas
- Mujeres con mayor riesgo percibido de PE

El momento óptimo iniciar la medición del ratio sF1t-1 / PIGF es entre las 24-26 semanas, dado que es en este intervalo cuando las diferencias en cuanto al valor del ratio entre mujeres con resultados normales y aquellas destinadas a desarrollar PE temprana por lo general, ya son significativas.

Aquellas mujeres con valores normales del ratio pueden estar tranquilas de que no desarrollaran PE al menos en la próxima semana pero no a lo largo de todo el embarazo, por lo tanto, deberían considerarse el empleo de mediciones seriadas. Actualmente no hay recomendaciones acerca del intervalo de tiempo para realizar la prueba de seguimiento. Por el contrario, las mujeres con ratios alterados se deben considerar como sospecha PE y deben manejarse en consecuencia.

### *\* Consideraciones para el manejo clínico:*

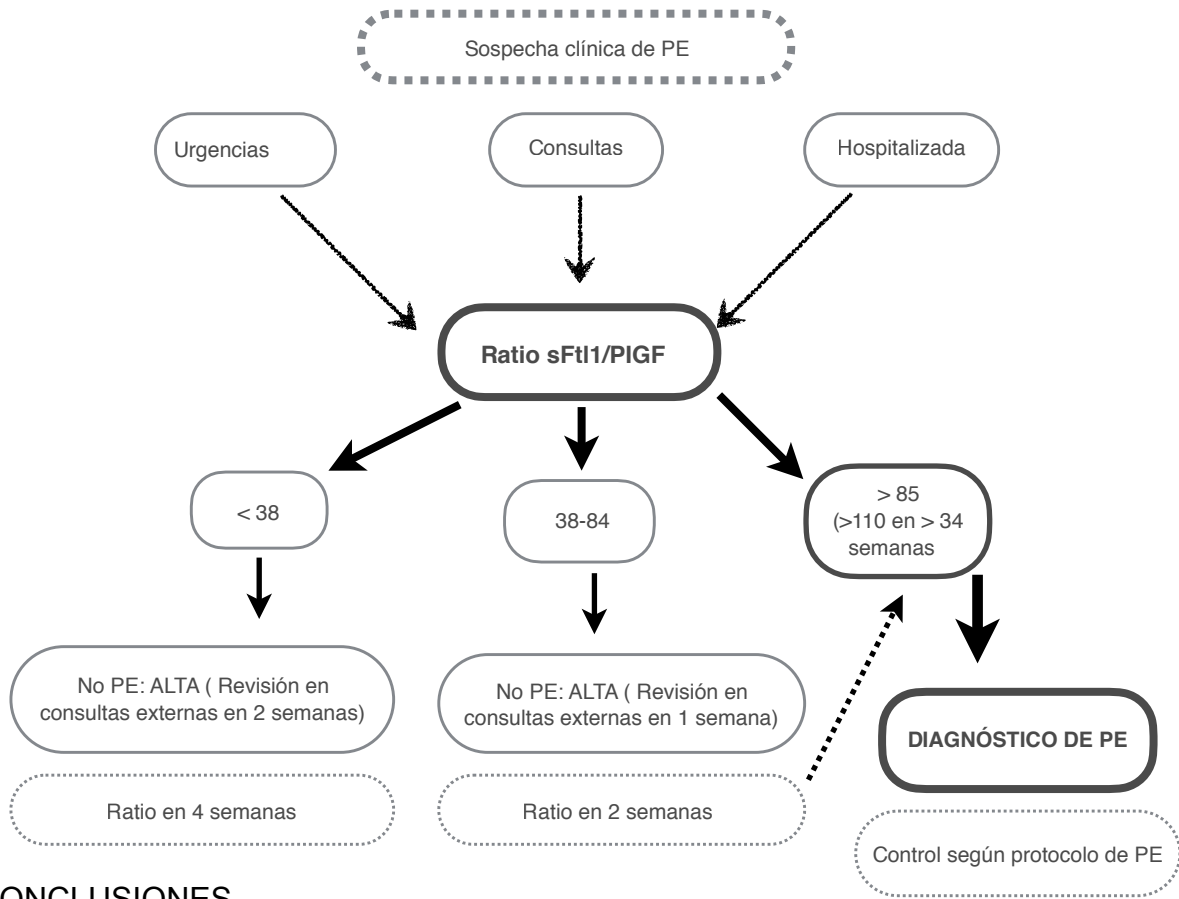
- Las complicaciones maternas no pueden evitarse por completo pero las mujeres con alto riesgo pueden hospitalizarse
- No existen datos sobre el uso del ratio sF1t-1 / PIGF para evitar complicaciones maternas

- Tampoco existen datos para demostrar que los resultados maternos son mejores ahora que antes del uso del ratio sF1t-1 / PIGF
- No se han realizado estudios controlados y randomizados para comprobar el uso del ratio sF1t-1 / PIGF en lo que respecta a los resultados maternos y fetales
- El test debe ser usado de forma razonable, en la población de alto riesgo. Los recursos económicos deben ser considerados también.

\* Resumen del manejo:

sFit-1/PIGF (Precoz/Tardía)	Interpretación	Recomendaciones
<b>Bajo: &lt; 38</b>	Descarta PE <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sem: VPN ~ 99%</li> <li>• 4 sem: VPN ~ 95%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tranquilizar a la paciente</li> <li>• No hacen falta más determinaciones a menos que surja una nueva sospecha</li> </ul>
<b>Intermedio: 38-85 / 110</b>	Confirma alto riesgo de PE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 sem: VPP ~ 40%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nueva visita y re-test en 1-2 sem.</li> <li>• Educación maternal acerca de signos y síntomas de PE</li> </ul>
<b>Alto: &gt; 85 / 110</b>	Compatible con el diagnóstico de PE u otra complicación placentaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nueva visita y re-test en 2-4 días:</li> <li>- Precoz: considerar derivación a centro terciario</li> <li>- Tardía: considerar bajar el umbral de exigencia para la indicación de la inducción del parto</li> </ul>
<b>Muy alto &gt; 655 / 201</b>	Compatible con aparición de complicaciones y necesidad de finalizar la gestación a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia intensiva (recomendable hospitalización)</li> <li>• Precoz: corticoides para la maduración fetal</li> </ul>

PROPUESTA DE PROTOCOLO:



CONCLUSIONES

- La preeclampsia es un diagnóstico cada vez más común debido al incremento de la edad materna, la obesidad, la nuliparidad, las gestaciones gemelares y las enfermedades vasculares en nuestro medio.
- La mejora en el conocimiento de la patogénesis de la preeclampsia en los últimos años nos ha permitido identificar biomarcadores que permitirán hacer diagnósticos más precisos y precoces
- Los estudios confirman la mejora del modelo predictivo al incorporar la medición de los biomarcadores, por lo que éstos son el complemento perfecto a los test de cribado de preeclampsia en el primer trimestre.
- Se recomiendan las mediciones seriadas del ratio sFlt-1/ PIGF con el propósito de mejorar la evaluación individual del riesgo en estos pacientes, pero esto tiene que ser probado en estudios posteriores
- La adición de la medida de los factores angiogénicos a otros signos y síntomas de PE en el asesoramiento del riesgo puede mejorar la detección de preeclampsia (sobre todo la forma precoz) en pacientes con resultados maternos y fetales adversos
- El uso del ratio sFlt1 / PIGF puede ayudar a optimizar la atención mediante la mejora del manejo de las mujeres con sospecha de PE y la selección de candidatas para futuros tratamientos preventivos y curativos

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vintzileos A, Ananth C. First trimester prediction of ischemic placental disease. *Seminars in Perinatology* 2014; 38: 3
2. Hypertension in pregnancy (NICE clinical guideline 107). Agosto 2010. Disponible en: [nice.org.uk/guidance/cg107](http://nice.org.uk/guidance/cg107)
3. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenatal Diagnostic* 2011; 31: 3-6
4. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, *et al.* New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014; 63: 346-52
5. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, *et al.* First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenatal Diagnostic* 2015; 35: 83-91
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
7. O'Gorman, N, Wright, D, Syngelaki, A, Akolekar, R, Wright, A, Poon, L, Nicolaides, K. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016; 214: 1
8. Herraiz, I, López, A, Gómez, P, Escribano, D, Galindo, A. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagnóstico Prenatal* 2011; 22 (2)
9. Zeisler, H, Llubra, E, Chantraine, F, Vatish, M, Cathrine Staff, A, Sennström, M, Olovsson, M, Brennecke, S.P, Stepan, H, Allegranza, D, Dilba, P, Schoedl, M, Hund, M, Verlohren .Predictive Value of the sFlt-1: PIGF Ratio in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstetric Anesthesia Digestive* 2016; 36: 3
10. Rădulescu, C, Bacărea, A, Huțanu, A, Gabor, R, Dobreanu, M. Placental Growth Factor, Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1, Soluble Endoglin, IL-6, and IL-16 as Biomarkers in Preeclampsia. *Mediators of Inflammation* 2016
11. Vatish, M, Strunz-McKendry, T, Hund, M, Allegranza, D, Wolf, C, Smare, C. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2016
12. Verlohren, S, Herraiz, I, Lapaire, O, Schlembach, D, Moertl, M, Zeisler, H, Calda, P, Holzgreve, W, Galindo, A, Engels, T, Denk, B, Stepan, H. The sFlt-1/PIGF ratio in

different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. American journal of obstetrics and gynecology 2012; 206: 1

13. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio).NICE. BMJ (Clinical research ed.), 2016; 353
14. Rana, S, Powe, C, Salahuddin, S, Verlohren, S, Perschel, F, Levine, R, Lim, KH, Wenger, J, Thadhani, R, Karumanchi, S. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation 2012; 125: 7
15. Askie, L, Duley, L, Henderson-Smart, D, Stewart, L. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. The Lancet 2007; 369: 9575
16. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, *et al.* First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. Prenatal Diagnosis 2015;35: 183-91
17. Stepan, H, Herraiz, I, Schlembach, D, Verlohren, S, Brennecke, S, Chantraine, F, Klein, E, Lapaire, O, Llurba, E, Ramoni, A, Vatish, M, Wertaschnigg, D, Galindo, A. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2015; 45: 3