

PREECLAMPSIA: Biomarcadores y utilidad

Elena Martín Gómez

**Análisis clínicos
Febrero 2022
Hospital Universitario de
Badajoz**

ÍNDICE



Introducción



Definición e incidencia



Etiología y factores de riesgo



Diagnóstico



Fisiopatología de la preeclampsia



Factores predictores de preeclampsia



Técnica utilizada en HPS como predictor de preeclampsia



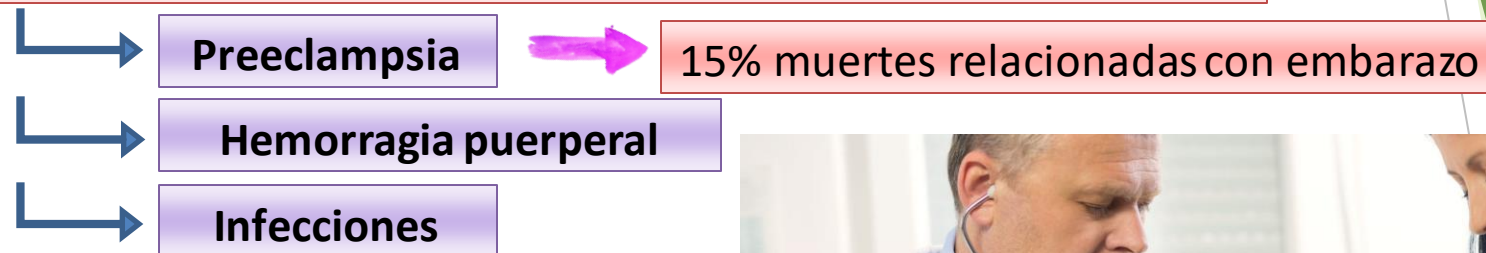
Importancia de detección temprana y perspectivas



Conclusiones

INTRODUCCIÓN

TRIADA DE COMPLICACIONES MÁS TEMIBLES DEL EMBARAZO



En países desarrollados sigue aumentando la preeclampsia



Obesidad



Edad media materna



Embarazos múltiples



DEFINICIÓN E INCIDENCIA

La **preeclampsia** es la nueva aparición de **hipertensión** y **proteinuria** significativa > 20 semanas de gestación



Puede acompañarse de edemas, pero no es imprescindible



TRATAMIENTO SÍNTOMAS

Sin tratamiento sintomático:

Complicaciones para la gestante

Complicaciones para el feto



CURA



Finalización del embarazo

PREECLAMSPIA



3% de gestaciones (2% España)

Hasta **5-10 %** de gestaciones con factores de riesgo

TRIMESTRE	MES	SEMANAS
 1°	uno	1 - 4
	dos	5 - 8
	tres	9 - 13
 2°	cuatro	14 - 17
	cinco	18 - 22
	seis	
 3°	siete	
	ocho	32 - 35
	nueve	36 - 40

15% de los casos se presentan antes de la semana 34.

Mayores complicaciones maternas y fetales.

85% de los casos se presentan tras la semana 34.

Presentación tardía

Suelen cursar como formas leves sin repercusión importante en el pronóstico materno y/o fetal.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL:

FACTORES DE RIESGO	
EDAD (<18 o >40)	NULIPARIDAD
RAZA NEGRA	FACTORES GENÉTICOS
PE PREVIA	HISTORIA FAMILIAR DE PE
GESTACIÓN MEDIANTE FIV	EMBARAZO MÚLTIPLE
HTA CRÓNICA	DIABETES MELLITUS
OBESIDAD	DISLIPEMIAS
INFECCIONES	ABORTOS DE REPETICIÓN



Hasta ahora identificar los factores de riesgo es el único método de cribado de esta enfermedad

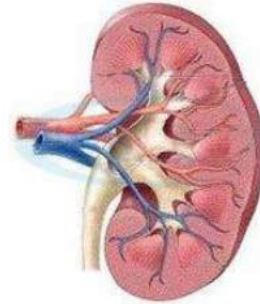
DIAGNÓSTICO

	Preeclampsia Leve	Preeclampsia severa
Presión arterial sistólica	<160 mmHg	≥160 mmHg
Presión arterial diastólica	<110mmHg	≥110 mmHg
Proteinuria	≥0,3 g/24horas	>5 g/24 horas
Cefaleas	No	Sí
Anomalías visuales	No	Sí
Dolor abdominal	No	Sí
Oliguria	No	<500 ml/24 horas
Convulsiones	No	Sí (eclampsia)
Creatinina sérica	Normal o ligeramente elevada ≤1 mg/dl	>1,2 mg/dl

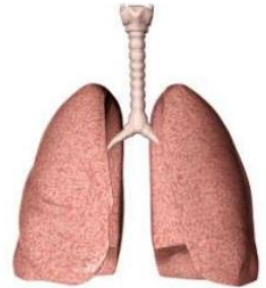
	Preeclampsia Leve	Preeclampsia severa
Aspartato aminotransferasa	Normal o ligeramente elevada ≤ 70 U/L	>70 U/L
Bilirrubina	Normal o ligeramente elevada $\leq 1,2$ mg/dl	$>1,2$ mg/dl
Ácido úrico	Normal o ligeramente elevado ≤ 6 mg/dl	>8 mg/dl
Lactato Deshidrogenasa	Normal o ligeramente elevada <600 U/L	≥ 600 U/L
Plaquetas	Normal o ligeramente disminuidas $\geq 100.000/\text{mm}^3$	$<100.000/\text{mm}^3$
Edema pulmonar	No	Sí
Crecimiento intrauterino restringido	No	Sí
Oligohidramnios	No	Sí

Complicaciones para la madre (multisistémicas)

Fracaso renal agudo

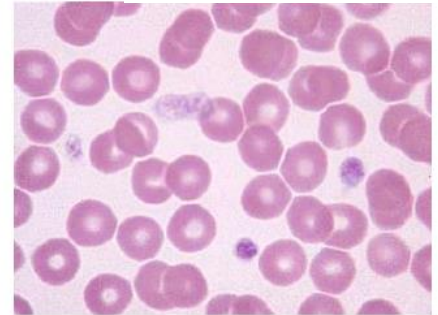
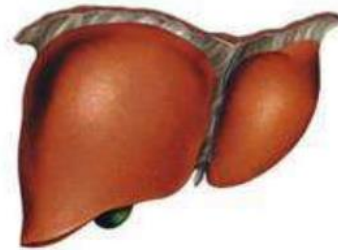


Edema pulmonar

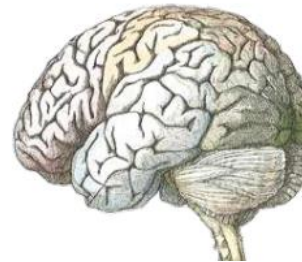


Síndrome de HELLP

- HEmolysis
- acute Liver failure
- Low Platelets



Edema cerebral



Eclampsia

Elevado riesgo de enfermedad cardiovascular en los años siguientes

Complicaciones para el feto

Retraso en el crecimiento y desarrollo

Oligodhidramnios (poco líquido amniótico)

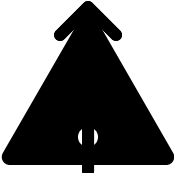
Desprendimiento de placenta

Nacimiento prematuro

Bajo peso al nacer

Insuficiencia renal





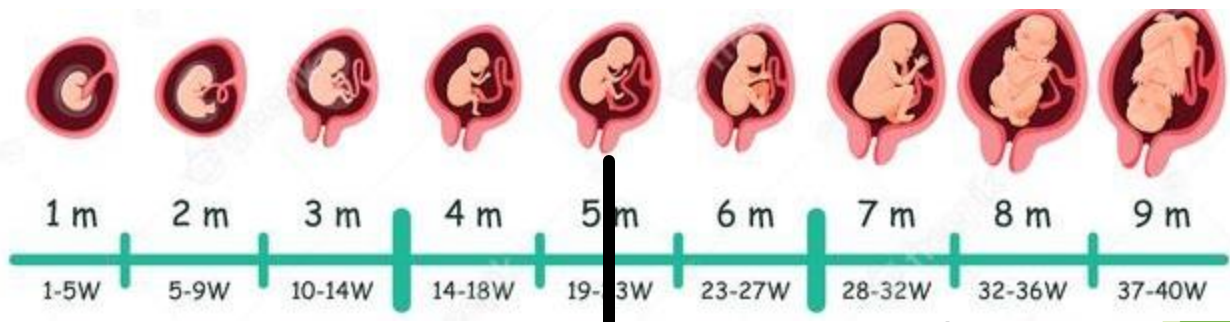
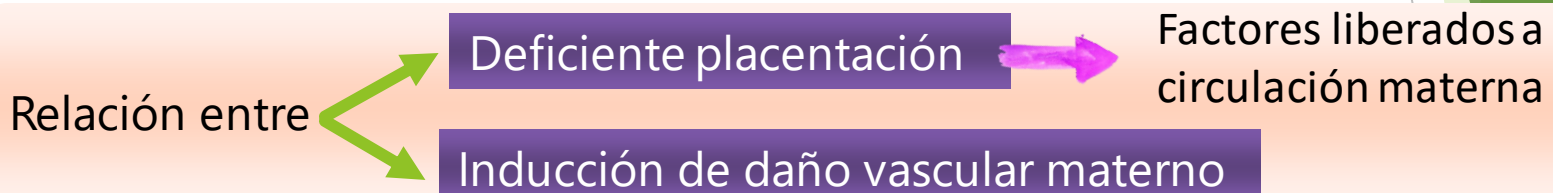
FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

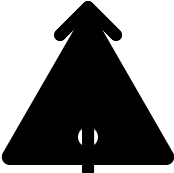
Placenta: Requisito indispensable para aparición de PE (no el feto)

Cambios fisiopatológicos en la circulación útero-placentaria

Insuficiencia
e isquemia
placentaria

Masa placentaria flujo placentario





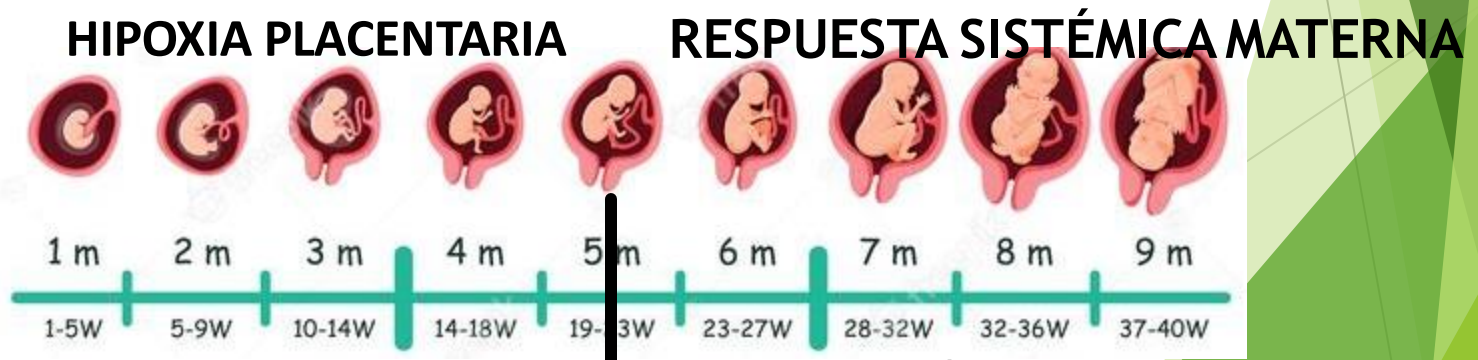
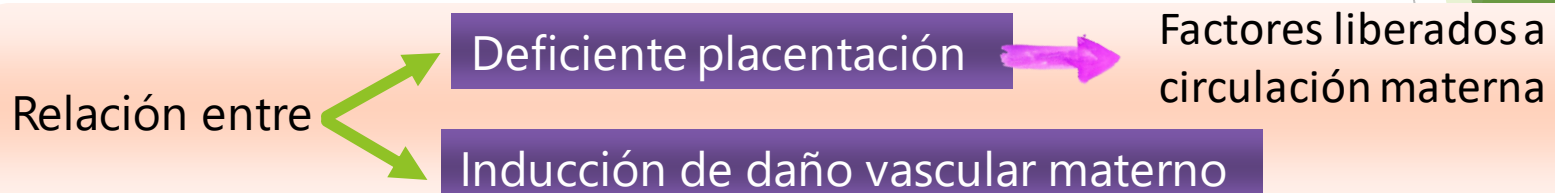
FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

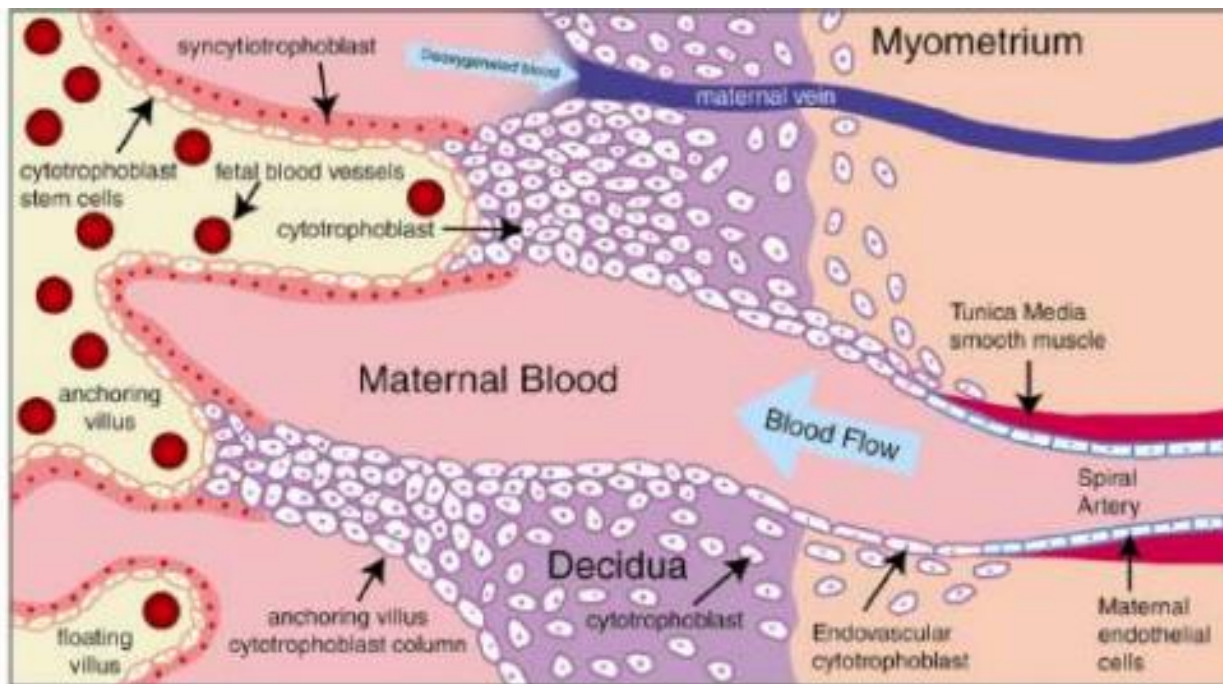
Placenta: Requisito indispensable para aparición de PE (no el feto)

Cambios fisiopatológicos en la circulación útero-placentaria

Insuficiencia
e isquemia
placentaria

Masa placentaria flujo placentario



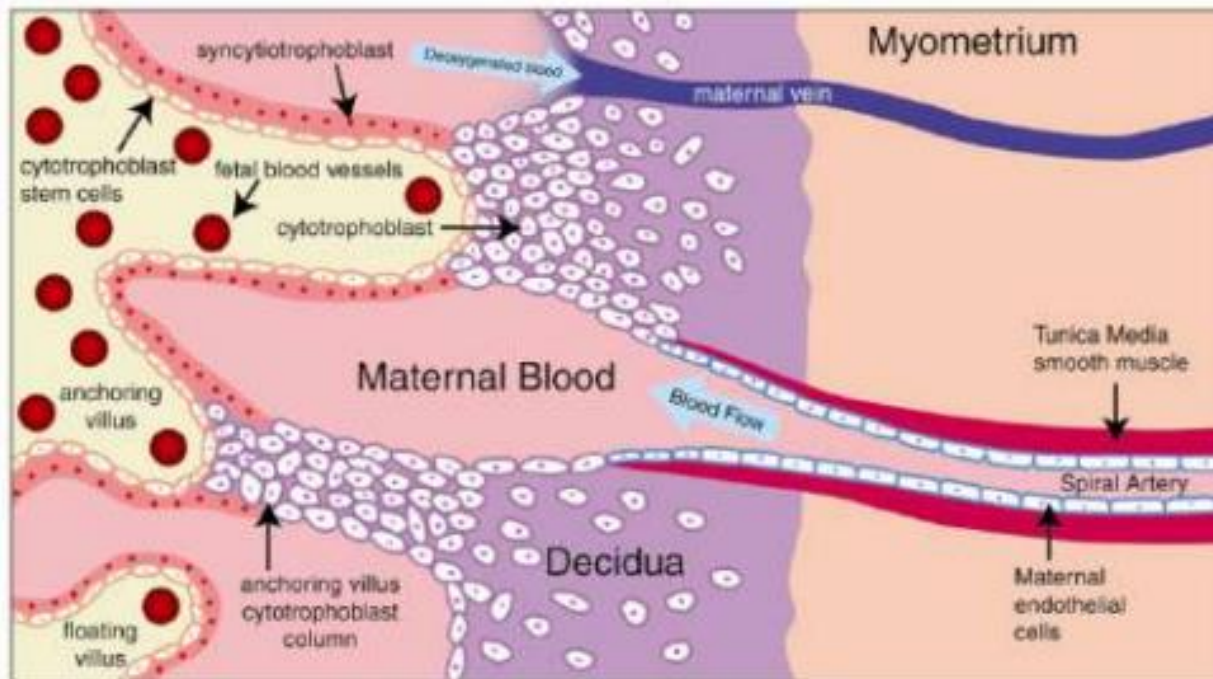


Embarazo normal

Céls. trofoblasto



Céls. endoteliales

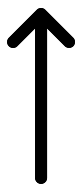


Preeclampsia

Céls. trofoblasto



Céls. endoteliales



PRIMERA FASE: Establecimiento de deficiente circulación placentaria

Remodelación
inadecuada de
arterias espirales



Insuficiencia
e isquemia
placentaria



Respuesta
inflamatoria



Descompensación
factores angiogénicos
y antiangiogénicos

SEGUNDA FASE: Aparición de respuesta sistémica materna

Respuesta
inflamatoria



Descompensación
factores angiogénicos
y antiangiogénicos



Disfunción endotelial:
- PA
- permeabilidad capilar
- Agregación plaquetaria



Manifestaciones
clínicas en
cualquier órgano



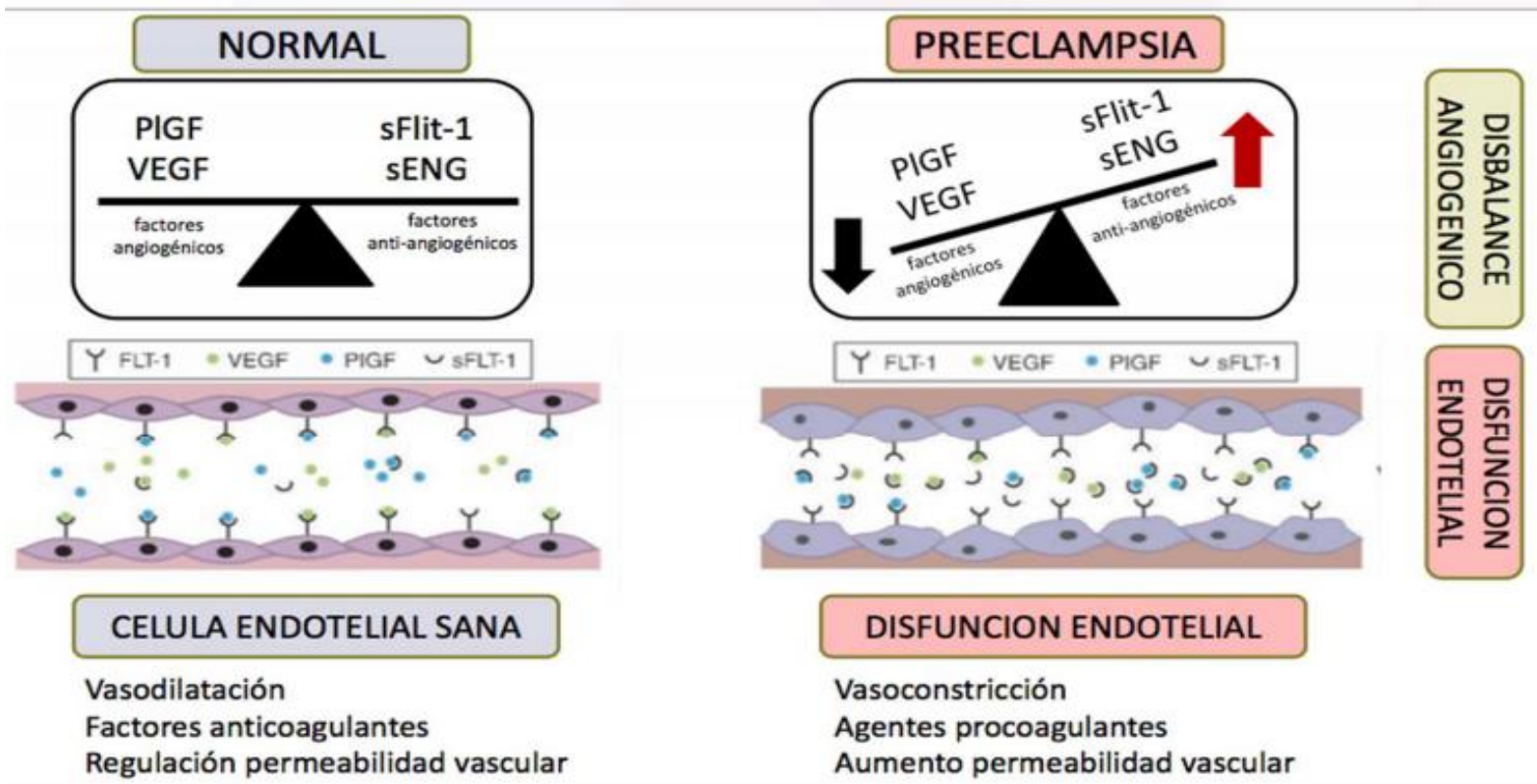
HIPOXIA PLACENTA

ENDOTELINA-1

ÓXIDO NÍTRICO

Cuando los requerimientos nutricionales > suministro de flujo sanguíneo necesario

Liberación a la circulación una serie de sustancias responsables de la disfunción endotelial sistémica materna



FACTORES PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

Relacionados con la disfunción de la perfusión placentaria y resistencia vascular

Renina

Proteína ligadora de la angiotensina II placentaria

Respuesta de calcio plaquetario a la Arginina-vasopresina

Relacionados con la función endocrinológica

Gonadotropina coriónica humana (HCG)

Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

Alfa-fetoproteína

Estriol

Activina A

Inhibina A

ADAM 12

Proteína placentaria 13 (PP13)

Adiponectina

Resistencia a la insulina

Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

Relacionados con la disfunción renal

Microalbuminuria

Ácido úrico

Excreción urinaria de calcio

Relacionados con la disfunción endotelial y estrés oxidativo

Anticuerpos antifosfolípidos

Antitrombina III

Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)

Apolipoproteína E

Lípidos séricos

Endotelina

Prostaciclina

Tromboxano

Citoquinas

Factor de crecimiento placentario (PIGF)

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1)

Endoglina soluble

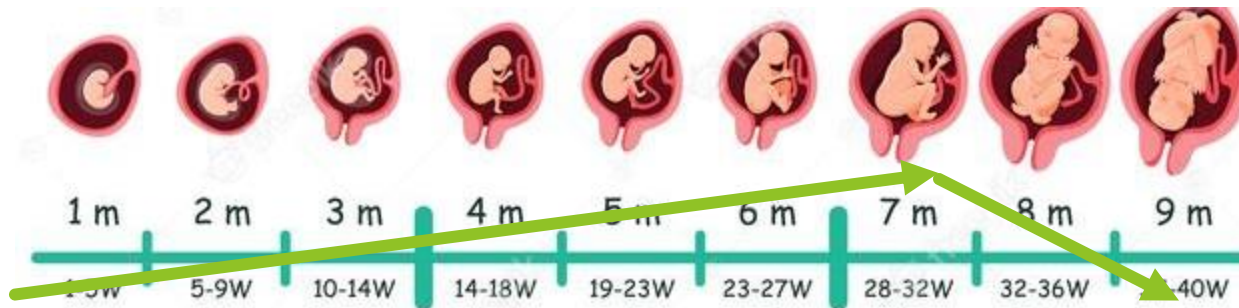
Isoprostanos

Factor de crecimiento placentario (PlGF)

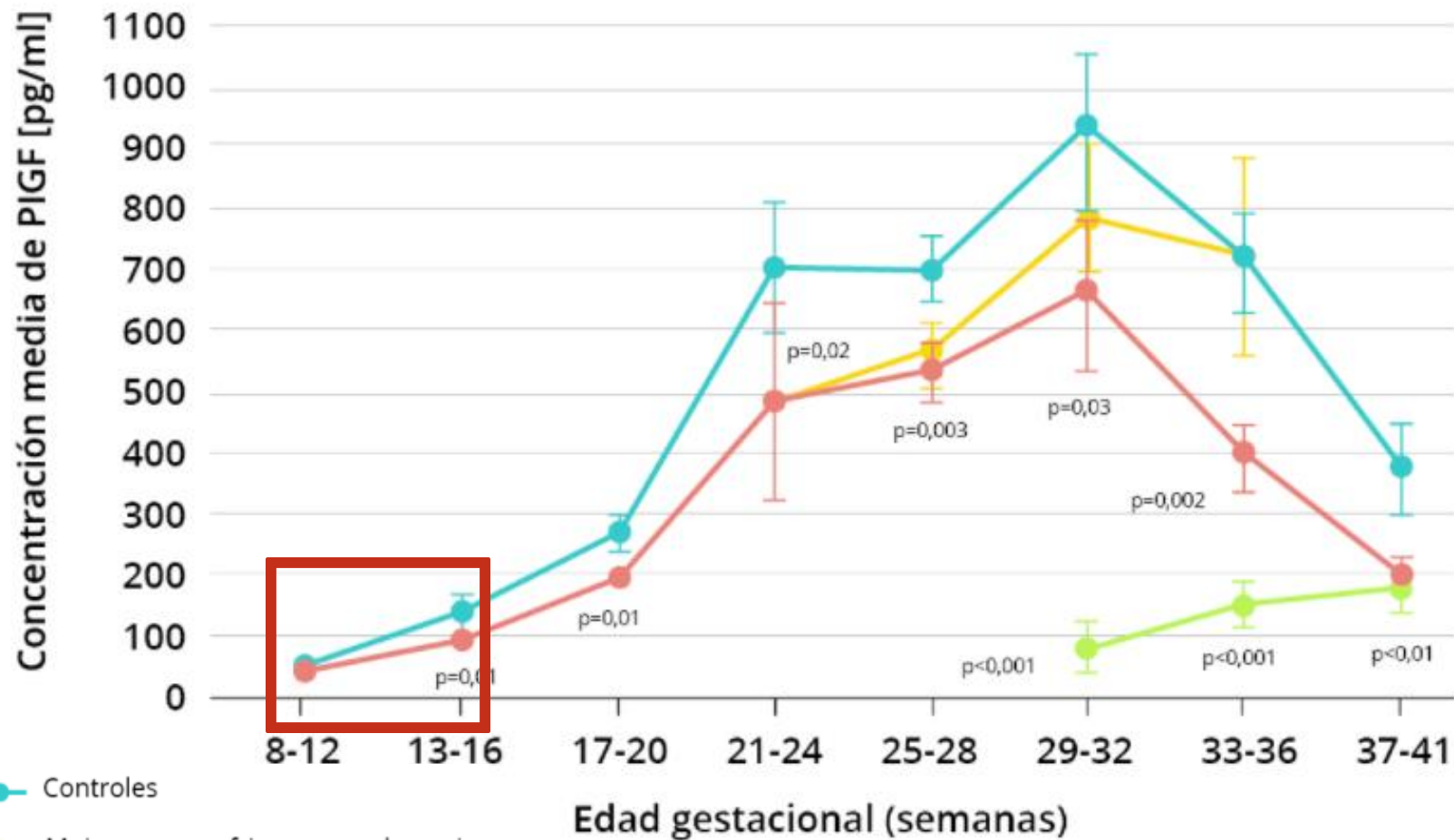
Factor de la familia del VEGF

Promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de **angiogénesis**

Tiende a aumentar ininterrumpidamente durante los dos primeros trimestres de embarazo, disminuyendo posteriormente



cuanto son los valores de sFlt-1 son los de PlGF





sFlt-1

sFlt-1



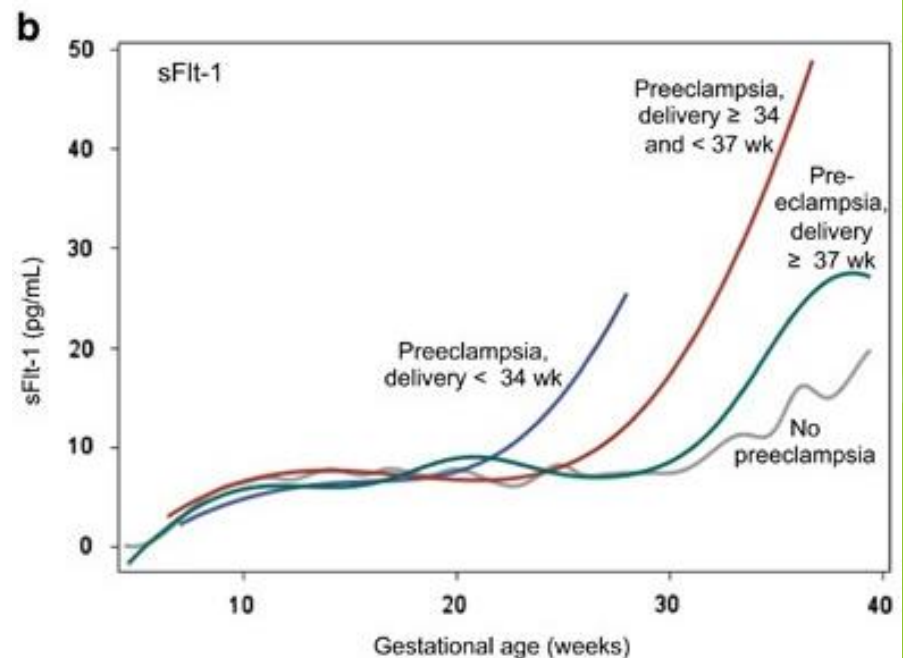
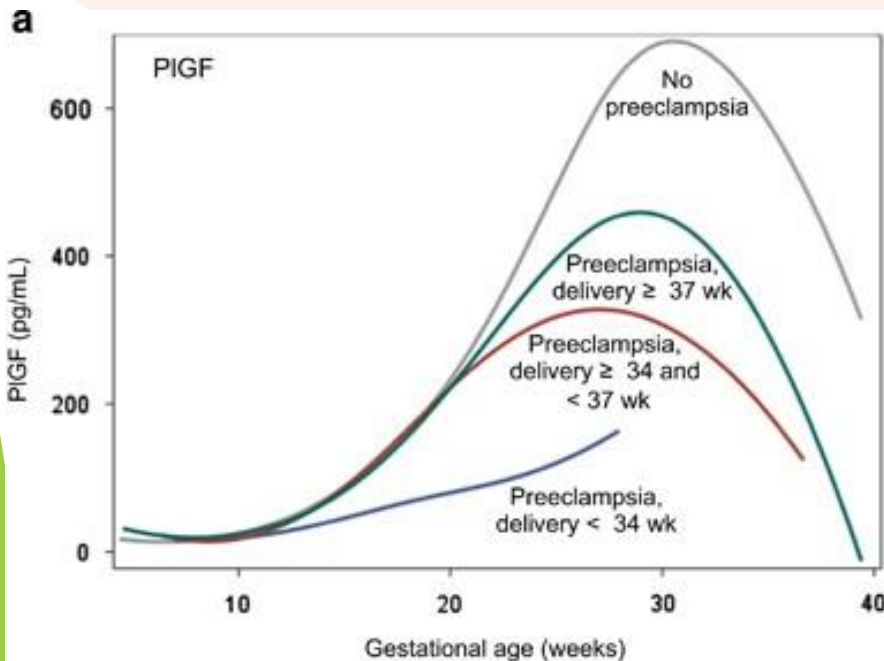
Edad gestacional



Sobre todo a partir de Semana 35

Valores 5 semanas antes de desarrollo PE

Respecto al segundo trimestre de gestación, hay estudios contradictorios sobre si sFlt-1 es un buen predictor o no de desarrollar PE.



Ratio sFlt1 / PlGF

Se han encontrado valores aumentados del ratio sFlt1/PlGF en sueros de madres que desarrollan PE hasta cinco semanas antes de su establecimiento clínico

La severidad de la PE se ha correlacionado positivamente con los valores del ratio sFlt-1/PlGF circulantes.

Los valores de sFlt-1/PlGF de las mujeres que han padecido una PE se normalizan tras el parto.

Se está investigando la utilidad del ratio sFlt-1/PlGF como marcador de severidad de complicaciones inminentes (muerte fetal/neonatal, etc.) en pacientes con PE.



PAPP-A

Producida por el trofoblasto y secretada al suero materno.

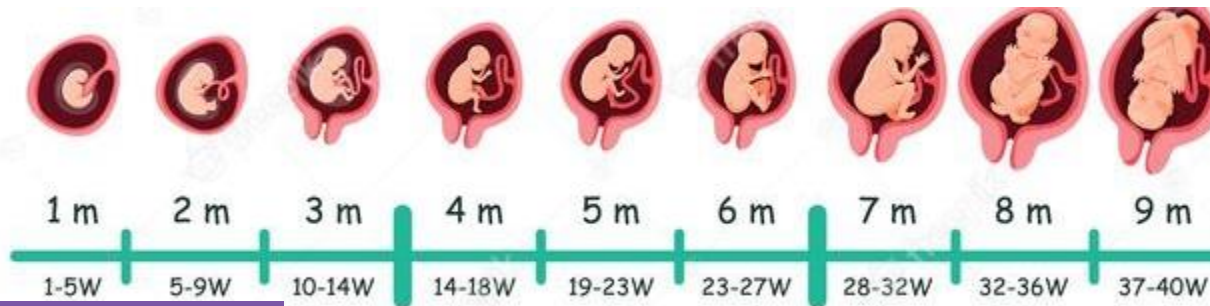
Incluido en el test de cribado de 13 cromosomopatías en el primer trimestre de gestación, es realizado a todas las gestantes junto a la fracción beta libre de la HCG.

Endoglina soluble (sEnd)

Es un marcador antiangiogénico al igual que sFlt-1.

PA en ratas embarazadas.

Regula óxido nítrico sintasa (eNOS) y tono vascular.



EN PREECLAMPSIA:

PAPP-A

PAPP-A

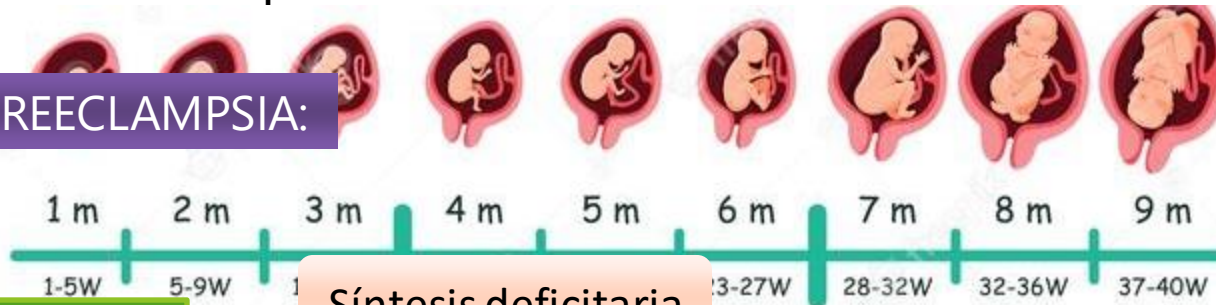
sEnd



Proteína placentaria 13 (PP13)

Se piensa que está involucrada en la implantación placentaria, la remodelación de la vasculatura materna, migración trofoblástica, la regulación de la presión sanguínea de las arterias espirales y la oxigenación tisular placentaria.

EN PREECLAMPSIA:



1º trimestre momento óptimo para la determinación de PP13 (capacidad predictiva)

Inhibina A

Embarazo normal: Inhibina A en el 3º trimestre.

Preeclampsia: 10 veces su valor comparado con los controles

TÉCNICA EMPLEADA EN EL HPS

Actualmente, Roche Diagnostics ha desarrollado un enzimoimmunoensayo quimioluminiscente (ECLIA) tipo sandwich totalmente automatizado para sFlt-1, PlGF. Ambas técnicas están en Cobas 4 y se realizan en el módulo E

MUESTRAS VALIDAS:

Suero ¡NO SE PUEDE HACER EN HEPARINA LITIO!

CALIBRACIÓN :

Mediante sFlt-1 CalSet y PlGF CalSet.

2 Calibradores: sFlt-1 Cal1 Y sFlt-1 Cal 2

PlGF Cal 1 y Cal 2

CONTROL DE CALIDAD:

Precicontrol MULTIMARKER.

(PC MM1 Y PC MM2)

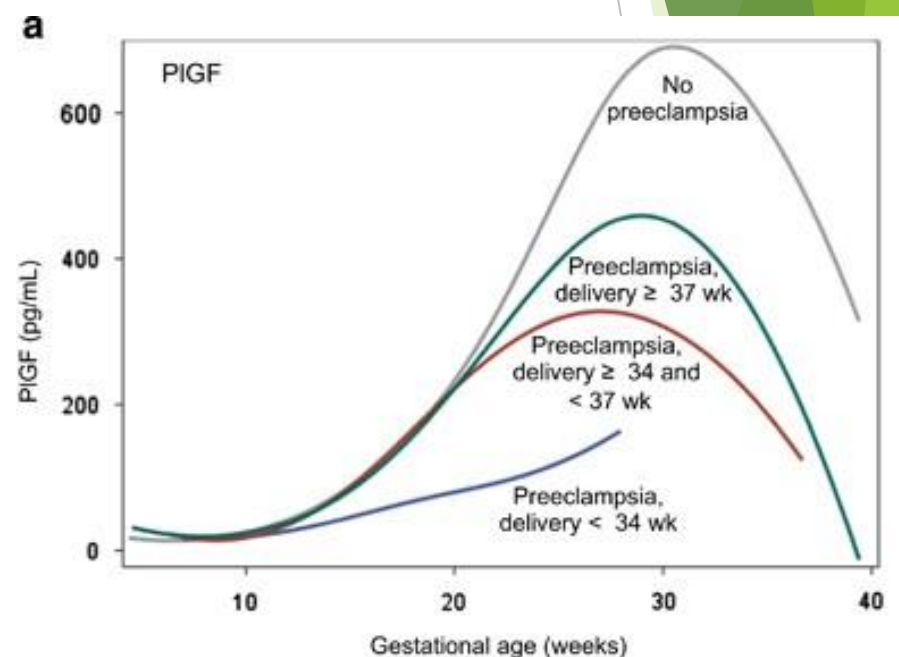
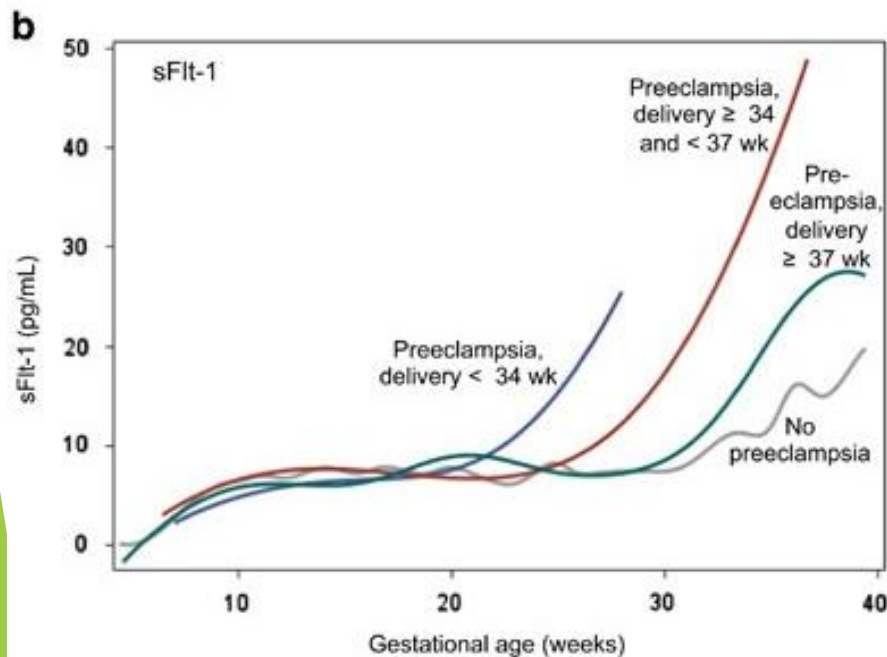
LIOFILIZADO
RECONSTITUIR CON
AGUA DESTILADA

	Límite de detección (pg/mL)	Rango de medida (pg/ mL)	CV intra%	CV inter %
sFlt-1 ELISA	3,5	31,2-2.000	3,8	7
sFlt-1 ECLIA	<10	10-85.000	1,8-6,8	<4
PlGF ELISA	1,49	15,6-1.000	3,6	11
PlGF ECLIA	<3	3-10.000	0,6-2,6	<4

VALORES DE NORMALIDAD

sFlt-1	
20-23 semanas	572 - 2997
24-28 semanas	618 - 3205
29-33 semanas	773 - 5165
34-36 semanas	992 - 7363
37sem - parto	1533 - 9184

PIGF	
20-23 semanas	119 - 605
24-28 semanas	169 - 1117
29-33 semanas	114 - 1297
34-36 semanas	78 - 984
37sem - parto	54 - 862



En las mujeres que desarrollan preeclampsia, las concentraciones de sFlt-1 son más altas y las concentraciones de PlGF más bajas que en un embarazo normal.

El cociente sFlt-1/PIGF ha demostrado tener un mayor valor predictivo para la preeclampsia que la medición de cada parámetro por separado:

Embarazo semanas 20 – 34:

- **sFlt-1/ PIGF > 85**, sospecha de preeclampsia.
- **sFlt-1/ PIGF entre 33 y 85**, se recomienda repetir a las 2 semanas
- **sFlt-1/ PIGF < 33**, se excluye preeclampsia.

Embarazo semanas >34 semanas:

- **sFlt-1/ PIGF > 110**, sospecha de preeclampsia.
- **sFlt-1/ PIGF entre 33 y 110**, se recomienda repetir a las 2 semanas
- **sFlt-1/ PIGF < 33**, se excluye preeclampsia.

CONCLUSIÓN

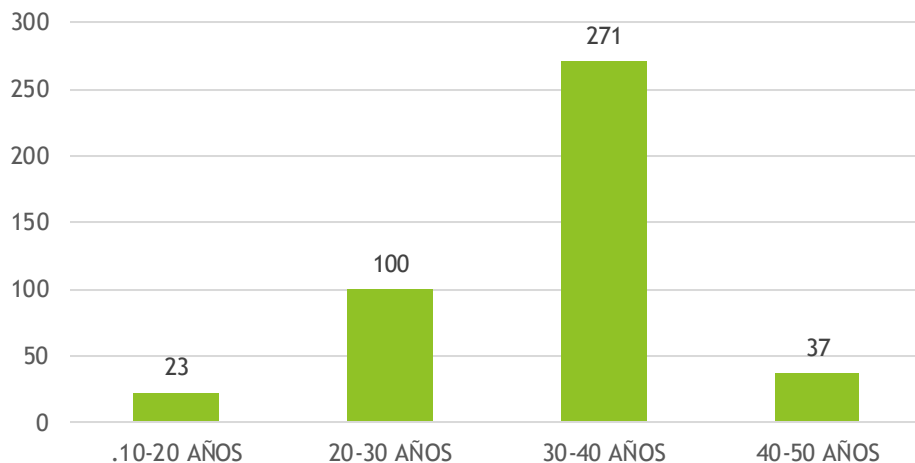
$sFlt-1/PIGF \leq 38$ es buen predictor de ausencia de PE a corto plazo (1 semana)

¿Cómo realizar seguimiento de gestante?

sFlt-1/PIGF	INTERPRETACIÓN	REPETIR DETERMINACIÓN
<38	<u>RIESGO BAJO</u> Se descarta PE en 1 semana	Solo en sospecha de PE ¿Control cada 4 semanas?
38-85 (< 34 <u>sem</u>) 38-110 (> 34 <u>sem</u>)	<u>RIESGO INTERMEDIO</u> Excluye PE en ese momento pero se puede desarrollar en 4 semanas	Cada 2 semanas para ver tendencia del ratio
>85 (< 34 <u>sem</u>) >110 (> 34 <u>sem</u>)	<u>RIESGO ALTO</u> Alta probabilidad de diagnóstico de PE o trastorno placentario - PE precoz → derivar hospital de 3er nivel - PE tardía → reconsiderar fecha de finalización	Cada 2-4 días
>655 (< 34 <u>sem</u>) >201 (> 34 <u>sem</u>)	<u>RIESGO MUY ALTO</u> Alerta ante la posibilidad de parto en 48h Vigilancia intensiva <u>Maduración pulmonar</u> si <34 <u>sem</u>	Cada 48h

Registro del 1/10/2020 al 30/09/2021 en SIGLO de todas las mujeres con screening de embarazo y datos de sFlt-1, PlGF y Ratio.

NUMERO DE PRUEBAS POR EDAD

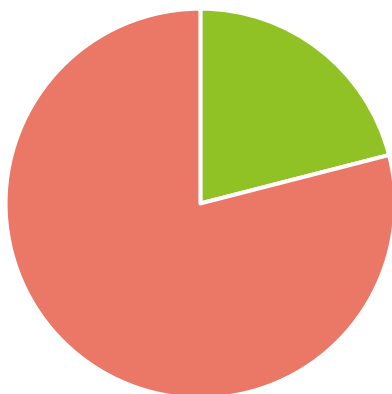


1985 screening de primer trimestre

434 PETICIONES ratio sFlt/PlGF

236 MUJERES

DIAGNOSTICO



**SOLO 21%
PETICIONES CON
SEMANAS EN
DIAGNOSTICO**

■ SEMANAS INFORMADAS 21%

■ SEMANAS NO INFORMADAS 79%



Embarazo semanas 20 – 34:

- **sFlt-1/ PIGF > 85**, sospecha de preeclampsia.
- **sFlt-1/ PIGF entre 33 y 85**, se recomienda repetir a las 2 semanas
- **sFlt-1/ PIGF < 33**, se excluye preeclampsia.

20 mujeres sFlt/PIGF > 85 en 2º trimestre

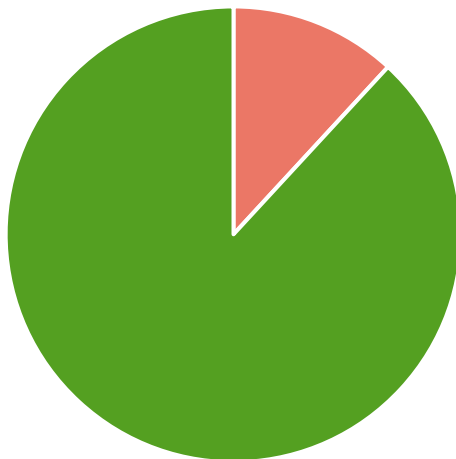
Embarazo semanas >34 semanas:

- **sFlt-1/ PIGF > 110**, sospecha de preeclampsia.
- **sFlt-1/ PIGF entre 33 y 110**, se recomienda repetir a las 2 semanas
- **sFlt-1/ PIGF < 33**, se excluye preeclampsia.

20 mujeres sFlt/PIGF > 110 en 3º trimestre

2 ERAN COMUNES: 28 MUJERES EN TOTAL CON SOSPECHA DE PREECLAMPSIA

Ratio sFlt/PIGF en total de muestras



■ 11,9 % ratio alto

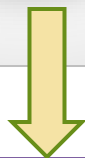
■ 88,1 % ratio normal



Incidencia de
preeclampsia en
Complejo Hospitalario de
Badajoz



- 1,4 %
preeclampsia
- 98,5% sanas



**Tan solo 4 mujeres
terminaron en UCI
(0,2% de las 1985 mujeres)**

IMPORTANCIA DE DETECCIÓN TEMPRANA Y PERSPECTIVAS

- La incidencia del síndrome de Down es de aproximadamente 1/700. La PE precoz presenta una prevalencia tres veces y media superior, ya que está asociada a 1/200 embarazos.
- La cesárea electiva que la PE precoz exige es una de las causas principales de nacimiento prematuro, con las consecuencias negativas que este entraña para la salud del futuro bebé.
- Según un meta-análisis, el 89% de los casos de PE precoz se pueden prevenir o retrasar si se inicia un tratamiento con aspirina en una fase temprana del embarazo.



IMPORTANCIA DE DETECCIÓN TEMPRANA Y PERSPECTIVAS

Para identificar a las mujeres con alto riesgo debe haber una predicción eficaz en el **primer trimestre** del embarazo, ya que podrían tomarse medidas lo antes posible:

Reposo

Control PA y proteinuria
en casa y en consulta

Tto AAS,
antihipertensivos

Dieta
adecuada

Ingreso

De esta forma, aunque no se previene la enfermedad, sí disminuye su evolución a formas graves como la **eclampsia** y el **síndrome de HELLP**.



Desde el año 2020, la FIGO (Federación internacional de ginecología y obstetricia) recomienda que sea el primer trimestre la clave para la predicción de preeclampsia, realizando un cribado universal que combine:

Factores de riesgo materno

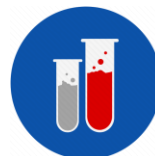


Presión arterial e índice de pulsatilidad de arteria uterina



NEW

Biomarcadores (PIGF, PAPP-A)



La calculadora de riesgo está disponible de forma gratuita en:

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>

Este cribado permite estratificar el riesgo de las gestantes así como el seguimiento de las de mayor riesgo utilizando el ratio sFlt-1/PIGF.

Alto riesgo sería 1/100 o más

Maternal characteristics

Age in years	26.3
Height in cm	172
Weight in kg	90
Racial origin	White
Smoking during pregnancy	No
Family history of preeclampsia	No
Method of conception	Ovulation drugs
Singleton or twins	Twins (Monochorionic)

Medical history

Chronic hypertension	Yes
Diabetes type I	Yes
Diabetes type II	No
Systemic lupus erytheromatosus	No
Anti-phospholipid syndrome	No

Obstetric history

Parity	Nulliparous
--------	-------------

Biophysical measurements

Mean arterial pressure	125 mmHg (1.195 MoM)
Uterine artery PI	9.0 (6.913 MoM)
Measurement date	25-01-2022

Biochemical measurements

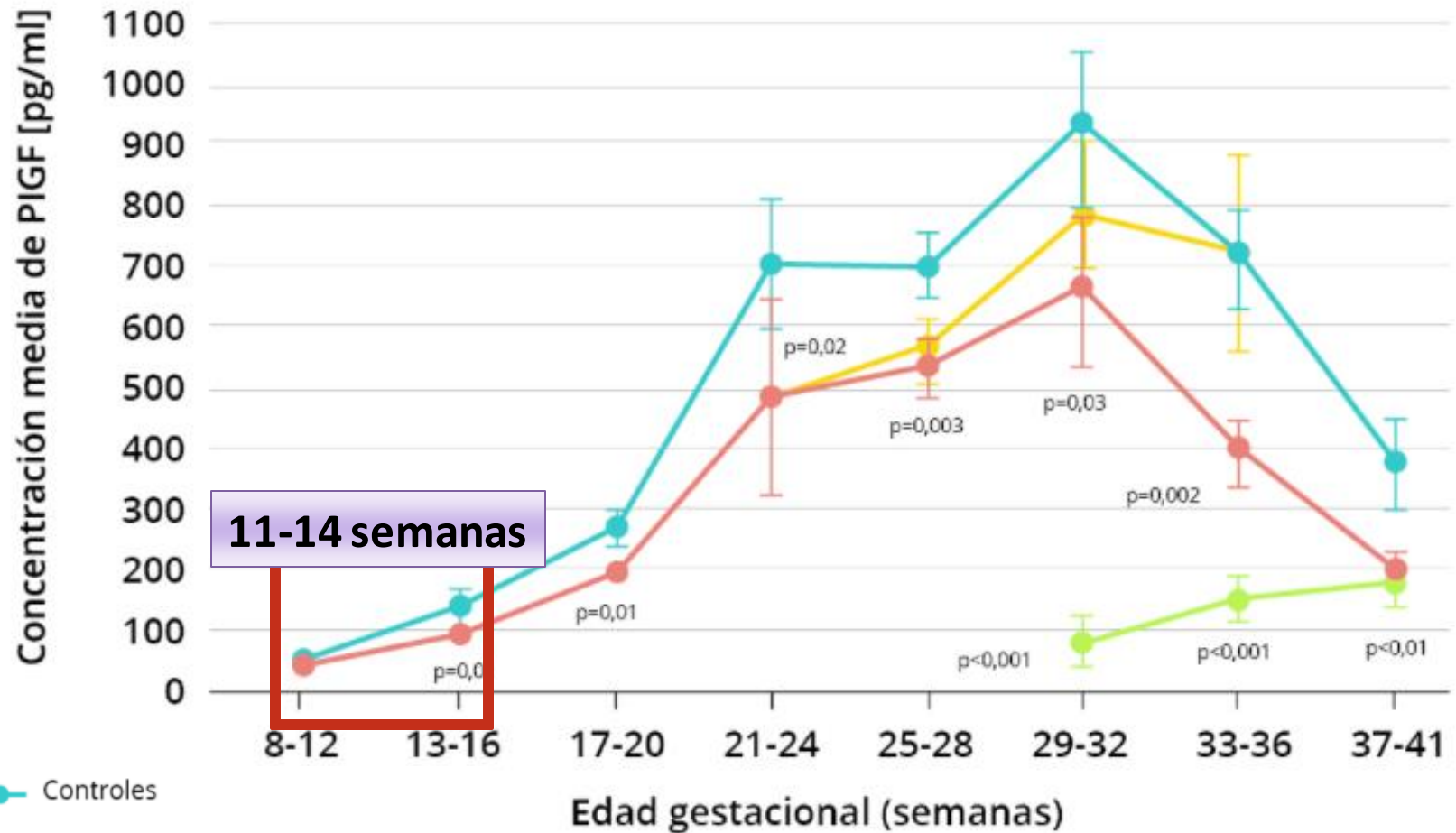
PLGF	200 MoM
Measurement date	25-01-2022

Preeclampsia risk from history plus MAP, UTPI, PLGF

< 37 weeks: 1 in 28

Preeclampsia risk from history only

< 37 weeks: 1 in 18



CONCLUSIONES



La PE es una enfermedad característica del embarazo con una alta morbimortalidad tanto para la madre como para el feto.



Los marcadores constituyen una nueva aproximación para la detección precoz de esta patología aunque hasta ahora se han utilizado para el seguimiento de la PE.



Una vez que se identifique a aquellas gestantes con alto riesgo se les podrá realizar medidas preventivas y un seguimiento más exhaustivo del embarazo disminuyendo con ello las consecuencias maternos/fetales de esta enfermedad.



¡¡GRACIAS!!

A photograph of a pregnant woman's belly, which is the central focus. A simple smiley face is drawn on the skin with black ink. The woman is wearing a light-colored, textured knit hat with large white pom-poms. Her hands, wearing colorful striped knit gloves, are resting on her belly. The background is dark and out of focus. The entire image is framed by a thick magenta border.