



CRIBADO BIOQUÍMICO DE PREECLAMPSIA.

José Luis Bartha Rasero.

*Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
Catedrático de Obstetricia y Ginecología Universidad Autónoma de Madrid.*

Ana Sáez-Benito Godino.

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

INTRODUCCIÓN

El concepto de preeclampsia ha variado a lo largo del tiempo y es diferente de una región geográfica a otra. El concepto más extendido es el de la aparición de hipertensión de novo en la segunda mitad del embarazo (más allá de la semana 20 de gestación) acompañada de proteinuria (más de 300 mg en orina de 24 horas). El concepto de proteinuria para definir preeclampsia también está sujeto a controversia y, mientras que la proteinuria de más de 300 mg en orina de 24 horas es aceptado como criterio para la inmensa mayoría de las sociedades y organizaciones científicas, otros criterios, como la aparición de una tira reactiva positiva a una cruz o un resultado igual o superior a 30 mg en el cociente proteinuria/creatinina no lo son por todas, aunque sí lo aceptan sociedades prestigiosas en el campo como son la Sociedad Internacional para el estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) o la asociación australiana y neozelandesa (ASSHP /SOMANZ). El principal foco de discusión hoy día se centra a la hora de establecer si pueden ser considerados como preeclampsia casos de hipertensión inducida por el embarazo sin proteinuria pero que presentan criterios de gravedad y/o afectación multiorgánica. En nuestro país estos casos no son considerados como preeclampsia sino como hipertensión gestacional grave, aunque en estos momentos existe una revisión de los protocolos y de las guías clínicas al respecto.

La preeclampsia es una de las enfermedades obstétricas con mayor importancia clínica. Esto viene motivado tanto por su frecuencia como, fundamentalmente, por su relevancia clínica.

En general su frecuencia se sitúa entre el 2 y el 8 % de la población obstétrica, si bien es difícil calcular la prevalencia real ya que la definición de la enfermedad puede variar de un país o región a otra y, por tanto, en algunas zonas se incluyen casos de hipertensión en el embarazo que en otras no serían considerados como de preeclampsia.

En España esta prevalencia es más baja, aunque no existen datos recientes de confianza. Las últimas series publicadas datan de 1986 cuando Comino y cols, sobre una serie de 70 033 nacimientos en 23 hospitales españoles, encuentran una frecuencia global de estados hipertensivos del embarazo del 2,23 % y de preeclampsia específicamente del 1,1 %. Probablemente esta prevalencia debe haber aumentado, ya que algunos factores de riesgo de la enfermedad como la diabetes, la obesidad o los embarazos múltiples así lo han hecho. En otros países donde sí existen datos más recientes, como en EEUU, así lo ha hecho pasando la preeclampsia de aproximadamente un 1 % en 1987 a un 3 % en 2004. No obstante, parece que este aumento se debe más a aquellos casos de preeclampsia leve que a los de grave, ya que es la primera la que se relaciona más con los factores de riesgo mencionados.

En general los factores de riesgo de preeclampsia son la nuliparidad (Riesgo relativo (RR): 2,91 (IC 95 %: 1,28 – 6,61), la preeclampsia en un embarazo anterior (RR: 7,19 (IC 95 %: 5,85 – 8,83), la edad igual o superior a 40 años, un índice de masa corporal igual o superior a 35 (RR: 1,55 (IC 95 %: 1,28 – 1,88), historia familiar de preeclampsia en madre o hermana (RR: 2,90 (IC 95%: 1,70 – 4,93), embarazo múltiple (RR: 2,93 (IC 95 %: 2,04 – 4,21) o preexistencia de determinadas enfermedades como hipertensión, enfermedad renal, diabetes o síndrome antifosfolípido. También la presencia de hipertensión o de proteinuria en la primera visita prenatal pueden considerarse factores de riesgo.

La importancia de la preeclampsia radica además en su relevancia clínica. Se trata de una de las causas de morbilidad obstétrica y perinatal más importantes. Además tiene una repercusión potencialmente importante tanto para el desarrollo posterior del recién nacido hasta su vida adulta, asociándose a fenómenos de programación fetal de las enfermedades del adulto, como para la madre, donde se ha demostrado un incremento importante en el riesgo cardiovascular y metabólico posterior. Cada año mueren en el mundo aproximadamente 75 000 mujeres por preeclampsia y se producen 300 000 muertes perinatales por esta enfermedad. En los denominados países desarrollados los estados hipertensivos del embarazo siguen siendo causantes del 16 % de las muertes maternas, cifras que alcanzan el 25,7 % en Latinoamérica y son algo más bajas en África y Asia (9,1 %) donde a pesar de la gravedad de los casos, la causa más frecuente de muerte materna sigue siendo la hemorragia obstétrica. En España la mortalidad materna por estados hipertensivos del embarazo es inferior al 10 % de los casos. En cuanto a la morbilidad materna, la preeclampsia se relaciona con desórdenes del SNC que incluyen eclampsia (preeclampsia mas convulsiones), hemorragia cerebral, edema cerebral, ceguera cortical, edema de retina y ceguera retiniana; desórdenes renales como la necrosis tubular o cortical renal; desórdenes del sistema respiratorio como edema pulmonar o de laringe; desórdenes hepáticos como ictericia, complicaciones hepáticas del síndrome HELLP y rotura hepática; desórdenes del sistema de coagulación como coagulación vascular diseminada y hemólisis microangiopática y anomalías placentarias como el infarto placentario, la insuficiencia placentaria y el *abruptio placentae*.

Respecto al feto y recién nacido, es una causa también importante de mortalidad. Supone en

general una cuarta parte de los nacidos muertos en los países en vía de desarrollo. En países denominados desarrollados supone aproximadamente un 5 – 10 % de las muertes perinatales. Además de la muerte, es una causa importante de morbilidad perinatal y se asocia a crecimiento intrauterino retardado, suponiendo la causa del 12 % de los recién nacidos pequeños para su edad gestacional y prematuridad tanto inducida como espontánea suponiendo aproximadamente una quinta parte de todos los recién nacidos pretérmino. Además, mediante fenómenos de programación fetal, es un factor de riesgo asociado para la presencia posterior de aterosclerosis, accidentes vasculares e hipertensión.

Además de lo mencionado, la presencia de una preeclampsia supone para la mujer un factor de riesgo para la aparición posterior en su vida de hipertensión crónica, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico o diabetes.

No todas las preeclampsias se comportan de la misma forma y por tanto existe la necesidad clínica de clasificar a las pacientes a la hora de establecer un pronóstico de la enfermedad. En este sentido existen dos clasificaciones que se han impuesto en la actualidad. La primera de ellas utiliza criterios de gravedad clínica y distingue una preeclampsia leve, donde se puede seguir una conducta expectante aunque de vigilancia activa, y una preeclampsia severa, donde la conducta habitual es la finalización de la gestación tras la estimulación para la maduración pulmonar fetal, siendo la alternativa la conducta expectante en casos seleccionados y bajo vigilancia intensiva. Existe hoy día otra definición importante desde el punto de vista clínico, que sería la clasificación según el momento de aparición de la enfermedad distinguiéndose entre una preeclampsia de inicio precoz (aparición antes de la semana 32 o 34, no hay consenso) y una preeclampsia de aparición tardía. La importancia de esta clasificación es triple: por un lado se relacionan con mecanismos fisiopatológicos diferentes, por otro lado la de inicio precoz se relaciona con una mayor gravedad y, finalmente, las posibilidades de identificar a una u otra por los métodos actuales de cribado es diferente.

CRIBADO DE PREECLAMPSIA

Por todo lo anteriormente reseñado, se entiende que el diseño de estrategias de predicción y prevención de esta enfermedad sea una prioridad en cualquier programa de gestión de investigación y asistencia en el área obstétrica y neonatal.

Clásicamente se ha realizado el cribado de las mujeres a riesgo de padecer preeclampsia mediante criterios clínicos asociados a factores de riesgo históricos como los mencionados en el apartado anterior. Sin embargo la mayoría de los casos de preeclampsia se presentan en pacientes sin factores de riesgo previos. Hasta hace poco tiempo no disponíamos de otra estrategia mejor.

En los últimos años se han desarrollado estrategias de cribado combinadas que incluyen factores de riesgo históricos, marcadores clínicos (p.ej el resultado de la toma de tensión arterial en el primer trimestre de la gestación), marcadores ecográficos y bioquímicos.

Para entender la base de la determinación de estos últimos no hay más remedio que revisar sucintamente los mecanismos de placentación y de desarrollo de la enfermedad.

Clásicamente se conocía que en las mujeres con preeclampsia los mecanismos de placentación normal presentaban alteraciones. Hoy día se conoce que esto ocurre fundamentalmente en aquellos casos de preeclampsia de inicio precoz. La placenta consiste en un árbol vascular vellositario, que se encuentra rodeado de sangre materna que circula por los espacios intervelloso y donde se va a producir el intercambio materno fetal, que permite al feto crecer y desarrollarse con normalidad. Las necesidades tanto nutritivas como respiratorias del feto aumentan a lo largo del embarazo en función del tamaño fetal. Para dar cuenta de estas necesidades por un lado el árbol vascular vellositario experimenta una serie de modificaciones de tal forma que, progresivamente, el componente vascular de las vellosidades aumenta y disminuye la distancia entre la sangre materna y la fetal en la denominada barrera hematoplacentaria. Esto se consigue mediante un proceso de capilarización de los sinusoides vellositarios que es máxima al final de la gestación. Desde el lado materno es de una importancia crucial que se produzcan los denominados "cambios fisiológicos". Estos cambios consiguen convertir la circulación uterina de un sistema de alta resistencia y baja perfusión, como es fuera de la gestación, a un sistema de alta perfusión y baja resistencia, como es durante el embarazo. El mecanismo fisiológico de estos cambios consiste en la sustitución por trofoblasto del endotelio vascular y de la capa muscular y elástica de las ramas terminales endometriales y miometriales de las arterias espirales, ramas finales de las arterias uterinas. Si estos cambios no se producen, el útero gestante continuará siendo un órgano de baja preferencia circulatoria, con baja perfusión y alta resistencia, lo que puede ser demostrado mediante estudios Doppler ecográficos entre otros métodos.

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce la enfermedad, hay que decir que estos no se conocen aun en su totalidad. La preeclampsia sigue siendo hoy día la enfermedad de las teorías en Obstetricia. No obstante, es cierto que el hecho primario que existe debajo de la expresión sintomática de la enfermedad, es decir, el hecho patogenético que es la base de la aparición de hipertensión, proteinuria, los frecuentes edemas que acompañan a la clínica de la enfermedad así como a muchas de las complicaciones multiorgánicas de la misma, es la aparición de una disfunción endotelial generalizada. La pérdida de las funciones del endotelio de los vasos, es decir, la pérdida de la permeabilidad vascular, del papel del endotelio en la regulación de la hemostasia y en la regulación del tono vascular, puede explicar la mayoría de los síntomas de la enfermedad. La conexión entre las alteraciones de la placentación y la disfunción general que padecen estas mujeres no se conoce en su totalidad. La anomalía en la placentación y los mecanismos íntimos de la pérdida de la función de los vasos, así como las consecuencias de la misma, son la base de la mayoría de los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos que han aparecido recientemente y que sirven de base al cribado de la preeclampsia.

En la era de la proteómica y de la metabolómica cada día se descubren nuevas vías metabólicas que forman la base fisiopatológica de la enfermedad. Los componentes de las mismas pueden

ser utilizados como marcadores de preeclampsia, bien sea para predecir la aparición de la misma o su pronóstico.

Han sido muchos los marcadores de uno y otro tipo propuestos a lo largo del tiempo para predecir la enfermedad. Un buen test de cribado debe cumplir una serie de condiciones: ser simple, rápido y fácil de realizar; no ser invasivo o doloroso y ser seguro para el paciente; debe ser barato; debe estar disponible y ser reproducible; debe ser fiable y disponer de una buena sensibilidad y especificidad y debe ser capaz de proveer una oportunidad para la intervención en aras de prevenir la enfermedad o, al menos, mejorar los resultados maternos y perinatales.

En la actualidad existen dudas sobre la posibilidad de prevenir la aparición de la enfermedad, aunque estudios recientes sugieren de forma cada vez más convincente que la administración de aspirina a bajas dosis con un inicio de tratamiento antes de la semana 16 de gestación podría ser una medida eficaz para evitar la aparición de preeclampsia. Más difícil resulta prevenir la progresión de preeclampsia leve a grave y además hoy por hoy, incluso si se elige una conducta expectante, la única curación definitiva de la enfermedad radica en la finalización de la gestación y la evacuación uterina de feto y placenta. Por tanto, el beneficio del cribado sería identificar a las mujeres de riesgo de forma que podamos intentar prevenir la aparición de la enfermedad, realizar un diagnóstico lo más precoz posible y realizar un manejo igualmente precoz, que incluye la administración de glucocorticoides para la maduración pulmonar fetal, el tratamiento de la hipertensión severa, y la planificación del parto en las mejores condiciones entre otras medidas. De esta forma el cribado e identificación de las pacientes con riesgo podría influir sobre la mejora de los resultados obstétricos y perinatales.

Los marcadores clínicos identifican subgrupos de pacientes de riesgo. Ya hemos mencionado previamente los factores más significativos. Muchos de ellos no son modificables. Hasta hace poco estos factores eran los únicos recomendados en el asesoramiento del riesgo de preeclampsia. Si se consultan revisiones y meta-análisis con una antigüedad superior a los 5 años, la mayoría concluyen que no es clínicamente útil realizar pruebas de cribado para predecir el desarrollo de preeclampsia. En la mayoría de estos estudios no se han incluido los estudios Doppler de las arterias uterinas con la técnica estandarizada que se realiza en la actualidad ni se han incluido los marcadores bioquímicos más importantes que pueden ser utilizados actualmente y que son fundamentalmente los marcadores angiogénicos.

Los marcadores bioquímicos que se han identificado y que pueden ser utilizados en la actualidad pueden clasificarse de una forma teórica en función del mecanismo fisiopatológico en el que tienen su base. De esta forma los marcadores bioquímicos de preeclampsia pueden clasificarse en la Tabla 1. Existen otros aparte de los aquí mencionados y, con el empleo de las técnicas moleculares de proteómica y metabolómica, hay muchos más en desarrollo.

Marcadores basados en la alteración de la perfusión placentaria y la resistencia vascular alterada

Renina

Proteína ligadora de la angiotensina II placentaria

Respuesta de calcio plaquetario a la Arginina-vasopresina

Marcadores basados en la disfunción renal

Microalbuminuria

Acido úrico

Excreción urinaria de calcio

Marcadores basados en la disfunción de la unidad endocrinológica fetoplacentaria

Gonadotrofina coriónica humana (HCG)

Alfa fetoproteína

Inhibina A

Activina A

Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

Resistencia a la insulina

Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

Adiponectina

Marcadores basados en la disfunción endotelial, factores de crecimiento y estrés oxidativo

Anticuerpos antifosfolípidos

Antitrombina III

Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)

Lípidos séricos

Apolipoproteína E

Endotelina

Prostaciclina

Tromboxano

Citokinas

Factor de crecimiento placentario (PIGF)

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Isoprostanos

Factor soluble tirosin kinasa 1fms-like (sFLT1)

Endoglina soluble

Tabla 1: Marcadores bioquímicos de preeclampsia clasificados según mecanismo fisiopatológico

La combinación de todos estos marcadores produce unas posibilidades infinitas y más aún cuando se combinan con los marcadores clínicos y ecográficos. Por tanto hoy día los marcadores elegidos para formar parte de las pruebas de cribado han variado y lo harán aún más a lo largo del tiempo.

Se han propuesto algunas combinaciones clásicamente. Por ejemplo la combinación de elevaciones de alfa fetoproteína, HCG, inhibina A y activina A que durante mucho tiempo formaron parte de las pruebas de cribado de síndrome de Down en el segundo trimestre de la gestación; la alteración de los factores angiogénicos como la disminución del PIGF, la elevación del sFLT1 y de la endoglina soluble en el primer y segundo trimestre del embarazo que cada día se incorporan más a la clínica, tanto para la predicción como para establecer el pronóstico de gravedad de la enfermedad; la reducción de la PAPP-A en el primer trimestre de gestación, una determinación que forma parte del cribado de síndrome de Down en el primer trimestre en la actualidad; y la combinación de otros marcadores como la elevación asimétrica de la dimetilarginina en el segundo trimestre o la reducción de la proteína 13 placentaria (PP-13 en el primero, entre otros.

Todos estos estudios tienen grandes limitaciones, entre las que se incluyen la variabilidad en la definición de preeclampsia y, por tanto, en los criterios de inclusión y exclusión, la variabilidad en la definición de los grupos de riesgo sobre los que aplicar las pruebas de cribado, la heterogeneidad de las pruebas, de las combinaciones de las mismas y del momento de realización y los diseños metodológicos diferentes.

Mención especial merece el capítulo de los factores angiogénicos, que además de las determinaciones que ya formaban parte de las pruebas de cribado de otras enfermedades como el síndrome de Down mencionadas y que por tanto no cuesta un esfuerzo excesivo incorporarlas como predictores de esta enfermedad, han conseguido colocarse como líderes tanto en el capítulo de predicción de la aparición de esta patología como en el pronóstico una vez iniciada la misma.

Se conoce hoy día que una expresión anormal de estos factores angiogénicos está implicada en la patogénesis de la preeclampsia. Claramente participan en los mecanismos de la disfunción endotelial generalizada que existe en la enfermedad y por tanto tienen un papel importante en la aparición de los síntomas de la misma. No obstante, su papel en la etiopatogenia última de la preeclampsia permanece aún sin dilucidar.

Como se ha mencionado son fundamentalmente cuatro los factores implicados, a saber, dos angiogénicos como son el PIGF y el VEGF, cuyos niveles en su conjunto suelen estar aumentados en sangre periférica, y otros dos antiangiogénicos como son los factores o receptores solubles circulantes sFLT1 y la endoglina soluble (sEngl), cuyos niveles circulantes suelen estar aumentados. Lo más importante es quizás que la alteración de sus niveles en sangre u orina preceden en semanas o meses la aparición de la clínica, se relacionan con la gravedad de la enfermedad y se normalizan tras el parto.

Cuando se analizan los niveles circulantes de VEGF total se encuentran aumentados en sangre periférica si bien cuando se analiza la forma libre se encuentra disminuida. Esto se produce merced a un mecanismo de "secuestro" de los factores proangiogénicos circulantes merced a un aumento concomitante de los receptores solubles. En el caso del VEGF y del PlGF el exceso de sFLT1 o receptor soluble (en contraposición al FLT1 que es el receptor activo ligado a la membrana de la célula endotelial) y en el caso del TGF-beta 1 el exceso de endoglina soluble (la no soluble es el receptor activo en la membrana celular endotelial), que es un cofactor que participa en el mantenimiento de las funciones del endotelio vascular especialmente en la relajación vascular, impiden que estos factores ejerzan su acción. En el embarazo normal aumentan VEGF y PlGF y es en el último trimestre cuando aumenta el sFLT1. En la preeclampsia esta molécula circulante parece aumentar antes. La relación entre el aumento de sFLT1 y la preeclampsia es cada día más clara. La administración de sFLT1 a ratas produce en ellas un cuadro similar a la preeclampsia. En estudios in vitro, si se retira el exceso de sFLT1 o se administra VEGF o PlGF se restaura la función endotelial.

El papel de la endoglina soluble es también cada día más claro. Como se ha mencionado, es un co-receptor del TGF-beta altamente expresado en el endotelio vascular así como en el sincitiotrofoblasto. Produce un sinergismo con factores angiogénicos, activa la óxido nítrico sintetasa y su activación produce vasodilatación. El factor soluble se considera un factor antiangiogénico, que produce cuando se encuentra en exceso un aumento de la permeabilidad vascular e hipertensión. La sEng aumenta también de 2 a 3 meses antes en el suero de las mujeres que van a desarrollar una preeclampsia y se correlaciona también con la severidad de la enfermedad, cayendo sus niveles drásticamente tras el parto. No obstante, se ha criticado que su capacidad para distinguir entre preeclampsia leve y grave, así como la posibilidad de que se altere también casos de hipertensión crónica la hacen diferente de los otros marcadores angiogénicos.

Finalmente se emplean de forma cada vez más frecuente los diferentes ratios o cocientes entre estos marcadores. De esta forma se tiene en cuenta también el factor dilucional y la excreción de los mismos, por lo que estos cocientes parecen aumentar su capacidad predictiva.

Sobre el uso en general de todos estos marcadores bioquímicos hay que decir que de forma aislada su capacidad predictiva es limitada, sobre todo si se utilizan en el embarazo precoz. Esto es incluso cierto para los factores angiogénicos que son los marcadores bioquímicos más prometedores desde el punto de vista de la predicción clínica, pero cuya medición aislada resulta ineficiente desde el punto de vista predictivo como demostró un reciente meta-análisis llevado a cabo por Kleinrouweler CE y cols. Por este motivo se suelen emplear asociados a la medición Doppler de las arterias uterinas, técnica que permite poner de manifiesto un estado de alta resistencia y baja perfusión que, como se mencionó previamente, está relacionado con la aparición de la enfermedad .

En este sentido se ha estudiado la combinación de Doppler junto a la proteína placentaria

13 (PP-13) que está implicada en la remodelación de las arterias espirales, con sensibilidades para la preeclampsia precoz del 90 %, si bien con tasas de falsos positivos del 9 %

Otra de las proteínas más estudiadas es la PAPP-A que tiene funciones reguladoras importantes del sistema ILGF (Insulin like growth factor o Factor de crecimiento insulínico), de crucial papel en la formación y desarrollo de la placenta y del crecimiento fetal. No obstante, la sensibilidad de forma aislada en la predicción de la enfermedad es bastante baja, no superando el 25 % aunque si se relaciona con elevaciones de beta HCG esta tasa puede aumentar significativamente. También si se combina con el estudio Doppler y la historia clínica mejora su sensibilidad. Si se asocia la determinación de PAPP-A y beta HCG en el primer trimestre y Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre, se consigue una tasa de detección de 62 % (sería del 14 % para PAPP-A sola) con una tasa de falsos positivos del 5 %. La combinación de otros marcadores como la PP-13 al estudio Doppler del segundo trimestre añade poco o nada a las tasas de detección.

La combinación de beta HCG libre, PAPP-A, inhibina A y activina A al estudio Doppler entre las semanas 22 y 24 no parece que sea en el momento actual la mejor herramienta de cribado. Esto puede hacerse extensivo a la mayoría de las estrategias de segundo trimestre, sobre la semana 20, ya que en estos momentos la herramienta más importante en la profilaxis, que es la aspirina a bajas dosis, ya no ejercería un efecto significativo sobre la aparición de la enfermedad.

Existen revisiones para cada una de las estrategias que se pueden plantear. En la mayoría se incluye la presencia de factores de riesgo significativos en la historia clínica, la toma de la tensión arterial media en el primer trimestre, y el índice Doppler de pulsatilidad en las arterias uterinas. A esto se le puede asociar la determinación de PAPP-A, PIGF, PP-13, s-Endoglina, inhibina A, activina A, PTX2 o P-selectina. Si se combinaran todos estos marcadores la sensibilidad para la preeclampsia precoz sería de un 91 % o 95,2 % si se aceptan tasas de falsos positivos del 5 % o del 10 % respectivamente.

Otras estrategias eligen la combinación de nuevos marcadores como PAPP-A, PP-13, disintegrina, metaloproteasa 12 (ADAM12) I ó II, junto al estudio Doppler para poblaciones de bajo riesgo.

El estudio PREGENESYS propone que son útiles moléculas de la madre y del feto en relación a los factores angiogénicos, moléculas del trofoblasto como la PP13, PAPP-A, ADN fetal en sangre materna y moléculas de origen materno sólo como la pentraxina 3 (PTX3). Sus características se resumen en la Tabla 2.

| | Formación | Función | Preeclampsia | Utilidad |
|-----------------------|---------------------|--|---|---------------------------------------|
| ADAM12 | Sincitiotrofoblasto | Crecimiento y desarrollo placentario | A veces No | Baja especificidad |
| beta-HCG libre | Sincitiotrofoblasto | Remodelación de las arterias espirales | | Bajo VPP |
| inhibina y activina A | | Regulan los niveles de HCG | 1 ^{er} trimestre | Uso en combinación |
| PP-13 | Sincitiotrofoblasto | - Implantación del blastocisto -Remodelación de arterias espirales | 1 ^{er} trimestre 2°-3 ^{er} trimestre | Baja tasa de detección en uso aislado |
| PAPP-A | Sincitiotrofoblasto | - Regula la biodisponibilidad del IGF libre - Regula invasión trofoblástica | | Baja tasa de detección en uso aislado |

Tabla 2: Características de los principales marcadores incluidos en el estudio PREGENESYS

De todos los marcadores comentados, los factores angiogénicos son quizás los más importantes debido a la precocidad en la alteración de sus niveles circulantes que le dan un papel importante en la predicción de la enfermedad. Su papel en el establecimiento del pronóstico de la misma es cada día también mayor. No obstante ningún modelo hasta la fecha ha demostrado claramente su utilidad clínica, sobre todo cuando se ha utilizado en poblaciones de bajo riesgo y donde el problema fundamental, por su frecuencia, reside en la aparición de preeclampsia tardía, enfermedad menos ligada a una patología implantacional placentaria y de origen más oscuro, por lo que en la actualidad existe una necesidad de seguir buscando marcadores clínicamente relevantes. Los estudios de proteómica y metabolómica si pueden ayudar mucho en este sentido.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS ASOCIADAS A PREECLAMPSIA

Hay una serie de marcadores bioquímicos de interés en preeclampsia, que no son diagnósticos pero se pueden encontrar alterados en la misma, principalmente en su manifestación más grave o síndrome de HELLP. Dentro de los mismos encontramos aquellos que reflejan la alteración hematológica, hemostática, hepática y/o renal.

a) Alteración hematológica:

– Hemograma: hematocrito elevado por hemoconcentración debida a la extravasación de albúmina al espacio intersticial.

En casos más graves, se produce:

– Anemia microangiopática, pudiendo observarse esquistocitos en el frotis sanguíneo.

– Trombopenia: valores inferiores a 100 000/mm³ indican severidad

Además, en ocasiones se asocian

- Alteraciones de la coagulación por consumo de sus factores, con elevación de los productos de degradación del fibrinógeno. Desde etapas tempranas la fibronectina III está disminuida y la antitrombina celular se encuentra elevada.

b) Pruebas de coagulación:

- Productos de degradación del fibrinógeno, TTPA y TP para descartar coagulación intravascular diseminada o coagulopatía por consumo.
- Fibronectina III está disminuida desde etapas tempranas
- Antitrombina celular, elevada desde etapas tempranas
- En el síndrome de HELLP se debe realizar un estudio de coagulación que valore situaciones de procoagulabilidad como los déficits de antitrombina III, proteína C o proteína S, presencia de factor V Leyden, anticuerpos antifosfolípido o un síndrome mieloproliferativo crónico

c) Alteraciones bioquímicas:

- Proteinuria superior a 0,3 g/24 h: es el parámetro bioquímico indispensable para el diagnóstico de la preeclampsia.
- Datos de hemólisis: ascenso de LDH, descenso de haptoglobina.
- Datos de insuficiencia renal:
 - disminución del aclaramiento de creatinina.
 - Creatinina entre 0,8 y 1,1 mg/dL. en formas leves y > 1,2 mg/dL en las graves.
 - Uricemia: Niveles de ácido úrico por encima de 5,5 mg/dL o un incremento superior al 30 % en el tercer trimestre con relación al valor inicial del primer trimestre.
- Elevación de transaminasas, no muy marcada, lo que podría dar una falsa sensación de curso indolente, cuando se trata de una complicación grave y potencialmente mortal, que requiere tratamiento de soporte en unidades de vigilancia intensiva, y tratamiento quirúrgico en casos de shock.
- En caso de presentar infarto hepático, se manifiesta como dolor abdominal en epigastrio, con fiebre asociada e hipertransaminasemia muy marcada (> 5 000 U/L).
- Bilirrubina total: no es frecuente la ictericia en esta patología.
- La preeclampsia puede estar asociada con hipocalciuria, en contraste con lo observado en un embarazo normal (hipercalciuria), por lo que presenta disminución plasmática de la 1,25 dihidro-vitamina D e incremento de PTH.
- Oliguria <400 mL/24 h en preeclampsia grave.
- Hipoalbuminemia: Indica extensión del daño endotelial.

NUEVOS MARCADORES: METODOLOGÍA ANALÍTICA DISPONIBLE

La determinación de VEGF, PIGF, sFLT-1 y sEng se ha hecho clásicamente mediante ELISA, pero para PIGF y s-FLT-1, se ha desarrollado un ensayo quimioluminiscente (ECLIA) tipo sandwich totalmente automatizado que muestra una buena correlación con los ensayos de ELISA.

Schietecatte J y cols. obtienen una buena correlación entre las determinaciones de s-Flt-1 por ECLIA y sVEGFR-1 por ELISA y entre las determinaciones de PIGF por ambas técnicas.

Todas las técnicas presentan una buena precisión intra e interensayo, aunque la imprecisión es mayor para las técnicas de ELISA como era de esperar.

Hay otro inmunoanálisis automatizado disponible para PIGF, que utiliza anticuerpos marcados con fluoresceína, pero no se ha establecido su imprecisión ni su sensibilidad funcional. Según Benton y cols., al comparar los resultados obtenidos por este inmunoanálisis con respecto al ratio sFLT-1/PIGF obtenido con CLIA, ambos ensayos tienen un alto poder discriminante en la preeclampsia de instauración precoz. La determinación de endoglina soluble en orina no ha resultado de utilidad respecto al uso del ratio sFLT-1/PIGF.

Las características de los diferentes test según los valores obtenidos en la bibliografía consultada se muestran en la Tabla 3:

| | CV intra % | CV inter % | Límite de detección pg/mL | Rango medida pg/mL | Sensibilidad funcional pg/mL |
|--------------------|------------|------------|---------------------------|--------------------|------------------------------|
| VEGF ELISA | < 1,5 | < 7 | 9 | 15,6 - 1 000 | 31,2 |
| PIGF ELISA | 3,6 | 11 | 1.49 | 15,6 - 1 000 | 7 |
| PIGF ECLIA | 0,6 - 2,6 | < 4 | < 3 | 3 - 10 000 | 4 (10 % CV) |
| PIGF fluorescencia | | | <1 | 12 - 3 000 | |
| s-Flt-1 ELISA | 3,8 | 7 | 3,5 | 31,2 - 2 000 | 13,3 |
| s-Flt-1 ECLIA | 1,8 - 6,8 | < 4 | < 10 | 10 - 85 000 | 4 - 5 (20 % CV) |
| s-End ELISA | 3 | 6,5 | 7 | 156 - 10 000 | 30 |

Tabla 3: Características metrológicas de distintos ensayos para marcadores angiogénicos.

Como se comentó a modo de resumen, actualmente la determinación de ninguno de los marcadores tiene de forma aislada 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.

En resumen, los marcadores bioquímicos más prometedores desde el punto de vista de la predicción de la enfermedad son los llamados factores angiogénicos, que incluyen sobre todo el sFlt-1, VEGF, PlGF y s-endoglinina en sangre o en orina y que pueden ser utilizados de forma aislada o mejor combinada mediante cocientes (sFLT-1:VEGF o sFLT-1:PlGF). En segundo lugar se encontrarían las estrategias que incluirían marcadores actualmente utilizados para el cribado de síndrome de Down, como la PAPP-A y la HCG, y finalmente otras estrategias basadas en combinación de marcadores diversos relacionados la mayoría de ellos con las diferentes teorías etiopatogénicas de la enfermedad. De cualquier forma ni estos marcadores ni ningún otro hasta la fecha han demostrado tener una capacidad predictiva aislada para ser utilizados clínicamente. Su combinación con marcadores ecográficos y clínicos aumenta la capacidad predictiva sobre todo sobre la preeclampsia de origen precoz, en cuya patogénesis parece más probablemente involucrado un fallo de placentación, pero la falta de capacidad predictiva sobre la preeclampsia de aparición tardía, que aunque menos grave es la más frecuente, hace que en general los modelos predictivos no logren el consenso internacional suficiente para que pueda realizarse con claridad un consejo sobre su utilización en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFIA

Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, Munaut C, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30:191-7. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:66-74.

Bautista, A., "Hipertensión arterial asociada con el embarazo". En: Guías para el manejo de urgencias: genitourinarias y ginecológicas, pp.880-887. Documento en línea. Se consigue en: URL: [http://www.aibarra.org/Apuntes/criticos/Guias/Genitourinarias-ginecologia/Hipertension arterial asociada con el embarazo.pdf](http://www.aibarra.org/Apuntes/criticos/Guias/Genitourinarias-ginecologia/Hipertension%20arterial%20asociada%20con%20el%20embarazo.pdf) (Citado el 2 de abril de 2013).

Benton S, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee S-W, Magee L, et al. Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011;205(5):469.e1.

Buhimschi CS, Baumbusch MA, Dulay AT, Lee S, Wehrum M, Zhao G, Bahtiyar MO, Pettker CM, Ali UA, Funai EF, Buhimschi IA. The role of urinary soluble endoglin in the diagnosis of pre-eclampsia: comparison with soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio. *BJOG.* 2010;117:321-30.

Cetin I, Huppertz B, Burton G, Cuckle H, Gonen R, Lapaire O, Mandia L, Nicolaides K, Redman C, Soothill P, Spencer K, Thilaganathan B, Williams D, Meiri H. Pre-gestational pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? *Placenta*. 2011;32 Suppl:S4-16.

Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:303-9.

Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, Leeson P. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123:53-72.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130 –7.

Giguère Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, Lafond J, Légaré F, Forest JC. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 2010;56:361-75.

Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E; EBM CONNECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012;119:778-87.

Kuc S, Wortelboer EJ, Van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66:225-39.

Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, de Swiet M, Fletcher G, Jokinen M, Murphy D, Nelson-Piercy C, Osgood V, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Twaddle S, Waugh J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ*. 2005;330:576-80.

Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Iams JD, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol*. 2012;119:1234-42.

Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, Tal J, Cuckle HS. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:13-7.

Payne B, Magee LA, Côté AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, Menzies JM, Moore MP, Parker C, Pullar B, von Dadelszen P, Walters BN. PIERS Proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:588-97.

Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, Roberts S, McIntire D, Alexander JM. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2012;207(2):140.e20-.e26.

Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:135-40.

Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53:812-8.

Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Leeser B, Tirelli AS, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clinical biochemistry.* 2010;43(9):768.

Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2007;27:258-63.

Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25:949-53.

Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:658-63.

Stegers EAP, von Dadelszen P, Duvetkot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376: 631-44.

Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher J, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: Clinical outcomes for women and babies *Clin Exp Pharm Physiol* 2010; 37: 466-70.

Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377:219-27.

Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping The theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007;109:168-80.

Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010;30:293-308.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Diciembre 2013 (recibido para publicación mayo 2013)