



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2018-2019

CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 38: 100 - 115

UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE PREECLAMPSIA.

Eva Barrenechea.

Laboratorio de Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Galdakao-Usansolo. Galdakao.

Irene Rosas.

Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

Elvira Tejedor.

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital del Mar. Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo representan unas de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad materna, neonatal y fetal. Dentro de ellos, la preeclampsia (PE) es sin duda el más grave afectando en torno al 2 - 8 % de los embarazos a nivel mundial.

En la mayoría de los casos, las embarazadas con PE debutan con una hipertensión moderada y síntomas no específicos, como náuseas, vómitos, o dolor epigástrico que, junto con dolor de cabeza o alteraciones visuales, pueden tener un valor diagnóstico decisivo y alertar al clínico.

La evaluación de la gravedad del cuadro clínico es muy importante ya que la PE puede complicarse rápidamente a un síndrome de HELLP (del inglés H: hemólisis; EL: enzimas hepáticas elevadas; LP: bajo recuento plaquetario) o a una eclampsia, que se caracteriza por la presencia de convulsiones tónico-clónicas, no atribuibles a otras causas, durante el embarazo o el parto reciente.

Son, por tanto, importantes tanto el diagnóstico precoz como el estrecho seguimiento de las embarazadas con PE. En algunos casos, el seguimiento se tiene que llevar a cabo tras el parto, ya que un porcentaje elevado de mujeres con PE presentan un alto riesgo de desa-

rollar otras complicaciones a largo plazo, como hipertensión crónica, diabetes y procesos asociados a enfermedad cardiovascular.

Dado que la información aportada por el laboratorio puede ser clave para la clasificación y seguimiento de estas pacientes, en los últimos años, diversos grupos de investigación han dedicado gran esfuerzo para aportar evidencia científica acerca de potenciales marcadores bioquímicos que permitan predecir y/o llevar a cabo un diagnóstico precoz de la PE.

Algunos de los marcadores propuestos han sido el ácido úrico o marcadores bioquímicos placentarios y fetales, como la cistatina C, la proteína A asociada al embarazo (PAPP - A), proteína placentaria 13 (PP - 13), alfa - 1 microglobulina y la hemoglobina fetal. Sin embargo, los factores relacionados con el equilibrio angiogénico/antiangiogénico han sido, sin duda, los que han ido centrando un mayor interés. De ahí que la determinación del receptor soluble tipo tirosin kinasa-1 (sFlt - 1), del factor de crecimiento placentario (PlGF) y el cociente de ambos (sFlt - 1/PlGF), sean los más utilizados en la mayoría de estudios orientados a validar su posible aplicación clínica en el diagnóstico y pronóstico de la PE.

2. CLASIFICACIÓN DE PREECLAMPSIA

Se define hipertensión arterial (HTA) como una tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg, o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, en dos tomas separadas después de 10 minutos en reposo. Si esta hipertensión aparece después de la semana 20 de gestación, se denomina hipertensión gestacional. Se considera que la proteinuria es positiva si la concentración de proteínas en orina de 24 horas es > 300 mg, en ausencia de infección urinaria.

Clásicamente, la PE se ha definido como la aparición de HTA después de la semana 20 de gestación, acompañada de proteinuria. Atendiendo a nuevos criterios, recientemente se han comenzado a considerar diferentes formas de PE, lo que dificulta la clasificación, pero abre nuevas posibilidades para evaluar cuál es el manejo óptimo de este grupo de gestantes. Actualmente, aún no existe una clasificación universalmente aceptada de la PE, y se aprecian diferencias entre los distintos países y sociedades científicas (tabla 1). Esta falta de unidad en los criterios definitorios de la enfermedad añade incertidumbre acerca del alcance real del problema a nivel epidemiológico y supone una limitación a la validez externa de los estudios que evalúan la eficacia diagnóstica de los marcadores bioquímicos emergentes.

Además, tal y como aparece en la guía de la SEGO del año 2007, la PE se puede clasificar de una manera más detallada. De este modo, según la semana gestacional de presentación de los síntomas maternos, la PE se considera temprana (o precoz) cuando aparece antes de la semana 34 y tardía cuando aparece después de la semana 34 de gestación y en función de la gravedad de la hipertensión, se hablará de PE leve, moderada y grave. Actualmente, la SEGO está actualizando sus guías de práctica clínica, que ya incorporarán algoritmos de manejo de los marcadores de PE.

NICE (2016)	ISSPH (2014)	ACOG (2013)	SEGO (2007)
HTA gestacional acompañada de proteinuria.	HTA gestacional acompañada de alguno de los siguientes criterios: -proteinuria: ratio proteína/creatinina en orina > 30 mg / mmol o > 300mg / día o al menos 1g / L, '2 +' en las tiras reactivas de orina. -insuficiencia renal: Srm- creatinina ≥ 1.02 mg/dL. -alteraciones hepáticas: elevación AST, ALT. -complicaciones neurológicas: eclampsia, alteraciones visuales, confusión mental, hiperreflexia. -complicaciones hematológicas: trombocitopenia, hemólisis -disfunciones uteroplacentarias (CIR)	HTA gestacional y proteinuria. En ausencia de proteinuria, uno o más de los siguientes criterios: -trombocitopenia: plaquetas < 100.000/μL -insuficiencia renal: Srm-creatinina ≥ 1.1 mg/dL. -alteraciones hepáticas: elevación ALT, AST el doble del límite superior de referencia. -edema pulmonar -alteraciones visuales o síntomas cerebrales.	HTA gestacional acompañada de proteinuria.

Tabla 1: Resumen de las diferentes definiciones de la Preeclampsia.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; ACOG: American College of Obstetrician and Gynecologists; SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

3. FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA

La patogénesis de la PE es heterogénea y multifactorial. Se sabe que la mala adaptación inmunitaria, la susceptibilidad genética y diversos problemas maternos influyen en la evolución de la enfermedad.

Los factores maternos que predisponen a padecer este síndrome son: nuliparidad; PE en embarazo anterior; edad < 20 años o ≥ 40 años; índice de masa corporal ≥ 35; etnia afroamericana; embarazo por técnicas de reproducción asistida; historia familiar de PE (madre o hermana); embarazo múltiple y enfermedades previas: hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal, diabetes o síndrome antifosfolípido.

Además, existe otro grupo de factores placentarios, también implicados en el desarrollo de la PE, que tiene su base en la disminución de la perfusión placentaria por causas inmunológicas, genéticas de origen parental, factores ambientales y factores nutricionales.

4. FISIOPATOLOGÍA

Aunque la causa exacta de la PE es desconocida, se ha observado que, en las embarazadas que desarrollan PE, se produce una remodelación anormal de las arterias espirales maternas, que conduce a una hipoperfusión placentaria y disfunción endotelial sistémica, en lugar de la vasodilatación propia del embarazo.

El origen de la PE parece estar en la reducción de la perfusión útero-placentaria, debido a la invasión anormal de las arterias espirales por el trofoblasto. La invasión trofoblástica requiere un proceso de vascularización para establecer la red vascular feto-materna y, finalmente, completar la remodelación de las arterias espirales, para poder formar la circulación útero-placentaria. Este déficit de perfusión y la isquemia placentarias constituyen la alteración fundamental en la PE, por una implantación placentaria insuficiente, pero también en casos de desproporción entre tejido trofoblástico y perfusión sanguínea.

Sin embargo, este fallo en la placentación no es suficiente para explicar la alteración endotelial que origina la PE y el síndrome materno por lo que se sugiere una enfermedad en dos pasos. Inicialmente, en la primera mitad de la gestación, debido a la invasión anormal de las arterias espirales por el trofoblasto, se produce una circulación placentaria deficiente, que da lugar a la subsiguiente hipoxia placentaria. Las manifestaciones clínicas de la alteración en el desarrollo trofoblástico aparecen posteriormente en la gestación, cuando los requerimientos nutricionales para el normal desarrollo del feto comienzan a superar la capacidad placentaria para suministrar la cantidad de flujo sanguíneo necesario. Debido a estas condiciones, la placenta reacciona liberando a la circulación una serie de sustancias, que serán las responsables de la disfunción endotelial sistémica materna, durante la segunda mitad de la gestación. Estas sustancias son factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos, como el PIGF o el sFlt - 1. La disfunción placentaria conduce a alterar los niveles circulantes de estas sustancias, como veremos más adelante.

No obstante, el desequilibrio antiangiogénico/angiogénico no siempre conduce a PE y se puede observar una alteración de los biomarcadores en otras formas de disfunción placentaria, como CIR (retraso de crecimiento intrauterino) o abruptio placentae. Por lo tanto, es preciso que exista también una susceptibilidad materna al daño endotelial mantenido.

5. FACTORES ANGIOGÉNICOS Y ANTI-ANGIOGÉNICOS

Los factores angiogénicos y anti-angiogénicos son moléculas claves en la regulación de los cambios vasculares que se producen en la placentación. Se ha demostrado que en la PE se produce un desequilibrio en la producción y liberación a la circulación materna de estos factores reguladores, lo que puede dar lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

5.1 Factores angiogénicos

Se han descrito numerosos factores implicados en el proceso de angiogénesis y remodelamiento de las arterias espirales uterinas, pero dos de los componentes claves a este nivel son, el Factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) y Factor de crecimiento placentario (PIGF). Ambos son similares en la composición de aminoácidos y son potentes agentes angiogénicos que contribuyen a la proliferación trofoblástica normal y a la implantación.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG)

Se trata de una familia de moléculas que incluyen los factores VEGF - A, VEGF - B, VEGF - C, VEGF - D y el factor de crecimiento placentario (PIGF). Poseen 3 receptores tirosin-kinasa: VEGFR - 1 (Flt - 1), VEGFR - 2 (KDR) y el VEGFR - 3 y dos co-receptores no proteín-kinasa: neuropilina 1 y 2 (figura 1).

El receptor VEGFR - 1 es un receptor de membrana para los factores VEGF - A, VEGF - B y PIGF. Los homodímeros de PIGF se unen a los receptores VEGFR - 1 asociados a la neuropilina 1; mientras que los heterodímeros constituidos por la unión de las moléculas PIGF y VEGF - A se unen a los receptores diméricos Flt - 1/KDR.

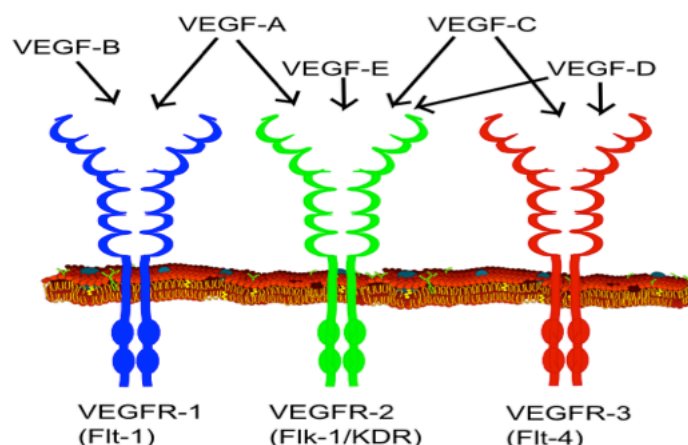


Figura 1: Superfamilia VEGF.

Todos ellos están presentes en la placenta humana y juegan un importante papel en la vasculogénesis y la angiogénesis durante el desarrollo placentario.

Factor de crecimiento placentario (PIGF)

PIGF es una glicoproteína dimérica glicosilada que se encuentra primordialmente en el citotrofoblasto y en otros tejidos como corazón y pulmón. El gen que codifica la proteína se localiza en el cromosoma 14 humano y está constituida por siete exones. No se conoce exactamente la función de PIGF, pero interviene de forma importante en la regulación de la angiogénesis. Entre los mecanismos propuestos, destacan estimular a las células endote-

liales vía receptor Flt - 1, potenciar la acción de VEGF - A, reclutar monocitos y macrófagos (los cuales juegan un papel crucial en el crecimiento de los vasos sanguíneos) e inducir la secreción de VEGF- A desde los monocitos.

5.2 Factores anti-angiogénicos

Los factores anti-angiogénicos mejor descritos, que intervienen en el inicio y desarrollo de la PE son:

Receptor Soluble tipo tirosin kinasa 1 (sFlt - 1)

Se trata de la forma soluble del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-1 (VEGFR - 1 ó Flt - 1) que se produce en respuesta a la hipoxia placentaria. Actúa uniéndose a las moléculas de PlGF, VEGF - A y VEGF - B presentes en el plasma, con gran afinidad, e inhibiendo la unión a los receptores Flt - 1 y KDR y por tanto, disminuyendo la angiogénesis placentaria.

Recientemente, se ha descrito una nueva variante soluble de Flt - 1, sFlt - 14 que no se encuentra en las células endoteliales y sí en la placenta a término. Así, la expresión de las isoformas solubles de Flt - 1 cambia durante el embarazo. sFlt - 1 es la forma predominante en el primer trimestre; mientras que sFlt - 14 es la forma casi exclusiva a término. Se sintetiza especialmente en los sincitiotrofoblastos degenerativos (knots sincitiales). Su capacidad inhibitoria angiogénica es similar a la de sFlt - 1.

Endoglina soluble (sEng)

La endoglina o CD105 es un co-receptor de la superficie celular para las isoformas del factor de crecimiento transformante TGF - 1 y TGF - 3, que se encuentra abundantemente en las células del endotelio vascular y sincitiotrofoblasto. Entre sus acciones se encuentran promover la angiogénesis, diferenciación endotelial y la regulación de la enzima óxido nítrico sintetasa. La forma soluble del receptor (sEng) tiene propiedades antiangiogénicas ya que dificulta la unión de TGF - 1 a endoglina y la señalización intracelular, que contribuyen al desarrollo de la PE.

5.3 Evolución de los marcadores durante el embarazo

Durante el embarazo normal, las concentraciones séricas de PlGF aumentan progresivamente durante el primer trimestre y, de forma más acusada, en el segundo, alcanzando las concentraciones más elevadas alrededor de las semanas 29 - 32 para posteriormente disminuir (Fig.2). Por el contrario, las concentraciones de sFlt - 1 permanecen más o menos estables hasta las semanas 29 - 32 y luego aumentan rápidamente hasta el parto.

En gestantes que desarrollan PE y disfunción placentaria se observan concentraciones de PlGF séricas significativamente más bajas desde el final del primer trimestre. Estos valores más bajos se observan de manera más manifiesta en la fase clínica de la PE temprana en comparación con el embarazo normal.

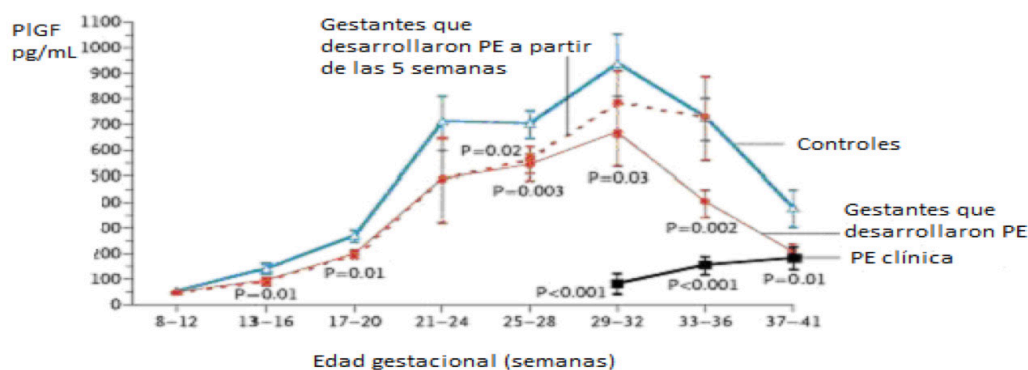


Figura 2: Concentraciones medias de factor de crecimiento de placentario (PIGF) en el embarazo. La línea discontinua color rojo indica la tendencia de los valores medios observados en mujeres que desarrollaron PE a lo largo de las 5 semanas siguientes a la determinación (Modificado de Levine, 2004).

Las concentraciones de sFlt - 1 en gestantes que desarrollan PE se elevan más tardíamente y de forma menos pronunciada. De hecho, el análisis de sFlt - 1 no resulta útil para la detección de embarazadas en riesgo de desarrollar PE (cribado). No obstante, a partir de la semana 29, sFlt - 1 comienza a elevarse de modo más pronunciado. Las concentraciones séricas de sFlt - 1, especialmente el índice, sFlt - 1/PIGF, posee un elevado valor diagnóstico para la disfunción placentaria y PE.

La figura 3 muestra la evolución del cociente sFlt - 1/PIGF durante el embarazo. El cociente se eleva en PE alcanzando la máxima diferencia entre las semanas 26 y 31. Después el cociente tiende a converger en los embarazos normales y con PE perdiendo su utilidad clínica.

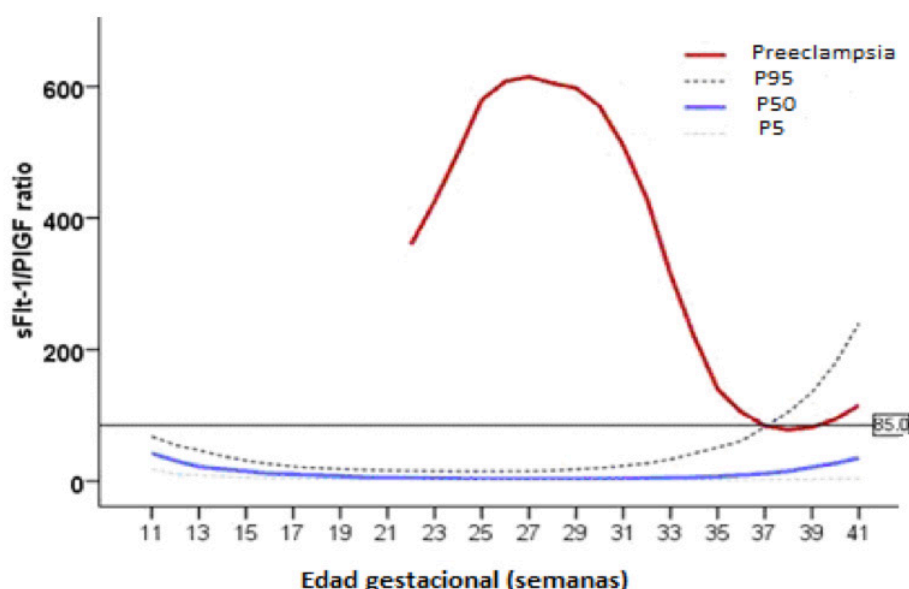


Figura 3: Evolución del cociente sFlt - 1/PIGF en el embarazo. Se indican la mediana, los percentiles 95 y 5 de la distribución normal y una línea continua que representa el punto de corte considerado de utilidad diagnóstica (ratio=85) (Modificado de Herráiz, 2017).

Las concentraciones séricas de sEng se incrementan en el embarazo normal conforme avanza la edad gestacional. En la PE temprana, los valores son más elevados desde la semana 18 de embarazo y la diferencia se incrementa conforme avanza la gestación.

6. ACTUACIÓN CLÍNICA EN EL CRIBADO DE PREECLAMPSIA (PE)

En los algoritmos de la actuación clínica clásica para el manejo de embarazadas con riesgo de desarrollar PE, no se consideraban ninguno de los marcadores descritos en el apartado anterior.

Posteriores evidencias de la utilidad clínica de dichos marcadores han modificado estos algoritmos, de modo que, en los últimos años se ha intentado diseñar y optimizar modelos de predicción de PE, incluyendo nuevos biomarcadores, capaces de clasificar a las gestantes según su riesgo más allá de los múltiples factores maternos reconocidos.

6.1 Modelos de predicción de PE basados en biomarcadores en el primer trimestre.

Puesto que el proceso de placentación se completa hacia la semana 20 de gestación, los modelos de predicción de primer trimestre constituyen un verdadero cribado de PE. Los biomarcadores séricos de forma aislada tienen baja capacidad de predicción, siendo el PIGF el que presenta mejores resultados para PE temprana, con una sensibilidad del 56 % (IC: 52 – 61 %) y una especificidad del 91 % (IC: 89 – 92 %) (36). Entre la semana 11 y 13 de gestación la isoforma 1 del PIGF parece sufrir un descenso más marcado y contribuiría mejor a la predicción del riesgo de forma aislada. La obtención de modelos con mayor sensibilidad y especificidad se alcanza con la combinación de múltiples parámetros: factores maternos, clínicos, marcadores ecográficos Doppler y biomarcadores séricos, siendo el PIGF el más utilizado en combinaciones de primer trimestre.

Otros marcadores de primer trimestre utilizados, como la proteína placentaria 13 de la familia de las galectinas o el receptor sEng relacionado con el factor de crecimiento transformante beta 1, no han sido útiles en la predicción de PE temprana, con datos de sensibilidad inferiores al 60% y con estudios que arrojan resultados discordantes respecto a su utilidad.

Los estudios prospectivos indican que los marcadores mejoran la predicción de PE temprana en comparación con los factores maternos aislados.

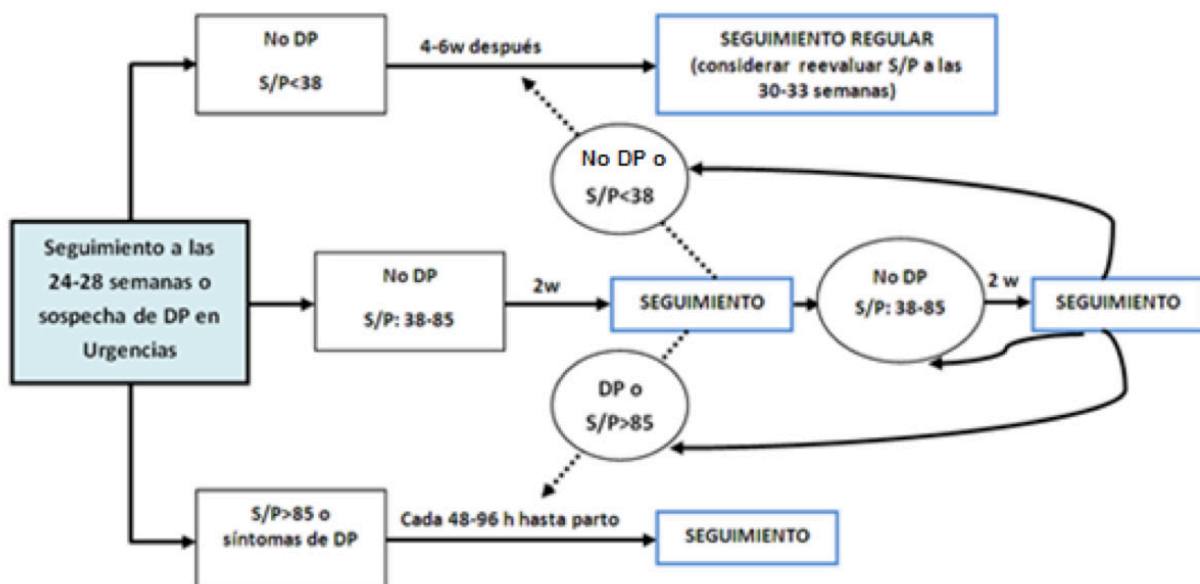
6.2 Modelos de predicción de PE basados en biomarcadores en el segundo y en el tercer trimestre.

Debido a que en el segundo trimestre de gestación ya existe una placentación completa y podemos encontrar manifestaciones clínicas de la PE, la relación entre marcadores angiogénicos y antiangiogénicos tiene un papel importante en la predicción de PE y una relevancia clínica que aumenta su aplicabilidad, ya que el poder discriminatorio de sFlt - 1 es superior en esta etapa de la gestación.

La relación entre sFlt - 1 y PlGF, expresada como cociente de sus concentraciones séricas, en combinación con marcadores ecográficos como el índice de pulsatilidad de arterias uterinas (UAPI) constituye un modelo de predicción de PE temprana que ha mejorado la sensibilidad y especificidad en el segundo trimestre.

En los últimos años, se han propuesto diferentes puntos de corte del cociente sFlt - 1/PlGF en población gestante con signos y síntomas de PE entre la semana 24 y 37 de gestación. Algunos estudios sugieren la necesidad de parto prematuro por PE si el cociente es superior a 85 antes de las 34 semanas y superior a 110 después de la semana 34, con una sensibilidad entre 60 y el 96 % en función del momento de gestación en que se realice la medición. Otros autores proponen establecer puntos de corte mucho menores (23 o 45 respectivamente), para conseguir una sensibilidad similar.

En el año 2015, aparecen los primeros algoritmos en el incluyen el cociente sFlt-1/PlGF, junto con otros parámetros, para selección de pacientes con riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la disfunción placentaria. (Fig. 4)



Disfunción placentaria; S/P: ratio sFlt-1/PlGF; w: semanas

SEGUIMIENTO

1. Ecografía de crecimiento fetal: biometría+ índice de líquido amniótico+ doppler de arteria umbilical.
2. Tensión arterial
3. Proteinuria
4. Ratio sFlt-1/PlGF

Si se diagnóstica preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, se deben seguir las guías actuales.

Figura 4: Algoritmo propuesto para la selección de pacientes con riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la disfunción placentaria. Modificado de Herraiz I et al.

En el año 2016, la guía NICE introdujo el uso de estos marcadores en sus guías. Recomienda la determinación del cociente sFlt - 1/PlGF junto con criterios clínicos, para la evaluación clínica y el seguimiento posterior de embarazadas para descartar PE, utilizando un punto de corte de 38 entre las semanas 20 y 34.

Puntos para recordar

- La PE es un trastorno hipertensivo grave en el embarazo y por tanto requiere una prevención, diagnóstico precoz y estrecho seguimiento.
- Los marcadores bioquímicos PlGF y sFlt - 1 han mostrado su utilidad y se están incorporando en la práctica clínica.
- Los últimos algoritmos diagnóstico incluyen sFlt - 1/PlGF, descartando el desarrollo de PE si su valor es inferior a 38 entre las semanas de gestación 20 y 34.

7. REFERENCIAS

Auger N, Luo ZC, Nuyt AM, et al. Secular Trends in Preeclampsia Incidence and Outcomes in a Large Canada Database: A Longitudinal Study Over 24 Years. *Can J Cardiol.* 2015. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.011.

Comino R. Los estados hipertensivos del embarazo en nuestro país. *Prog Obstet Ginecol.* 1987;30:73–8.

Cortés S, Pérez F, Gobernado JA, Mora P. Epidemiología de los estados hipertensivos del embarazo. *Clin Invest Gin Obst.* 2009;36(4):132-9.

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.

Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EA, et al. Angiogenesis related biomarkers (sFlt - 1/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: An approach for clinical integration. *Int J Mol Sci.* 2015; 16:19009-26

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672–83.

Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016;387(10022):999-1011.

NICE Guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/chapter/1-Recommendations>. Published date: May 2016.

Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana et al. AS-PRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obst Gynecol.* 2017; 50:492-5.

Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, Greenfield C, Goldman-Wohl D, Yagel S, et al. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res.* 2008; 102:1566–74.

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

Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4:97–104.

Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642-9.

Wang Y, Zhao S. Vascular Biology of the placenta. Chapter 7. Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.

Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (*Presidenta*), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-02925-9 – Mayo 2019 (recibido para publicación Junio 2018)