

Continguts: <http://www.acclc.cat/volumen/vol-19/>*In vitro veritas*Pàgina web de la revista: <http://www.acclc.cat/invitro/>

Article

Biomarcadors de preeclàmpsiaElisa Llurba Olivé ^a, Josefina Mora Brugués ^b^a Servei de Ginecologia i Obstetrícia^b Servei de BioquímicaHospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

2019 © Publicat per l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic

Definició de preeclàmpsia

La preeclàmpsia (d'ara endavant PE) és una síndrome que afecta entre el 3 i 5 % de les gestacions i és la causa de greus complicacions per a la mare i per al fetus. La PE és la segona causa de mortalitat materna després de la sèpsia.

El diagnòstic clínic i la definició de la PE es basa en la determinació de signes i símptomes no específics, com la hipertensió i l'excreció de proteïna per l'orina ("proteïnúria") (1, 2). Es defineix per l'aparició d'hipertensió arterial i proteïnúria a partir de les 20 setmanes de gestació. Recentment, a causa de l'acceptació que el mesurament de la proteïnúria és propensa a variacions i al fet que les complicacions de la PE poden produir-se abans de l'aparició de la proteïnúria, el diagnòstic de PE s'ha ampliat i es defineix com la presència d'hipertensió conjuntament amb signes de disfunció orgànica materna independentment de la proteïnúria (3).

Factors de risc

La causa de la PE és multifactorial. S'han definit molts factors de risc relacionats amb les característiques maternes, característiques de la placentació o patològiques maternes. Entre els factors de risc maternes més importants es troba l'ètnia africana, l'obesitat, l'edat de la gestant menor a 20 anys o superior a 35 i el tabaquisme. Com a factors de risc

immunogènics s'han descrit la primiparitat, la gestació múltiple, una preeclàmpsia prèvia i una placentació anormal. Entre els factors de risc patològics maternes destaquen la hipertensió crònica, la diabetis mellitus, la insuficiència renal i les trombofilies.

Manifestacions clíniques

La PE és una malaltia específica de la gestació amb afectació multisistèmica. Les manifestacions clíniques són conseqüència d'una disfunció endotelial amb un ampli espectre de manifestacions com dolor epigàstric, nàusees i vòmits, augment de pes, edema facial, edema pulmonar, presència de líquid pleural o ascític, fallada renal, fallada hepàtica, síndrome d'HELLP (hemòlisi, augment de la concentració d'enzims hepàtics en el plasma i trombocitopènia) i convulsions (i en aquest cas s'anomena eclàmpsia).

La presentació i evolució clínica de la PE és variable i comprèn des d'una PE greu d'inici precoç i ràpida progressió—que requereix la finalització precoç de la gestació— fins a una síndrome d'inici tardà amb part a terme. A més, la PE pot estar associada a restricció del creixement intrauterí (RCIU), que incrementa encara més la morbiditat i mortalitat neonatal. Les característiques anteriors suggereixen que els estàndards clàssics per al diagnòstic no són suficients per abastar tota la complexitat de la síndrome. Per al maneig adequat de les dones amb un risc elevat de PE es requereix una detecció precoç i una derivació a centres de cura perinatal

especialitzats per tal de reduir la morbiditat maternal, fetal i neonatal (4-6).

Fisiopatologia de la preeclàmpsia

Tot i que la PE és una malaltia sistèmica, el seu origen sembla estar en la placenta. S'han descrit dues fases molt concretes en la fisiopatologia de la PE. Una primera fase, en la primera meitat de l'embaràs, consisteix en una deficient placentació a causa d'un defecte en la invasió de les arteries espirals maternes per part del teixit trofoblàstic fetal la qual és poc profunda i condiciona un estat d'hipòxia placentària. Aquesta isquèmia placentària provoca l'alliberament a la circulació materna de tota una sèrie de factors placentaris que seran responsables de la disfunció endotelial materna. En una segona fase, en la segona meitat de l'embaràs, apareix la resposta sistèmica materna a aquesta disfunció de les cèl·lules endotelials en els vasos sanguinis maternes i és responsable de la vasoconstricció, l'augment de permeabilitat capil·lar i l'agregació plaquetària.

Biomarcadors de la preeclàmpsia

S'han descrit diversos marcadors bioquímics relacionats amb la PE que poden classificar-se segons si són marcadors de disfunció placentària, marcadors del remodelat anòmal de les arteries uterines, mediadors placentaris alliberats o marcadors de disfunció endotelial materna sistèmica. Dins del primer grup els dos marcadors més estudiats són la proteïna A plasmàtica associada a l'embaràs (PAPP-A), proteïna placentària de la família de les metaloproteïnases, que afavoreix la implantació i la invasió del trofoblaste, i la proteïna placentària 13 (PP13), proteïna placentària de la família de la galectina, que influeix en els canvis de dilatació vascular durant la remodelació de les arteries uterines. Dins el grup de marcadors placentaris alliberats estan els factors de creixement que participen de l'angiogènesi uterina, com són el factor de creixement endotelial vascular (VEGF), el factor de creixement transformant beta (TGF- β) i el factor de creixement placentari (PIGF) que en interaccionar amb els seus receptors permetran a nivell de cèl·lula endotelial la vasodilatació, la formació de capil·lars i per tant l'angiogènesi. D'aquests marcadors, el factor de creixement més estudiat com a biomarcador de PE és el PIGF, membre de la família del VEGF, que interacciona amb el receptor del VEGF anomenat també fms tirosina quinasa 1 (Flt-1) per estimular l'angiogènesi. Existeix una variant truncada soluble d'aquest receptor (sFlt-1) que manté la capacitat d'unió dels seus lligants, tant del VEGF com del PIGF, però que en unirlos en la seva forma soluble impedeix la seva unió al receptor bloquejant per tant l'angiogènesi. Durant l'embaràs, els valors de la concentració en el plasma de PIGF augmenten fins a la meitat del tercer trimestre per després disminuir fins a arribar al part i en canvi els valors de sFlt-1 augmenten cap al final de l'embaràs per evitar la formació de vasos sanguinis abans del part.

Paper dels factors angiogènics en la fisiopatologia de la PE

La PE es caracteritza per un desequilibri entre els factors angiogènics i antiangiogènics (7). L'estudi d'aquests factors s'ha mostrat útil en el diagnòstic i monitoratge de les pacients amb sospita clínica de la malaltia, és a dir, en aquelles gestants amb símptomes o signes clínics de PE, i tenen un important valor pronòstic per discriminar les pacients amb risc de desenvolupar complicacions maternes o fetals.

En la PE els valors de la concentració en el plasma de PIGF són més baixos durant tot l'embaràs i en canvi els valors de sFlt-1 són més alts i augmenten abans. S'han descrit, tant en dones amb PE establerta com en dones abans del seu desenvolupament, valors disminuïts de PIGF, valors elevats de sFlt-1 i un augment de la ràtio sFlt-1 / PIGF (8). Diferents estudis indiquen que la ràtio sFlt-1 / PIGF és el marcador més útil per al diagnòstic de PE (9,10) i el millor predictor per determinar les pacients amb un major risc de resultats maternes o fetals adversos derivats de la insuficiència placentària, que inclouen no només la PE, sinó també el RCIU o la mort fetal (11).

Evidència actual de la utilitat de la ràtio sFlt1 / PIGF en la pràctica clínica

Fins ara, els estudis observacionals han demostrat que:

- En pacients amb sospita clínica de la malaltia, un valor discriminant (punt de tall) de la ràtio sFlt1 / PIGF de 38 (independentment de l'edat gestacional) distingia aquelles pacients amb un major risc de desenvolupar PE o complicacions perinatals en la següent setmana amb un valor predictiu negatiu del 99,3 %. Per contra, una ràtio superior a 38 tenia un valor predictiu positiu de desenvolupar PE en les 4 setmanes següents del 36,7 %, o bé de qualsevol resultat advers matern o fetal el 66 % (12).

- Valors de la ràtio sFlt-1 / PIGF > 85 entre les 20 i les 33 + 6 setmanes de gestació o bé > 110 per sobre de les 34 setmanes són altament diagnòstics de PE (9) i de resultats adversos; el 85 % de les pacients amb ràtios elevades, van requerir la finalització de l'embaràs en menys de 15 dies.

- Les pacients amb PE i ràtio de sFlt-1 / PIGF > 655 es troben en risc elevat de finalització imminent de la gestació a causa de complicacions maternes o fetals.

Estudis teòrics de cost efectivitat suggereixen que l'ús de la ràtio sFlt-1 / PIGF com a criteri de PE és cost beneficiós. A més, la seva determinació pot canviar la decisió de realitzar el mesurament d'altres magnituds, ecografies, administració de corticoides o de medicació antihipertensiva i induccions al part i pot permetre dirigir recursos a les pacients amb major risc de complicacions (13).

Bibliografía

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). NICE Clinical Guidelines, No. 107. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
2. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-1131.
4. Sanderson M, Sappenfield WM, Jespersen KM, Liu Q, Baker SL. Association between level of delivery hospital and neonatal outcomes among South Carolina Medicaid recipients. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1504-1511.
5. Bode MM, O'Shea TM, Metzger KR, Stiles AD. Perinatal regionalization and neonatal mortality in North Carolina, 1968-1994. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1302-1307.
6. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. <<http://isshp.org/wp-content/uploads/2014/05/rcog.pdf>> (Accés 2018-1-28)
7. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VK, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658.
8. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-683.
9. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911-919.
10. 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/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1-8.
11. 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.
12. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.
13. Hund M, Verhagen-Kamerbeek W, Reim M, Messinger D, van der Does R, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia--the PreOS study protocol. *Hypertens Pregnancy* 2015;34:102-15.