



**MARCADORES BIOQUÍMICOS
PREDICTORES DE PREECLAMPSIA**

Dra. Ana Martínez Ruiz

Facultativo Especialista en Análisis Clínicos

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. DEFINICIÓN E INCIDENCIA	1
3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	1
4. DIAGNÓSTICO	3
5. FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA	5
6. FACTORES PREDICTORES DE PREECLAMPSIA	9
6.1 Estudio Doppler de las resistencias en las arterias uterinas	9
6.2 Marcadores propuestos como predictores de preeclampsia	10
7. TECNOLOGÍA ANALÍTICA DISPONIBLE	21
8. CONCLUSIONES	22
9. BIBLIOGRAFÍA	23

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) forma parte de la triada de complicaciones más temibles del embarazo, conjuntamente con la hemorragia puerperal y las infecciones. La PE está involucrada en el 15% de las muertes maternas relacionadas con el embarazo. Estas cifras no se han visto reducidas a pesar de los importantes avances acontecidos en la última década en la medicina perinatal, e incluso aumentan en países como el nuestro a consecuencia del incremento en la edad media materna, la inmigración, la obesidad y los embarazos múltiples derivados de las técnicas de reproducción asistida (1).

2. DEFINICIÓN E INCIDENCIA

Actualmente la PE se define como la nueva aparición de hipertensión y proteinuria significativa a partir de la semana 20 de gestación. Se suele acompañar de edemas pero no es imprescindible la presencia de éstos para ser diagnosticada. Es una enfermedad característica y propia del embarazo de la que se pueden tratar los síntomas, pero sólo se cura con la finalización del mismo y si no se trata adecuadamente puede ser causa de graves complicaciones tanto para la mujer embarazada como para el feto. La PE afecta aproximadamente el 3% de las gestaciones, elevándose este porcentaje hasta el 5-10% en presencia de factores de riesgo (2).

3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología de la PE sigue siendo un enigma, rodeado de múltiples hipótesis que nos llevan a la conclusión de que no está causada por un solo factor, sino que tiene una etiología multifactorial. Hasta el momento, la identificación de los factores de riesgo es el único método de cribado de esta enfermedad.

Entre ellos encontramos (3):

- a. Edad
- b. Nuliparidad
- c. Raza negra
- d. Tabaco: El hábito tabáquico durante el embarazo se asocia con una reducción del riesgo de padecer PE del 32%, aunque los embarazos de fumadoras que sufren PE tienen mayores tasas de bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal y desprendimiento de placenta, comparado con los embarazos de madres no fumadoras que padecen PE.
- e. PE previa
- f. Historia familiar de PE
- g. Embarazo mediante fecundación in vitro (FIV)
- h. Gestación múltiple
- i. Enfermedades preexistentes: hipertensión crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal, alteraciones de la coagulación que predisponen a trombosis, etc.
- j. Obesidad
- k. Dislipemias
- l. Abortos de repetición
- m. Infecciones
- n. Factores genéticos

4. DIAGNÓSTICO

La PE se diagnostica generalmente debido a la presencia de hipertensión arterial (HTA) asociada y proteinuria.

La HTA en el contexto de PE, es definida como presión arterial (PA) sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg en al menos dos ocasiones con un intervalo de medición ≥ 6 horas, a partir de la semana 20 de gestación en mujeres previamente normotensas. La proteinuria es definida como una excreción de proteínas en orina $\geq 0,3$ g/24 horas. En caso de emergencia, si no se puede determinar proteínas en orina de 24 horas, se realizará en una muestra simultánea de orina y al menos en dos determinaciones en un intervalo ≥ 6 horas, considerando proteinuria valores ≥ 30 mg/dl o $\geq 2+$ en la tira de orina (4).

Una vez diagnosticada la PE, hay que distinguir los casos de PE severa que es el diagnóstico de PE más uno de los siguientes criterios: Presión arterial (PA) sistólica ≥ 160 mmHg y/o PA diastólica ≥ 110 mmHg (en dos ocasiones en un intervalo de ≥ 6 horas), proteinuria (> 5 g proteína/24 horas o tira reactiva $\geq 3+$ en dos muestras de orina recogidas con un intervalo mínimo de 4 horas), deterioro de la función renal (creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dl salvo que se sepa que anteriormente era elevada u oliguria < 500 ml/24 horas), edema pulmonar, deterioro de la función hepática, síntomas neurológicos (molestias cerebrales o visuales, cefalea severa), trastornos hematológicos (trombocitopenia, hemólisis) y crecimiento intrauterino restringido (CIR), (Tabla 1). También diferenciar entre PE precoz: aparición de la enfermedad $< 34+0$ semanas de gestación y PE tardía: aparición de la enfermedad $\geq 34+0$ semanas de gestación (5).

	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
Aspartato aminotransferasa	Normal o ligeramente elevada ≤70 U/L	>70 U/L
Bilirrubina	Normal o ligeramente elevada ≤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 ≥100.000/mm ³	<100.000/mm ³
Edema pulmonar	No	Sí
Crecimiento intrauterino restringido	No	Sí
Oligohidramnios	No	Sí

Tabla 1. Clasificación de la PE.

5. FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

La principal dificultad que hasta el momento se ha interpuesto en la mejora del manejo clínico de la PE es el desconocimiento acerca de aspectos fundamentales relacionados con su fisiopatología.

Desde hace tiempo se acepta que la presencia de la placenta es un requisito indispensable para la aparición de PE. No así el feto, ya que la PE puede aparecer en gestaciones molares, ni tampoco el útero ya que se ha descrito la existencia de PE en gestaciones abdominales. Los primeros cambios fisiopatológicos conocidos que conducen a la PE acontecen en la circulación útero-placentaria y dan lugar a una insuficiencia e isquemia placentaria. Situaciones obstétricas como la mola hidatiforme o la gestación múltiple en las que aparece un incremento relativo de la masa placentaria respecto al flujo placentario, aumentan el riesgo de padecerla (6).

Aunque la PE es una enfermedad sistémica, su origen parece encontrarse en la placenta. Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar la alteración endotelial que origina el síndrome materno. Los factores de riesgo maternos para la aparición de PE se relacionan con situaciones médicas que condicionan una predisposición a la disfunción vascular, tales como la hipertensión crónica, diabetes mellitus, obesidad o trombofilias. Todo ello apunta hacia una relación entre una deficiente placentación y la inducción de un daño vascular materno, que podría estar mediado por factores liberados a la circulación materna desde una placenta insuficiente. Una serie de factores constitucionales maternos podrían influir en la variedad y la gravedad de la clínica.

En resumen, la PE se concibe como un trastorno que se establece en dos fases: la primera consiste en el establecimiento de una deficiente circulación placentaria durante la mitad inicial del embarazo que condiciona un estado de

hipoxia placentaria, y la segunda en la aparición de una respuesta sistémica materna durante la mitad final de la gestación.

a. Establecimiento de una deficiente circulación placentaria

El factor de inicio en PE sería la reducción de la perfusión útero-placentaria, como resultado de la invasión anormal de las arterias espirales por el trofoblasto (Figura 1). Las células trofoblásticas invasoras se diferencian anormalmente a sincitio (células gigantes), que pierden su poder de penetración. Un hallazgo relacionado es la mayor frecuencia de PE y CIR en nulíparas; esto puede asociarse con el hecho de que las arterias colonizadas en un primer embarazo pueden ser invadidas más fácilmente en embarazos subsiguientes, pudiendo pensar en una tolerancia inmunológica de los anticuerpos paternos, mediada por las células natural killer (NK), (7).

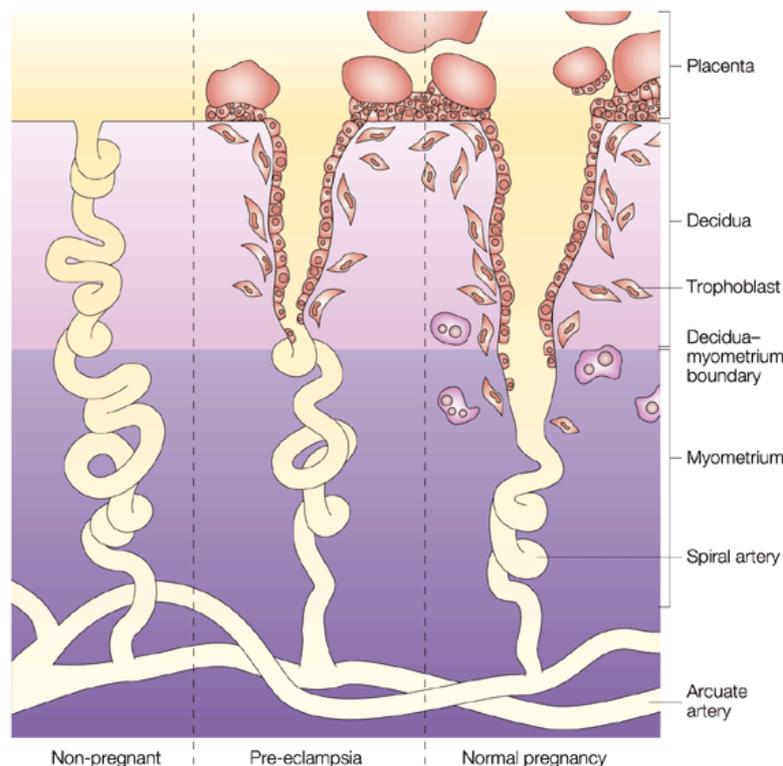


Figura1. Esquema de la invasión trofoblástica (8).

La segunda invasión trofoblástica no ocurre o es incompleta. Esto se expresa por la persistencia de vasoconstricción uterina e hipoxia, con aumento de la peroxidación lipídica y de la relación tromboxano A₂/prostaciclina, lo cual acentúa la vasoconstricción y la agregación de plaquetas, condicionando el CIR. Frecuentemente, se encuentra trombosis y depósitos de fibrina diseminados en la placenta en esta enfermedad. Además, la hipoxia aumenta la producción de endotelina-1 y disminuye la de óxido nítrico (9). Hasta aquí, la PE se caracteriza por aumento en la resistencia vascular sistémica, presencia de reactividad vascular y modificación en la distribución del flujo sanguíneo en la pelvis, todo lo cual precede al inicio de la hipertensión.

b. Aparición de una respuesta sistémica materna

Los efectos de una alteración en el desarrollo trofoblástico se manifiestan en un tiempo posterior de la gestación, cuando los requerimientos nutricionales para el desarrollo fetal comienzan a superar la capacidad placentaria para suministrar la cantidad de flujo sanguíneo necesario. Llegado este momento, se produce una situación de progresiva hipoxia placentaria en la que se cree que la placenta reacciona liberando a la circulación una serie de sustancias responsables de la disfunción endotelial sistémica materna que caracteriza a la PE.

El cuadro clínico es desencadenado por la disfunción de las células endoteliales junto a otras alteraciones vasculares como la vasoconstricción, el aumento de la permeabilidad capilar y la agregación plaquetaria.

En PE, existe un desequilibrio en la producción y liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis desde la placenta en situación de isquemia. Algunos grupos de investigación familiarizados con el estudio de la angiogénesis comenzaron a interrogarse acerca del aumento de la

expresión en estos tejidos de la forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1), que reconocieron como un importante factor implicado en la angiogénesis y la vasculogénesis en enfermedades oncológicas y nefrológicas. Esta proteína actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), que se adhiere a los dominios de unión de PIGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas. Esta situación impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y por tanto induce la disfunción endotelial (6), (Figura 2).

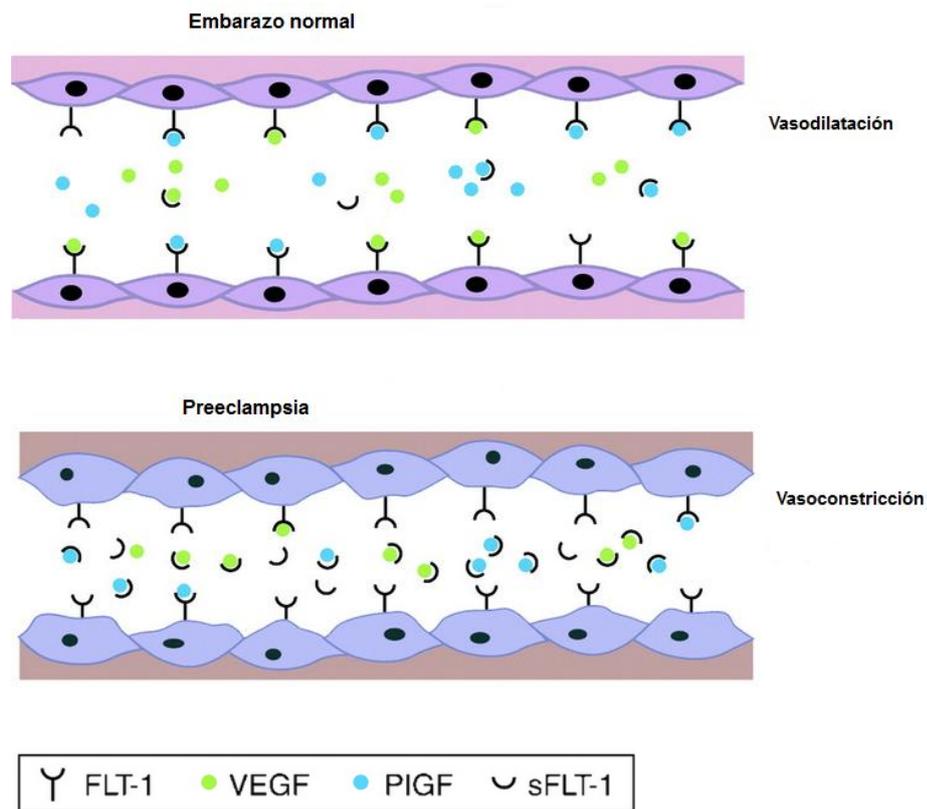


Figura 2. Esquema representativo del equilibrio normal entre factores angiogénicos circulantes, comparado con la disfunción endotelial inducida en PE (10).

6. FACTORES PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

La inexistencia de un tratamiento efectivo disponible es la principal limitación para considerar necesario el cribado de la PE en la actualidad. Sin embargo, la correcta selección puede ser la clave para identificar a aquellas mujeres que más se puedan beneficiar de medidas profilácticas y un mayor seguimiento durante el embarazo.

¿Por qué sería necesario realizar el cribado de la PE?

- 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 (11).

6.1 Estudio Doppler de las resistencias en las arterias uterinas

En PE, las resistencias en las arterias uterinas permanecen elevadas como resultado del fallo en la transformación de las arterias espirales, que impide su adecuada reconversión en vasos de mayor calibre y menor resistencia. A consecuencia de ello, no se produce una adecuada reducción de las resistencias vasculares en la circulación útero-placentaria y el aporte sanguíneo a esta región se ve comprometido. Esto condujo a la idea de que el estudio Doppler de las arterias uterinas podría ser útil como método de cribado de la PE y el CIR.

Aunque es un método que alcanza una sensibilidad del 60-70% para detectar los casos de PE precoz, su empleo rutinario no se ha extendido ya que presenta un bajo valor predictivo positivo, (situado alrededor del 20%) y hacen falta ecografistas experimentados para su medición (12). La revisión sistemática de Conde-Agudelo y cols. sobre pruebas de cribado para la PE, establece el momento óptimo de la gestación para predecir la PE mediante el Doppler en las 20-24 semanas de gestación y, califica la utilidad del estudio Doppler como “moderada” (13).

6.2 Marcadores propuestos como predictores de preeclampsia

A pesar de las décadas de investigación no se ha logrado esclarecer qué marcador o marcadores permiten seleccionar a aquellas gestantes con riesgo “a priori” de desarrollar PE. De lograrlo, facilitaría la selección para una supervisión más cercana. Más aún, la predicción de PE en mujeres con patologías subyacentes (diabetes, hipertensión crónica, etc.) sería de gran valor clínico. Por tanto, son necesarios más estudios en los que se investigue el papel de distintos marcadores, ya que podrían ser útiles y potenciales agentes terapéuticos de diagnóstico para una enfermedad que aún se basa exclusivamente sobre parámetros clínicos.

Los marcadores bioquímicos que se han propuesto como posibles predictores de PE descritos en la bibliografía, pueden clasificarse en función de su mecanismo fisiopatológico (Tabla 2). Además de los descritos en la siguiente tabla existen otros y, con el empleo de las técnicas moleculares de proteómica y metabolómica, hay muchos más en desarrollo.

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

Tabla 2. Marcadores bioquímicos descritos como predictores de PE.

A continuación se describen aquellos marcadores principalmente investigados para ser incorporados en un futuro test de cribado para la PE.

Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A es una glicoproteína de gran tamaño con un peso molecular de 200 KDa que pertenece a la superfamilia de las peptidasas dependientes del zinc. La PAPP-A fue aislada inicialmente en el suero de las embarazadas, donde su concentración aumenta permanentemente hasta la fecha del parto. Es producida por el trofoblasto y secretada al suero materno donde circula como un complejo heterotetramérico, junto con las dos subunidades de la proforma de la proteína básica más importante del eosinófilo. Además, se ha descrito que juega un papel en el control autocrino y paracrino de la invasión trofoblástica de la decidua (14).

El estudio de este marcador es interesante desde el punto de vista práctico-económico en el laboratorio, ya que al estar incluido en el test de cribado de

cromosomopatías en el primer trimestre de gestación, es realizado a todas las gestantes junto a la fracción beta libre de la HCG. Algunos estudios (15) han demostrado en pacientes que posteriormente desarrollan PE, una disminución de las concentraciones de PAPP-A al principio del segundo trimestre en comparación con las gestantes que no la desarrollan. Por el contrario, en el tercer trimestre su concentración es mayor en gestantes con PE respecto a las que no presentan dicha patología.

El inconveniente de este marcador si se determina de forma aislada como predictor de PE es que presenta una sensibilidad bastante baja y una tasa de falsos positivos (TFP) elevada debido a que concentraciones bajas de PAPP-A también se han encontrado en otras patologías como CIR, placenta previa, aborto de repetición, PE etc. También se han observado concentraciones muy bajas de PAPP-A en mujeres no embarazadas y concentraciones elevadas en personas con síndrome coronario agudo, aterosclerosis o en pacientes con enfermedad renal terminal que están siendo tratados con hemodiálisis (15).

Si se combina la PAPP-A con el estudio Doppler la tasa de detección puede aumentar significativamente. En un estudio realizado por el grupo de Nicolaides (16) obtuvieron una sensibilidad para la PAPP-A de un 14,1 % con una TFP de un 5% para la predicción de PE en el primer trimestre. Pero al combinarlo con el estudio Doppler del segundo trimestre de gestación la sensibilidad se incrementó a un 62,1% (16). Otros estudios proponen combinaciones de marcadores bioquímicos, características maternas y datos de la tensión arterial para desarrollar un test de cribado. Es el caso de Kuc S y cols. (17) que establecen un modelo de predicción en el que incluyeron PAPP-A, ADAM12, PIGF, tensión arterial media y características maternas. Obtuvieron una tasa de detección de un

72% para los casos de PE precoz y 49% en los casos de PE tardía con una TFP del 10%. En las gestantes con PE y CIR la sensibilidad se incrementó a un 92% para la PE precoz y 57% para la tardía.

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

sFlt-1 es la proteína antiangiogénica por excelencia. Es el receptor del VEGF y PlGF y al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial. Existen dos formas de este receptor: el de tirosina quinasa unido a la membrana placentaria, el cual transmite las señales angiogénicas (Flt1), y la forma soluble (sFlt-1), cuya única función importante es la captura del VEGF y PlGF. Como a este sFlt-1 le falta el dominio citosólico, su función es restringir o reducir las concentraciones libres del VEGF y PlGF, que son accesibles para interactuar con el receptor Flt1 (18,19).

El efecto del sFlt-1 ya ha sido observado en los estadios preclínicos de pacientes con PE, en los que existe un aumento de las concentraciones de sFlt-1 y descenso de las concentraciones libres de VEGF y PlGF. El gen que codifica el sFlt-1 se ha localizado en el cromosoma 13, por lo que se planteó la hipótesis de que en fetos afectados del síndrome de Patau, (trisomía del cromosoma 13), se deberían sintetizar mayores concentraciones de sFlt-1 que en sus equivalentes disómicos. Esta hipótesis se ha visto respaldada por el hallazgo de que la incidencia de PE en madres portadoras de fetos con trisomía 13 está aumentada respecto a madres portadoras de otras trisomías o respecto a un grupo control de embarazadas (9).

En varios estudios se ha confirmado que los valores de sFlt-1 correlacionan positivamente con la edad gestacional y que a partir de las 35

semanas el aumento de este factor es considerable, presentando valores aumentados 5 semanas antes del desarrollo de PE (6).

sFlt-1 no es un buen marcador predictor de PE en el primer trimestre de gestación. Esto podría ser debido a que las concentraciones de sFlt-1 durante los dos primeros trimestres permanecen estables, aumentando a partir del tercer trimestre de gestación. Hay estudios (20,21) que evalúan la utilidad de sFlt-1 y PIGF como predictores de PE en el primer trimestre de gestación y en ellos se concluye como PIGF es un buen predictor de PE en las semanas 11-13 de gestación pero no sFlt-1.

Respecto al segundo trimestre de gestación, hay estudios (22,23) contradictorios sobre si sFlt-1 es un buen predictor o no de desarrollar PE. Esto podría ser debido al tamaño muestral utilizado y si la población presenta factores de riesgo o si es una población seleccionada como de bajo riesgo.

Factor de crecimiento placentario (PIGF)

Es un factor que pertenece a la familia del VEGF. De entre sus funciones se destaca que promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis. Se estudió por primera vez en tejido placentario y más tarde en corazón y en pulmón (6).

La tendencia esperada de las concentraciones de PIGF en gestaciones normales es un aumento ininterrumpido durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo en 29-32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente. Su disminución, se piensa que se produce por un aumento del sFlt-1 entre la semana 33-36 hasta final del embarazo y de hecho, las

concentraciones de ambos son recíprocos, es decir, cuanto mayor son los valores de sFlt-1 menores son los de PlGF (6).

Diversos estudios (20,21) apuntan a que el PlGF es un prometedor marcador predictor de PE en el primer trimestre de gestación para incluirlo en un futuro test de cribado. Sus concentraciones en gestantes con PE son estadísticamente menores respecto a gestantes que no desarrollan dicha patología. Otros estudios (22) evalúan el papel del PlGF como predictor de PE en el segundo trimestre de gestación y concluyen que las gestantes con PE al igual que en el primer trimestre de gestación presentan concentraciones estadísticamente menores.

De forma interesante, se han encontrado valores aumentados del ratio sFlt-1/PlGF en sueros de madres que desarrollan PE hasta cinco semanas antes de su establecimiento clínico. Dicho ratio también se encuentra aumentado en la PE injertada sobre enfermedades como la hipertensión crónica, el lupus eritematoso sistémico y la glomerulonefritis. Además, la severidad de la PE se ha correlacionado positivamente con los valores del ratio sFlt-1/PlGF circulantes. Por último, también se ha observado que los valores de sFlt-1/PlGF de las mujeres que han padecido una PE se normalizan tras el parto. En modelos animales, la administración exógena de sFlt-1 en ratas gestantes induce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular, que son hallazgos similares a los encontrados en la PE humana (24).

Además 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. Actualmente ya hay estudios (25,26) publicados que establecen puntos de corte para este marcador, por encima del cual se tuvo que

proceder a provocar el parto en un plazo de 48 horas desde el diagnóstico por riesgo de graves consecuencias maternos/fetales.

Es importante destacar la relación encontrada entre el tabaco y los marcadores angiogénicos. Se ha descrito en la bibliografía (27) que la exposición materna al tabaco de forma moderada se asocia de forma independiente con un descenso de desarrollar PE. El monóxido de carbono tiene efecto sobre la placenta reduciendo el riesgo de PE ya que promueve la invasión trofoblástica, reduce la respuesta inflamatoria, aumenta el flujo sanguíneo útero-placentario, disminuye la apoptosis producida por la hipoxia placentaria y regula los sistemas antioxidantes placentarios. Se ha relacionado también la exposición al monóxido de carbono con concentraciones disminuidas de sFlt-1. El monóxido de carbono tiene un efecto similar a la enzima hemo oxigenasa 1, que promueve el crecimiento de los vasos sanguíneos en la placenta. Por tanto, serían necesarios más estudios sobre el papel del monóxido de carbono en la PE ya que en un futuro podría utilizarse como agente terapéutico.

Endoglina soluble (sEng)

La sEng es un correceptor de los factores de crecimiento transformantes beta (TGF- β) y se expresa en forma importante en las membranas de las células endoteliales y el sincitiotrofoblasto. Es un marcador antiangiogénico al igual que sFlt-1.

In vitro la sEng actúa como un regulador negativo de la angiogénesis, además de aumentar la presión arterial en ratas embarazadas. La inyección combinada de sEng y sFlt-1 provoca cambios renales, hepáticos y placentarios que recuerdan al síndrome de HELLP.

Se la ha relacionado con la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS), sugiriendo que regula su actividad y el tono vascular. Al igual que los estudios sobre el sFlt-1, se ha demostrado que las concentraciones de sEng están elevadas en los sueros de las mujeres preeclámpticas y se correlaciona con la severidad de la enfermedad (28).

Elhawary TM y cols. (29) determinaron las concentraciones de sEng en la semana 13 de gestación en una población con factores de riesgo de desarrollar PE. Obtuvieron concentraciones aumentadas de sEng en las gestantes que desarrollaron PE y además correlacionaron de forma positiva con la presión arterial diastólica, proteinuria y severidad de la enfermedad.

Sin embargo, otros estudios como el Nicolaides KH y cols. (30) concluyen que la sEng no es un buen predictor de PE en el primer trimestre pero sí en las 30-33 semanas de gestación donde las concentraciones son mayores en el grupo con PE respecto al grupo control.

La sEng se ha combinado con otros marcadores bioquímicos, características maternas y parámetros ecográficos aumentando con ello el poder diagnóstico. El grupo de Nicolaides (31) desarrolló un modelo para la predicción de PE precoz y tardía combinando características maternas, índice de pulsatilidad de la arteria uterina del estudio Doppler, presión arterial media y marcadores bioquímicos como la sEng, PIGF, PP13, inhibina A, activina A, pentraxin 3, P-selectina, consiguiendo una sensibilidad de un 91% para la detección de PE precoz y 60,9% para los casos de PE tardía con una TFP del 5%.

Proteína placentaria 13 (PP13)

Es un dímero de 32 KDa expresado por el sincitiotrofoblasto y unido a las proteínas de la matriz extracelular entre la placenta y el endometrio. Se piensa que está involucrada en la implantación placentaria, la remodelación de la vasculatura materna y representa un papel importante en la migración trofoblástica, la regulación de la presión sanguínea de las arterias espirales y la oxigenación tisular placentaria (32). Aunque no se ha aclarado suficientemente si la disminución de sus niveles en el primer trimestre en las gestantes con PE, se debe a una síntesis deficitaria, a un fallo en su paso desde la placenta a la circulación materna, a una mutación en su estructura o a una combinación de las anteriores posibilidades.

Durante el embarazo normal, las concentraciones de PP13 aumentan gradualmente, pero se han demostrado concentraciones anormalmente bajas en las semanas 11-13 del embarazo en las pacientes que desarrollarán PE y CIR comparadas con las de los controles (33). Por tanto, el primer trimestre de gestación se considera el momento óptimo para la determinación de PP13, debido a que es donde presenta la mayor capacidad predictiva.

Deurloo KL y cols. (34) estudiaron la combinación de PP13 y ADAM12 para desarrollar un test de cribado del primer trimestre. PP13 no resultó ser un buen marcador predictor de PE con un AUC de 0,59 y su combinación con ADAM no supuso un incremento en el poder diagnóstico.

Además se ha estudiado la combinación de PP13 junto al estudio Doppler con una tasa de detección en el primer trimestre de gestación para la PE precoz del 90% con una TFP del 9% (35).

Inhibina A

La inhibina A es una glicoproteína dimérica que forma parte de la familia de los TGF β y es sintetizada por múltiples tejidos, aunque durante el embarazo su principal fuente de producción es la placenta. El mecanismo subyacente por el cual la inhibina A juega un papel en la patogénesis de la PE es incierto, aunque existe evidencia de sus funciones autocrinas y paracrinas sobre el tejido trofoblástico (36).

En el embarazo normal, las concentraciones de esta hormona aumentan en el tercer trimestre y las concentraciones alcanzan 10 veces su valor en mujeres preeclámpticas comparado con los controles (37). Los estudios que han utilizado inhibina A durante el primer trimestre han mostrado un bajo valor predictivo.

Respecto al segundo trimestre de gestación hay datos contradictorios descritos en la literatura. Mientras algunos estudios (38) concluyen que las concentraciones de inhibina A son elevadas en gestantes con PE y se correlacionan con la severidad de la patología, otros sin embargo, no muestran concentraciones estadísticamente mayores en las gestantes con PE respecto un grupo control (39). Son necesarios más estudios de este marcador para que pueda confirmarse si juega un papel importante en la fisiopatología de la PE.

Como ocurre con el resto de marcadores, si combinamos la inhibina con otros parámetros como pueden ser la activina A y PIGF junto al índice de pulsatilidad del estudio Doppler se incrementa notablemente la tasa de detección de la PE. Obteniendo en este caso una sensibilidad de 93% y especificidad del 80% (40).

7. TECNOLOGÍA ANALÍTICA DISPONIBLE

La técnica analítica empleada para la determinación de sFlt-1, PlGF, sEng, PP13 e inhibina A es mediante ELISA. Actualmente, se ha desarrollado un ensayo quimioluminiscente (ECLIA) tipo sandwich totalmente automatizado para sFlt-1, PlGF e inhibina A por distintas casas comerciales. Roche Diagnostics para sFlt-1 y PlGF y Beckman Coulter para la inhibina A.

A continuación en la Tabla 3 se muestran las características de los diferentes test disponibles.

	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
sEng ELISA	7	156-10.000	3	6,5
PP13 ELISA	5	10-500	6,5	9,4
Inhibina A ELISA	1	8,6-903	6,8	11,2
Inhibina A ECLIA	<1	1-1.500	4	3,97

Tabla 3. Características de las técnicas disponibles de los marcadores investigados como posibles predictores de PE.

8. CONCLUSIONES

La PE es una enfermedad característica del embarazo con una alta morbi y mortalidad tanto para la madre como para el feto. Su fisiopatología sigue siendo desconocida y multifactorial. Sin embargo, el papel del endotelio en la aparición de los síntomas clínicos parece muy prometedor para el entendimiento de su compleja fisiopatología.

Los marcadores constituyen una nueva aproximación para la detección precoz de esta patología aunque existen muchos datos contradictorios en la bibliografía actual. Como se ha comentado, la determinación de los marcadores bioquímicos de forma aislada presentan un bajo valor predictivo. Combinándolos con las características maternas y el estudio Doppler de las arterias uterinas se consigue aumentar la tasa de detección de la PE. Aunque todavía no se ha llegado a un consenso sobre su utilización en la práctica clínica.

Por tanto, es necesario la realización de estudios multicéntricos que incluyan combinaciones de marcadores y, tras demostrar su utilidad, pueda ser implantado un test de cribado para dicha patología. 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.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(2):203-12.
- (2) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 Feb 26;365(9461):785-99.
- (3) Rosser ML, Katz NT. Preeclampsia: an obstetrician's perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013 May;20(3):287-96.
- (4) Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-192.
- (5) Pridjian G, Puschett JB: Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:598-618.
- (6) Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005 Jun;48(2):372-86.
- (7) Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech* 2012 Jan;5(1):9-18.
- (8) Bell E. A bad combination. *Nat Rev Immunol* 2004;4(12):927.
- (9) Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005 Nov;46(5):1077-85.
- (10) Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC: New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2440-2448.

- (11) Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31(3):141-6.
- (12) Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Jun;18(3):383-96.
- (13) Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004 Dec;104(6):1367-91.
- (14) Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM: Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-1767.
- (15) Kalousová M, Muravská A, Zima T. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and preeclampsia. *Adv Clin Chem* 2014;63:169-209.
- (16) 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 Oct;25(10):949-53.
- (17) Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One* 2013 May 22;8(5):e63546.

- (18) Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, Richman S, Guller S, Lockwood CJ, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Mar;192(3):734-41.
- (19) Luttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest* 2003 Mar;111(5):600-2.
- (20) Akolekar R, de CJ, 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 Mar;30(3):191-7.
- (21) Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo L, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol* 2013 Sep;33(9):670-4.
- (22) Diguisto C, Le GA, Piver E, Giraudeau B, Perrotin F. Second-trimester uterine artery Doppler, PIGF, sFlt-1, sEndoglin, and lipid-related markers for predicting preeclampsia in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2013 Jul 12;1-5.
- (23) Rohra DK, Zeb A, Qureishi RN, Azam SI, Khan NB, Zuberi HS, et al. Prediction of pre-eclampsia during early pregnancy in primiparas with soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor. *Natl Med J India* 2012 Mar;25(2):68-73.
- (24) Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 2:S93-S99.
- (25) Gomez-Arriaga PI, Herraiz I, Lopez-Jimenez EA, Gomez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 May;41(5):530-7.

- (26) Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrick W, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med* 2014;42(1):61-8.
- (27) Zhai D, Guo Y, Smith G, Krewski D, Walker M, Wen SW. Maternal exposure to moderate ambient carbon monoxide is associated with decreased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Jul;207(1):57-9.
- (28) Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA: Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-649.
- (29) Elhawary TM, El-Bendary AS, Demerdash H. Maternal serum endoglin as an early marker of pre-eclampsia in high-risk patients. *Int J Womens Health* 2012;4:521-5.
- (30) Lai J, Syngelaki A, Poon LC, Nucci M, Nicolaides KH. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):149-55.
- (31) 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 Jan;31(1):66-74.
- (32) 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;27:13-17.

- (33) Burger O, Pick E, Zwickel J, Klayman M, Meiri H, Slotky R, Mandel S, Rabinovitch L, Paltieli Y, Admon A, Gonen R: Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2004;25:608-622.
- (34) Deurloo KL, Linskens IH, Heymans MW, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JM. ADAM12s and PP13 as first trimester screening markers for adverse pregnancy outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jun;51(6):1279-84.
- (35) 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.
- (36) Carty DM, Delles C, Dominiczak AF: Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:186-194.
- (37) Roes EM, Gaytant MA, Thomas CM, Raijmakers MT, Zusterzeel PL, Peters WH, Steegers EA: First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:117.
- (38) Aquilina J., Barnett A., Thompson O., Harrington K. Second-trimester maternal serum inhibin A concentration as an early marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:131–136.
- (39) Davidson E.J., Riley S.C., Roberts S.A. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:46–52.
- (40) Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-

eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 May;37(5):528-33.