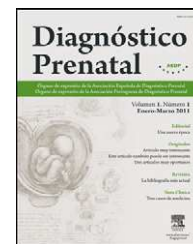


Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Original

Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PlGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia

Ignacio Herraiz García^a, Ana Elena López Jiménez^b, Paula Isabel Gómez Arriaga^a, David Escribano Abad^a y Alberto Galindo Izquierdo^{a,*}

^a Unidad de Medicina Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de octubre de 2010

Aceptado el 7 de enero de 2011

On-line el 4 de mayo de 2011

Palabras clave:

Preeclampsia

Factores angiogénicos

Arterias uterinas

Predicción

Diagnóstico

R E S U M E N

La preeclampsia continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. A pesar de su repercusión, hasta ahora no ha habido métodos adecuados para detectarla de forma temprana y prevenir complicaciones. Las estrategias de selección basadas en la presencia de factores de riesgo maternos no resultan eficientes. El empleo del Doppler de arterias uterinas no se ha conseguido imponer en la práctica habitual, pero en combinación con los nuevos marcadores angiogénicos sFlt-1 y PlGF se convierte en una herramienta con gran potencial para la predicción y el diagnóstico temprano de la preeclampsia.

En este artículo se discutirá la oportunidad de trasladar a la clínica diaria el estudio Doppler de arterias uterinas y los marcadores angiogénicos sFlt-1 y PlGF en función de los datos conocidos a través los estudios realizados recientemente.

© 2009 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Uterine arteries Doppler and angiogenic markers (sFlt-1/PlGF): future implications

A B S T R A C T

Pre-eclampsia remains a principal cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Despite its repercussions, so far there have been no methods for early diagnosis and prevention of complications. Selection strategies based on the presence of maternal risk factors are not efficient. The use of uterine artery Doppler has not been accepted in routine practice, but in combination with new angiogenic markers sFlt-1 and PlGF it becomes a very powerful tool for the prediction and early diagnosis of pre-eclampsia.

Keywords:

Preeclampsia

Angiogenic factors

Uterine arteries

Prediction

Diagnosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agalindo.hdoc@salud.madrid.org (A. Galindo Izquierdo).

2173-4127/\$ – see front matter © 2009 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.diapre.2010.01.001

This article will discuss the challenge of transferring the study of uterine artery Doppler and angiogenic markers sFlt-1 and PlGF to daily clinical practice in the light of the available data from recent studies.

© 2009 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia (PE) es un síndrome específico de la gestación que afecta al 2-5% de los embarazos y está involucrada en el 15% de las muertes maternas¹. En mujeres con factores de riesgo muy alto, como hipertensión crónica, diabetes mellitus, obesidad, nefropatía o antecedente de PE en un embarazo previo, la probabilidad de tener una PE se eleva al 10-30%².

La PE se caracteriza por un trastorno hipertensivo gestacional asociado a un daño vascular sistémico materno con particular afectación de los endotelios fenestrados presentes en el riñón, el hígado y el cerebro. Actualmente, la PE se define por consenso como la nueva aparición de hipertensión y proteinuria significativa a partir de la semana 20 de gestación, aunque se debe sospechar ante la presencia de hipertensión asociada a la alteración de cualquiera de sus órganos diana durante la segunda mitad del embarazo³.

El espectro clínico de la PE es muy amplio. El 80-90% de los casos son de presentación tardía (más allá de la semana 34 de gestación) y cursan habitualmente como formas leves sin repercusión en el pronóstico materno y/o fetal. El 10-20% restante aparecen de forma temprana (antes de la semana 34) y se asocian con más frecuencia a complicaciones maternas, como insuficiencia renal, fallo hepático, trastornos de la coagulación, hemorragia hepática, edema de pulmón, convulsiones (eclampsia) e ictus, así como con complicaciones fetales: retraso del crecimiento intrauterino y *abruptio placentae*⁴.

Por tanto, la PE es un trastorno complejo, que presenta varias dificultades para su control en la práctica clínica^{3,5,6} (tabla 1).

A pesar de estas limitaciones, se ha demostrado que la mejora de la actitud médica ante la PE, a partir de la evidencia científica y las guías de actuación, disminuye sustancialmente sus complicaciones maternas respecto a un tratamiento no estandarizado (de un 5,1% a un 0,7%; $p < 0,001$; odds ratio [OR] = 0,14; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,04-0,49)⁷. La mejora del pronóstico fetal puede conseguirse mediante el manejo expectante de los casos de PE grave que se inician antes de la semana 34 de gestación, para lo cual se precisa seleccionar de forma adecuada a las pacientes, evitando poner en riesgo la seguridad materna⁸.

Dado que la calidad de la atención médica resulta ser el único factor pronóstico modificable de la PE (tabla 2), se hace necesario incorporar nuevas herramientas que permitan sospechar de forma temprana su aparición y controlar su evolución. El estudio Doppler de las arterias uterinas se ha postulado durante las últimas 2 décadas como el método más prometedor para predecir la aparición de la PE, pero no se ha logrado introducir entre los controles obstétricos habituales, debido a su limitado valor predictivo positivo⁹. Recientemente se han producido grandes avances en la investigación sobre la PE, entre los que destaca el descubrimiento de la existen-

Tabla 1 – Limitaciones para el control médico de la preeclampsia

1. Predicción: no se dispone de métodos fiables en la práctica clínica para cribar adecuadamente a las gestantes con más riesgo de desarrollar una PE
2. Definición y diagnóstico: los criterios vigentes presentan algunas limitaciones.
 - a. PE injertada: en gestantes con hipertensión y/o proteinuria previa resulta complejo establecer un diagnóstico de certeza
 - b. Diagnósticos tardíos: la presencia conjunta de hipertensión y proteinuria puede ser precedida de otras complicaciones. El 10-15% de los síndromes de HELLP y el 35-40% de las eclampsias debutan antes de que aparezca la hipertensión o la proteinuria
3. Seguimiento: los principales dilemas en cuanto al tratamiento clínico se plantean en los casos tempranos, cuando la terminación del embarazo actúa en detrimento del pronóstico fetal y su continuación puede poner en riesgo la salud materna.
4. Tratamiento: el único tratamiento eficaz conocido para detener el curso natural de la PE es la finalización del embarazo con la expulsión de la placenta. Los tratamientos profilácticos (ácido fólico, antioxidantes, calcio, aspirina) no han obtenido los resultados deseados para la prevención de la PE. Únicamente la aspirina y el calcio han mostrado algún beneficio en grupos de riesgo alto

HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia;
PE: preeclampsia.

cia de un desequilibrio en la producción y la liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis desde las placentas en situación de isquemia¹⁰. El empleo de estos factores angiogénicos puede complementar en varios aspectos al Doppler de arterias uterinas, lo que permitiría la introducción de ambos en la práctica habitual.

El propósito fundamental de esta revisión es plantear, a partir de los conocimientos más actuales, cuáles pueden ser las futuras aplicaciones clínicas derivadas del estudio Doppler de las arterias uterinas en combinación con los marcadores angiogénicos involucrados en la patogenia de la PE.

Metodología

Los artículos escogidos para esta revisión fueron identificados mediante una búsqueda de información a través de internet en la base de datos PubMed, utilizando los términos

Tabla 2 – Principales determinantes del pronóstico materno y fetal en la preeclampsia⁵

Edad gestacional en el momento del diagnóstico
Presencia o ausencia de criterios de gravedad
Presencia o ausencia de enfermedades predisponentes
Calidad de la atención médica

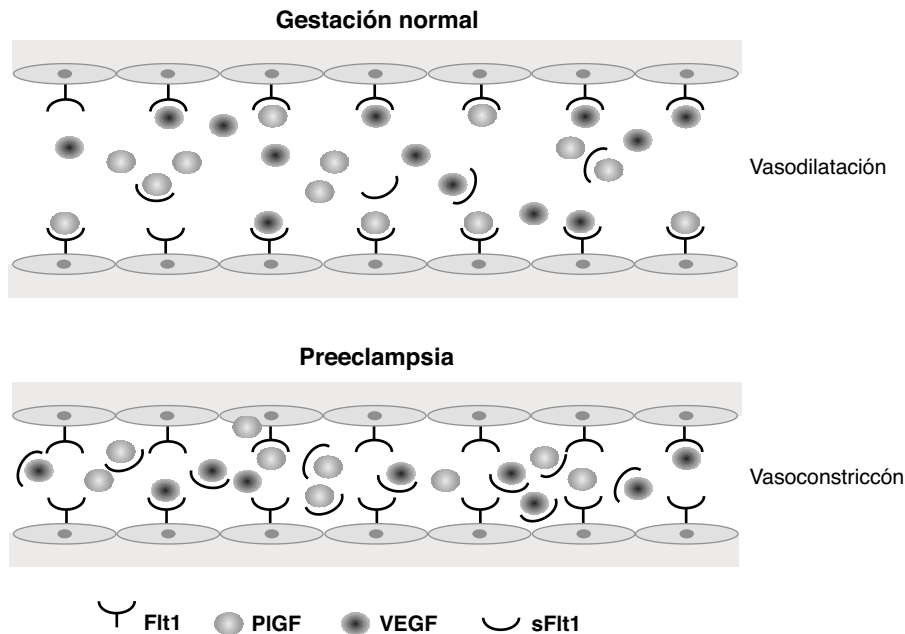


Figura 1 – Esquema representativo del equilibrio normal entre factores angiogénicos circulantes, comparado con la disfunción endotelial inducida en la preeclampsia. Flt1: fms-like tyrosine kinase 1; PIGF: placental growth factor; sFlt1: soluble fms-like tyrosine kinase; VEGF: vascular endothelial growth factor.

siguientes: «preeclampsia»; «angiogenesis»; «uterine artery Doppler»; «placental growth factor»; «soluble fms-like tyrosine kinase-1»; «sFlt-1»; «sVEGFR-1». Se seleccionaron los artículos originales y de revisión de mayor interés, especialmente aquellos en los que se alude al papel del Doppler de las arterias uterinas y/o los factores angiogénicos forma soluble de la proteína fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1, también conocida como soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 o sVEGFR-1) y placental growth factor (PlGF) para la predicción o el diagnóstico temprano de la PE.

Restricción del flujo placentario y desequilibrio angiogénico en la patogénesis de la preeclampsia

La principal dificultad que hasta el momento se ha interpuesto en la mejora de la actitud clínica ante la PE es el desconocimiento acerca de aspectos fundamentales relacionados con su patogénesis. Se cree que si bien la PE se manifiesta clínicamente a partir de la segunda mitad del embarazo, su sustrato patogénico se establece durante la primera mitad y se debe a una placentación anómala. Los primeros cambios fisiopatológicos conocidos que conducen a la PE acontecen en la circulación uteroplacentaria, a consecuencia de un fallo en la invasión trofoblástica de los segmentos miométriales de las arterias espirales. Esto da lugar a un aumento de las resistencias vasculares que acaba produciendo una insuficiencia e isquemia placentaria. Estas resistencias pueden evaluarse de forma indirecta mediante el estudio Doppler de las arterias uterinas, puesto que a través de ellas pasa todo el flujo uteroplacentario, por lo que las resistencias en estos puntos reflejan los cambios ocurridos en el árbol vascular distal. De

este modo, las arterias uterinas nos ofrecen un resumen global de las resistencias de la vascularización uterina.

Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar el daño endotelial que origina el síndrome materno en la PE, ya que también se han encontrado alteraciones placentarias similares en casos de crecimiento intrauterino fetal restringido, e incluso en embarazos de curso normal¹¹. Debe existir, por tanto, una relación entre una placentación insuficiente y la inducción de una lesión vascular materna, que podría estar mediada por factores liberados a la circulación general desde una placenta hipóxica.

Los estudios sobre perfiles de expresión génica, iniciados hace ya más de 10 años, permitieron diferenciar algunas sustancias cuya formación se encontraba regulada al alza en tejidos placentarios de embarazos complicados con PE. De este modo, 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 sFlt-1, que reconocieron como un importante factor implicado en la angiogénesis y la vasculogénesis en enfermedades oncológicas y nefrológicas. Esto dio lugar a la realización de estudios sobre sueros de gestantes que padecieron PE. En ellos se encontraron también valores elevados de sFlt-1. Esta proteína actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores proangiogénicos conocidos como vascular endothelial growth factor (VEGF) y PlGF. La sFlt-1 se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas. Esto impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y, por tanto, induce la disfunción endotelial¹² (fig. 1).

Actualmente se cree que la sFlt-1 es un péptido involucrado de forma clave en el desarrollo de la PE. Se ha demostrado in vitro que las placentas hipóxicas expresan en mucha mayor

Tabla 3 – Rendimiento de la combinación del Doppler de arterias uterinas y los marcadores angiogénicos sFlt-1 y PlGF para la predicción de la preeclampsia temprana (< 34 semanas) en el segundo trimestre. Resumen de los estudios publicados

	Edad de gestación del cribado (semanas)	Capacidad predictiva		Diseño
		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	
Espinoza et al ^a , 2007	22-26	73	96	Cohortes. Población general N = 3.348 sanas N = 15 PE temprana
Stepan et al, 2007	19-24	83	95	Cohortes. Población de riesgo alto N = 63 con Doppler AUt alterado
Crispi et al ^b , 2008	24	89,5	95	Casos y controles.Población general N = 76 sanasN = 19 PE/CIR temprano
Diab et al ^b , 2008	23	98	95	Cohortes. Población de riesgo alto N = 108 con Doppler AUt alterado
CIR: crecimiento intrauterino restringido; Doppler AUt: estudio Doppler de arterias uterinas; PE: preeclampsia.				
^a Utiliza solamente Doppler AUt+ PlGF.				
^b Cribado sobre casos de PE y/o CIR temprano.				

cantidad la sFlt-1. De forma interesante, se han encontrado concentraciones aumentadas del ratio sFlt-1/PlGF en sueros de madres que desarrollan PE hasta 5 semanas antes de su establecimiento clínico. Dicho ratio también se encuentra aumentado en la PE injertada en enfermedades como la hipertensión crónica, el lupus eritematoso sistémico y la glomerulonefritis. Además, la gravedad de la PE se ha correlacionado positivamente con las concentraciones circulantes del ratio sFlt-1/PlGF. Por último, también se ha observado que los valores de sFlt-1/PlGF de las mujeres que han presentado 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 humana¹³.

Predicción de la preeclampsia

En la práctica clínica actual, no hay un método óptimo para seleccionar a las gestantes con un riesgo mayor de desarrollar una PE. Se ha propuesto el estudio Doppler ecográfico de las arterias uterinas maternas, con el fin de valorar de forma indirecta las resistencias al flujo uteroplacentario, como una forma de detectar a las gestantes con riesgo mayor de desarrollar una PE. Se trata de un método que, empleado entre las semanas 11-14 y 18-22 de gestación, alcanza una sensibilidad del 40-50 y del 60-70%, respectivamente, para predecir los casos de PE temprana y/o grave^{14,15}. En embarazadas de riesgo alto los resultados alcanzados son más discretos^{15,16}. Sin embargo, su empleo habitual no se ha extendido, ya que presenta un bajo valor predictivo positivo (situado alrededor del 20%) y hacen falta ecografistas experimentados para su medición¹⁷.

La consecución de un método de cribado para la PE más eficiente podría servir para mejorar nuestra capacidad de diferenciación, de manera que se pudiesen concentrar los esfuerzos en las gestantes en las que el cribado resultase positivo y disminuir la ansiedad en el grupo de embarazadas con factores de riesgo en el que resultara negativo. La inexistencia de un tratamiento efectivo disponible es la principal limitación para considerar necesaria la implantación de un cribado de la PE en la actualidad. Sin embargo, la correcta selección puede ser la clave para identificar a las mujeres que más se puedan beneficiar de medidas profilácticas¹⁸. En un reciente metanálisis se demuestra que la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75-150 mg/día) puede evitar aproximadamente un 10% de los casos de PE, siempre que se comience a administrar durante la primera mitad del embarazo y en gestantes de riesgo alto¹⁹. Por tanto, se cree que esta modesta acción preventiva de la aspirina podría potenciarse con la implantación de un cribado de la PE al final del primer trimestre. Aunque en esta etapa no se ha completado aún la implantación placentaria, algunos marcadores de PE ya se encuentran alterados. Uno de los marcadores que mejores resultados predictivos ha demostrado en esta edad gestacional es la PlGF. En combinación con otros marcadores bioquímicos, como la proteína placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A), y ecográficos, como el estudio Doppler de las arterias uterinas, ha demostrado alcanzar una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90% para la detección de la PE temprana según los resultados

publicados por el grupo de Nicolaides, que todavía no han sido validados por otros grupos²⁰. Esta estrategia de cribado resulta fácilmente implementable al cribado combinado de cromosomopatías, que ya se realiza de forma diaria en la mayoría de centros entre las semanas 11-14, sin la necesidad de añadir nuevas pruebas. Su principal desventaja es que algunos de estos marcadores no son independientes entre sí^{21,22}.

El sFlt-1 no ha demostrado su eficacia en el primer trimestre, pero sí en la segunda mitad del embarazo²³. Entre las 20 y las 26 semanas de gestación, el empleo combinado de sFlt-1, PlGF y Doppler de las arterias uterinas ha demostrado, en diferentes estudios, un excelente rendimiento como prueba de cribado para la PE temprana (< 34 semanas), pero no para la tardía (tabla 3)²⁴⁻²⁷.

Por tanto, la aplicación de los nuevos marcadores angiogénicos en combinación con otros marcadores de PE ya conocidos, como el estudio Doppler de las arterias uterinas, ha puesto a nuestro alcance la posibilidad inimaginable hace tan solo pocos años de realizar un cribado eficiente de la PE al comienzo de la segunda mitad del embarazo.

Ayuda al diagnóstico

En comparación con la gran cantidad de estudios que han investigado el valor predictivo del Doppler de arterias uterinas, hay muy pocos estudios que lo hayan evaluado tras el diagnóstico de PE, si bien recientemente se han publicado dos trabajos al respecto, que se resumen en la tabla 4. En ellos se concluye que la presencia de un Doppler alterado en las arterias uterinas se asocia de forma significativa con un peor pronóstico neonatal, tanto en la PE temprana²⁸, como en la tardía²⁹, y con un peor pronóstico materno en el caso de la PE temprana. En un tercer estudio se observó que las resistencias en las arterias uterinas se encontraban aumentadas en el 27% de las PE tardías y en el 62% de las tempranas, y que la alteración del Doppler en las arterias uterinas es un mejor predictor del pronóstico adverso fetal y materno que el estudio Doppler fetal de la arteria umbilical y cerebral media³⁰. Estos resultados son similares a los obtenidos por nosotros (fig. 2).

En cuanto a la utilidad de los marcadores angiogénicos, y en concreto del ratio sFlt-1/PlGF, para el diagnóstico de la PE, ésta se muestra incluso superior a su capacidad predictiva. Dos estudios recientes han demostrado que el ratio sFlt-1/PlGF tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95% para el diagnóstico de la PE temprana^{31,32}.

La certeza diagnóstica que aporta la elevación del ratio sFlt-1/PlGF puede resultar de gran utilidad para el manejo de algunas situaciones clínicas. Por ejemplo, en los casos de síndrome de HELLP que pueden cursar inicialmente sin hipertensión y/o proteinuria, el ratio sFlt-1/PlGF se muestra muy elevado. También ayuda a confirmar el difícil diagnóstico de PE injertada en gestantes con hipertensión y/o proteinuria previa, ya que el ratio sFlt-1/PlGF obtiene una concordancia casi perfecta con el diagnóstico clínico final²⁰. Por último, el ratio sFlt-1/PlGF también ha mostrado utilidad para realizar el diagnóstico diferencial entre la PE y la agudización de otros trastornos que pueden simular el mismo cuadro clínico, como el síndrome nefrótico³³, la crisis lúpica³⁴ o la

Tabla 4 – Utilidad pronóstica del estudio Doppler de las arterias uterinas en gestantes con preeclampsia tardía (≥ 34 semanas) y temprana (< 34 semanas)

	Tipo PE	Doppler AUt	EG parto en semanas (media)	PEG (%)	Complicaciones maternas ^a (%)	Complicaciones neonatales ^b (%)
Thi et al, 2009	Tardía	Normal (n = 48) Alterado > p95 (n = 51)	37,7 36,5	12,5 43,1	12,5 19,6	12,5 33,3
Meler et al, 2010	Temprana	Normal (n = 56) Alterado > 2 DE (n = 64)	32,7 30,2	67,9 87,5	5,4 28,0	14,3 40,6

Doppler AUt: estudio Doppler de arterias uterinas; EG: edad gestacional; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para la edad gestacional; > p95, mayor de 2 desviaciones estándar.

^a Definido por Thi et al como la aparición de hipertensión grave o síndrome de HELLP, y por Meler et al, como la aparición de síndrome de HELLP; manifestaciones neurológicas, fallo renal agudo o edema de pulmón.

^b Definido por Thi et al como necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatal, y por Meler et al, como acidosis al nacimiento (pH < 7,10 y exceso de base > 12 mEq/l), Apgar < 7 a los 5 minutos, morbilidad neonatal significativa (convulsiones, hemorragia intraventricular \geq Grado III, leucomalacia hipoxico-isquémica) o mortalidad perinatal.

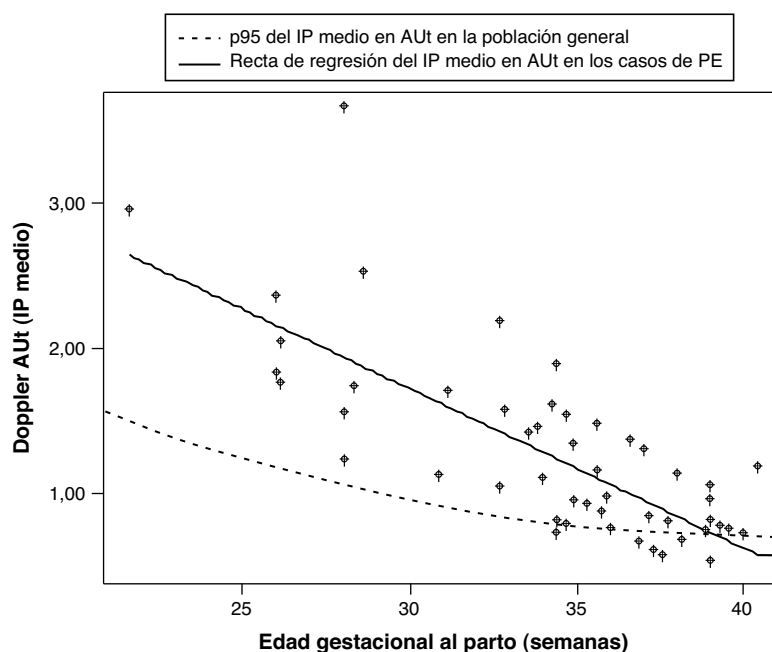


Figura 2 – Valores del Doppler de arterias uterinas en función de la edad gestacional en 50 casos diagnosticados de preeclampsia (datos no publicados previamente). AUt: arterias uterinas; IP medio: índice de pulsatilidad medio; PE: preeclampsia.

trombocitopenia³⁵. En estos casos es de vital importancia realizar el diagnóstico diferencial para decidir si se continúa o no con la gestación, ya que si se trata de alguno de estos diagnósticos diferenciales puede intentarse un tratamiento curativo que prolongue el embarazo. Por tanto, la normalidad del ratio sFlt-1/PlGF en cuadros susceptibles de ser confundidos con una PE nos puede ayudar a evitar prematuridades iatrogénicas. La reciente automatización de los métodos para cuantificar la sFlt-1 y la PlGF permite su rápida obtención (< 20 minutos) y han sido aprobados en Europa para su uso clínico como ayuda al diagnóstico de la PE^{36,37}.

Otra posible utilidad del ratio sFlt-1/PlGF es la predicción de complicaciones. En la actualidad se recomienda el manejo expectante de la PE temprana siempre que no haya una complicación que suponga un riesgo inminente para la salud de la madre y/o el feto³⁸. Esta actitud permite la prolongación del embarazo y la consiguiente mejora del pronóstico del recién nacido, pero siempre se ve amenazada por la posible instauración de una complicación grave de la PE que en ocasiones se presenta de forma súbita e impredecible. De hecho, en uno de cada tres casos de PE temprana fracasa esta actitud expectante y es necesario finalizar la gestación de forma inmediata. Nuestra experiencia inicial indica que el ratio sFlt-1/PlGF se eleva especialmente antes de la aparición de las complicaciones más graves de PE³⁹. Por tanto, el control de los valores de sFlt-1/PlGF en las mujeres que experimentan casos de PE temprana podría ayudar a decidir cuánto prolongar el manejo expectante, sin someterlas al riesgo de una complicación grave.

Por último, el descubrimiento de la implicación de los factores angiogénicos en el desencadenamiento de los mecanismos patogénicos de la PE ha dado lugar a la búsqueda de trata-

mientos dirigidos hacia estos factores. Por el momento, estos tratamientos se encuentran en fase experimental con animales, y se han obtenido resultados preliminares exitosos con el empleo de factores proangiogénicos recombinantes⁴⁰. Si estos tratamientos se aplican en humanos en el futuro, será imprescindible determinar previamente los marcadores angiogénicos para conocer qué gestantes son susceptibles de beneficiarse con su empleo (tabla 5).

Tabla 5 – Posibles aplicaciones del Doppler de arterias uterinas y los marcadores angiogénicos en la práctica clínica

1. Predicción de la PE en la primera mitad del embarazo:
 - 1.1. Primer trimestre (11-14 semanas): selección de gestantes que se pueden beneficiar de medidas profilácticas como el AAS en dosis baja
 - 1.2. Segundo trimestre (20-24 semanas): selección de gestantes que se pueden beneficiar de un seguimiento intensivo
2. Diagnóstico temprano: el ratio sFlt1/PlGF permite el diagnóstico de la PE hasta 5 semanas antes de la aparición de los signos y los síntomas clínicos
3. Diagnóstico diferencial:
 - 3.1. Casos dudosos
 - 3.2. Casos atípicos
4. Identificación de los casos favorables para el tratamiento conservador
5. Selección de candidatas para futuros tratamientos preventivos y curativos

AAS: ácido acetilsalicílico; PE: preeclampsia; PlGF: placental growth factor; sFlt1: soluble fms-like tyrosine kinase 1.

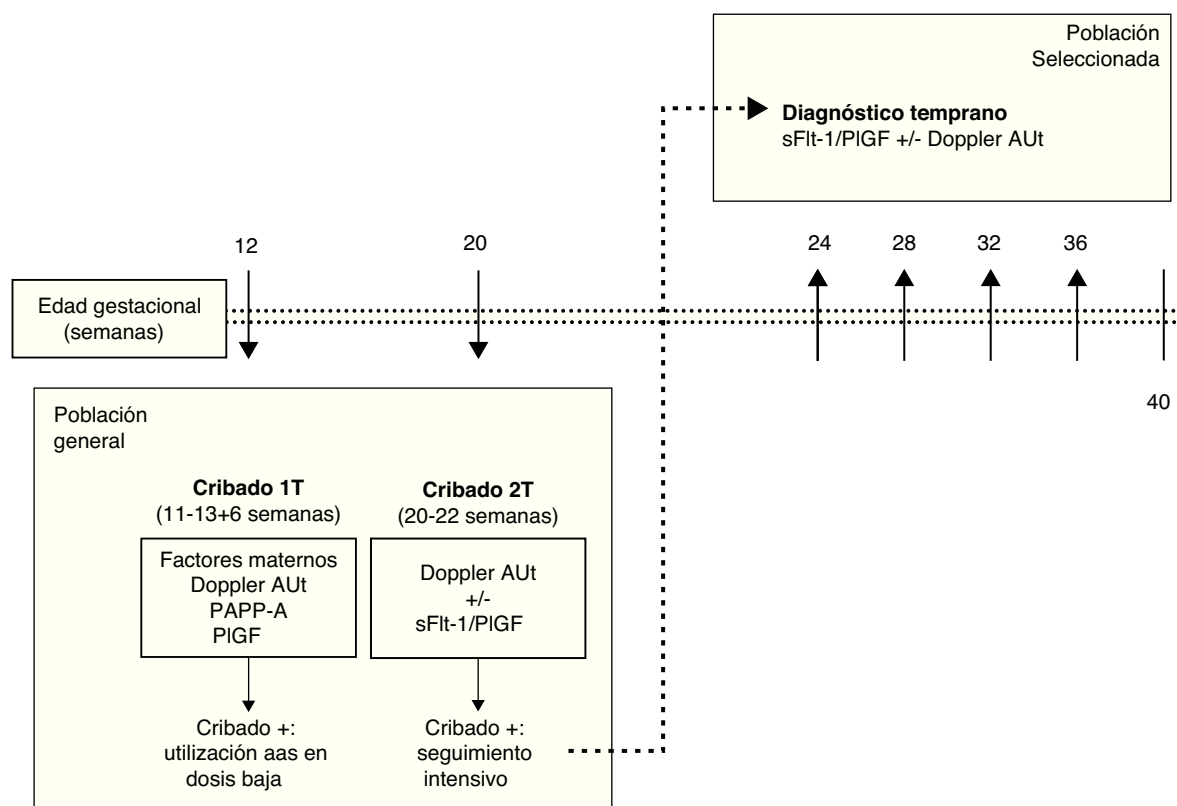


Figura 3 – Estrategia para la aplicación clínica racional del Doppler de arterias uterinas y el ratio sFlt-1/PlGF para la predicción y diagnóstico temprano de la preeclampsia.; AAS, ácido acetilsalicílico; Cribado 1T: cribado del primer trimestre; Cribado 2T: cribado del segundo trimestre; Doppler AUt: estudio Doppler de arterias uterinas; PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein-A; PlGF: placental growth factor; s-Flt-1: soluble fms-like tyrosine kinase-1.

Propuesta para la integración del Doppler en arterias uterinas y los factores angiogénicos (sFlt-1/PlGF) en la práctica clínica

El empleo de estas herramientas de predicción y diagnóstico temprano puede suponer el mayor avance ocurrido en los últimos 30 años para el manejo de la PE. Sin embargo, es previsible que su disponibilidad se encuentre limitada tanto por su coste económico para la determinación del ratio sFlt-1/PlGF, como por la necesidad de especialistas para la medición del Doppler en las arterias uterinas. Por tanto, se hace necesaria la racionalización de su uso.

La realización de un cribado de la PE en el primer trimestre únicamente supone añadir la medición del Doppler de arterias uterinas y la PlGF a la ecografía y analítica, que ya se realizan habitualmente para el cribado de cromosopatías del primer trimestre. Las gestantes con un cribado positivo podrían beneficiarse del uso de aspirina en dosis baja desde edades gestacionales tempranas. El riesgo de PE puede reevaluarse en la ecografía del segundo trimestre mediante una nueva medición del Doppler de arterias uterinas. Las gestantes en las que persista un riesgo alto de desarrollar PE podrían ser seleccionadas para su seguimiento durante la segunda mitad del embarazo mediante la determinación seriada del ratio sFlt-1/PlGF. Si el valor del ratio es normal, se puede dife-

rir el siguiente control hasta 4-5 semanas. Si el ratio aumenta, se debe intensificar el seguimiento, ya que es muy probable que se inicie una PE en los días o semanas siguientes (fig. 3).

Conclusiones

En los últimos años se ha producido un gran avance en la comprensión de la PE con el descubrimiento del papel que desempeñan en este trastorno varios factores reguladores de la angiogénesis, como la sFlt-1 y PlGF. En Europa ya disponemos de la posibilidad de obtener el ratio sFlt-1/PlGF y aplicarlo con propósitos clínicos para la ayuda al diagnóstico de PE. Su empleo en combinación con la información aportada por el estudio Doppler de las arterias uterinas resulta muy prometedora para la predicción y el diagnóstico temprano de la PE. Esto puede suponer un paso adelante trascendental para optimizar el tratamiento de la PE. Es el momento de comenzar a aplicar estos conocimientos en la práctica clínica a partir de los datos obtenidos por los estudios existentes, para poder demostrar si estas herramientas diagnósticas nos ayudan a disminuir la importante morbilidad y mortalidad que todavía ocasiona la PE en nuestros tiempos.

Conflicto de intereses

Los autores I.H. y A.G. han participado como investigadores (sin percibir remuneración directa) en un estudio multicéntrico europeo para la validación de un método automatizado de medición del ratio sFlt1/PlGF patrocinado por Roche Diagnostics, Penzberg, Alemania.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22:203-12.
- Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol*. 2007;36:412-9.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
- Von DP, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22:143-8.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-99.
- Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2003;27:239-46.
- Menzies J, Magee LA, Li J, Macnab YC, Yin R, Stuart H, et al. Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;110:121-7.
- Haddad B, Sibai BM. Expectant management in pregnancies with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:143-51.
- Conde-Agudelo A, Lindheimer M. Use of Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia. *CMAJ*. 2008;179:53-4.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *NEJM*. 2004;350:672-83.
- Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, Van RI, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta*. 2001;22:405-11.
- Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48:372-86.
- Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res*. 2009;123:S93-9.
- Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:583-6.
- Cnossen JS, Morris RK, Ter RG, Mol BW, Van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178:701-11.
- Herraiz I, Arbués J, Camaño I, Gómez-Montes E, Grañeras A, Galindo A. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn*. 2009;29:1123-9.
- Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:383-96.
- Campbell S. First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:487-9.
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791-8.
- Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:732-9.
- Herraiz I, López-Jiménez EA, García-Burguillo A, Nieto O, Villar OP, Escribano D, Galindo A. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:518-23.
- Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, Karagiannis G, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsias and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25:336-9.
- 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.
- Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic J, Gonçalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:326.e1-13.
- Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*. 2007;49:818-24.
- 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;3:303-9.
- Diab AE, El-Beheri MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;102:146-51.
- Ghi T, Youssef A, Piva M, Contro E, Segata M, Guasina F, et al. The prognostic role of uterine artery Doppler studies in patients with late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:36.e1-5.
- Meler E, Figueras F, Bannasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:559.e1-4.
- Meler E, Figueras F, Mula R, Crispi F, Bannasar M, Gomez O, et al. Prognostic role of uterine artery Doppler in patients with preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27:8-13.
- Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, et al. Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:40.e1-7.
- Verloren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herrera I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:161.e1-11.
- Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, Masumoto A, Tateishi Y, Hiramatsu Y. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:551-6.
- Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:631-4.

35. Young B, Levine RJ, Salahuddin S, Qian C, Lim KH, Karumanchi SA, et al. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:366-70.
36. Roche Diagnostics GmbH. Elecsys Flt-1 (Package Insert). 05340519001-V1. Mannheim, Germany: Roche Diagnostics GmbH; 2008.
37. Roche Diagnostics GmbH. Elecsys PlGF (Package Insert). 05340420001-V1. Mannheim, Germany: Roche Diagnostics GmbH; 2008.
38. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;102:181-92.
39. Herraiz I, López-Jiménez EA, Puente JM, Camaño I, Arbués J, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt1 /PlGF ratio as useful tools to predict severe complications after the diagnosis of preeclampsia is confirmed. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:105.
40. Gilbert JS, Verzwyvelt J, Colson D, Arany M, Karumanchi SA, Granger JP. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 infusion lowers blood pressure and improves renal function in rats with placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension.* 2010;55:380-5.