

**NACERLATINOAMERICANO**  
[www.nacerlatinoamericano.org](http://www.nacerlatinoamericano.org)

Dr. Ruben Morgado [morgado\\_azul@yahoo.com](mailto:morgado_azul@yahoo.com) México México DF

**Pregunta:** Métodos para predecir la pre-eclampsia

Dr. Ricardo Velasco

Noviembre 2008

<b>PREDICCION de la PRE-ECLAMPSIA</b>
---------------------------------------

## INTRODUCCION

La Preeclampsia (PE) temprana es una de las mayores causas de mortalidad materna, feto, neonatal en el mundo. En cambio cuando ella se manifiesta cerca del término es de bajo riesgo para la madre, el feto y el recién nacido. Ha sido definida como la enfermedad de las múltiples teorías y aún su fisiopatología sigue siendo un enigma.

La carencia de predicción del riesgo o identificación de la enfermedad subclínica hacen difícil su profilaxis. Algunos elementos de riesgo asociados son la hipertensión sistólica crónica previa ( $p < 0,001$ ), la obesidad pregestacional ( $p < 0,01$ ), el hábito de fumar ( $p < 0,01$ ) y la multiparidad ( $p < 0,05$ ) son los factores que más fuertemente se asocian a la predicción de la pre-eclampsia. Otros factores como la diabetes gestacional, los abortos y las pérdidas fetales previas constituyen también factores de riesgo de que pueden predecir la PE (1), pero menos relevantes que los anteriores

La clínica de la PE (hipertensión, proteinuria y edema), ha hecho que los posibles potenciales marcadores bioquímicos estén dirigidos al estudio de la función renal (kalikreina y creatinina), a la coagulación, (sistema fibrinolítico y actividad plaquetaria), a marcadores vasculares (fibronectina, prostaciclina y tromboxano), oxidantes, hormonas placentarias, resistencia vascular, resistencia insulínica e intolerancia a la glucosa entre otros frecuentemente usados

Si bien su etiología no es del todo conocida, existe una mala función placentaria como ser la invasión anormal del trofoblasto, ausencia parcial de la arteria espiralada e isquemia placentaria; todas ellas asociadas con la liberación de moléculas específicas. Estas proteínas podrían ser detectadas y cuantificadas en la circulación periférica y utilizadas como marcadores tempranos para la predicción de pre-eclampsia y el retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) (2).

## RESULTADOS

Marcadores tempranos para predecir una PE son moléculas asociadas al estado de la placenta y esencialmente a las interacciones materno fetales. Estos fueron la interleukina 2 receptor, el factor de crecimiento tipo insulina 1 (somatomedin C) y el factor de crecimiento tipo insulina proteína unión-1, el factor de crecimiento placentario, gonadotrofina coriónica y A activo y

*Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

A inhibido (se elevan antes de aparecer la sintomatología de la pre-eclampsia) Estos marcadores apuntan a ser buenos candidatos para detectar tempranamente la pre-eclampsia y el RCIU. La discriminación de estas moléculas se haría a su vez a través del RNA placentario en el plasma materno (2).

Cierta hipótesis sugiere que la aparición de PE es debida en parte al exceso de concentración en sangre de fms tirosina quinasa-1 soluble que desactiva las proteínas que causan crecimiento de los vasos sanguíneos, por lo que es una proteína antiangiogénica producida por la placenta, que tiene como función neutralizar la acción pro-angiogénica de la proteína de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento placentario. Esto hace que estas últimas disminuyan en la pre-eclampsia. Proteína anti angiogénica en exceso y pro angiogénicas en déficit están presentes en el plasma materno varios días antes de la aparición de los síntomas (3).

Como vimos varias son las proteínas que circulan en sangre materna y se elevan antes de la aparición de la PE. Recientemente en Hungría (4) observaron que además de los marcadores antedichos existe un incremento muy temprano (1er trimestre) de PAPP-A y PP13. La exactitud de predecir la pre-eclampsia aumenta con la medida del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical medida con Doppler durante el 2do trimestre de la gestación. En estos casos utilizando el PP13 + el IP por Doppler, hacen que adicionando el PPAP-A no aumente significativamente la predicción. Los bajos niveles de PPAP-A (< 10p) (proteínas plasmáticas) entre las 11 y 14 semanas y el aumento de IP Doppler (>95p) entre las 22 y 24 semanas mejoran el diagnóstico.

Sibai (5) estudia las medidas del factor del crecimiento placentario, la inhibina A o la fms tirosina quinasa-1 soluble, Realizadas estas pruebas 2 veces durante el embarazo podrían predecir pre-eclampsia en mujeres de alto riesgo Ninguno de estos marcadores se asoció con PE después de la 37 semanas de gestación,. Sin embargo con menos de 37 semanas, se encontró reducidos niveles del factor de crecimiento placentario ( $p = 0,022$ ), elevada inhibina A ( $p < 0,001$ ) y elevada or fms tirosina quinasa-1 soluble ( $p = 0,0002$ ). La especificidad fue de 75%, la sensibilidad entre 38% y 52%. Otras asociaciones fueron observadas entre los marcadores y la pre-eclampsia con menos de 27 semanas ( $p = 0,0004$ ) y si bien la sensibilidad osciló entre 67% y 89%, el valor predictivo de la prueba positiva (VPPP) fue entre 3,4% a 4,5%. Se concluye que hubo asociación entre la inhibina A y factores angiogénicos en la PE con menos de 27 semanas, pero su bajo VPPP lo hacen que no sea clínicamente útil para predecir pre-eclampsia.

Conde Agudelo (6) realiza una revisión sistemática que incluye 49 estudios observacionales y encuentra que el riesgo de PE se asocia significativamente con la infección urinaria (OR = 1,57 IC95% 1,45-1,70) y con la enfermedad periodontal (OR = 1,79 IC95% 1,43-2,18).

## **PREDICCIÓN de PREECLAMPSIA RECURRENTE**

Varios autores han observado el riesgo de pre-eclampsias previas con otros resultados obstétricos adversos (pretérmino, RCIU, abrupto placentae y muerte fetal) en embarazos subsiguientes.

La magnitud del riesgo depende de la edad gestacional, el momento de aparición de la sintomatología y de la presencia o ausencia de enfermedades pre-existentes. El objetivo es lograr implementar una serie de medidas que incluyen evaluación y consejos pre-concepcionales, control prenatal temprano y monitoreo frecuente de la salud materna fetal, así como tomar decisiones del momento oportuno del nacimiento (7). La ecografía es importante, pero recientes estudios han confirmado que no hay un marcador específico útil, para predecir la recurrencia de la PE. Suplementos de vitaminas C, E, calcio, medicación antihipertensiva han sido inefectivos. Pequeñas dosis de aspirina pudieran haber ofrecido algún beneficio. En estos casos se recomienda evaluación con ecografías seriadas del crecimiento fetal y del volumen del líquido amniótico.

## **COMENTARIOS**

En el año 2004 se publicó un estudio que incluyó 211.369 mujeres, Conde Agudelo y colaboradores (8) concluyeron que no existen métodos útiles aplicables en la práctica clínica que auxilien eficientemente al médico en la predicción de la preeclampsia. Muchos son los propuestos pero ninguno de ellos alcanza las condiciones como para ser recomendado para su aplicación efectiva en la práctica clínica. La baja prevalencia de la afección hace que el procedimiento de elección deba tener una combinación de sensibilidad y especificidad. Los hay sensibles y los hay específicos, pero los primeros generan una gran cantidad de resultados falsos positivos mientras que los segundos, de falsos negativos.

La PE es un síndrome, por lo que no es probable que un solo test pueda predecir todas sus formas. Quizás, una combinación de antecedentes clínicos, de marcadores bioquímicos y biofísicos deben ser necesarios para predecir el riesgo y poder actuar oportunamente.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul RH. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. American journal of obstetrics and gynecology 1995;175(Pt 1):642-8. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7856699?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7856699?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 2) Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, Blankestijn MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. Hypertens Pregnancy 2004;23(2):171-89.

*Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15369650?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15369650?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

3) Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of pre-eclampsia. *Hypertension* 2005 Nov;46(5):1077-85. epub 2005 Oct.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230516?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230516?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

4) Than NG, Romero R, Hillermann R, Cozzi V, Nie G, Huppertz B. Prediction of preeclampsia – a workshop report. *Placenta* 2008 Mar;29 Suppl A:S83-5. Epub 2007 Dec 3.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061661?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061661?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

5) Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, Bartz J, de Barros Santos C, Cecatti JG, Costa R Ramos, Spinnato JA 2nd. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Sep;199(3):298 e1-9.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771979?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771979?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

6) Conde-Agudelo, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Jan;198(1):7-22.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166297?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166297?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

7) Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008 Aug;112(2 Pt 1):359-72.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669736?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669736?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

8) Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening test for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004 Sep;104(6):1367-91

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572504?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572504?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

