

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Rol de los factores angiogénicos en la predicción de Preeclampsia

Dr Osman Barboza

Programa Especialización Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Hoja de Ruta



- Generalidades síndrome hipertensivo del embarazo (SHE)
- Epidemiología SHE
- Fisiopatología Preeclampsia
- Factores angiogénicos
- Criterios diagnóstico de preeclampsia
- Ratio sFlt-1/PIGF
- Uso clínico del Ratio sFlt-1/PIGF
- Recomendaciones de guías clínicas
- Conclusiones

Generalidades SHE



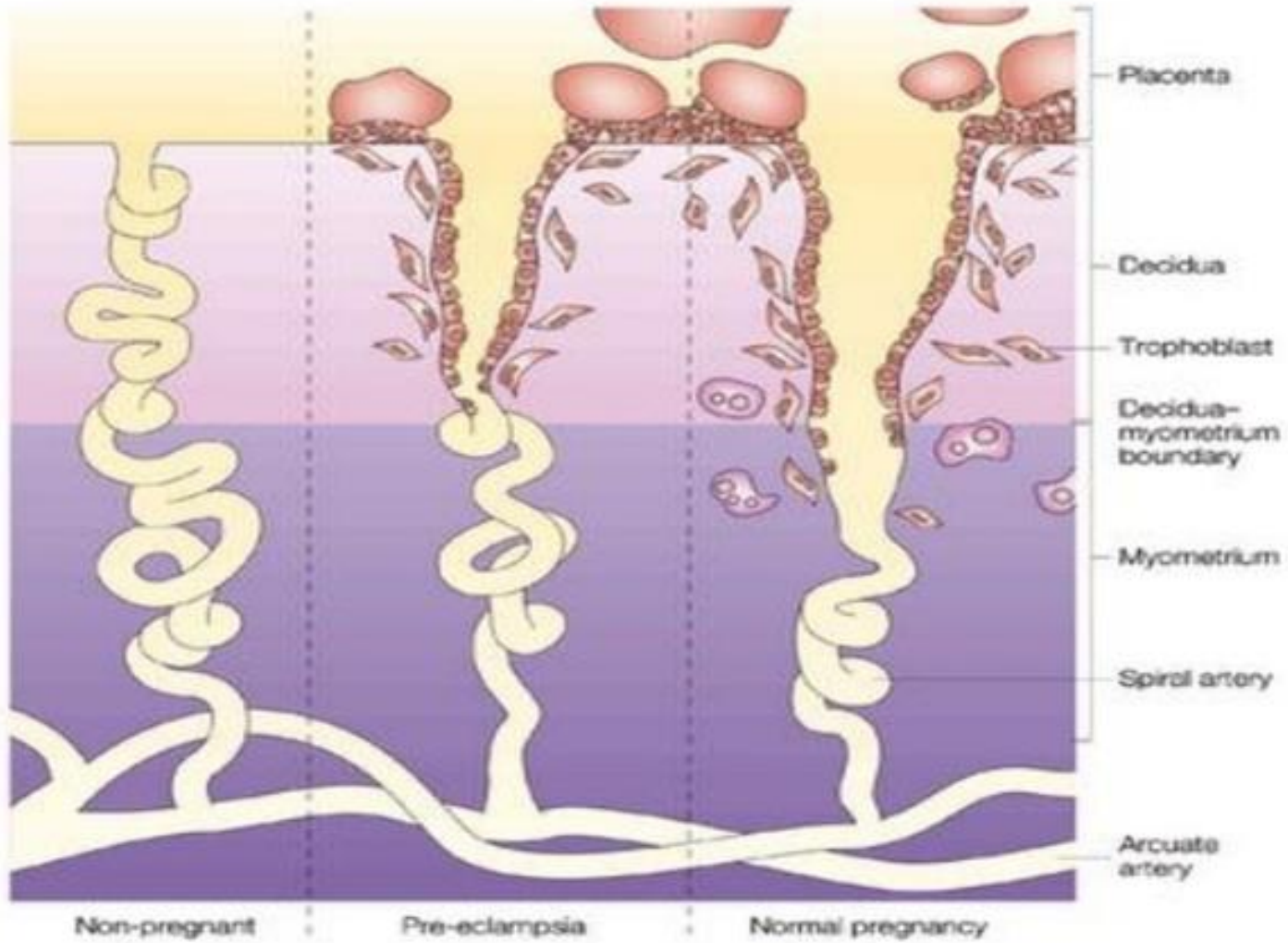
Epidemiología

- En Latinoamérica los síndromes hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas
- SHE 2° causa de muerte materna en Chile
- La preeclampsia afecta aproximadamente al 4,6 % de todos los embarazos a nivel mundial

Fisiopatología



CERPO



Fisiopatología

Desequilibrio angiogénico:

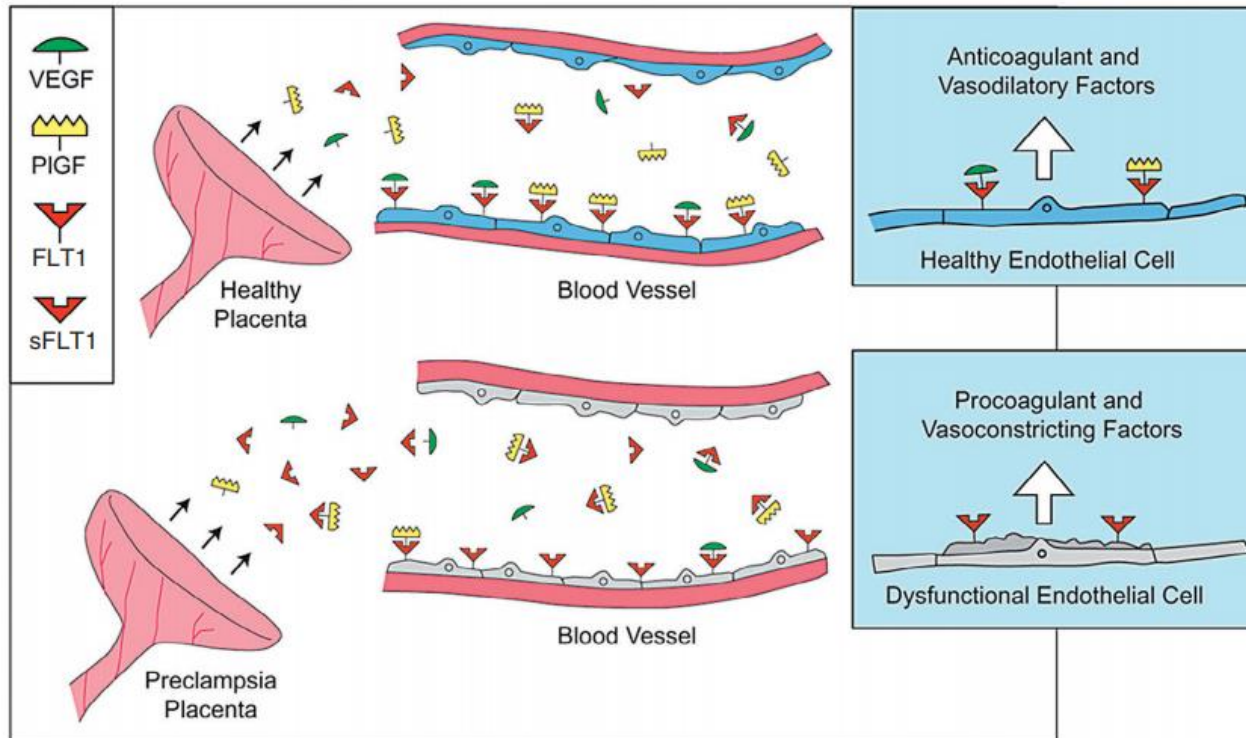


Figure 48.15 Soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFLT1) causes endothelial dysfunction by antagonizing vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF). There is mounting evidence that VEGF, and possibly PIGF, are required to maintain endothelial health in several tissues including the kidney and perhaps the placenta. In a normal pregnancy, the placenta produces modest concentrations of VEGF, PIGF, and sFLT1. In preeclampsia, excess placental sFLT1 binds circulating VEGF and PIGF and prevents their interaction with endothelial cell-surface receptors. This results in endothelial cell dysfunction, including decreased prostacyclin, NO production, and release of procoagulant proteins such as von Willebrand factor and fibronectin. (From Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005;67:2101–2113.)



Factores angiogénicos

Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (sFlt-1)

Es una biomolécula con propiedades antiangiogénicas, que funciona como receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento placentario (PlGF)

Se adhiere a la proteína factor de crecimiento placentario y evita su función biológica

Factor de crecimiento placentario (PlGF)

Promueven la implantación de la placenta.

Cuando esta se adhiere bien al útero e infiltra los vasos entonces se da un buen crecimiento placentario

Criterios diagnósticos de preeclampsia



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Hipertensión

- PA $\geq 140/90$ mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 h de diferencia después de 20 semanas
- PA $\geq 160/110$ mm Hg intervalo corto (minutos)

Proteinuria

- ≥ 300 mg /24h (o esta cantidad extrapolada de una recolección cronometrada)
- Relación proteína / creatinina de 0,3 mg / dL
- tira reactiva de 2+ (se usa solo si métodos de titulación no disponibles) + 71% FP, +++: 7%FP

Órgano blanco

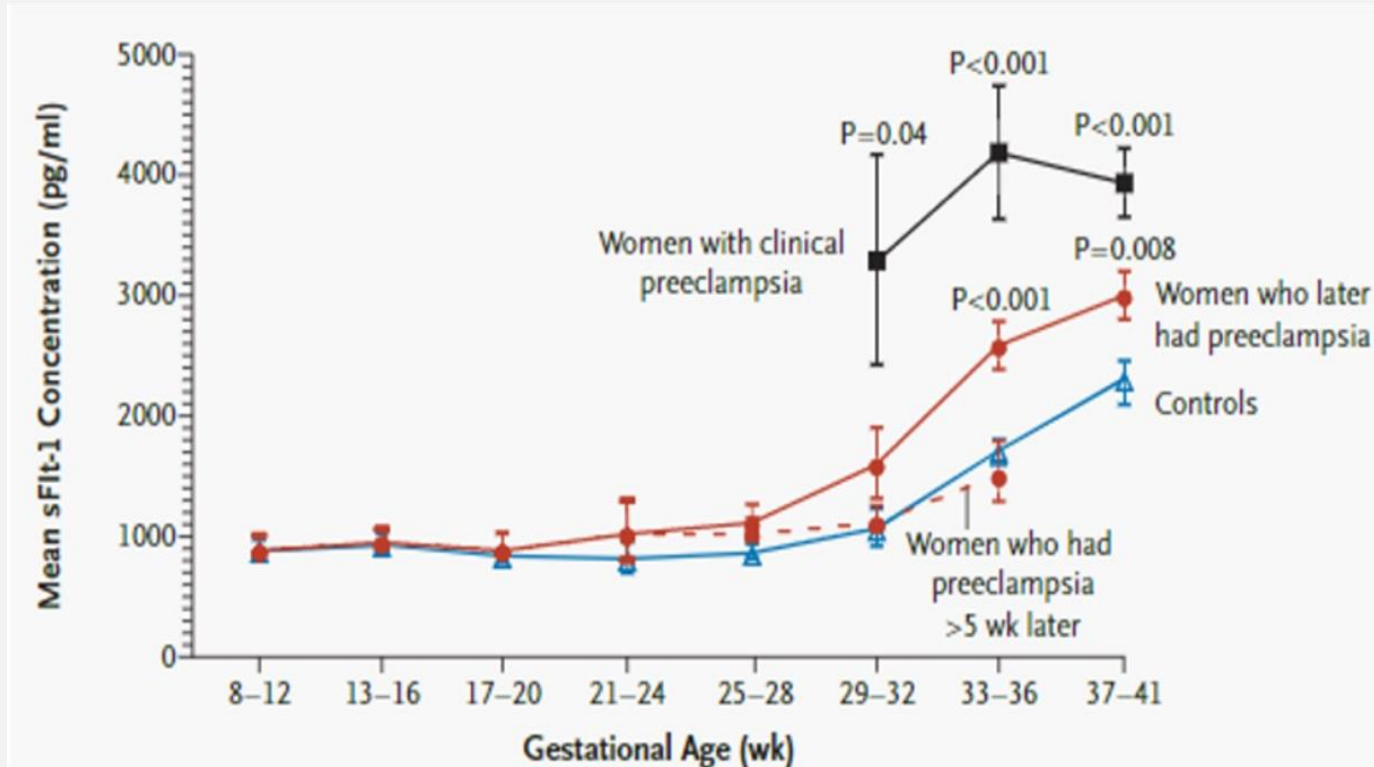
- plaquetas inferior a 100.000
- creatinina sérica superiores a 1,1 mg / dl o una duplicación de la concentración de creatinina sérica
- transaminasas hepáticas al doble de la concentración normal
- Edema pulmonar
- Cefalea de nueva aparición que no responde a los medicación

Diagnóstico Preeclampsia

ISSHP 2021

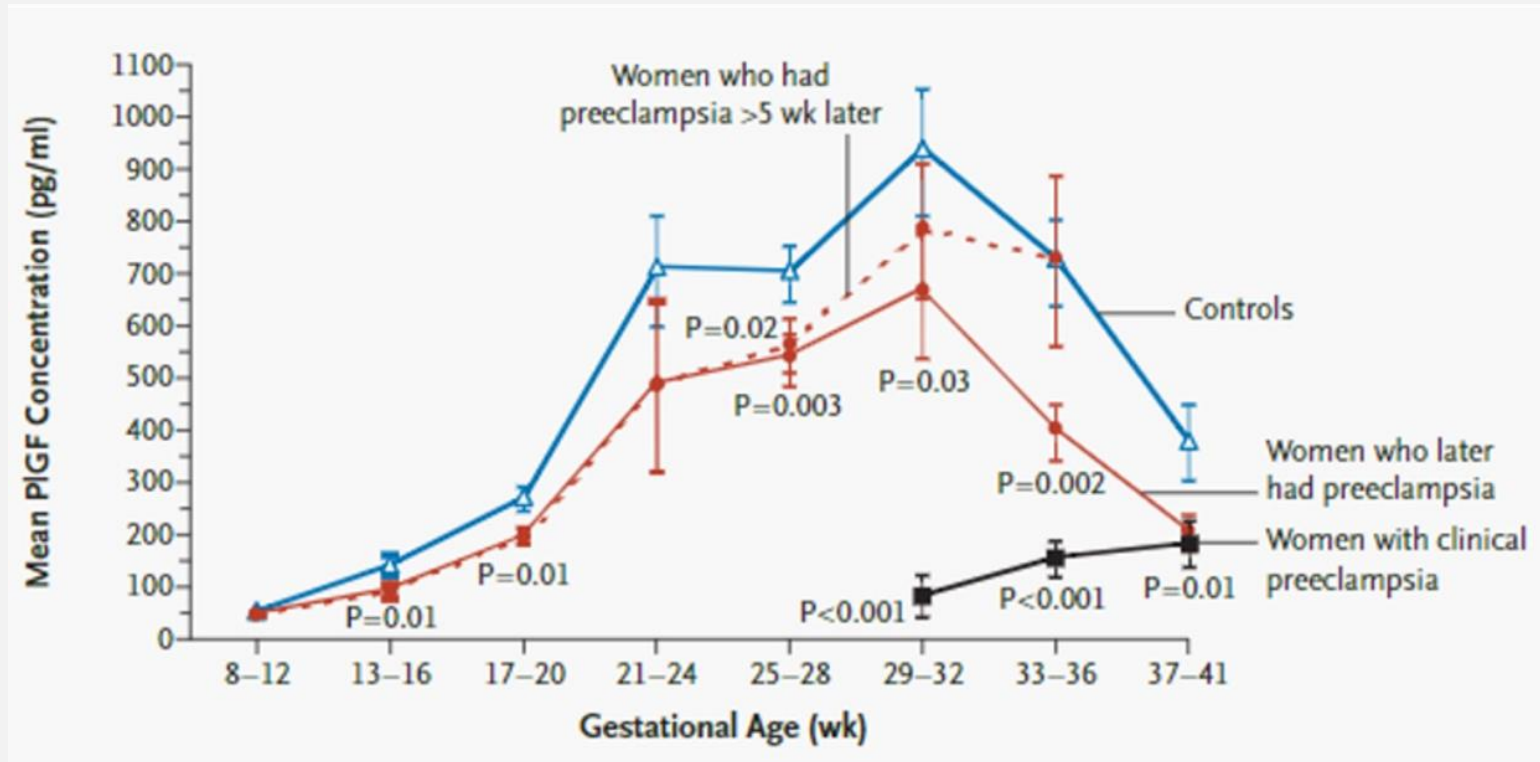
- ≥ 140 y/o ≥ 90 . (> 20 semanas previamente normotensa)
y (1 o +)
- Proteinuria: 300mg/d; IPC 30 mg/mmol; dipstick 2+
- Disfunción de órganos u otros:
 - IRA: crea ≥ 1.02 mg/dL.
 - Falla hepática: transaminasas >40 o dolor en CSD o epigástrico.
 - Complicación neurológica: eclampsia, PRES, stroke, clonus, escotoma, cefalea refractaria.
 - Falla hematológica: trombocitopenia (<150.000) o CID).
 - Otros: edema pulmonar, parálisis de Bell, disfunción útero-placentaria (desbalance angiogénico, RCF, DPPNI, umbilical alterada)

Elevación de sFlt-1 previo al inicio de síntomas de preeclampsia



Las concentraciones de sFlt-1 aumentaron 5 semanas aproximadamente antes del inicio de la preeclampsia

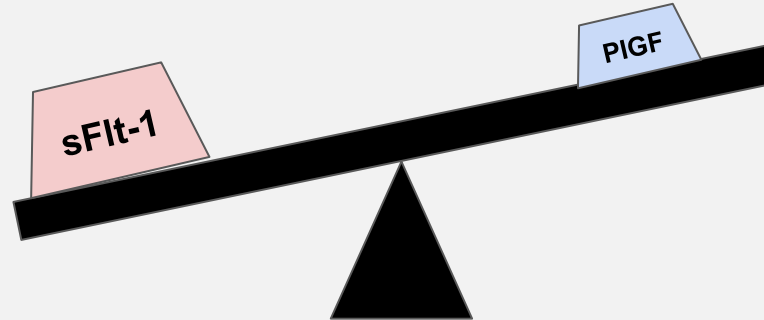
Descenso de PIGF previo al inicio de síntomas de preeclampsia



Las concentraciones de PIGF disminuyeron de 11 a 9 semanas antes del inicio de la preeclampsia, con reducciones sustanciales durante las 5 semanas anteriores al inicio de la hipertensión o la proteinuria.

Ratio sFlt-1/PlGF

**Estado
Antiangiogénico**



**Riesgo Aumentado
de Preeclampsia**

**Estado
Pro Angiogénico**



**Riesgo Disminuido
de Preeclampsia**

Ayuda en el diagnóstico, posibilidad de diagnósticos diferenciales y pronóstico



Uso clínico del Ratio sFlt-1/PlGF

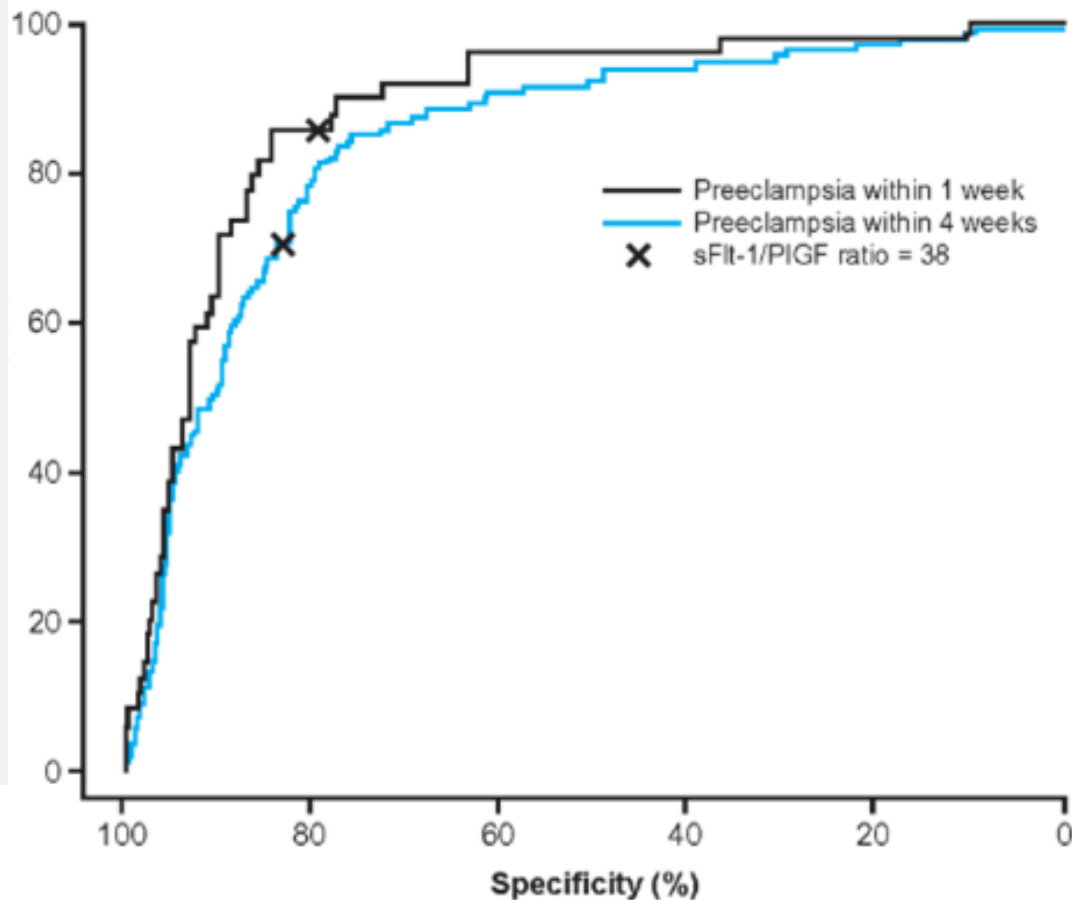
Estudio PROGNOSIS

-Estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, realizado en 14 países.

-Objetivo: Determinar si las proporciones de sFlt-1:PlGF que estaban en o por debajo de un punto de corte definido predecían la ausencia de preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP durante 1 semana después de la visita inicial (descartar)

Uso clínico del Ratio sFlt-1/PIGF

Estudio PROGNOSIS



Rule-out of preeclampsia within 1 week:

Estimate	
NPV	99.1% (98.2 to 99.6)
PPV	16.7% (12.3 to 21.9)
Sensitivity	85.7% (72.8 to 94.1)
Specificity	79.1% (76.5 to 81.6)

Rule-in of preeclampsia within 4 weeks:

Estimate	
NPV	94.9% (93.1 to 96.3)
PPV	38.6% (32.6 to 45.0)
Sensitivity	70.3% (61.9 to 77.8)
Specificity	83.1% (80.5 to 85.5)

AUC	
Preeclampsia within 1 week	88.4% (82.9 to 92.4)
Preeclampsia within 4 weeks	84.2% (80.3 to 87.4)

Uso clínico del Ratio sFlt-1/PIGF

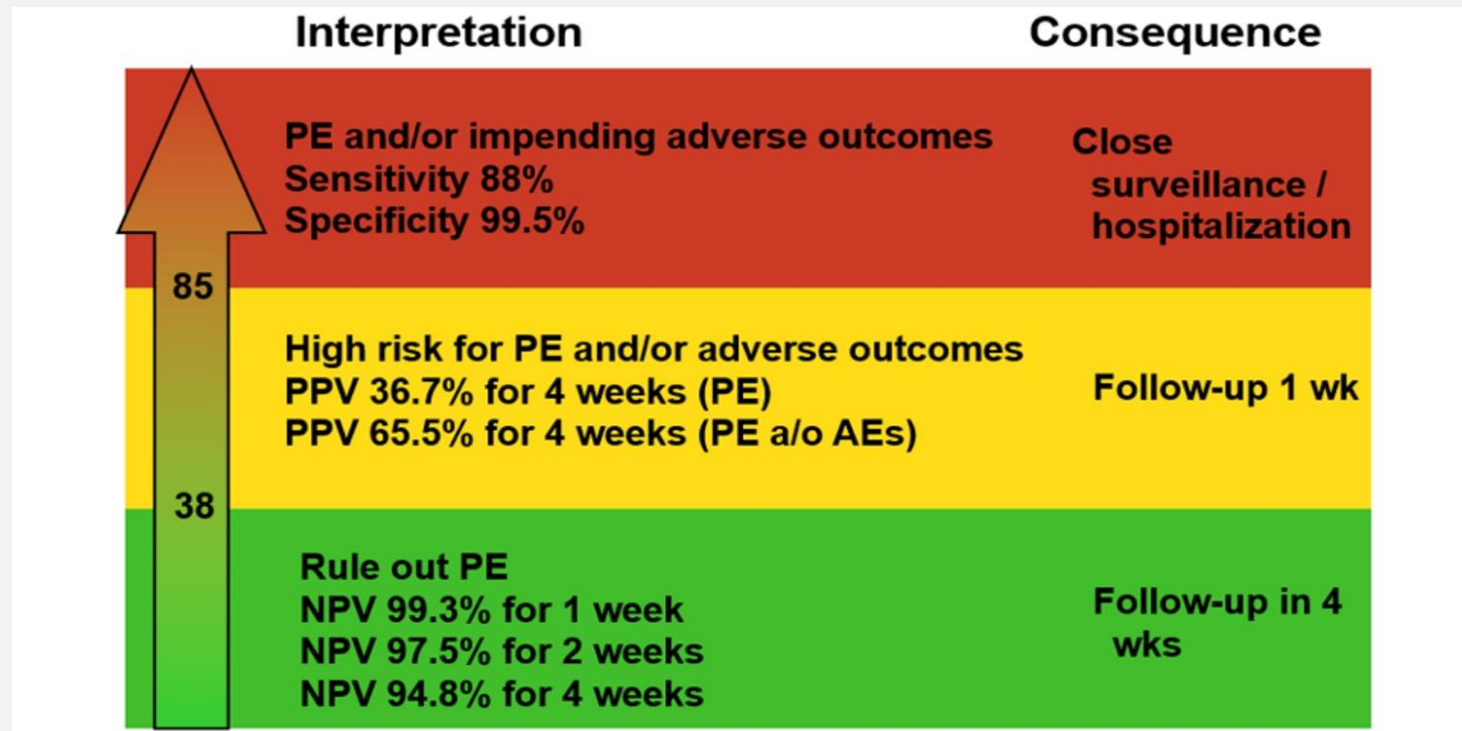
Corte de 38 como un predictor útil de la ausencia a corto plazo de preeclampsia en mujeres con embarazos únicos y signos clínicos que sugieren la trastorno

Table 2. Validation of a Cutoff Point of 38 for the sFlt-1:PIGF Ratio in Predicting Preeclampsia.*

Preeclampsia	Development Cohort	Validation Cohort
	percent (95% CI)	
Within 1 wk		
Negative predictive value: rule out	98.9 (97.3–99.7)	<u>99.3 (97.9–99.9)</u>
Sensitivity	88.2 (72.5–96.7)	80.0 (51.9–95.7)
Specificity	80.0 (76.1–83.6)	78.3 (74.6–81.7)
Within 4 wk		
Positive predictive value: rule in	40.7 (31.9–49.9)	<u>36.7 (28.4–45.7)</u>
Sensitivity	74.6 (62.5–84.5)	66.2 (54.0–77.0)
Specificity	83.1 (79.3–86.5)	83.1 (79.4–86.3)

* Sensitivity was calculated on the basis of the number of participants in whom preeclampsia developed within 1 week or 4 weeks. Specificity was calculated on the basis of the number of participants in whom preeclampsia did not develop within 1 week or 4 weeks. Maternal serum levels of sFlt-1 and PIGF were both measured in picograms per milliliter.

Uso clínico del Ratio sFlt-1/PIGF



Uso clínico del Ratio sFlt-1/PlGF

Area under the receiver operating characteristic curves for each combination of possible predictors

Predictors	Single variable AUC	Single variable	Multivariable	Multivariable
	(95% CI)	p-value	AUC (95% CI) **	p-value
SBP +Proteinuria	0.84 (0.78, 0.90)	---	0.84 (0.78, 0.90)	---
SBP +Proteinuria+UA	0.86 (0.81, 0.92)	0.24	0.86 (0.80, 0.92)	0.22
SBP +Proteinuria+S/P	0.93 (0.89, 0.97)	0.001*	0.92 (0.88, 0.96)	0.001*
SBP +Proteinuria + S/P+UA	0.92 (0.88, 0.96)	0.003*	0.92 (0.88, 0.96)	0.002*

Alto valor predictivo negativo para descartar: desarrollo de preeclampsia proteinúrica dentro de los 7 días, resultados maternos adversos dentro de los 14 días

Predicción de resultados adversos

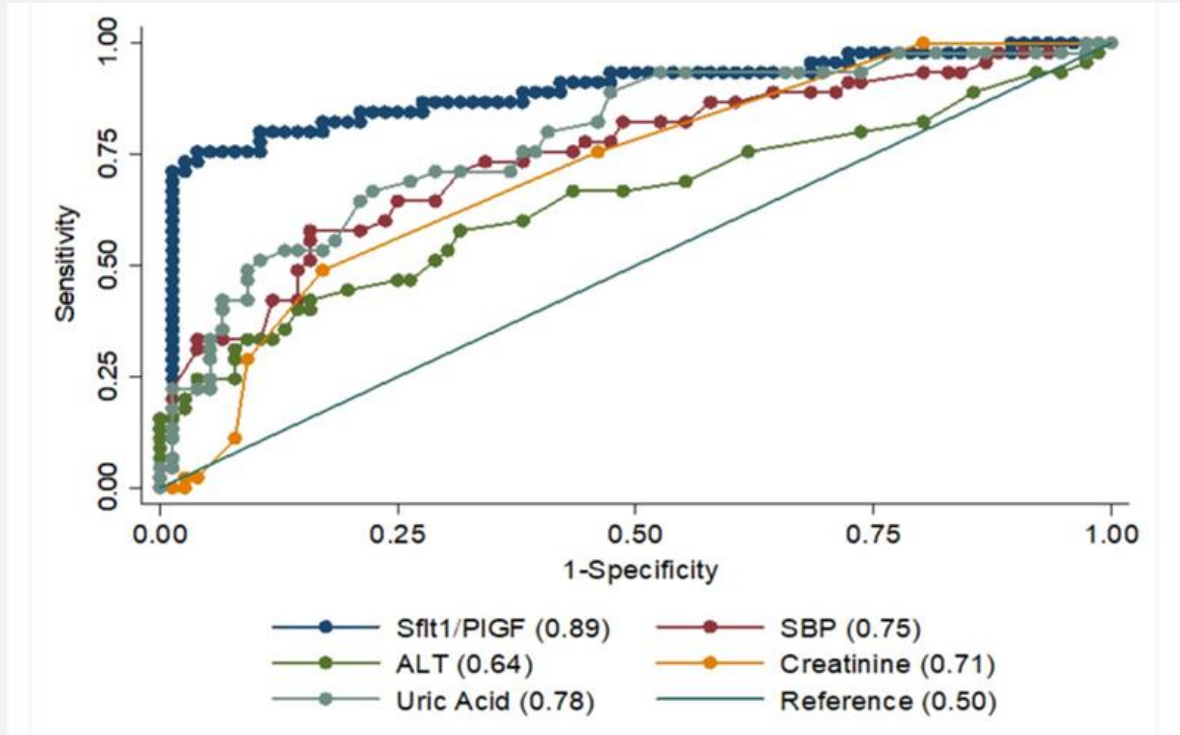




Table 1. Pooled Sensitivities, Specificities, and Area Under the Summary Receiver Operating Characteristic Curve Values Per Outcome

Biomarker	Adverse Outcome Assessed	No. of Studies Assessing Outcome	Pooled Sensitivity (95% CI)	Pooled Specificity (95% CI)	Pooled Area SROC Value (95% CI)	LR (+/–)	I ² Value (95% CI)
PIGF	Preterm birth	7	0.76 (0.54–0.89)	0.71 (0.55–0.83)	0.79 (0.75–0.82)	2.6/ 0.35	99 (99–100)
	Delivery less than 7 d	5	0.57 (0.42–0.72)	0.71 (0.56–0.82)	0.68 (0.64–0.72)	2.0/ 0.60	96 (94–99)
	Delivery less than 14 d	6	0.74 (0.48–0.89)	0.75 (0.64–0.84)	0.80 (0.76–0.83)	2.9/ 0.35	99 (98–99)
	SGA or FGR	8	0.73 (0.46–0.90)	0.63 (0.49–0.75)	0.71 (0.66–0.74)	2.0/ 0.43	99 (99–100)
sFlt-1/PIGF ratio	Adverse maternal outcome	5	0.67 (0.46–0.82)	0.77 (0.66–0.86)	0.79 (0.76–0.83)	2.9/ 0.43	94 (89–99)
	Adverse maternal or perinatal outcome	6	0.68 (0.59–0.75)	0.86 (0.74–0.93)	0.79 (0.75–0.82)	4.9/ 0.37	90 (80–100)
	Preterm birth	5	0.74 (0.59–0.85)	0.80 (0.67–0.89)	0.84 (0.80–0.87)	3.7/ 0.33	98 (97–99)
	Delivery less than 14 d	4	0.78 (0.70–0.85)	0.82 (0.78–0.86)	0.87 (0.15–1.00)	4.5/ 0.26	33 (0–100)
	Perinatal mortality	4	0.78 (0.63–0.89)	0.61 (0.46–0.74)	0.78 (0.74–0.82)	2.0/ 0.36	86 (71–100)
	SGA or FGR	5	0.70 (0.51–0.84)	0.59 (0.42–0.74)	0.69 (0.65–0.73)	1.7/ 0.51	98 (97–99)
	Pulmonary edema	4	0.72 (0.30–0.94)	0.64 (0.50–0.76)	0.70 (0.66–0.74)	2.0/ 0.44	80 (56–100)

Area SROC, area under the summary receiver operating characteristic curve; LR, likelihood ratio; PIGF, placental growth factor; SGA, small for gestational age; FGR, fetal growth restriction; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis

Sean Lim ¹, Wentao Li, Jessica Kemper, Andrew Nguyen, Ben Willem Mol, Maya Reddy

Affiliations + expand

PMID: 33278298 DOI: 10.1097/AOG.0000000000004149



Conclusion

El factor de crecimiento placentario y la relación sFlt-1/PIGF muestran una promesa pronóstica para los resultados adversos en la preeclampsia, pero la heterogeneidad del estudio limita su utilidad clínica



Uso clínico del Ratio sFlt-1/PIGF

The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice

El Ratio sFlt-1/PIGF **reforzaría el diagnóstico** clínico, pero **no** debe utilizarse **como único criterio** para diagnosticar la preeclampsia

Por sí solo **no es un indicador de interrupción** del embarazo

La predicción de resultados adversos puede mejorarse mediante la combinación de marcadores angiogénicos con otros datos clínicos, de laboratorio de rutina y ultrasonográficos.

Pruebas basadas en PLGF (2022)



- Pueden beneficiar a los grupos con mayor riesgo de resultados adversos graves del embarazo,
- Se requieren más investigaciones en embarazos múltiples.
- No utilice pruebas basadas en PLGF para tomar decisiones sobre sí ofrecer un parto temprano planificado a personas con preeclampsia prematura.
- Utilice una prueba basada en PLGF una vez por episodio de sospecha de preeclampsia prematura.
- Se recomienda más investigación sobre la repetición de las pruebas.

Uso clínico del Ratio sFlt-1/PIGF

Dudas diagnósticas (2 o + criterios diagnósticos en ausencia de HTA)
Empeoramiento de proteinuria preexistente



Conclusion



- La preeclampsia frecuentemente se presenta de forma atípica
- El diagnóstico erróneo puede conllevar un incremento en la morbi-mortalidad materna y fetal.
- Los factores angiogénicos pueden ayudar en el diagnóstico de la preeclampsia, además podrían predecir resultados adversos.
- Se requieren más estudios para que evalúen su utilidad en el seguimiento de pacientes con diagnóstico ya establecido de PE

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Rol de los factores angiogénicos en la predicción de Preeclampsia

Dr Osman Barboza

Programa Especialización Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina, Universidad de Chile