

CRIBATGE DE PREECLÀMPSIA

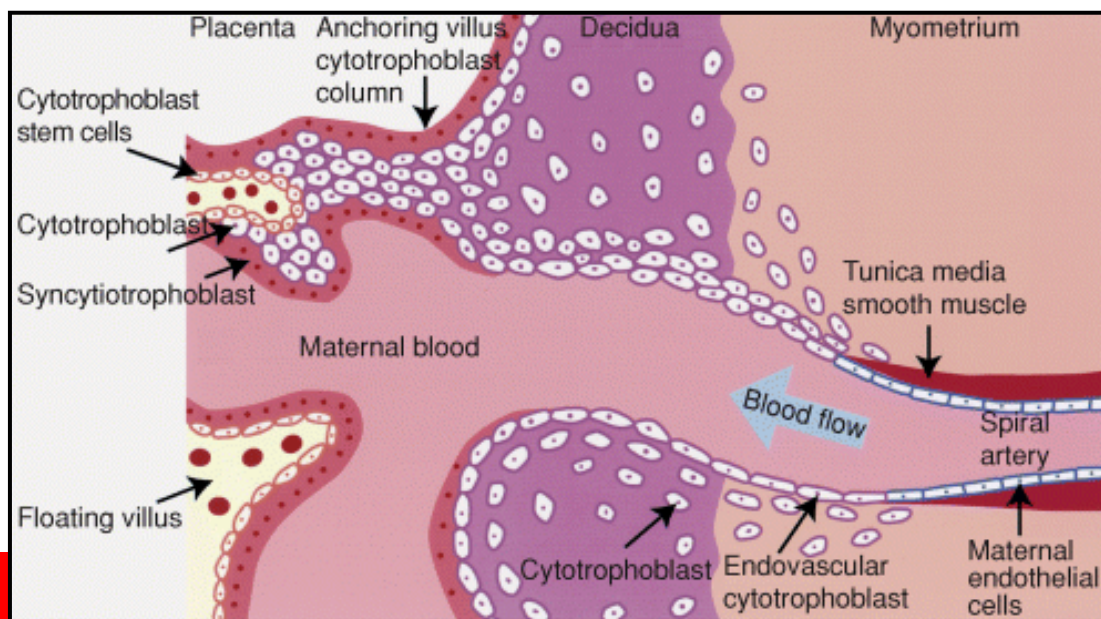
Dr. R. De Diego i J. Sabrià
Prof. J.M. Laïlla

EPIDEMIOLOGIA

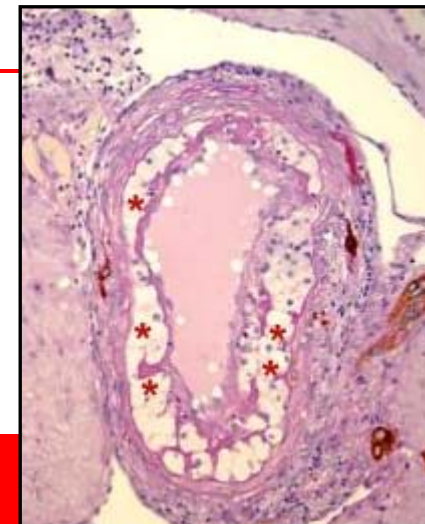
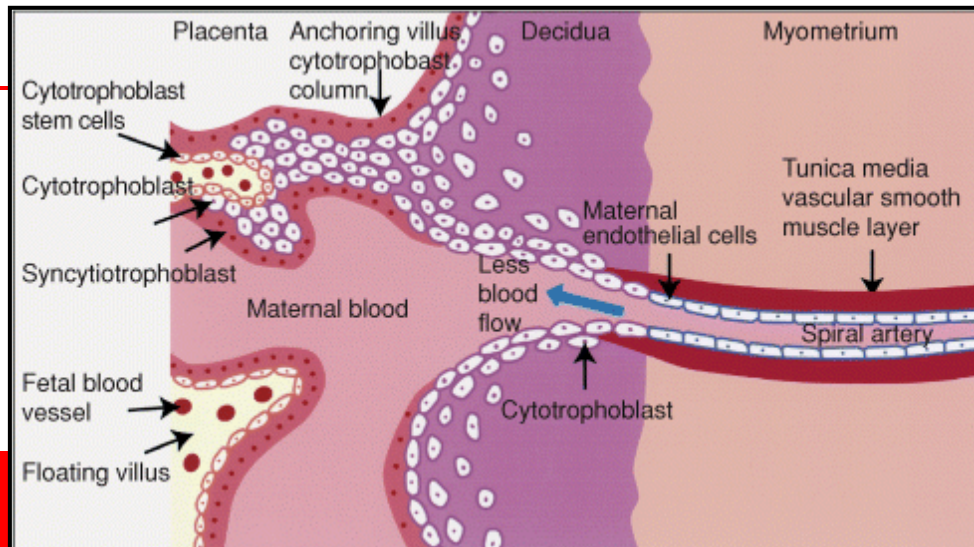
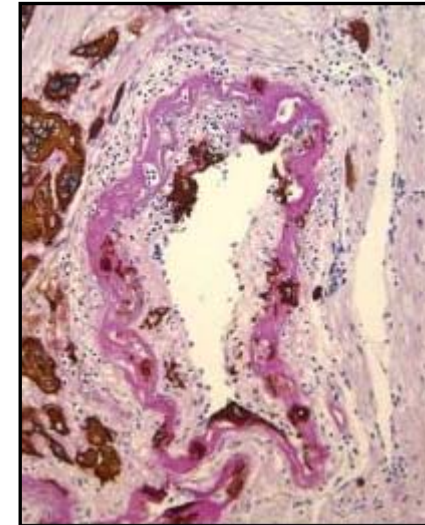
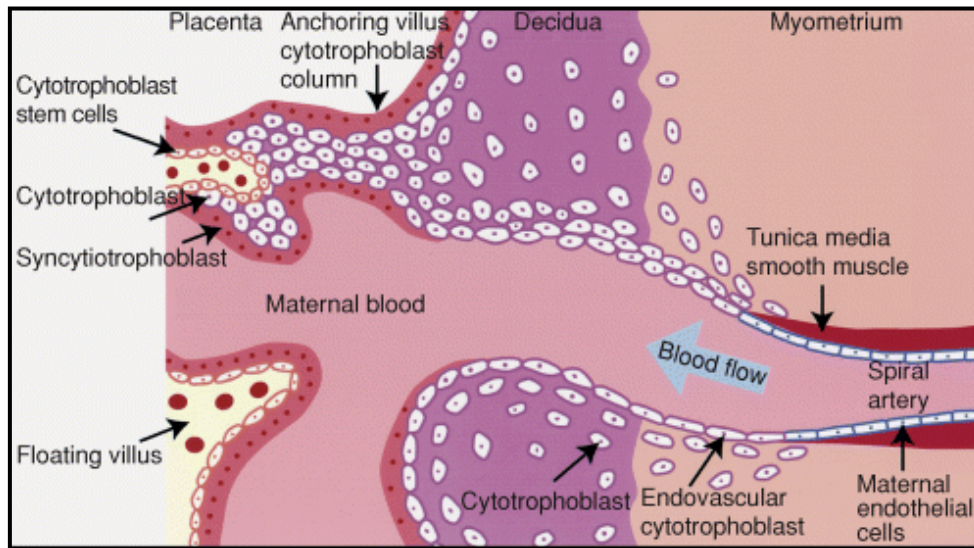
- A nivell mundial, els trastorns hipertensius de la gestació afecten el 15% dels embarassos (en alguns casos el 20%)
- Als països desenvolupats, la preeclàmpsia (PE) afecta el 2-8% de les gestacions:
 - Gran variabilitat entre els països
 - Preeclàmpsia severa i precoç representen entre el 10-20% del total de PE.
- Inici al primer trimestre
- Principal causa de morbimortalitat materna i fetal:
 - 15% prematurs són de causa iatrogènica per PE
 - Principal associació a la restricció de creixement

FISIOPATOGENÈIA

- Placentació: invasió de la decídua i del miometri per les cèl.lules citotrofoblàstiques durant l'inici de la gestació
- Transformació de les parets de les artèries uterines espirals: reemplaçament de les cèl.lules endotelials per citotrofoblàstiques creant, així un sistema arteriolas de ALT fluxe, BAIXA resistència i sense control vasomotor matern.



ANATOMOFISIOLOGIA PE



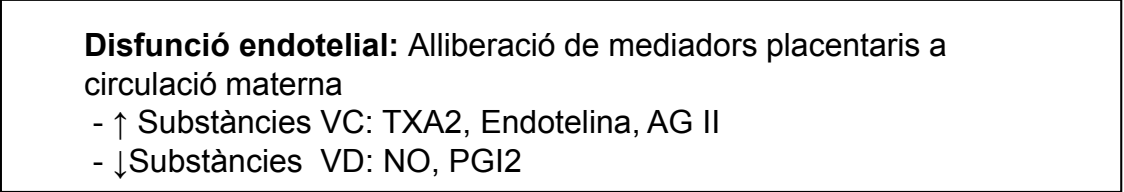
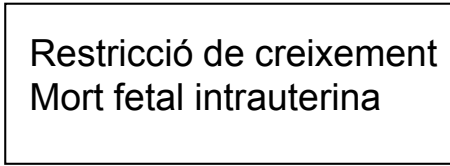
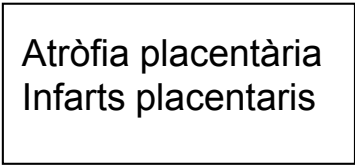
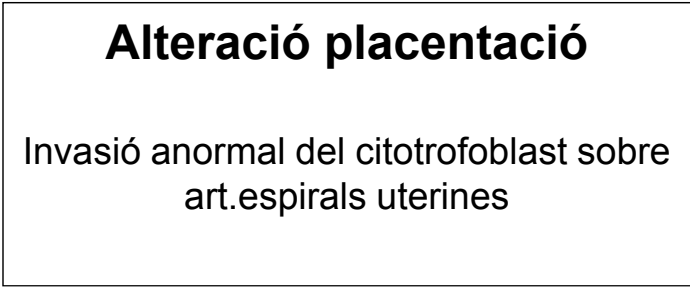
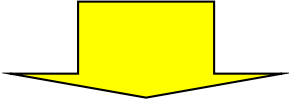
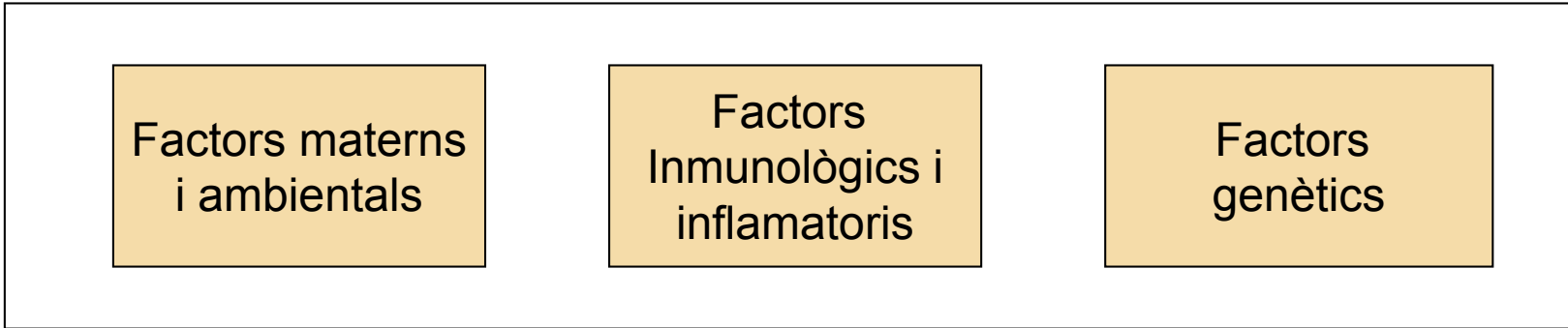
PLACENTA I PREECLÀMPSIA

- Invasió limitada del trofoblast a la decídua:
 - Alteracions en el procesos inflamatoris
 - Alteració en la regulació de les vies d'angiogenesis
 - Increment dels factors anti-angiogènics (sFlt-1, s-Endog)
 - Disminució dels factors angiogènics (VEGF, PlGF)
- 30-50% de la superfície placentària de les arteries espirals escapen de la invasió trofoblàstica

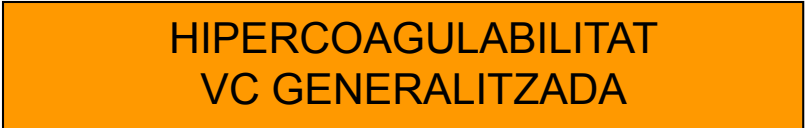
Young et al. Annu Rev Pathol Mech Dis 2010; 5:173-192

PLACENTA I PREECLÀMPSIA

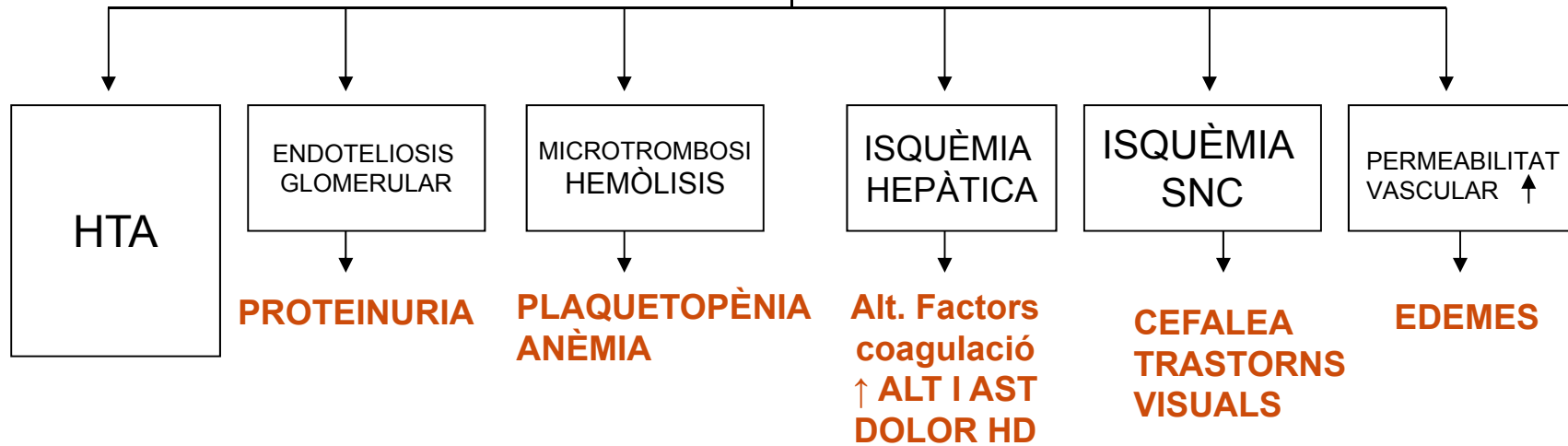
- El segment miometrial romànt intacte i la inervació adrenèrgica que contacte amb les artèries espirals també.
- L'augment de la resposta de les artèries espirals als mediadors vasoconstrictors provoca:
 - Hipoperfusió placentària
 - Hipòxia locals
 - Sobreproducció de diversos mediadors
 - Increment d'estrés oxidatiu



Alteració sistèmica endotelí matern



**HIPERCOAGULABILITAT
VASOESPASME GENERALITZAT**



CRITERIS TESTS DE SCREENING

- Qualsevol test de screening ha de complir els criteris de simplicitat, acceptabilitat, exactitud, cost-eficiència, reproducible, sensibilitat i especificitat.
Holland et al. WHO 2006
- Ésser fàcilment integrat en els tests rutinaris formant part dels screenings prenatals de primer trimestre

PARÀMETRES D'ALTERACIÓ PRECOÇ EN LA PE

- Paràmetres clínics (Història clínica materna i familiar, IMC, TAM...)
- Paràmetres ecogràfics: Doppler artèries uterines en 1er i 2on trimestre
- Paràmetres sanguínis i urinaris: biomarcadors

PARÀMETRES CLÍNICS: FACTORS DE RISC

- Factors relacionats amb la parella
 - Exposició limitada a l'esperma patern
 - Primiparitat / primipaternitat
 - Induccions de l'ovulació
- Factors de risc materns
 - Edats maternes extremes ($\geq 40a$)
 - PE prèvia (o història familiar de PE)
 - HTA crònica o patologia renal
 - Obesitat ($IMC \geq 35$)
 - Resistència insulínica
- Factors associats a la gestació
 - Gestació múltiple
 - Diabetes gestacional
 - Hidrops fetal
 - Mola hidatiforme
 - Anomalies cromosòmiques (Trisomia 13)
 - Infeccions (urinàries, gingivitis...)

Sibai et al (2005) Lancet 365:785

PARÀMETRES CLÍNICS

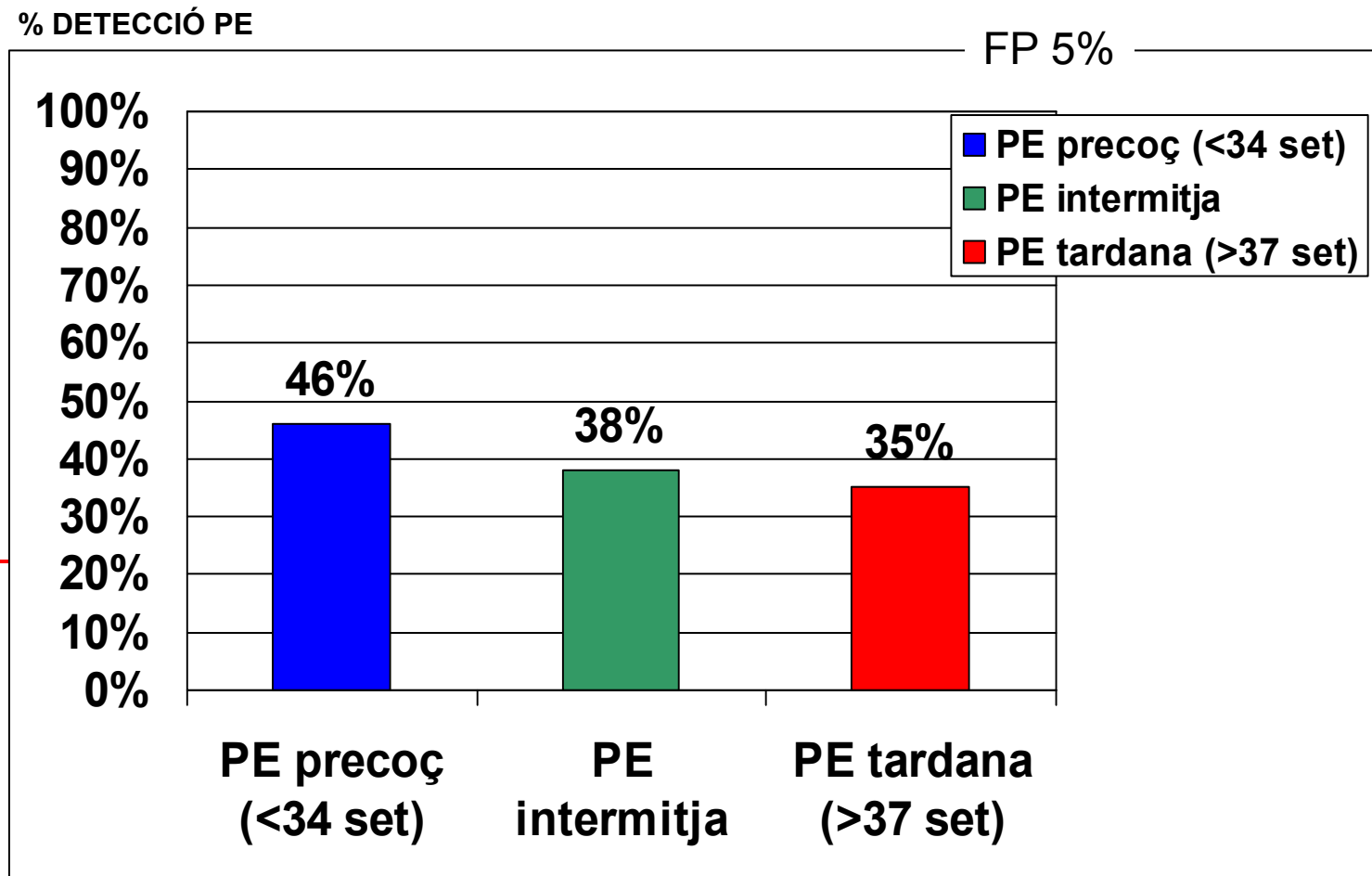
| PARÀMETRES | Raó de probabilitat |
|---|---------------------|
| Sd. Antifosfolípid | 8 |
| PE greu prèvia | 7 |
| IMC > 35 o diabetes gestacional | 4 |
| Nuliparitat, H ^a familiar de PE i gestació múltiple | 3 |
| >40 anys, HTA crònica, insuficiència renal, malaltia autoimmune, període intergenèsic >10a | 1.5 |
| Inducció de l'ovulació | ? |
| Fumadora | 0.6 |
| Raça negra | 1.5 |
| Altres: Nova parella, antecedent patern de fill amb PE, hidrops fetal, trisomies (13), mola hidatiforme | ? |

Preeclàmpsia precoç: Antecedent PE, raça negra, HTA crònica, inducció de l'ovulació

Preeclàmpsia tardana: H^a familiar, IMC augmentat, edat materna

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.

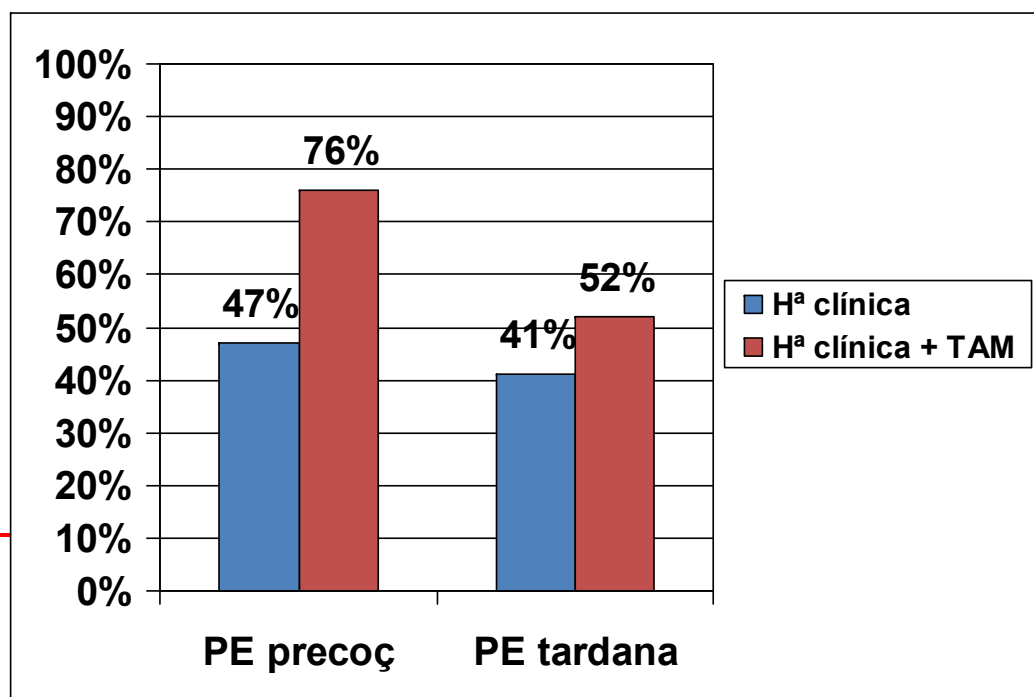
PARÀMETRES CLÍNICS: Hª CLÍNICA



PARÀMETRES CLÍNICS: TA

FP 10%

- Múltiples paràmetres cardiovasculars estudiats
- Millor: Tensió arterial mitja
- TAM cal calcular-la en totes les dones en el primer trimestre
- Altres paràmetres: gast cardíac matern, mesures hemodinàmiques cerebrals, anàlisi de la ona de pols materna



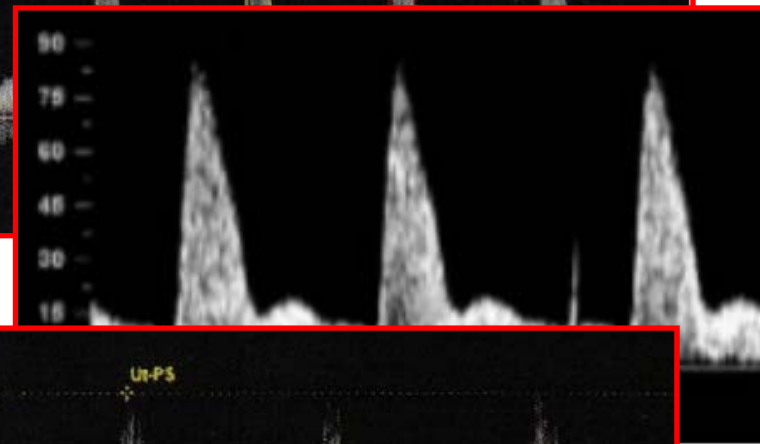
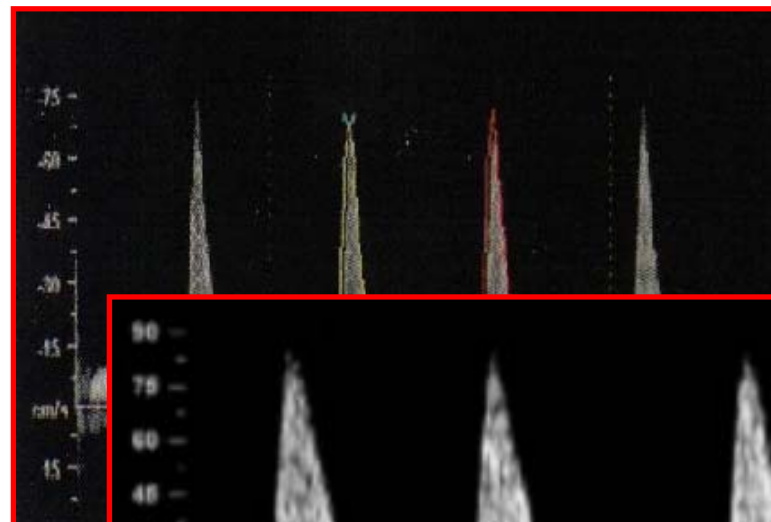
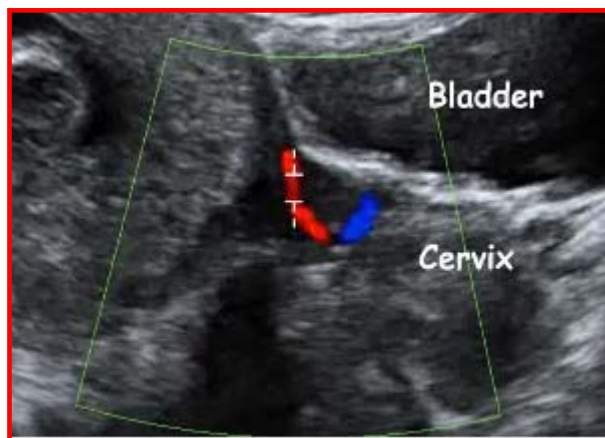
$$TA\ m = TA\ diastòlica + (TA\ sistòlica - TA\ Diastòlica) / 3$$

Hypertensive Disorders in Pregnancy: Screening by Systolic Diastolic and Mean Arterial Pressure at 11–13 Weeks Leona C. Y. Poon et al **Hypertension in Pregnancy**, 2011, Vol. 30, No. 1 : Pages 93-107



PARÀMETRES ECOGRÀFICS

- Estudi Doppler de primer trimestre de les artèries uterines: prova no invasiva amb bona correlació amb defecte invasió vascular trofoblàstica.
- Millor correlació amb PE precoç i PE associada a retràs de creixement.
- Millor correlació amb valors al 2on trimestre que al 1er trimestre (77 versus 40%).



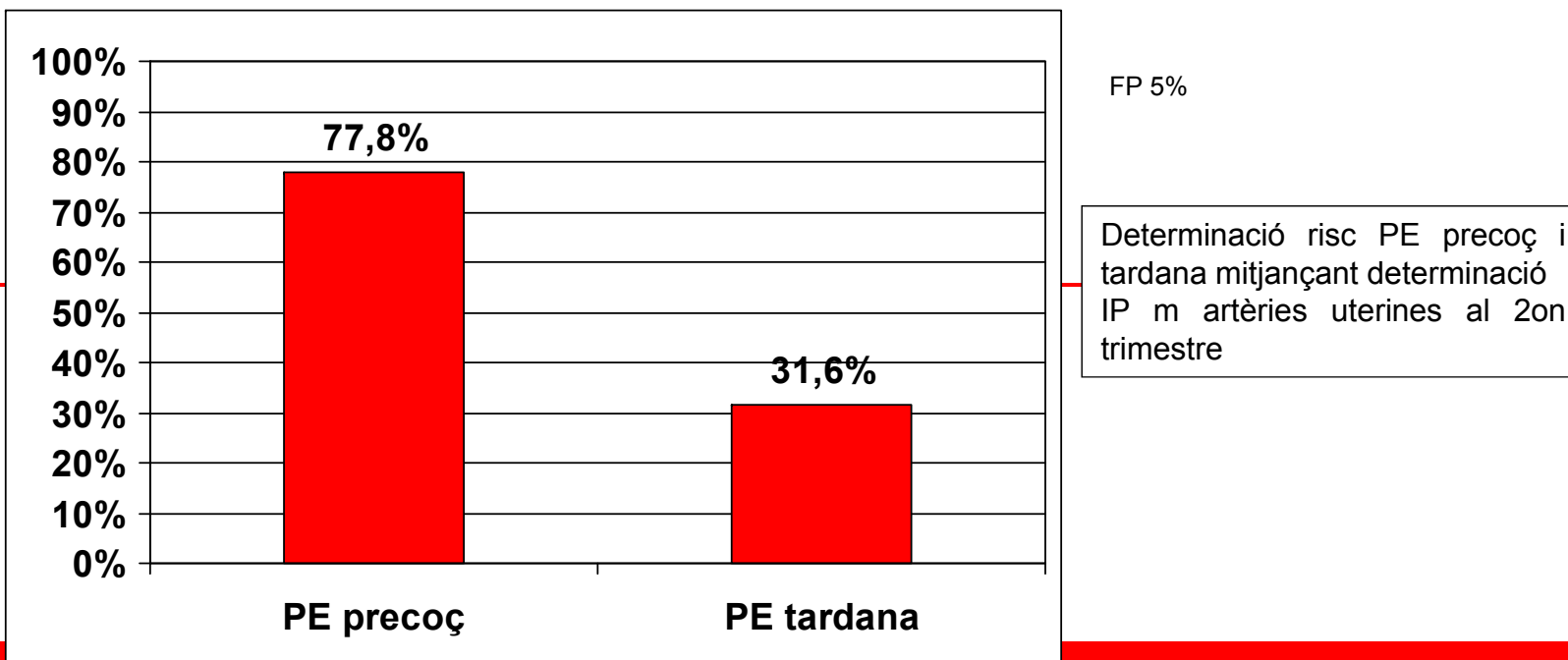


An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women

Christina K. H. Yu, MD,^{a,*} Gordon C. S. Smith, MD, PhD,^b Aris T. Papageorgiou, MD,^a Ana Maria Cacho, MD,^a Kypros H. Nicolaides, MD,^a for the Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group

Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital Medical School, Denmark Hill, London, UK^a; Department of Obstetrics and Gynaecology, Cambridge University, The Rosie Hospital, Robinson Way, Cambridge, UK^b

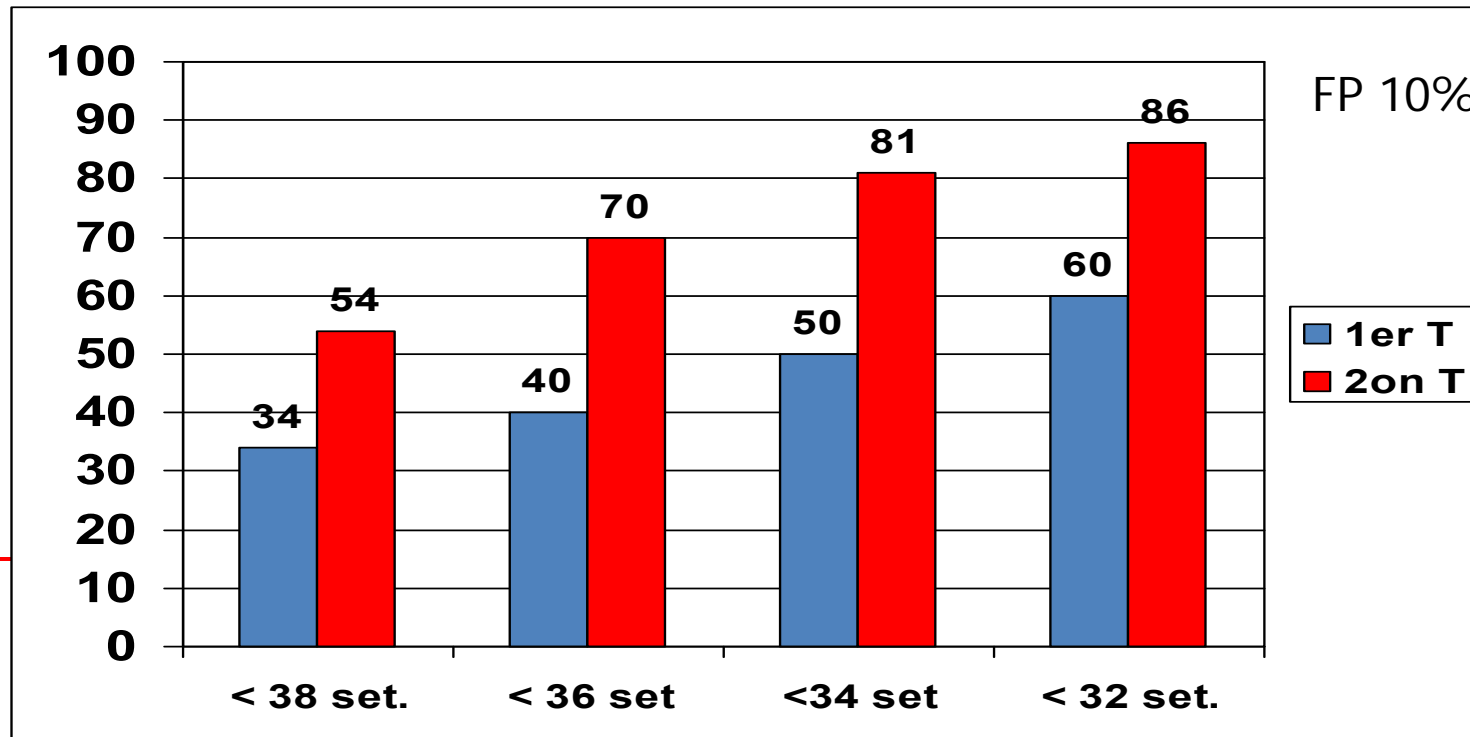
Received for publication October 8, 2004; revised November 30, 2004; accepted December 6, 2004



Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation

A. M. MARTIN, R. BINDRA, P. CURCIO, S. CICERO and K. H. NICOLAIDES

Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK



Sensibilitat per predir preeclàmpsia mitjançant índex de pulsabilitat (IP) > percentil 95 de l'artèria uterina en 1er i 2on trimestre

Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis

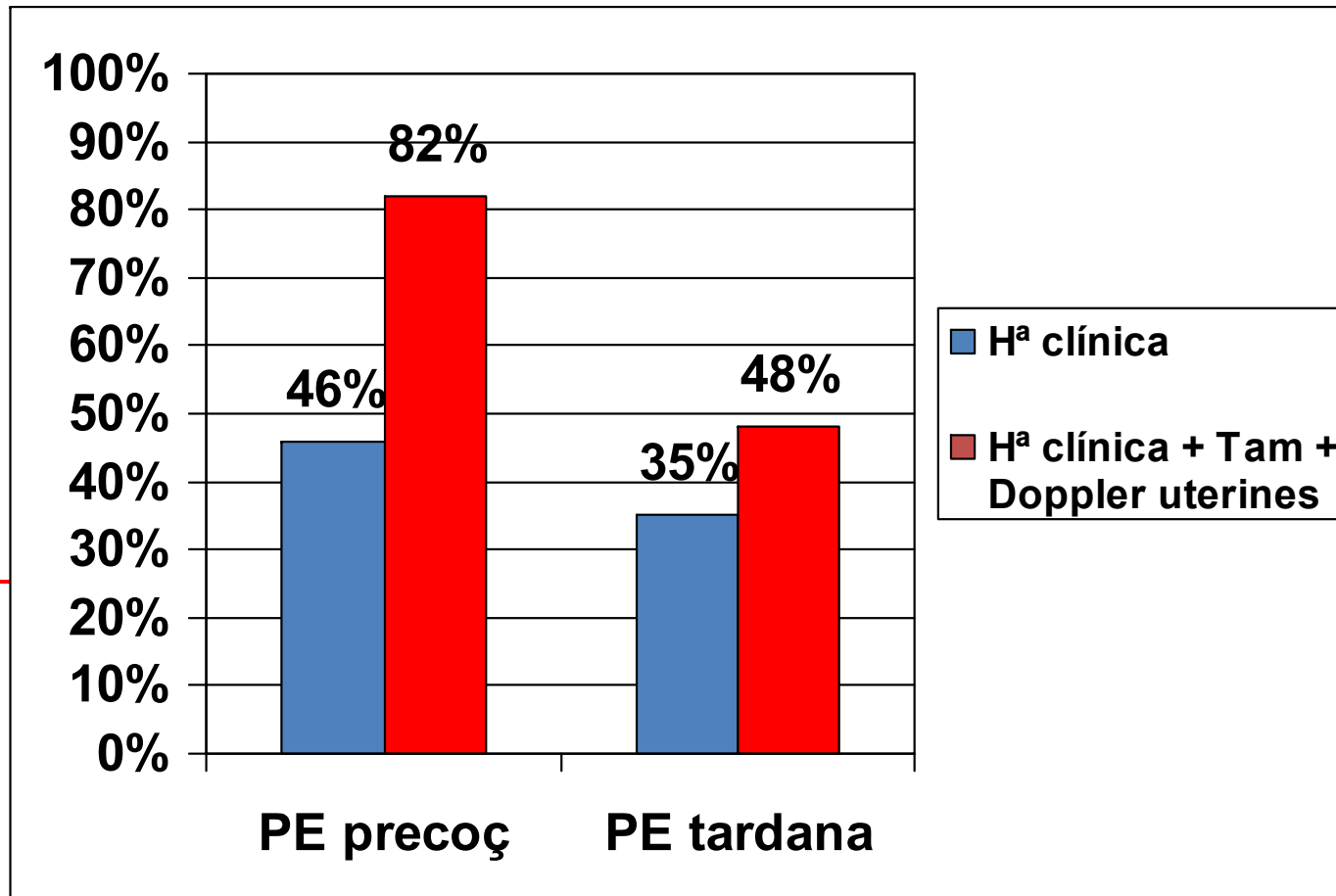
Jeltsje S. Cnossen MD, Rachel K. Morris MD, Gerben ter Riet MD PhD, Ben W.J. Mol MD PhD, Joris A.M. van der Post MD PhD, Arri Coomarasamy MD, Aeilko H. Zwinderman MSc PhD, Stephen C. Robson MD, Patrick J.E. Bindels MD PhD, Jos Kleijnen MD PhD, Khalid S. Khan MD

Table 1: Pooled and single estimates for uterine artery Doppler ultrasonography in predicting pre-eclampsia in patients at low risk or unspecified risk, by Doppler Index, trimester and severity of pre-eclampsia

| Doppler Index* | No. of studies | No. of women | Sensitivity (95% CI), % | Specificity (95% CI), % | Positive likelihood ratio (95% CI) | Negative likelihood ratio (95% CI) |
|---|----------------|--------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Second trimester | | | | | | |
| <i>Overall pre-eclampsia</i> | | | | | | |
| Resistance Index (> 0.58 or 90th centile) | 11 | 3 778 | 74 (62-86) | 79 (71-87) | 3.5 (2.2-4.8) | 0.33 (0.18-0.48) |
| Resistance Index (> 0.70 or 95th centile) | 1 | 346 | 41 (18-67) | 88 (84-91) | 3.4 (1.7-5.7) | 0.67 (0.42-0.90) |
| Pulsatility Index | 7 | 38 230 | 42 (25-58) | 91 (86-96) | 4.5 (1.7-7.3) | 0.64 (0.47-0.82) |
| Bilateral notching | 17 | 36 969 | 43 (26-60) | 93 (90-97) | 6.5 (4.3-8.7) | 0.61 (0.44-0.79) |
| Unilateral notching | 6 | 8 016 | 39 (23-55) | 92 (88-95) | 4.6 (1.3-7.9) | 0.67 (0.48-0.86) |
| Any notching | 8 | 4 205 | 74 (60-87) | 84 (76-92) | 4.6 (2.0-7.3) | 0.31 (0.15-0.48) |
| Resistance Index or notching | 7 | 8 151 | 79 (62-95) | 83 (73-92) | 4.5 (2.6-6.5) | 0.26 (0.08-0.44) |
| Resistance Index and notching | 5 | 1 654 | 72 (48-96) | 87 (79-96) | 5.6 (3.1-8.1) | 0.32 (0.07-0.58) |
| Pulsatility Index or notching | 2 | 18 563 | 47 (44-51) | 92 (88-96) | 5.7 (2.9-8.4) | 0.57 (0.53-0.62) |
| Pulsatility Index and notching | 1 | 1 757 | 23 (14-35) | 99 (98-99) | 7.5 (5.4-10.2) | 0.59 (0.47-0.71) |
| S/D ratio | 2 | 672 | 76 (68-84) | 71 (62-80) | 2.6 (1.8-3.5) | 0.34 (0.22-0.46) |
| A/C ratio | 3 | 1 284 | 74 (62-86) | 82 (71-92) | 4.0 (2.4-5.7) | 0.32 (0.20-0.43) |
| Notch Index | 2 | 819 | 12 (9-15) | 86 (81-90) | 0.8 (0.5-1.2) | 1.00 (0.96-1.10) |
| S/D or notching | 2 | 1 083 | 28 (18-37) | 88 (84-92) | 2.4 (1.2-3.5) | 0.82 (0.70-0.94) |
| <i>Severe pre-eclampsia</i> | | | | | | |
| Pulsatility Index | 1 | 15 392 | 78 (66-87) | 95 (94-95) | 15.6 (13.3-17.3) | 0.23 (0.15-0.35) |
| Bilateral notching | 1 | 4 149 | 65 (38-86) | 95 (94-96) | 13.4 (8.5-17.4) | 0.37 (0.18-0.62) |
| Any notching | 1 | 4 149 | 76 (50-93) | 85 (84-86) | 5.0 (3.4-5.9) | 0.28 (0.11-0.56) |
| Resistance Index or notching | 1 | 2 058 | 79 (60-92) | 85 (83-86) | 5.3 (4.0-6.0) | 0.24 (0.12-0.45) |
| S/D ratio | 1 | 122 | 100 (55-100) | 74 (65-82) | 3.5 (1.9-3.9) | 0.11 (0.01-0.65) |
| First trimester | | | | | | |
| <i>Overall pre-eclampsia</i> | | | | | | |
| Pulsatility Index | 3 | 4 966 | 25 (20-31) | 95 (95-96) | 5.4 (4.1-6.7) | 0.78 (0.72-0.84) |
| Bilateral notching | 1 | 626 | 90 (73-98) | 70 (66-74) | 3.0 (2.4-3.3) | 0.14 (0.05-0.36) |
| Any notching | 2 | 869 | 93 (87-98) | 46 (43-48) | 1.7 (1.6-1.8) | 0.16 (0.04-0.28) |
| <i>Severe pre-eclampsia</i> | | | | | | |
| Pulsatility Index | 1 | 433 | 40 (12-74) | 90 (87-93) | 4.0 (1.6-7.3) | 0.67 (0.35-0.93) |

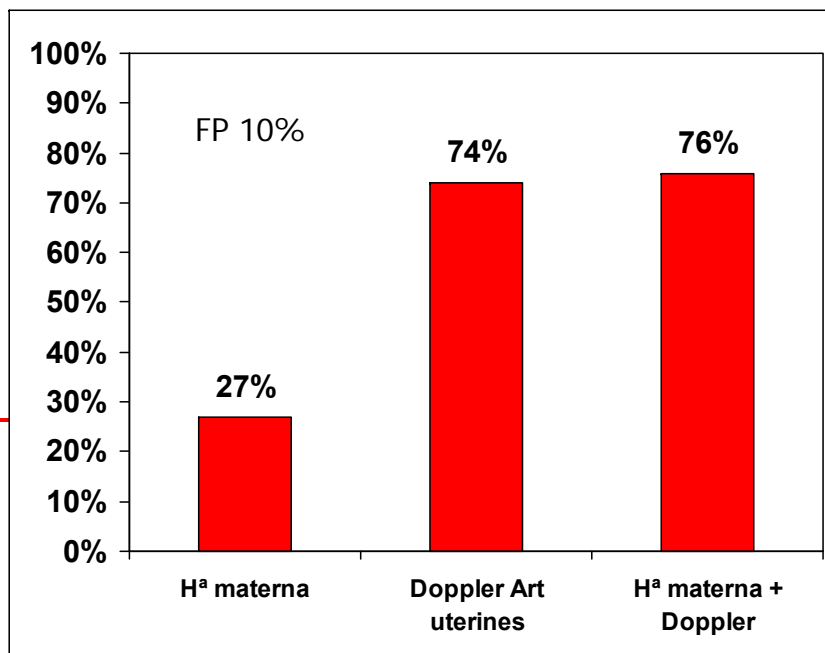
Millor correlació amb valors al 2on trimestre que al 1er trimestre (77 versus 40%) en PE precoç

PARÀMETRES ECOGRÀFICS

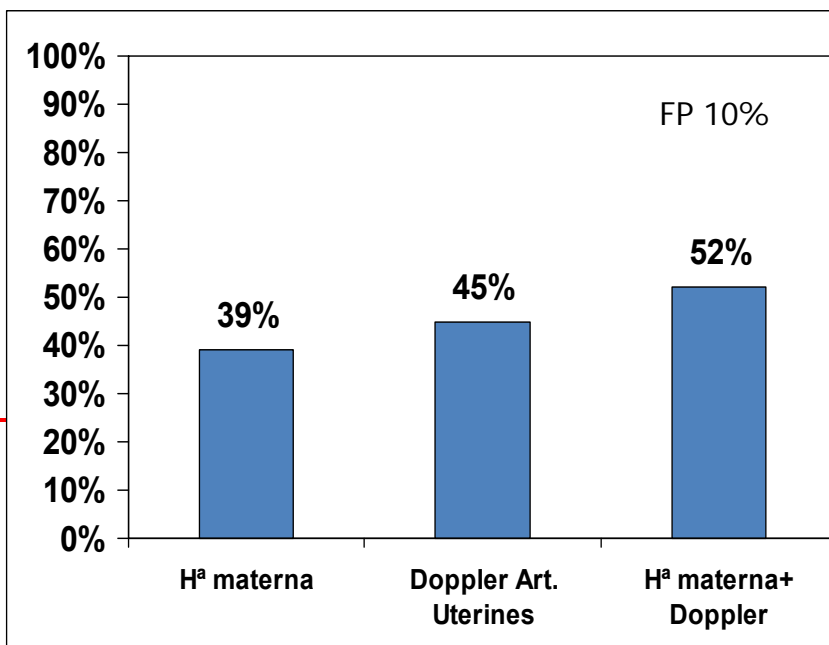


PARÀMETRES ECOGRÀFICS

PE < 32 set.



PE > 32 set.



MARCADORS BIOQUÍMICS

- Camp amb un ràpid desenvolupament:
 - >200 publicacions des del 2009
 - Descobriment constant de noves molècules alterades en les pacients amb preeclàmpsia
- Interés clínic:
 - Screening en el 1er i 2o trimestre (major sensibilitat)
 - Avaluació del pronòstic: més associació a preeclàmpsia precoç
 - Possibilitat de desenvolupar noves estratègies terapèutiques

FISIOPATOLOGIA I MARCADORS BIOQUÍMICS DE PE

- **Alteració en la remodelació vascular uterina:**
 - Alteració en les mol.lècules d'adhesió (↑ VE-caderina, VCAM-1, PECAM-1)
 - Disminució de l'activació del plasminògen (↑ uroquinasa, MMP-9, PAI-1)
 - Modificació angiogenesis uterina (↑ sFlt-1, sEndog, PlGF, VEGF, hCG)
- **Disfunció placentària:** AFP, hCG, PAPP-A, inhibin A, activina A, PP-13
- **Alliberació de mediadors placentaris a circulació materna:**
 - Factors de creixement: EGF IGF-II, TGF α/β , VEGF, PlGF, sFlt-1, sEndog
 - Citoquines: TNF α , interleuquines 1,6,10; interferon, prostaglandines
 - Enzims: PAI 1, PAI 2, MMP-2, MMP-9
 - Altres: Lípids peroxidats, endotelines, *cell free fetal DNA*

Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia : a systematic review Guiguère et al 2011 Ann Biol Clin (Paris) 2011 May-Jun; 69(3):257-71

MARCADORS BIOQUÍMICS

- Inhibina A: *likelihood ratio* positiu 7.14 i negatiu de 0.7 (<16 set.)
- PAPP-A: Detecció 23% PE severa i 26% tardanes (FP 20%)
- PP13: Detecció 36-71% PE severa i 39-59% PE tardanes
- PIGF: Detecció 40-65% PE severes (FP 10%)
- PIGF urinari: no determinant
- Ratio PIGF/sEng: Detecció **90%**

Contemporary prediction of preeclampsia

Elena Scazzocchio^{a,b} and Francesc Figueras^a

Current Opinion in Obstetrics and Gynecology

2011, 23:65–71

TESTS COMBINATS

| SCREENING DE 2on T | DETECCIÓ PE PRECOÇ | FP |
|---|-----------------------|--------|
| Inhibina A + Doppler Art. Uterines | 43 % | 3% |
| PIGF o sFit-1 o sEng + Doppler Art. Ut | 83-100% | 11-24% |
| PAPP-A + PP13 + Doppler Art. Ut | 80% | 20% |
| PP13 + β hCG + Doppler Art. Ut | 100% | 20% |

Contemporary prediction of preeclampsia
Elena Scazzocchio^{a,b} and Francesc Figueras^a
Current Opinion in Obstetrics and Gynecology
2011, 23:65-71

TESTS COMBINATS

| ANALÍTICA 1er T + DOPPLER UTERINES 2on T | DETECCIÓ PE PRECOÇ | FP |
|---|-------------------------------|------------|
| Inhibina A o ADAM-12 o activina A + Doppler | 65% | 5% |
| PAPP-A o PP13 + Doppler | 70-75% | 20% |

Contemporary prediction of preeclampsia
Elena Scazzocchio^{a,b} and Francesc Figueras^a
Current Opinion in Obstetrics and Gynecology
2011, 23:65-71

TESTS COMBINATS

| SCREENING 1er T (analítica i Doppler) | DETECCIÓ PE PRECOÇ | FP |
|---|--------------------|-----|
| PAPP-A + Doppler | 47% | 5% |
| PAPP-A + Doppler + factors materns | 63% | 5% |
| PP13 + Doppler | 90% | 10% |
| PAPP-A + inhibina A + Doppler + factors materns | 81% | 5% |
| PIGF + PAPP-A + Factors materns + Tam + Doppler | 93% | 5% |
| Factors materns + PIGF + sEng + Doppler | 96% | 10% |

Obstetrics & Gynecology:

August 2010 - Volume 116 - Issue 2, Part 1 - pp 402-414

doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a

Reviews

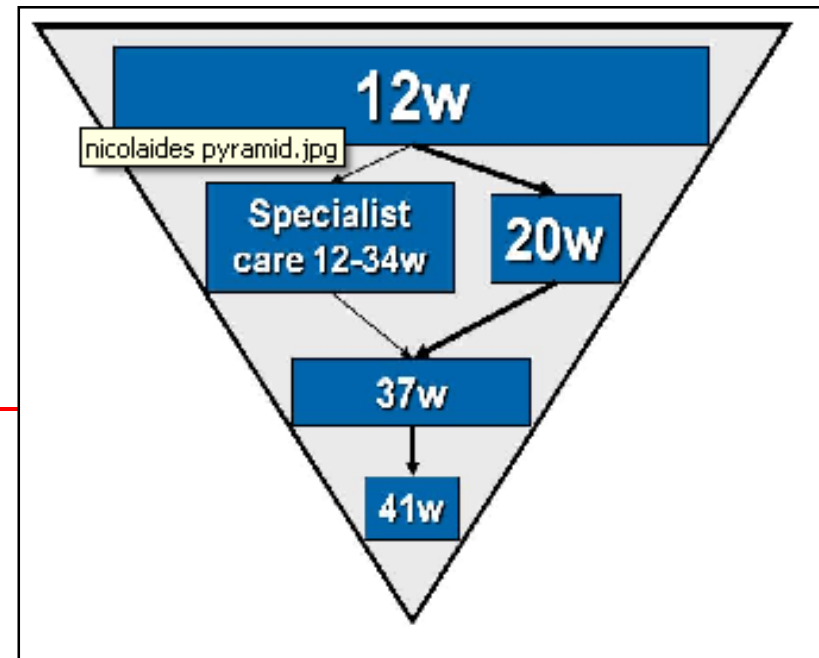
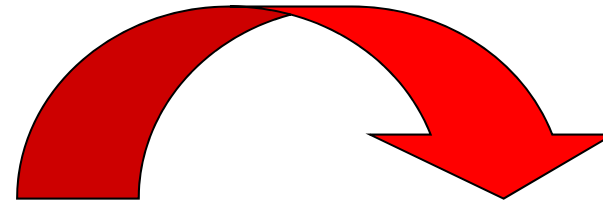
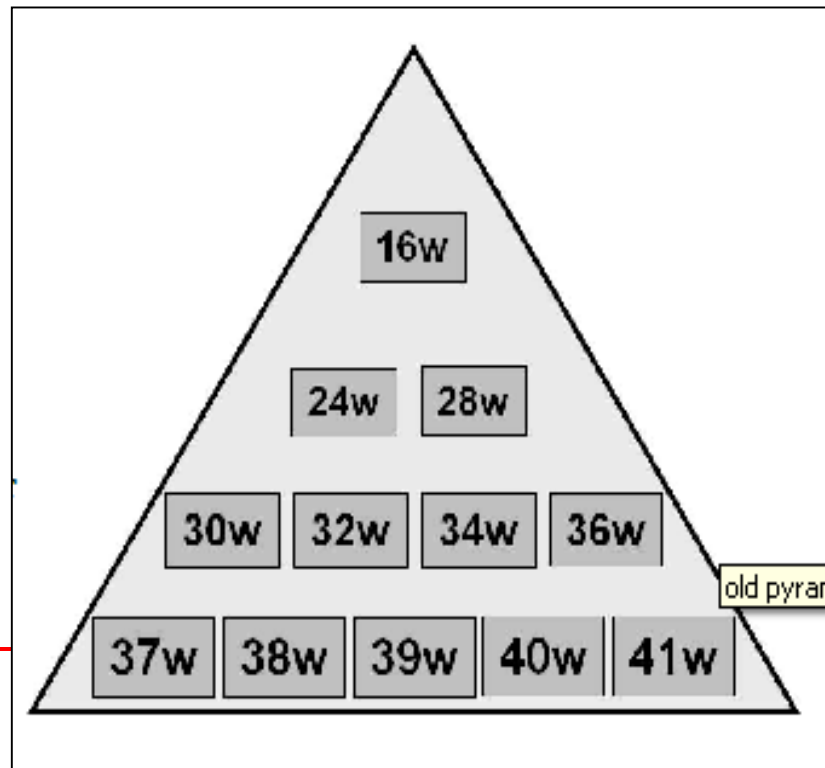
Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy: A Meta-Analysis

Bujold, Emmanuel MD, MSc; Roberge, Stéphanie MSc; Lacasse, Yves MD, MSc; Bureau, Marc MD; Audibert, François MD, MSc; Marcoux, Sylvie MD, PhD; Forest, Jean-Claude MD, PhD; Giguère, Yves MD, PhD



- 27 estudis (11.348 dones)
- AAS baixa dosis (100mg) iniciada abans de les 16 en dones amb risc alt/moderat de preeclàmpsia.
- ↓ significativa en la prevalença de:
 - **Preeclàmpsia** (RR 0.47, IC 95%, 0.34-0.65): 9.3% en el grup ttx. respecte el 21.3% en el control.
 - **Preeclàmpsia severa** (RR 0.09, CI 95%, 0.02–0.37): 0.7% en el grup ttx respecte 15% en el control.
 - **CIR** (RR 0.44, IC 95%, 0.30–0.65): 7% en el grup ttx respecte el 16.3% el grup control.
 - **Hipertensió gestacional** (RR 0.62, CI 95%, 0.45–0.84): 16.7% en el grup ttx respecte 29.7% en el control
 - **Part preterme** (RR 0.22, CI 95%, 0.10–0.49): 3.5% en el grup ttx respecte 16.9% en el control).

UTILITAT SCREENING



Adaptat de la *Fetal Medicine Foundation : The pyramid of prenatal care*

SCREENING DE PREECLÀMPSIA

| | | | |
|--|--|--------------------------------|--|
| Maternal weight | <input type="text"/> | kg | |
| Maternal height | <input type="text"/> | cm | |
| Racial origin | <input type="text" value="Caucasian"/> | | |
| | <input type="checkbox"/> | Chronic hypertension | |
| | <input type="checkbox"/> | Family history of preeclampsia | |
| Method of conception | <input type="text" value="Spontaneous"/> | | |
| Obstetric history | <input type="text" value="Nulliparous, no previous pregnancies after 23 weeks"/> | | |
| Fetal crown-rump length | <input type="text"/> | mm | |
| Nuchal translucency | <input type="text"/> | mm | |
| Uterine artery PI | <input type="text"/> | MoM | The uterine artery PI MoM is derived from your measurements by the FMF calculator |
| Mean arterial pressure | <input type="text"/> | MoM | The mean arterial pressure MoM is derived from your measurements by the FMF calculator |
| Maternal serum PAPP-A | <input type="text"/> | MoM | |
| Maternal serum PlGF | <input type="text"/> | MoM | PlGF MoM is derived from your measurements by the FMF calculator |
| <input type="button" value="Calculate"/> | | | |

Adaptat de la *Fetal Medicine Foundation*

Sant Joan de Déu 

ESTUDI HOPPE

Red
SAMID

HOPPE TRIAL: Heparina profiláctica Prevención PreEclampsia



Avaluar si el tractament amb HBPM abans de les 14 setmanes de gestació en pacients de risc evita el desenvolupament de complicacions derivades de la insuficiència placentària.

GRÀCIES