

Protocol

Cribatge de preeclàmpsia i seguiment de gestants d'alt risc de preeclàmpsia

Servei/Comissió *Obsterícia i Ginecologia*

Codi | Versió 2 | Data 16/10/2020

1. Justificació

La preeclàmpsia (PE) afecta un 3-8 % de les gestants, és una de les causes més importants de morbiditat materna i neonatal, constitueix la segona causa de mortalitat materna i la primera causa de prematuritat iatrògena en països desenvolupats(1,2). La PE no té tractament en el moment que es diagnostica (3) però el seu cribatge i detecció precoç és possible i amb la profilaxi adequada, és possible reduir la seva incidència fins a un 80%(4), conduint a una millor salut materno-fetal a curt i llarg termini(5). Per aquest motiu, diverses societats recolzen la implantació d'una estratègia de cribatge per detectar les pacients de major risc i el tractament precoç d'aquestes per a reduir la seva incidència i les complicacions que comporta (6).

La PE principalment es classifica segons l'edat gestacional en la qual es diagnostica, considerant-se PE precoç aquella que es diagnostica abans de les 34+0 setmanes de gestació (SG) i PE tardana quan es diagnostica des de les 34+0 SG en endavant (1). La PE precoç suposa el 20-25% de les PE i és de major gravetat que la PE tardana, per aquest motiu les seves conseqüències són de major risc matern i fetal (7). Pel que fa al fetus, implica l'extracció prematura, essent la prematuritat el principal factor de risc de morbimortalitat neonatal i de seqüeles infantils i a llarg termini (5). En referència a la mare, la PE precoç es sol presentar amb major afectació sistèmica, xifres tensionals superiors i ingressos materns prolongats en àrees de cures intermèdies o intensives (2).

2. Objectiu

- Establir un grup d'alt risc de PE precoç en primer trimestre de gestació per tal d'oferir tractament profilàctic amb àcid acetilsalicílic (AAS).
- Reduir la incidència de PE precoç.
- Millorar el seguiment de les pacients de risc elevat de PE durant el segon i tercer trimestre

3. Professionals implicats

Professionals de la salut de la dona: Llevadores i metges especialistes en obstetrícia i ginecologia.

4. Població diana

Estratègia aplicable a tota la població de gestants en la zona d'influència de l'Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron.

5. Descripció del protocol

Es recomana cribatge poblacional de preeclàmpsia en el primer trimestre de gestació (Nivell d'evidència Ia). Existeixen diverses estratègies de cribatge que posseeixen taxes de detecció variables que oscil·len entre el 30% i el 90%(8,9). Aquesta disparitat depèn dels marcadors que es consideri en el cribatge, del tipus de PE que es pretengui detectar (precoç i/o tardana) i de la prevalença de PE en una població determinada. Respecte als marcadors que es poden considerar, existeixen els següents:

Protocol	Versió
Cribratge de preeclàmpsia i seguiment de gestants d'alt risc de preeclàmpsia	2.0

- **Història obstètrica i antecedents:**
 - o Edat: A major edat materna, més risc de PE.
 - o Índex de massa corporal (IMC): A major IMC, més risc de PE.
 - o Antecedent de PE: Les pacients que han tingut una PE en una gestació prèvia posseeixen major risc de PE en la gestació actual.
 - o Hipertensió arterial (HTA): La HTA és factor de risc de PE.
 - o Diabetis: Augmenta el risc de PE.
 - o Síndrome antifosfolípid i altres malalties autoimmunitàries predisposen a la aparició de PE.
- **Biofísics:**
 - o Tensió arterial mitja (TAM): Major TAM suposa major risc de PE.
 - o Artèries uterines: Major índex de pulsatilitat (IP) suposa major risc de PE.
- **Bioquímics:**
 - o Proteïna plasmàtica associada a placenta (PAPP-A): S'utilitza per al cribratge d'aneuploïdies i nivells baixos s'han relacionat amb major risc de PE.
 - o Placental growth factor (PIGF): Aquest factor pro-angiogènica participa en la formació de la placenta sana i nivells baixos comporten major risc de PE.

Els marcadors bioquímics es poden determinar en l'anàlisi rutinària de control de la gestació normal de primer trimestre de gestació, que es realitza entre les 8+0 i les 13+6 SG (10–12).

Els marcadors biofísics es determinen durant la ecografia rutinària de control de la gestació normal de primer trimestre de gestació, que es realitza entre les 11+0 i les 13+6SG(13). El Doppler de les artèries uterines serà mesurat per l'obstetra que efectui la ecografia i la tensió arterial serà presa pel tècnic en cures auxiliars d'infermeria (TCAI) del gabinet d'ecografia.

Les dades demogràfiques i antecedents es registren en la primera visita de control gestacional o en el moment que es realitzi la estimació del risc de PE.

La màxima capacitat de detecció s'assoleix quan es consideren tots els marcadors prèviament esmentats. Això és el que s'anomena cribratge multiparamètric i presenta capacitats de detecció al voltant del 85-90% de PE precoç i del 40% per a PE tardana per a taxes de falsos positius del 10%(14,15).

A mida que es vagin reduint els marcadors considerats per a la estimació del risc, la capacitat de detecció minvarà i la taxa de falsos positius augmentarà progressivament fins a arribar a una capacitat de detecció al voltant del 30% amb una taxa de falsos positius del 35% quan considerem, exclusivament, la història materna i els antecedents (14,15).

Així doncs, el cribratge multiparamètric és d'elecció respecte a altres estratègies de cribratge.

El cribratge multiparamètric es pot realitzar considerant una combinació d'antecedents i de marcadors biofísics i bioquímics. Actualment, els marcadors biofísics i els antecedents es determinen de forma rutinària en totes les pacients durant la ecografia rutinària de primer trimestre. Només amb la combinació d'aquests marcadors (biofísics i antecedents) s'assoleixen taxes de detecció al voltant del 70-75%(14,15). Són els marcadors bioquímics els que incrementen la detecció fins al 85-90% prèviament esmentat. Per aquest motiu, en aquells casos que els marcadors bioquímics PAPP-A i/o PIGF estiguin disponibles, s'hauran d'incorporar per a la estimació del risc de PE en el cribratge multiparamètric de primer trimestre.

Existeixen diverses plataformes per a la determinació del cribratge multiparamètric i en el nostre centre la plataforma disponible és SsdwLab6 Software. Aquest programari es troba disponible a Vall d'Hebron ja que és el que s'utilitza en l'actualitat per al cribratge d'aneuploïdies.

El càlcul de risc de PE es determinarà en el moment de realitzar l'ecografia de primer trimestre i el punt de tall obtingut en el programa SsdwLab6 determinarà si la pacient és d'alt risc o de baix risc de PE precoç.

El punt de tall òptim (la major detecció amb la menor taxa de falsos positius) variarà segons els marcadors considerats:

- **Antecedents + biofísics + PAPP-A:** Alt risc de PE si l'estimació de risc és $\leq 1/137$
- **Antecedents + biofísics + PAPP-A + PIGF:** Alt risc de PE si l'estimació de risc és $\leq 1/170$

Protocol	Versió
Cribratge de preeclàmpsia i seguiment de gestants d'alt risc de preeclàmpsia	2.0

Aquests punts de tall han estat prèviament determinats en una validació efectuada en gestants del nostre centre amb el projecte PR(AMI)265/2018, titulat "Establiment de punt de tall del cribratge de preeclàmpsia de primer trimestre en la població de l'Hospital Vall d'Hebron" i posteriorment han estat publicats (16).

L'objectiu d'una estratègia de cribratge consisteix en aplicar una estratègia preventiva que redueixi la incidència o les conseqüències de la malaltia cribada. L'àcid acetilsalicílic (AAS) iniciat en dosis superiors a 100mg/24h iniciat abans de les 16SG ha demostrat reduir la incidència de preeclàmpsia fins a un 80%, però aquesta reducció s'observa exclusivament en la incidència de PE precoç i no en la tardana (Nivell d'evidència Ia) (4,17). Malauradament no existeix cap estratègia profilàctica descrita per a la PE tardana. Per aquest motiu, el càlcul de risc multiparamètric de PE es tindrà en compte exclusivament el risc de PE precoç i a les pacients considerades d'alt risc se'ls recomanarà la presa diària d'AAS.

Les pacients amb alt risc de PE seran citades en les consultes monogràfiques de la unitat d'Alt Risc Obstètric (ARO), anomenades "Risc de preeclàmpsia", el divendres de la mateixa setmana en la que es realitzi el càlcul de risc de PE. En aquesta consulta s'informarà a la pacient del significat del resultat del càlcul de risc, del seguiment posterior i se'ls entregarà la recepta d'AAS.

Seguiment de gestants d'alt risc de preeclàmpsia:

Els marcadors angiogènics placentaris sFlt-1 i PIGF determinats més enllà de les 24+0 setmanes han mostrat gran capacitat predictiva de PE i, sobretot, un elevat valor predictiu negatiu (VPN) al voltant del 98%(18). Per aquest motiu l'índex entre sFlt-1 i PIGF es converteix en el mètode de seguiment d'elecció en les pacients amb risc elevat de PE, tal com recomanen les guies NICE (Nivell d'evidència Ia) (19). Aquest elevat VPN és vàlid durant 4 setmanes en els casos amb índex sFlt-1/PIGF <38, per tant una vegada passades aquestes 4 setmanes es requereix d'una nova determinació en aquelles gestants que es segueixin considerant de risc de PE(20). Aquests marcadors s'utilitzen en l'actualitat de forma rutinària, a partir de les 24+0SG, en aquelles pacients amb sospita clínica de preeclàmpsia o en aquelles amb major risc de PE.

Es consideren pacients d'alt risc de PE els següents casos:

- Alt risc de PE en cribratge multiparamètric de primer trimestre.
- Augment de resistència d'artèries uterines en qualsevol moment de la gestació.
- Fetus afectes de restricció de creixement de causa placentària.

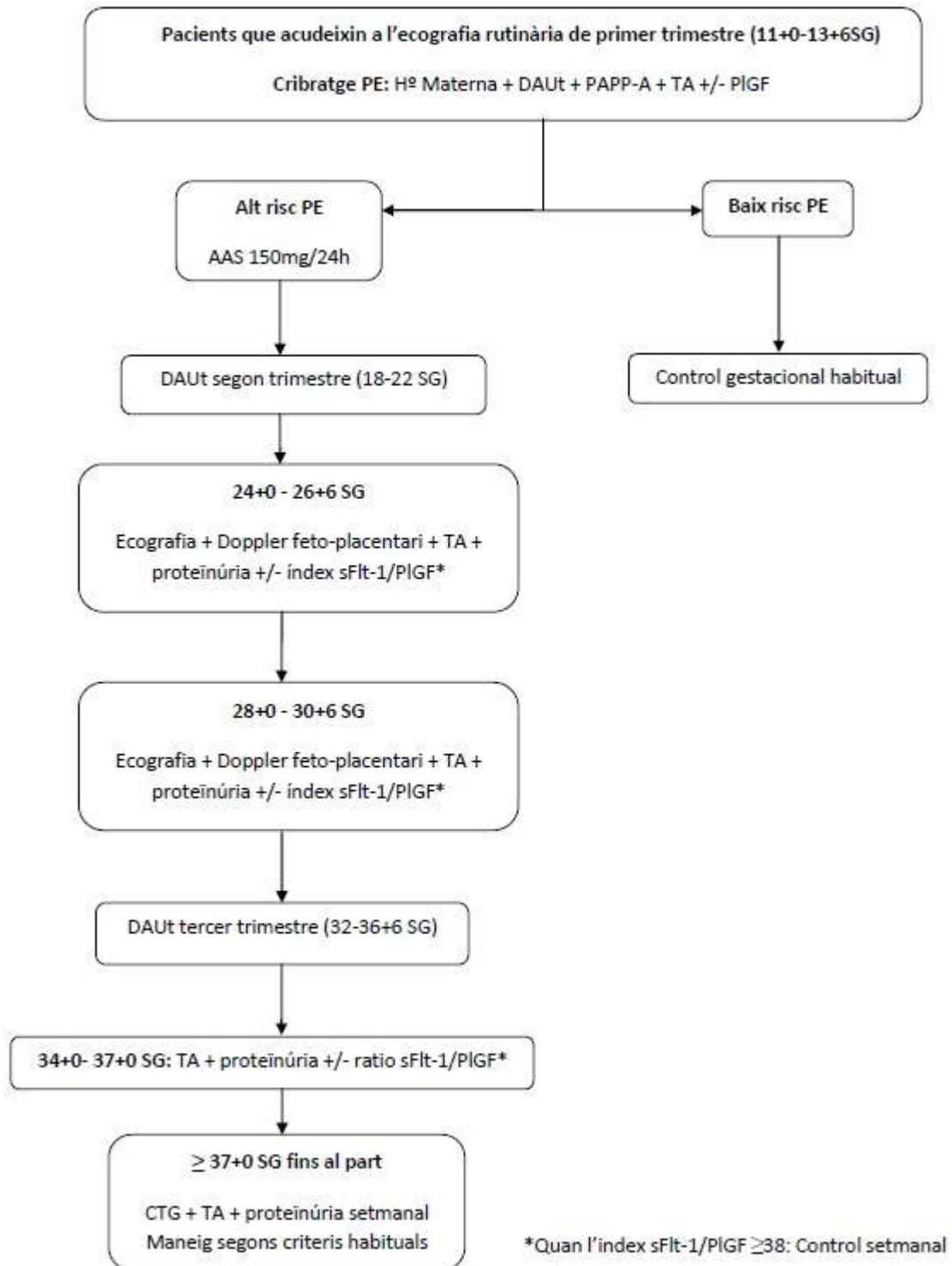
Es considera sospita clínica de PE les següents situacions:

- Tensió arterial normal però presenta 1 o més dels següents criteris de nova aparició: Edema, Tensió arterial límit (135-139/85-89 mmHg), cefalea, fotòpsia, acúfens, epigastràlgia, incremento de pes excessiu (>1Kg/setmana), proteïnúria qualitativa o quantitativa positiva.
- Tensió arterial $\geq 140/90$ mmHg de nova aparició però no presenta cap altre criteri clínic o analític de preeclàmpsia

Les pacients amb índex sFlt-1/PIGF ≥ 38 tenen un valor predictiu positiu (VPP) del 65% per a esdeveniment advers fetal i/o PE, durant les 4 setmanes següents (20). Per aquest motiu, aquestes pacients seran seguides de forma estreta (índex sFlt-1/PIGF, ecografia i exploració física setmanal).

Degut a que la incidència de PE es troba al voltant del 3% i que el VPN de l'índex sFlt-1/PIGF és del 98%, aquest seguiment estret s'aplicarà en menys del 3% de les gestants.

6. Algoritme



Protocol	Versió
Cribratge de preeclàmpsia i seguiment de gestants d'alt risc de preeclàmpsia	2.0

7. Mètode d'avaluació

Objectiu: Determinar el risc de preeclàmpsia abans de les 16SG en el 90% de gestants en 2 anys

- **Indicador:** Nombre de pacients cribades/nombre d'ecografies de primer trimestre realitzades

Objectiu: Reducció de la incidència de PE precoç més del 50% en 2 anys

- **Indicador:** Incidència de PE precoç (nombre de pacients amb diagnòstic de PE precoç/nombre d'ecografies de primer trimestre realitzades) haurà de ser $\leq 0.025\%$

8. Documents relacionats

Títol document	Codi

9. Referències

1. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):386-97.
2. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* març 2011;118 Suppl 1:1-203.
3. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *Anesthesiol Clin.* març 2017;35(1):95-106.
4. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 17 2017;377(7):613-22.
5. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJM. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev.* 2016;102:47-50.
6. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juny 2017;49(6):756-60.
7. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* octubre 2014;124(4):771-81.
8. Rocha RS, Gurgel Alves JA, Bezerra Maia E Holanda Moura S, Araujo Júnior E, Martins WP, Vasconcelos CTM, et al. Comparison of three algorithms for prediction preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* octubre 2017;10:113-7.
9. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juny 2018;51(6):743-50.
10. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* desembre 2017;31(12):782-6.
11. Boutin A, Demers S, Gasse C, Giguère Y, Tétu A, Laforest G, et al. First-Trimester Placental Growth Factor for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes Cohort Study. *Fetal Diagn Ther.* 10 octubre 2018;1-7.
12. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-95.
13. Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein a, and

Protocol	Versió
Cribratge de preeclàmpsia i seguiment de gestants d'alt risc de preeclàmpsia	2.0

- maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. J Ultrasound Med. setembre 2013;32(9):1593-600.
14. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther. 2013;33(1):8-15.
 15. Scazzocchio E, Croveto F, Triunfo S, Gratacós E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. Ultrasound Obstet Gynecol. febrer 2017;49(2):188-93.
 16. Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, Hurtado I, Serrano B, Lopez-Martinez RM, Castellote L, Martinez L, Bonacina E, Carreras E. Cut-off values for Gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery Doppler. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020 doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101827.
 17. Roberge S, Demers S, Bujold E. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(6):620-1.
 18. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med. 7 gener 2016;374(1):13-22.
 19. Wise J. Two new blood tests will help doctors rule out pre-eclampsia, says NICE. BMJ. 12 maig 2016;353:i2690.
 20. Zeisler H, Llorba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. The sFlt-1/PIGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53:367-375.

Traçabilitat

Elaborat	Revisat	Validat
Nom/càrrec: Manel Mendoza Cobaleda Servei/comissió: Obstetrícia i Ginecologia Direcció de referència:	Nom/càrrec: Sílvia Arévalo Martínez Elena Carreras Moratonas Servei/comissió: Obstetrícia i Ginecologia Direcció de referència:	Nom/càrrec: Servei/comissió: Direcció de referència:
Data: 19/11/2018	Data: 20/11/2018	Data:

No es garanteix la validesa d'aquest document un cop imprès. La versió vigent està disponible en format electrònic al servidor.

Històric d'actualitzacions

Frequència d'actualització programada cada anys	Propera actualització:		
<i>Indicar la freqüència prevista, per exemple, cada 4 anys.</i>	Motiu de l'actualització	Responsable d'aprovació de la versió	Data de tancament de la versió
Versió	<i>Especificar. Ex: Protocol de nova creació / Actualització programada / Canvi de criteris / Noves normatives, etc.</i>		
1			
2			
3			
4			