

Determinación de Biomarcadores de Preeclampsia sFlt-1 y PlGF

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Determinación de Biomarcadores de Preeclampsia sFlt-1 y PlGF

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Determinación de Biomarcadores de Preeclampsia sFit-1 y PIGF / María Soledad Isern de Val, Juan Ignacio Martín Sánchez, Celia Muñoz Fernández, María Pilar Blas Diez. - Madrid: Ministerio de Sanidad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), 2021

183 p. – 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación) (Serie: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. IACS)

NIPO: 133-21-085-1

ISBN: 978-84-09-30735-7

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_28

1. Preeclampsia 2. Diagnóstico 3. Biomarcadores 4. Revisión sistemática

I. Aragón. Instituto de Ciencias de la Salud (IACS) II. España, Ministerio de Sanidad

Edición: 2021

Edita: Ministerio de Sanidad

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO:133-21-085-1

ISBN: 978-84-09-30735-7

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_28

Este informe ha sido realizado por el Instituto Aragonés de ciencias de la Salud (IACS), en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017).

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe:

Isern de Val MS, Martín Sánchez JI, Muñoz Fernández C, Blas Diez MP. Determinación de Biomarcadores de Preeclampsia sFit-1 y PIGF. Ministerio de Sanidad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IACS

Índice

Índice de tablas	9
Índice de figuras	11
Autoría y declaración de intereses	13
Resumen	15
Abstract	23
Glosario	29
Abreviaturas	37
Introducción	41
Definición	41
Epidemiología de la PE	42
Fisiopatología de la PE	42
Criterios diagnósticos	43
Factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos en PE.	
El papel de la familia VEGF en el embarazo	45
Análisis de biomarcadores	46
Objetivos del informe	47
Material y métodos	49
Búsqueda bibliográfica	49
Selección de artículos	49
Participación de los pacientes	53
Resultados	55
Evaluación de la fiabilidad de la determinación del cociente sFlt-1/PlGF	55
Evaluación económica	72

Discusión	81
Limitaciones metodológicas	82
Umbrales útiles en el diagnóstico de PE	85
Utilidad en el pronóstico de desarrollo de PE y complicaciones relacionadas	92
Toma de decisiones clínicas	94
Evaluación económica	97
Conclusiones	101
Anexos	103
Anexo 1. Principales indicadores en el estudio de pruebas diagnósticas	103
Anexo 2. Diagnóstico clínico de preeclampsia	104
Anexo 3. Características de gravedad y complicaciones graves en PE	106
Anexo 4. Estrategias de búsqueda	108
Anexo 5. Tabla de estudios excluidos en la revisión del rendimiento diagnóstico, pronóstico y análisis de riesgo de la determinación del cociente sFlt-1/PIGF	114
Anexo 6. Tablas de síntesis de estudios incluidos en la revisión sistemática del rendimiento diagnóstico y pronóstico de la determinación del cociente sFlt-1/PIGF	119
Anexo 7. Tabla de estudios excluidos tras lectura a texto completo de evaluaciones económicas y razones	145
Anexo 8. Tablas de síntesis de estudios incluidos en la revisión sistemática de evaluaciones económicas	146
Anexo 9. Prueba de determinación del cociente sFlt-1/PIGF	161
Bibliografía	163

Índice de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollo de PE ⁽¹²⁾	44
Tabla 2. Estudios que evalúan la utilidad diagnóstica y/o pronóstica de PE y sus complicaciones	56
Tabla 3. Utilidad de la determinación del cociente sFit-1/PIGF en el diagnóstico de PE y/o complicaciones relacionadas con la PE	62
Tabla 4. Utilidad de la determinación del cociente sFit-1/PIGF en el pronóstico de PE y/o complicaciones relacionadas con la PE	68
Tabla 5. Resumen de los resultados de las evaluaciones económicas revisadas	74
Tabla 6. Valores umbrales recomendados para el cociente sFit-1/PIGF del inmunoensayo Elecsys®.	161

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de estudios de diagnóstico, pronóstico y análisis de riesgo incluidos y excluidos	55
Figura 2. Diagrama de flujo de estudios de evaluación económica incluidos y excluidos	72

Autoría y declaración de intereses

Autores

María Soledad Isern de Val. Licenciada en Bioquímica. Doctora en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Celia Muñoz Fernández. Economista de la Salud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

María Pilar Blas Díez. Documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Revisión externa

José Manuel Campillos Maza. Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

El revisor externo del documento no suscribe necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Declaración de intereses

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.

Resumen

Introducción

La preeclampsia (PE) es una complicación específica del embarazo, que se caracteriza por hipertensión acompañada de proteinuria, ambas de nuevo inicio, a partir de la semana 20 de gestación. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) revisó en 2013 el estándar de referencia, incluyendo la presencia de otras manifestaciones (trombocitopenia, dolores de cabeza, dolor abdominal, edema, etc.) como signos de disfunción orgánica distinta a la presencia de proteinuria de nuevo inicio.

La identificación de gestantes con riesgo de PE, el correcto diagnóstico y la adecuada evaluación del pronóstico son fundamentales para la elección de la actitud clínica más adecuada en cada caso con el fin de evitar así las complicaciones perinatales asociadas. Debido a lo impredecible de su evolución, aquellas pacientes con sospecha de PE son a menudo hospitalizadas con el propósito de llevar una monitorización y seguimiento estrechos, a veces innecesariamente. Esto puede conllevar el aumento del riesgo de terminación del embarazo, y consecuentemente, un nacimiento prematuro, mientras en otros casos las afectadas pueden pasar desapercibidas.

La prueba diagnóstica basada en el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF tiene como objeto reducir la incertidumbre en el diagnóstico de PE antes de que los signos y síntomas aparezcan, descartar PE o en el manejo de posibles complicaciones una vez que el diagnóstico ha sido confirmado.

Objetivos

Los objetivos del informe fueron:

- Evaluar el rendimiento diagnóstico y pronóstico de la prueba del cociente sFlt-1/PIGF en la evaluación de gestantes con signos y/o síntomas sospechosos de padecer PE o con factores de riesgo de PE.
- Identificar los umbrales más eficientes en la clasificación de gestantes con signos y/o síntomas sospechosos de PE o con factores de riesgo de desarrollo de PE que permita la toma de decisiones basadas en la mejor evidencia científica.

- Analizar los estudios que evalúen el impacto económico para el Sistema Nacional de Salud (SNS) de la introducción en la práctica clínica de la ratio sFlt-1/PIGF en el manejo de pacientes con signos y/o síntomas sospechosos de PE o con factores de riesgo de padecer la enfermedad.

Material y Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, seleccionándose los trabajos que aportaron mayor nivel de evidencia en base a su diseño y correcto desarrollo metodológico. Las fuentes de información consultada para la identificación y recuperación de estudios diagnósticos fueron: Pubmed, Embase y Cochrane Library. Para la localización de estudios de evaluación económica se consultó NHS EED (CRD) así como Pubmed y Embase con filtros específicos para este tipo de estudios.

Tras eliminar duplicados, los estudios fueron revisados en un primer cribado en base al título y resumen. Los estudios seleccionados fueron leídos a texto completo y se evaluó su calidad metodológica y la pertinencia del estudio para dar respuesta al objetivo del informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Resultados

La búsqueda bibliográfica para la evaluación de la fiabilidad de la determinación del cociente sFlt-1/PIGF localizó, una vez eliminados los duplicados, 538 artículos, de los cuales 142 fueron revisados a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 14 artículos, que evaluaron la prueba desarrollada por Roche Diagnostics, el test Elecsys®, junto al analizador Roche Cobas 8000.

La población estudiada fueron mujeres embarazadas con signos y/o síntomas sospechosos de PE y/o factores de riesgo de desarrollo de PE, mayores de 18 años, entre la semana 20 y 36 + 6 días de gestación. Los estudios identificados evaluaron el rendimiento diagnóstico y/o pronóstico de distintos puntos de corte del cociente sFlt-1/PIGF. No se llevó a cabo meta-análisis debido a la heterogeneidad clínica y metodológica observada.

Existe heterogeneidad en las propuestas de las investigaciones con respecto al umbral útil para el descarte y diagnóstico de PE (cocientes sFlt-1/PIGF de 10, 38, 85 y 655). Esta variabilidad es extensible a la grave-

dad del desenlace estudiado y las edades gestacionales incluidas en los estudios. De acuerdo a la edad gestacional en el que se manifiesta la PE o las complicaciones relacionadas, los estudios hacen referencia a: PE de inicio temprano (< 34 semanas de gestación), PE de inicio tardío (≥ 34 semanas de gestación) o desarrollo de PE en cualquier edad gestacional (sin diferencias entre PE temprana y tardía).

Con respecto a la fiabilidad diagnóstica, los estudios observacionales compararon el rendimiento diagnóstico de la prueba con el estándar de diagnóstico clínico descrito por las guías. Para el descarte de PE durante la semana siguiente a la determinación de los biomarcadores, los estimadores CPN variaron entre 0,04 y 0,26 para el umbral ≤ 38 , siendo los márgenes del intervalo de confianza al 95 %, 0,01 y 0,29. Un análisis post-hoc analizó el rendimiento diagnóstico de la prueba sFlt-1/PIGF en la identificación de gestantes con menor riesgo de desarrollar PE en la semana siguiente a su evaluación, la implementación de la prueba en la estrategia diagnóstica mostró un CPN de 0,00 vs. al valor de 0,21 mostrado por la evaluación clínica estándar.

Para la confirmación del diagnóstico de PE y/o complicaciones relacionadas con la PE de inicio temprano, los estimadores obtenidos para el CPP variaron entre 1,61 y 44,6, empleando los distintos umbrales diagnósticos mencionados. En el caso de PE de inicio tardío, el CPP varió entre 5,4 y 29,1, estando los márgenes de los IC95 % entre 3,5 y 135,4 (considerando los distintos umbrales diagnósticos). Para cualquier edad gestacional y diferentes umbrales diagnósticos, el CPP obtenido osciló entre 1,14 y 45,5.

En lo relativo a la utilidad del cociente sFlt-1/PIGF para pronosticar el desarrollo de PE y/o complicaciones relacionadas con PE, cuatro estudios plantean análisis de regresión de datos y dos de ellos ofrecen modelos de regresión multivariantes. La asociación entre el riesgo de parto y el valor del cociente sFlt-1/PIGF fue analizada. La relación entre valores superiores al umbral 85 y el tiempo hasta el parto prematuro (< 34 semanas) ofreció un *hazard ratio* (HR) de 15,2 (IC95 %: 8,1 a 28,7), el resultado fue de 9,4 (IC95 %: 4,7 a 18,7) al ajustar por edad gestacional. El umbral > 38 ofreció un resultado de HR de 2,9 (IC95 %: 2,4 a 3,4). Los estudios que plantearon modelos de regresión múltiple para pronosticar complicaciones relacionadas con PE mostraron un *odds ratio* de 1,001 (IC95 %: 1,000 a 1,003) para el umbral 655 combinado con la edad gestacional y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, y de 22 (IC95 %: 5 a 91) para el umbral 85 combinado con el diagnóstico clínico.

El valor adicional de la determinación del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF integrado en el algoritmo de diagnóstico de mujeres con sospe-

cha de PE fue evaluado por el estudio INSPIRE. El uso del cociente sFlt-1/PIGF, pese a que mostró un mejor rendimiento diagnóstico en el descarte de PE a corto plazo (1 semana) (CPN = 0,00 vs. CPN = 0,21) como se ha comentado anteriormente, no modificó la tasa de hospitalizaciones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el manejo de los ingresos de pacientes consideradas en riesgo: RR = 1,24 (IC95 %: 0,89 a 1,70) en 24 horas; y RR = 1,06 (IC95 %: 0,81 a 1,39) en 7 días.

El posible impacto del uso del cociente sFlt-1/PIGF (< 33 - > 85) integrado en la estrategia diagnóstica de PE en la decisión de hospitalización de gestantes con signos o síntomas de PE tras la realización de la prueba sFlt-1/PIGF fue analizado en el estudio PreOS. La reconsideración de la decisión sobre la hospitalización tras obtener el resultado del cociente de biomarcadores conllevó un 16,9 % (20/118) de cambios en el análisis por protocolo. Un 11,0 % (13/118) de las decisiones finales correspondieron al cambio de decisión revisada desde hospitalización a no hospitalización, dos de las cuales (una con un cociente de 305) desarrollaron PE. Mientras, el 5,9 % (7/118) supuso el cambio de decisión de no hospitalización a ingreso hospitalario, cuatro de ellas tuvieron un cociente superior a 85 (dos con factores de riesgo adicionales y subsiguiente diagnóstico de PE, mientras dos no desarrollaron PE, una de ellas tenía factor de riesgo adicional). Los cambios fueron supervisados por un comité de expertos que no tuvieron acceso a los resultados de la prueba sFlt-1/PIGF.

La búsqueda bibliográfica de evaluaciones económicas localizó 30 referencias. Cinco de ellas fueron incluidas en la revisión sistemática mostrando resultados dominantes a favor de la incorporación de la prueba sFlt1/PIGF. Para el diagnóstico de PE, la magnitud del ahorro oscila entre los 310 € y 1.018 € por paciente. Empleando la prueba para la clasificación de riesgo de las pacientes de manera aditiva, el ahorro estimado alcanzaría los 2.909 €.

Discusión

La determinación del cociente sFlt-1/PIGF y su uso en solitario en la práctica no muestra suficiente precisión para descartar PE (umbral ≤ 38). Los CPN y CPP, así como los amplios intervalos de confianza indican dudosa capacidad para confirmar la ausencia de PE. De acuerdo al análisis exploratorio de la utilidad clínica del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF (umbral ≤ 38) incluido en el algoritmo clínico de diagnóstico, podría mejorar la precisión clínica en la clasificación de las gestantes con sospecha clínica de PE en menor o mayor riesgo de desarrollar PE durante la semana siguiente a su evaluación, independientemente de la edad gestacional

(20 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación). Sin embargo, son necesarios estudios que comprueben si el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF ≤ 38 integrado en un modelo predictivo de regresión junto a otros parámetros mostraría un buen rendimiento en la clasificación de las gestantes según su riesgo, que pudiera facilitar la toma de decisiones de manera objetiva.

Las variables de rendimiento diagnóstico para los umbrales > 10 , > 38 , > 85 y > 655 indican que la determinación del cociente sFlt-1/PIGF no es útil clínicamente para reducir la incertidumbre en la confirmación del diagnóstico y evolución de la PE.

El valor adicional de incluir la prueba diagnóstica en la estrategia diagnóstica permanece incierto. La implementación de la prueba en la estrategia de diagnóstico y su impacto en la toma de decisiones ha mostrado no aportar valor diferencial con respecto a la evaluación clínica habitual en la decisión de hospitalización. Es destacable la falta de consenso sobre cómo integrar el cociente en la estrategia diagnóstica de PE. Asimismo, el valor que los especialistas otorgaron a la prueba en el conjunto de la estrategia diagnóstica es desconocido en la mayoría de los estudios, tomando en ocasiones decisiones no acordes con valores anómalos del cociente sFlt-1/PIGF. En la actualidad no existen estudios que evalúen el impacto del uso de la prueba sFlt-1/PIGF en otras decisiones clínicas, como la inducción del parto o de la maduración fetal de los pulmones.

Con respecto a la evaluación económica, la presencia de numerosas limitaciones, como la especificación poco detallada de los parámetros, hace que los resultados de los estudios de evaluación económica no sean informativos y deban tomarse con cautela para la toma de decisiones de cobertura.

Conclusiones

1. Los estudios identificados presentan heterogeneidad clínica y metodológica que limita la extrapolación de resultados a nuestro entorno. Además, la terminología que emplean entremezcla los conceptos de predicción, diagnóstico y pronóstico.
2. Los diseños y estimadores que muestran los estudios presentan, en general, serias limitaciones para establecer una relación diagnóstica y pronóstica entre los desenlaces mostrados y los estimadores empleados.
3. El empleo en solitario del cociente sFlt-1/PIGF (umbral ≤ 38) en mujeres gestantes con feto único con sospecha de PE carece de la suficiente precisión diagnóstica para descartar la enfermedad.

4. En el marco de una estrategia diagnóstica de pacientes con clínica de sospecha de PE, el cociente sFlt-1/PlGF (con umbral ≤ 38) puede facilitar la identificación de aquellas mujeres gestantes con feto único con bajo riesgo de desarrollar PE u otras complicaciones propias de la insuficiencia placentaria, entre la semana 20 + 0 y la semana 36 + 6 de gestación. No se dispone de suficiente información sobre los umbrales que serían aplicables en la estratificación del riesgo de desarrollo de PE en mujeres con embarazos gemelares.
5. El cociente sFlt-1/PlGF puede permitir la estratificación de gestantes con sospecha de PE que tienen alto riesgo de desarrollar la enfermedad, complicaciones relacionadas con PE u otras insuficiencias placentarias.
6. El cociente sFlt-1/PlGF carece de utilidad para diagnosticar PE.
7. Se observa falta de consenso sobre cómo integrar la determinación del cociente sFlt-1/PlGF en un algoritmo de diagnóstico de PE y existe heterogeneidad en las propuestas de uso de la prueba tanto en la periodicidad como en el intervalo temporal entre pruebas.
8. Se identifica la necesidad de desarrollar adecuados modelos pronóstico que incluyan otros parámetros bioquímicos, clínicos y ecográficos que permitan comprobar que la inclusión del cociente sFlt-1/PlGF aporta información de utilidad para adelantarse a las potenciales complicaciones materno-fetales.
9. El empleo adicional del cociente sFlt-1/PlGF en un contexto de evaluación clínica de mujeres con sospecha de PE no ha mostrado influir de manera significativa en la toma de decisiones, no viéndose alterada la tasa de hospitalizaciones.
10. Es necesario conocer el papel real del cociente sFlt-1/PlGF en el algoritmo diagnóstico y su influencia en las decisiones clínicas (ejemplo, decisiones de hospitalización).
11. Las evaluaciones económicas revisadas deben tomarse con suma cautela debido a sus numerosas limitaciones metodológicas. Por tanto, los resultados favorables al uso del cociente sFlt-1/PlGF para la estratificación de riesgos o el diagnóstico de PE no se consideran informativos para la toma de decisiones.
12. Es preciso que se realicen más evaluaciones económicas basadas en estudios que evalúen la fiabilidad diagnóstica de la estrategia

aditiva en la estratificación de riesgos o el descarte de PE. Además, las estrategias de modelización deben ser reproducibles y adecuadas para reflejar la complejidad de la práctica en el manejo de pacientes con sospecha de PE.

Abstract

Introduction

Pre-eclampsia (PE) is a specific complication of pregnancy characterised by new-onset hypertension and proteinuria from week 20 of pregnancy onwards. In 2013, the *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) reviewed the reference standard to include the presence of other conditions (thrombocytopenia, headache, abdominal pain, oedema, etc.) as signs of organ dysfunction other than new-onset proteinuria.

The identification of pregnant women at risk of PE, a correct diagnosis and an appropriate follow-up of the prognosis are key to choosing the most effective clinical approach to avoid the associated perinatal complications. Given the unpredictability of their evolution, patients with suspicion of PE are often hospitalised to ensure close monitoring and follow-up, which is often unnecessary. This may lead to an increased risk of pregnancy termination and, therefore, preterm delivery, whereas in other cases patients may not be detected at all.

The aim of the diagnostic test based on sFlt-1/PIGF biomarker ratios is to reduce the uncertainty surrounding the diagnosis (rule in) of PE before the signs and symptoms appear, to rule out PE or to manage the possible complications once the diagnosis has been confirmed.

Objectives

The aims of this report were:

- To assess the diagnostic and prognostic accuracy of the sFlt-1/PIGF ratio for evaluating pregnant women with signs and/or symptoms suggestive of PE or with risk factors for PE.
- To identify the most efficient cut-off values for sFlt-1/PIGF measurements for classifying (diagnosis rule in / rule out) pregnant women with signs and/or symptoms suggestive of PE or with risk factors for PE to allow decision-making based on the best scientific evidence.
- To analyse studies evaluating the economic impact on the Spanish National Health System of introducing the sFlt-1/PIGF ratio

into clinical practice for the management of patients with signs and/or symptoms suggestive of PE or with risk factors for PE.

Materials and methods

A literature search in Pubmed, Embase and the Cochrane Library was conducted to identify and retrieve test accuracy studies. Those that provided the best level of evidence based on their design and methodology were selected. To locate economic evaluation studies, NHS EED (CRD), Pubmed and Embase were consulted using specific filters.

After removing duplicates, the remaining studies were reviewed in an initial screening based on their title and abstract. The articles selected were read in full text. For every study, the methodological quality and relevance to the aim of the health technology assessment report were evaluated.

Results

Once duplicates had been removed, the literature search to assess the accuracy of the sFlt-1/PIGF ratio yielded a total of 538 articles, 142 of which were reviewed in full text. Finally, 14 articles were selected, all of them evaluated the test developed by Roche Diagnostics (Elecsys® test) together with the Roche Cobas 8000 analyser.

The study population comprised pregnant women with signs and/or symptoms suggestive of PE and/or with risk factors for PE, older than 18 years, and between weeks 20 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation. The identified articles evaluated the diagnostic and/or prognostic accuracy of the sFlt-1/PIGF ratio at different cut-off points. Given the clinical and methodological heterogeneity observed, a meta-analysis was not conducted.

There is wide heterogeneity in the selection of the cut-off values proposed in these studies to rule in and rule out PE (sFlt-1/PIGF cut-off points of 10, 38, 85 and 655). This variability is also found in the severity of the outcomes studied and the gestational ages included in the studies. With regard to the gestational age at which PE or related complications manifest, the studies refer to: early-onset PE (< 34 weeks of pregnancy), late-onset PE (\geq 34 weeks of pregnancy) or onset of PE at any gestational age (no differences between early- and late-onset PE).

As regards diagnostic accuracy, observational studies compared the diagnostic test performance with the standard clinical diagnosis described in

the guidelines. To rule out PE during the week following the biomarker assay, negative likelihood ratio (NLR) estimators varied between 0.04 and 0.26 for the ≤ 38 cut-off values, with 95 % CI values ranging from 0.01 to 0.29. A post-hoc analysis studied the diagnostic performance of the sFlt-1/PlGF test for identifying pregnant women at lowest risk of developing PE in the week following assessment; inclusion of the test in the diagnostic strategy gave an NLR of 0.00, compared with 0.21 for the standard clinical assessment.

To confirm the diagnosis (rule in) of early-onset PE and/or complications related to early-onset PE, the estimators obtained for the positive likelihood ratio (PLR) varied between 1.61 and 44.6 when using the various diagnostic cut-off values mentioned above. In the case of late-onset PE, the PLR varied between 5.4 and 29.1, with 95 % CI values ranging from 3.5 to 135.4 (for the various diagnostic cut-off points). For any gestational age and different diagnostic cut-off points, the obtained PLR ranged between 1.14 and 45.5.

Regarding the use of the sFlt-1/PlGF ratio on the prognosis for the onset of PE and/or complications related to PE, four articles conducted a regression analysis, with two of these providing multivariate regression models. The association between risk of preterm delivery and the sFlt-1/PlGF ratio was analysed. The relationship between values higher than the cut-off point of 85 and time to preterm delivery (< 34 weeks) gave a hazard ratio (HR) of 15.2 (95 % CI: 8.1 to 28.7), with a value of 9.4 (95 % CI: 4.7 to 18.7) when adjusting for gestational age. The cut-off point of > 38 gave an HR of 2.9 (95 % CI: 2.4 to 3.4). The studies that conducted multiple regression models for prognosticating PE-related complications gave an odds ratio of 1.001 (95 % CI: 1.000 to 1.003) for the cut-off value of 655 when combined with gestational age and the uterine artery pulsatility index (UtA-PI), and 22 (95 % CI: 5 to 91) for the cut-off point of 85 when combined with the routine clinical assessment.

The INSPIRE study evaluated the clinical utility of determining the sFlt-1/PlGF biomarker ratio as part of the clinical assessment for women with suspected PE. Although use of the sFlt-1/PlGF ratio resulted in an improved diagnostic performance in ruling out PE in the short term (1 week) (NLR = 0.00 vs. 0.21), as noted above, it did not affect hospitalisation rates. No statistically significant differences were found in management of the admission of patients considered to be at risk: RR = 1.24 (95 % CI: 0.89 to 1.70) within 24 hours; and RR = 1.06 (95 % CI: 0.81 to 1.39) within 7 days.

The PreOS study analysed the possible impact of use of the sFlt-1/PlGF ratio ($< 33 - > 85$) as part of the diagnostic strategy for PE on the decision to

admit pregnant women with signs or symptoms of PE after the determination of sFlt-1/PlGF ratio. Reconsideration of the decision regarding hospitalisation after obtaining the biomarker ratio value led to changes in 20/118 cases (16.9 %) in the per-protocol analysis. Similarly, in 13/118 patients (11.0 %), the revised final decision corresponded to a change from hospitalisation to no hospitalisation, with two of these (one with a ratio of 305) subsequently developing PE. In contrast, in 7/118 patients (5.9 %), the decision was changed from no hospitalisation to hospitalisation, with four of these cases having a ratio of more than 85 (two with additional risk factors and subsequent diagnosis of PE, whereas two did not develop PE, with one of the latter having an additional risk factor). All changes were supervised by the expert committee, which did not have access to the results of the sFlt-1/PlGF test.

The literature search for economic studies found 30 references. Five of these were included in the systematic review. The conclusions extracted from these studies suggested that the implementation of sFlt-1/PlGF test could be a cost-saving strategy. For PE diagnosis, cost savings varied between € 310 and € 1,018 per patient. When using the test added to routine clinical assessment for classifying patients according to their PE risk, the estimated cost saving could reach € 2,909.

Discussion

Determination of the sFlt-1/PlGF ratio and the use of such determination alone in clinical practice have not been shown to be sufficiently accurate to rule out PE (cut-off point of ≤ 38). The NLR and PLR, together with broad confidence intervals, indicate a limited capacity to confirm the absence of PE. According to the exploratory analysis of the clinical utility of the sFlt-1/PlGF biomarker ratio (cut-off point of ≤ 38) included in the clinical diagnosis algorithm, the use of sFlt-1/PlGF ratio could improve the clinical precision when classifying pregnant women suspected of having PE by considering high or low risk of developing PE within 1 week of testing, irrespective of gestational age (between 20 + 0 to 36 + 6 weeks of gestation). However, further studies are required to determine whether a sFlt-1/PlGF biomarker ratio ≤ 38 , incorporated into a predictive regression model together with other parameters, would exhibit a better performance in classifying pregnant women on a risk basis that may help in objective decision-making.

The diagnostic accuracy outcomes for the sFlt-1/PlGF cut-off points of > 10 , > 38 , > 85 and > 655 indicate that determination of the sFlt-1/PlGF ratio is not clinically useful for reducing uncertainty in the confirmation of PE diagnosis (rule in) and prognosis.

The added value of including the sFlt-1/PlGF ratio test in the diagnostic strategy remains unclear. Implementation of the test in the diagnostic strategy and its impact on decision-making have not been shown to provide any benefit with respect to the standard clinical assessment as regards hospitalisation. The lack of consensus regarding how to integrate the ratio into the diagnostic strategy for PE is striking. Moreover, the value conferred by specialists on the test as part of the diagnostic strategy is not known in the majority of studies, which, on occasions, led to decisions that do not agree with anomalous values for the sFlt-1/PlGF ratio. There are currently no studies which have evaluated the impact of using the sFlt-1/PlGF test on other clinical decisions, such as induction of labour or foetal maturation of the lungs.

With regard to the economic assessment, the presence of numerous limitations, such as the lack of specification of the parameters, means that the results of economic assessment studies are not informative and must be taken with caution when making coverage decisions.

Conclusions

1. The studies identified are clinically and methodologically heterogeneous, thus limiting extrapolation of the results to our setting. Moreover, the used terminology tends to confuse the concepts of prediction, diagnosis and prognosis.
2. In general, the designs and accuracy outcomes used in these studies present serious limitations for establishing a diagnostic and prognostic association between the outcomes reported and the used estimators.
3. The sFlt-1/PlGF ratio (cut-off point of ≤ 38) shows insufficient diagnostic accuracy to rule out PE in women with singleton pregnancies and a clinical suspicion of PE used alone.
4. In the framework of a diagnostic strategy for patients with a clinical suspicion of PE, the sFlt-1/PlGF ratio (cut-off point of ≤ 38) may help identify those women with singleton pregnancies at low risk of developing PE and other complications inherent to placental insufficiency between weeks 20 + 0 and 36 + 6 of pregnancy. Insufficient information is available regarding the cut-off points that would be applicable when stratifying the risk of developing PE in women pregnant with twin pregnancies.
5. The sFlt-1/PlGF ratio may allow the stratification of pregnant women with a clinical suspicion of PE and with a high risk of

developing such disease, PE-related complications or other placental insufficiencies.

6. The sFlt-1/PIGF ratio is not useful for diagnosing (rule in) PE.
7. There is a lack of consensus regarding how to integrate determination of the sFlt-1/PIGF ratio into a diagnostic strategy, and there is a marked heterogeneity in the proposals regarding use of the test in terms of both periodicity and time interval between tests.
8. There has been identified a need to develop appropriate prognostic models that include other biochemical, clinical and ultrasound parameters to confirm that inclusion of the sFlt-1/PIGF ratio provides information that may be relevant when anticipating potential complications in the mother and/or foetus.
9. The additional use of the sFlt-1/PIGF ratio in the context of clinical evaluation of women with a clinical suspicion of PE has not been shown to have a significant influence on decision-making as hospitalisation rates remain essentially unaltered.
10. The actual role of the sFlt-1/PIGF ratio in the diagnostic strategy and its influence on clinical decisions (for example, hospitalisation) need to be determined.
11. The economic evaluations reviewed must be taken with caution given their numerous methodological limitations. Consequently, the favourable results with use of the sFlt-1/PIGF ratio to stratify risks or diagnose PE are not considered to be informative for decision-making.
12. Further economic analysis based on studies that evaluate the diagnostic accuracy of the sFlt-1/PIGF ratio incorporated into the clinical decision strategy when stratifying risks or ruling out PE should be conducted. Moreover, modelling strategies must be reproducible and appropriate to reflect the complexity of current practice when managing patients with suspected PE.

Glosario

Análisis Coste-Efectividad (ACE): una forma de evaluación económica completa que se basa en una comparación de costes (en unidades monetarias) y resultados (en unidades cuantitativas no monetarias). Por ejemplo, mortalidad reducida, años de vida ganados, condiciones medidas mediante biomarcadores, etc.^{1,2}

Análisis Coste-Utilidad (ACU): un caso particular del análisis coste-efectividad que compara los costes (en unidades monetarias) y los resultados en términos de calidad de vida informada por los pacientes para un determinado estado de salud. Esta calidad de vida es habitualmente medida en años de vida ajustados por calidad.^{1,2}

Angiogénesis: proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de vasos preexistentes. Se encuentra estrechamente relacionado con procesos esenciales para el organismo, que son puramente fisiológicos (embriogénesis, ciclo reproductivo, cicatrización de heridas) y condiciones patológicas (desarrollo de tumores, metástasis, retinopatía diabética, etc). Durante el embarazo, la placenta expresa los factores de crecimiento de la familia VEGF, regulando así la angiogénesis placentaria y el remodelado de las arterias espirales.

Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC): una medida estandarizada de carga de enfermedad que combina la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud. El AVAC se usa principalmente en el análisis coste-utilidad para guiar la toma de decisiones entre programas o intervenciones sanitarias para una población de interés³.

Biomarcador: una característica definida que se mide como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos, o respuestas a una exposición o intervención, incluidas las de carácter terapéutico. Las características moleculares, histológicas, radiográficas o fisiológicas son tipos de biomarcadores⁴. Las categorías de biomarcadores incluyen:

- Biomarcador de riesgo/susceptibilidad.
- Biomarcador diagnóstico.
- Biomarcador de monitorización.
- Biomarcador pronóstico.
- Biomarcador predictivo.

- Biomarcador de respuesta/farmacodinámico.
- Biomarcador de seguridad.

Biomarcador diagnóstico: biomarcador usado para detectar o confirmar la presencia de una enfermedad, condición de interés o para identificar a individuos con un subtipo de la enfermedad.

Biomarcador predictivo: utilizado para identificar a las personas que puedan experimentar un efecto favorable o desfavorable tras una intervención o exposición específica.

Biomarcador de pronóstico: biomarcador utilizado para identificar la probabilidad de un evento clínico, recidiva o progresión de la enfermedad.

Correlación: examina la dirección y magnitud de la asociación entre dos variables cuantitativas. Las variables utilizadas son simétricas, no existe una variable dependiente de otra, sino que son mutuamente intercambiables. Se usan frecuentemente el coeficiente de correlación de Pearson y el de Spearman. No implica causalidad o efecto.

Curva ROC: gráfico que representa la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos ("1 - especificidad") como una función del nivel de corte del marcador de una enfermedad (o condición clínica). Las curvas ROC ayudan a demostrar cómo el incremento o disminución del punto de corte que define una prueba como positiva afecta al equilibrio entre la identificación correcta de los enfermos (verdaderos positivos) y la denominación incorrecta como positivos de los sanos (falsos positivos). El área bajo la curva (AUC) ROC es una expresión del potencial diagnóstico de un marcador independiente de la población de pacientes y puede utilizarse para comparar uno o más marcadores.

Ecografía Doppler: es una prueba no invasiva, basada en el empleo del ultrasonido, que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para mostrar la circulación de sangre por los vasos sanguíneos. También denominado ecografía dópler, ecodópler o ecodópler.

ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima): es una técnica de inmunoensayo que usa complejos antígeno-anticuerpo para medir la presencia de un antígeno específico en la muestra. La reacción entre el antígeno y el anticuerpo, uno de ellos inmovilizado en fase sólida y el otro en solución, se detecta por medio de una determinación espectrofotométrica. Se denomina también enzimoimmunoanálisis o enzimoimmunoensayo.

Embarazo: período de tiempo que transcurre entre la fecundación del óvulo por un espermatozoide hasta el momento del parto, y que se acompaña

de cambios significativos en la futura madre de carácter fisiológico, metabólico e incluso morfológicos, encaminados a proteger, nutrir y permitir el desarrollo del feto, como la interrupción de los ciclos menstruales o el aumento del tamaño de las mamas para preparar la lactancia.

- **Embarazo simple** (de un único feto): aquel que cursa con la gestación de un único feto.
- **Embarazo múltiple**: aquel que cursa con la gestación de dos o más fetos.

Especificidad (E): representa la probabilidad de clasificar correctamente a las personas sanas, es decir, los verdaderos negativos (VN). Proporción en la que en el denominador se sitúan todas las personas sanas (PS) y en el numerador los VN.

Exactitud diagnóstica de una prueba: probabilidad de que el resultado del test prediga correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad. Es el cociente entre las personas correctamente diagnosticadas (VP + VN) y el conjunto de personas analizadas (correcta e incorrectamente diagnosticados (VP + VN + FP + FN)).

Factores de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*): proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis y angiogénesis. La familia VEGF está conformada por las proteínas: VEGF-A, PlGF, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D, así como sus receptores VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) y VEGFR-3 (Flt-4) y los co-receptores NRP-1 y NRP-2.

- **Factores pro-angiogénicos**: moléculas que promueven el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos.
- **Factores anti-angiogénicos**: agentes químicos o biológicos que inhiben o reducen la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.

Gestación: proceso fisiológico de crecimiento y desarrollo del feto en el interior del útero materno.

Hazard ratio: medida de asociación entre dos variables. Se trata de un cociente o razón de dos *hazards*. Esta medida de asociación o de efecto es la que se obtiene cuando se aplica un modelo de regresión de Cox.

PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimated of RiSk)⁵: iniciativa que ha desarrollado una herramienta que, a partir de un modelo predictivo, calcula el riesgo de aparición posterior de desenlaces maternos adversos. El modelo combina la edad gestacional, signos clínicos y parámetros de laboratorio

(saturación de oxígeno, recuento plaquetario y concentraciones de creatinina y aspartato transaminasa). Disponible en la siguiente URL: <https://pre-empt.bcchr.ca/monitoring/fullpiers>.

Placentación: inserción de la placenta y desarrollo de las vellosidades coriales y del espacio intervelloso.

Plasma sanguíneo: fracción líquida y acelular de la sangre. Se obtiene al dejar a la sangre desprovista de células como los glóbulos rojos y los glóbulos blancos. Es el componente mayoritario de la sangre, representando aproximadamente el 55 % del volumen sanguíneo total, mientras que el 45 % restante corresponde a los elementos formes.

Preeclampsia (PE): trastorno que se caracteriza por la aparición de hipertensión y/o proteinuria significativa a partir de la semana 20 de gestación y que puede acompañarse o no de otras complicaciones que afectan al sistema nervioso central, aparato cardio-respiratorio, hematológico, renal, hepático y al feto.

- **Preeclampsia de inicio temprano:** PE de instauración anterior a la semana 34 de gestación. Suele evolucionar más rápido y con peor pronóstico tanto para la madre como para el feto. Hay autores que proponen establecer el umbral en la semana 32^{6,7}.
- **Preeclampsia de inicio tardío:** PE que aparece en la semana 34 de gestación o posteriormente. Hay autores que proponen establecer el umbral en la semana 32.

PREP (Prediction models for Risks of complications in Early-onset Preeclampsia)^{8,9}: cohorte prospectiva que incluyó a mujeres con PE ingresadas en centros secundarios y terciarios antes de las 34 semanas de gestación. Los modelos PREP (PREP-S y PREP-L) pueden ser utilizados para obtener predicciones sobre el riesgo de complicaciones adversas maternas, incluyendo el parto pretérmino temprano, en mujeres con PE de inicio temprano. Todavía se requiere una evaluación del impacto de los modelos PREP en la práctica clínica. Disponible en la URL: <https://www.evidencio.com/models/show/1043>.

Prueba diagnóstica: procedimiento realizado que se usa para ayudar a diagnosticar una condición o afección, no susceptible de ser observada directamente (con alguno de los cinco sentidos elementales). Las condiciones que deben ser exigidas a una prueba son:

- **Validez o exactitud:** es el grado en que un test refleja exactamente el fenómeno que se intenta medir. La sensibilidad y la especificidad de un test son medidas de su validez.

- **Fiabilidad:** la utilidad de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para producir los mismos resultados cada vez que se aplica en similares condiciones. La variabilidad biológica del hecho observado, la introducida por el propio observador y la derivada del propio test, determinan su reproductividad.
- **Seguridad en una prueba diagnóstica:** es la probabilidad que, ante un resultado positivo o negativo de una prueba, el paciente presente o no la enfermedad. Está determinada por los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). Estos índices son importantes para valorar la utilidad de una prueba, en el terreno clínico y de manera individualizada.

Prueba pronóstica: estima si un individuo experimentará un evento o resultado específico en el futuro dentro de un período de tiempo determinado.

Odds Ratio Diagnóstico: razón de la probabilidad de que el enfermo dé positivo con respecto a la probabilidad de dar positivo estando sano.

Odds Ratio: también llamado razón de oportunidades, razón de posibilidad, oportunidad relativa, razón de probabilidades, razón de productos cruzados o razón de momios. Es una medida de asociación entre dos variables que indica la fortaleza de relación entre ellas. Es utilizada en epidemiología en estudios transversales y casos y controles, así como en meta-análisis. Se interpreta como la posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro. Los OR oscilan entre 0 e infinito. Cuando el OR es 1 indica ausencia de asociación entre variables. Los valores menores a 1 señalan asociación negativa y los valores mayores a 1 indican asociación positiva entre variables.

Razón de Verosimilitud o cocientes de probabilidad: este indicador es un índice fijo. Se usa cuando la prueba no tiene resultados dicotómicos, sino un umbral o puntos de corte. Es independiente de la prevalencia de la enfermedad en una población.

- **Cociente de Probabilidad Positivo (CPP):** informa de cuánto más probable es tener un resultado positivo en una persona enferma que en una sana. Se calcula mediante el cociente entre la sensibilidad (S) de la prueba (probabilidad de obtener un resultado positivo en una persona enferma) y la probabilidad de tener un resultado positivo en una persona sana (complementario de la especificidad (E), es decir, 1 - E). Su cálculo: $CPP = S / (1 - E)$. Valores > 10 indican que se trata de una prueba muy potente que

apoya fuertemente el diagnóstico; de 5 a 10 indican poca potencia de la prueba para apoyar el diagnóstico; de 2 a 5 indican que la aportación de la prueba es dudosa; y de 1 a 2 indican que la prueba no tiene utilidad diagnóstica.

- **Cociente de Probabilidad Negativo (CPN):** representa cuánto más probable es obtener un test con resultado negativo en una persona enferma que en una sana. La probabilidad de encontrar un resultado negativo en una persona enferma es el complementario de la S, y la probabilidad de obtener un resultado negativo en una persona sana es la E. Su cálculo: $CPN = (1 - S) / E$. Valores $< 0,1$ indican que se trata de una prueba muy potente que descarta fuertemente el diagnóstico; de 0,1 a 0,2 indican poca potencia de la prueba para descarta el diagnóstico; de 0,2 a 0,5 indican que la aportación de la prueba es dudosa; y de 0,5 a 1 indican que la prueba no tiene utilidad diagnóstica.

Regresión de Cox: análisis multivariable que incluye o analiza dos o más variables simultáneamente. Se llama también modelo de riesgos proporcionales (*proportional hazards model*). Su uso está indicado cuando la variable dependiente está relacionada con la supervivencia o con el tiempo que transcurre hasta un suceso o evento. Se usa para valorar el efecto independiente de una serie de variables explicativas o factores pronósticos sobre la supervivencia.

Regresión lineal simple: técnica estadística que analiza la relación entre dos variables cuantitativas, tratando de verificar si la relación es lineal. Supone que hay una variable independiente y una variable dependiente, que ejerce el papel de respuesta o efecto.

Regresión múltiple: análisis multivariable que incluye o analiza dos o más variables simultáneamente. Es una extensión de los modelos de regresión simple. Cada variable independiente tendrá una pendiente propia b .

Regresión logística: análisis multivariable que incluye o analiza dos o más variables simultáneamente. La variable dependiente es dicotómica. Se obtienen tantas pendientes b como variables independientes existan. A partir de este tipo de modelos se pueden obtener las *Odds Ratio* (cociente entre las dos *odds*).

Sensibilidad (S): representa la probabilidad de clasificar correctamente a los enfermos o identificar la proporción de verdaderos positivos (VP) identificados con la nueva prueba. Es una proporción en la que en el denominador se sitúa el total de enfermos (TE) y en el numerador los VP.

Suero sanguíneo: componente de la sangre que se obtiene tras permitir la coagulación de ésta y eliminar el coágulo resultante. Es equivalente al plasma sanguíneo, pero *sin las proteínas involucradas en la coagulación* (fibrinógeno en su mayor parte).

Tercil: nombre que se da a la división de una distribución en tres grupos de igual tamaño.

Valor Predictivo Positivo (VPP): probabilidad de estar enfermo una vez que el resultado de la prueba a estudio es positivo. Proporción en la que el denominador consta del total de positivos que ha ofrecido la prueba y en el numerador aquellas personas enfermas que han dado positivo en la prueba a estudio. El VPP depende de la prevalencia de la enfermedad en la población en la que ha sido calculado, motivo por el que no resulta útil para otras poblaciones en las que la prevalencia de la enfermedad varíe.

Valor Predictivo Negativo (VPN): probabilidad de que una persona a la que la prueba le ha dado un resultado negativo esté sana. Proporción en la que el denominador consta del total de negativos que ha dado la prueba y en el numerador, aquellas personas sanas a las que la prueba les ha dado un resultado negativo. El VPN depende de la prevalencia de la enfermedad en la población en la que ha sido calculado, motivo por el que no resulta útil para otras poblaciones en las que la prevalencia de la enfermedad varíe.

Abreviaturas

ACE	Análisis Coste-Efectividad
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACU	Análisis Coste-Utilidad
ALT	Alanina aminotransferasa
AS	Análisis de Sensibilidad
AST	Aspartato aminotransferasa
AUC	Área Bajo la Curva (<i>Area Under the Curve</i>)
AVAC	Año de Vida Ajustado por Calidad
ChV	Cohorte de validación
CID	Coagulación intravascular diseminada
CPN	Cociente de Probabilidad Negativo
CPP	Cociente de Probabilidad Positivo
Curva ROC	Curva de características operativas para el receptor (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
Dgco	Diagnóstico
E	Especificidad
EE	Evaluación Económica
EG	Edad gestacional
EObs	Estudio observacional
exp[β]	Coefficiente de regresión exponencial
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FGR	Restricción del crecimiento fetal (<i>Fetal Growth Restriction</i>)
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
GRD	Grupos Relacionados de Diagnóstico
h	hora

HELLP	Síndrome caracterizado por anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (<i>Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hipertensión arterial
IC95 %	Intervalo de Confianza al 95 %
IMC	Índice de Masa Corporal
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
INSPIRE	<i>Interventional Study Evaluating the Short-Term Prediction of Preeclampsia / Eclampsia In Pregnant Women With Suspected Preeclampsia</i>
ISSHP	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
IUGR	Limitación del crecimiento intrauterino (<i>Intrauterine Growth Restriction</i>).
IQR	Rango intercuartílico (<i>Interquartile range</i>)
k/μl	miles por milímetro cúbico (microlitro)
LDH	Lactato deshidrogenasa
NLR	<i>Negative Likelihood Ratio</i> (ver CPN)
mg	Miligramo
mg/dl	Miligramo por decilitro
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	milimol
MoM	<i>Multiple of the Median</i> .
mUtA-PI	Índice medio de pulsatilidad de la arteria uterina (<i>mean Uterine Arteries Pulsatility Index</i>)
n	número
NS	No significativo
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	Valor p (<i>p-value</i>)
P	Percentil
PAD	Presión arterial diastólica

PAS	Presión arterial sistólica
PE	Preeclampsia
PEG	pequeño para edad gestacional (SGA, small for gestational age)
PIERS	<i>Preeclampsia Integrated Estimated of RiSk</i>
PIGF	Factor de crecimiento de la placenta (<i>Placenta Growth Factor</i>)
PLR	<i>Positive Likelihood Ratio</i> (ver CPP)
PREP	<i>Prediction models for Risks of complications in Early-onset Pre-eclampsia</i>
PRES	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (<i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i>)
PreOS	<i>Preeclampsia Open Study</i>
PROGNOSIS	<i>PRediction of short-term Outcome in preGNant wOmen with Suspected preeclampsia Study</i>
PS	Personas sanas
Q	Cuartil (<i>quartile</i>)
Q3	tercer cuartil
RCEI	Ratio Coste-Efectividad Incremental
ROC (curva)	Característica Operativa del Receptor (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)
ROPE	<i>Rule Out Preeclampsia Evaluation</i>
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión sistemática
RS-EE	Revisión sistemática de Evaluaciones Económicas
SCBU	unidad neonatal (<i>Special Care Baby Unit</i>)
SD	Desviación típica o estándar
S	Sensibilidad
SNS	Sistema Nacional de Salud
sem	semanas
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
sFlt-1	Forma soluble de la tirosina quinasa 1 (<i>Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1</i>)
TE	total enfermos

TPT	Tiempo parcial de tromboplastina (<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
TTSS	tablas de síntesis
U/l	Unidades de actividad enzimática por litro
UtADV	Velocimetría Doppler de la arteria uterina (<i>Uterine artery Doppler velocimetry</i>)
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VEGFR-1	Receptor 1 del Factor de crecimiento endotelial vascular (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VN	Verdadero Negativo.
VP	Verdadero Positivo.
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
vs.	Versus

Introducción

Definición

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo de presentación progresiva que aparece en el embarazo y que conlleva potenciales complicaciones maternas y fetales. Debido a que su etiología exacta es desconocida, su tratamiento continúa siendo empírico y sintomático. Los resultados maternos adversos en la PE se deben, fundamentalmente, a una disfunción en el sistema nervioso central, hepático o renal, y al sangrado asociado a trombocitopenia¹⁰. Una vez instaurada la PE, la intervención que resuelve el proceso consiste en la finalización de la gestación vía vaginal o a través de cesárea.

A día de hoy, la PE no puede diagnosticarse hasta el inicio de los signos y/o síntomas, que suelen aparecer tras la semana 20 de gestación¹⁰⁻¹² (anexo 2). Tras el diagnóstico, se debe adoptar una decisión sobre el momento más adecuado para la finalización de la gestación, teniendo presente el balance beneficio-riesgo para el feto y la madre¹³.

No existe una clasificación específica de PE, debido a que su presentación clínica y evolución en el tiempo es variable. Cualquiera de sus manifestaciones puede evolucionar rápidamente¹⁴, desde la PE de inicio temprano, grave y de progresión rápida, que requiere de la finalización de la gestación de forma prematura, hasta la PE de aparición tardía, sin signos de gravedad y con una progresión lenta, que permite el nacimiento a término. Además, puede asociarse con restricción del crecimiento intrauterino, lo que aumenta aún más la morbilidad y mortalidad-perinatal.

La PE con ausencia de manifestaciones graves es denominada a menudo en la literatura como PE leve. Sin embargo, esta clasificación puede generar confusión, ya que incluso en ausencia de características de gravedad, la morbimortalidad está significativamente incrementada. Por tanto, la descripción de la PE leve debe evitarse y referirse como PE sin características de gravedad^{12, 14}. Algunos hallazgos clínicos aumentan el riesgo de morbimortalidad en el contexto de la PE y, en consecuencia, en estos casos se habla de PE con características de gravedad^{12, 14} (anexo 3).

En los países desarrollados, la PE es a menudo diagnosticada en un estadio temprano, por lo que la mortalidad materna es baja. Sin embargo, es una de las mayores causas de parto pretérmino¹⁵. La complicación más grave de PE es la eclampsia, que conlleva compromiso tanto materno como

fetal. Consiste en la progresión de la PE a una etapa de convulsiones, siendo la manifestación más grave del proceso. A menudo, viene precedido de eventos que pueden hacer sospechar su inmediata aparición, como fuertes dolores de cabeza, epigastralgia e hiperreflexia, pero puede desencadenarse en ausencia de signos o síntomas de alarma¹².

Epidemiología de la PE

Con una incidencia mundial entre el 2 % y el 5 %, la PE es la principal causa de morbilidad materna y fetal^{12, 16-18}. La incidencia descrita en los estudios científicos es variable, alcanzando cifras de hasta el 5 % - 10 % cuando las estimaciones se realizan basadas exclusivamente en muestras hospitalarias. En España, las cifras que se manejan varían entre un 1 % y 2 %^{10, 19}.

El 5 % de los casos de preeclampsia sin control, evolucionan a eclampsia y, hasta un 19 % cursan como síndrome HELLP (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count* – anemia hemolítica, niveles elevados de enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo). Además, el riesgo de edemas pulmonares y fracaso renal es hasta 30 veces superior¹⁹. Se estima, dentro de un servicio de cuidados intensivos, una mortalidad en torno al 1,5 % con una tasa de complicaciones del 14 %¹⁰. Entre el 50 % y el 70 % de los neonatos en estas circunstancias son ingresados en la UCI neonatal. De un 30 % a un 40 % de ellos sufre morbilidad grave¹⁹.

Fisiopatología de la PE

La PE consiste en un estado de vasoconstricción generalizado secundario a una disfunción del epitelio vascular, en lugar de la vasodilatación propia del embarazo normal. No obstante, no se conoce en detalle el proceso fisiopatológico^{20, 21}. La presencia de la placenta es imprescindible para la aparición de PE, si bien no es necesario que contenga un feto, puesto que aparece también en gestaciones molares. Tampoco se precisa de útero, dado que se ha descrito en situaciones de embarazos abdominales^{22, 23}.

Se cree que el proceso patogénico de la PE, en especial la de inicio temprano, comienza durante el primer trimestre, sin presentar manifestaciones clínicas visibles²⁴. Habitualmente, los primeros cambios fisiopatológicos que pueden conllevar PE tienen lugar en la circulación útero-placentaria. La principal característica patológica de la PE de inicio temprano es la transformación incompleta de las arterias espirales, lo que resulta en la

hipoperfusión de la placenta, relacionada con una implantación anormal de la placenta, y la reducción del suministro de nutrientes al feto. Esto da lugar a signos de restricción del crecimiento fetal. Los episodios de isquemia/reperfusión crean un ambiente favorable para el estrés oxidativo²⁵.

Sin embargo, en la PE de inicio tardío la patología placentaria puede ser menos predominante o incluso estar ausente, además de no mostrarse signos de restricción del crecimiento. Esto se debe a que en la PE de inicio tardío no se produce ningún cambio o una modificación superficial de las arterias espirales, lo que en algunos casos conduce a la hiperperfusión de la placenta. Por lo tanto, parece que la PE de inicio temprano y la de inicio tardío tienen vías fisiopatológicas y etiológicas diferentes^{15, 24}.

Criterios diagnósticos

A pesar de una mejorada comprensión de la biología de la PE, el síndrome sigue definiéndose clínicamente por la aparición de hipertensión arterial en mujeres previamente normotensas después de la semana 20 de gestación, asociada a proteinuria de nuevo inicio^{10, 12, 14, 26}, provocadas por la disfunción endotelial¹⁵.

Cuando la hipertensión de nuevo inicio no va acompañada de proteinuria, también puede estar asociada con muchos otros signos y síntomas adicionales que contribuyen a la sospecha de diagnóstico clínico de PE, incluidas las alteraciones visuales, dolores de cabeza, dolor epigástrico y rápido desarrollo de edema^{12, 14} (anexo 2).

La PE es más frecuente cerca del final del embarazo y puede añadirse a otras alteraciones de carácter hipertensivo¹². Cabe destacar que la hipertensión gestacional transitoria se considera hipertensión de nuevo inicio y puede ser desarrollada en cualquier momento de la gestación¹⁴. Asimismo, se han descrito casos de PE en mujeres normotensas que muestran una fisiopatología de la placenta similar a la PE clásica²⁷.

Dichos parámetros son imprecisos, no permiten un diagnóstico temprano y tienen un bajo valor predictivo en la progresión de la enfermedad y los eventos adversos asociados. Así, la heterogeneidad de la presentación inicial de PE complica el diagnóstico preciso y los casos atípicos continúan siendo un reto en la práctica diaria¹⁷. Con el objetivo de ayudar a superar esta situación de incertidumbre, la iniciativa PIERS (Preeclampsia Integrated Estimated of RiSk) desarrolló una herramienta de libre acceso para calcular el riesgo de desenlaces maternos adversos⁵. Este modelo, que combina la edad gestacional, los signos clínicos y parámetros de laboratorio

(contaje de plaquetas, saturación de oxígeno, creatinina y aspartato transaminasa), solo proporciona información para las primeras 48 horas y no da información relativa a las complicaciones fetales.

Múltiples factores de riesgo maternos han sido identificados. Estos ocasionan una predisposición a la disfunción vascular (tabla 1). La presencia de uno o varios síntomas o hallazgos relacionados con un posible desarrollo posterior de PE son inespecíficos y, aunque el contexto y el seguimiento de la mujer durante su embarazo puede hacer sospechar el desarrollo posterior de PE, no deja de ser información que puede llevar a tomar decisiones iatrogénicas.

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollo de PE¹²

Factores de riesgo de desarrollo de PE
Primíparas
Antecedentes de PE
Antecedentes familiares de PE
Fertilización "in vitro"
Embarazo múltiple
Obesidad
Edad de la madre > 40 años
Infertilidad
Enfermedades médicas preexistentes
- Hipertensión crónica
- Diabetes mellitus tipo I o diabetes mellitus tipo II
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Enfermedades autoinmunes (ej. Lupus eritematoso sistémico)
- Insuficiencia renal
Antecedentes de trombofilia

Otro factor de riesgo es el embarazo múltiple. Algunos investigadores plantean que el incremento del riesgo de desarrollar PE en mujeres con embarazos múltiples o gemelares puede deberse a una mayor masa placentaria^{28, 29}.

Por consiguiente, existe una necesidad médica no cubierta para, o bien una confirmación fiable, o bien la exclusión del diagnóstico de PE. Para un correcto manejo clínico, es importante también poder pronosticar complicaciones maternas y fetales a corto plazo en mujeres embarazadas con sospecha de PE¹⁵.

Factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos en PE. El papel de la familia VEGF en el embarazo

Durante el embarazo, la placenta expresa los factores de crecimiento de la familia VEGF, regulando así la angiogénesis placentaria y el remodelado de las arterias espirales³⁰.

Como se ha mencionado anteriormente, la PE de inicio temprano está relacionada con episodios repetidos de isquemia/reperfusión, que generan estrés oxidativo. El daño oxidativo conlleva inflamación, apoptosis y la liberación de restos celulares a la circulación materna, así como factores anti-angiogénicos y citoquinas proinflamatorias²⁵. Sin embargo, pese a que la PE de inicio tardío no parece tener relación con la implantación placentaria, sigue estando vinculada con la alteración de la síntesis de proteínas pro- y anti-angiogénicas¹⁹.

La proteína Flt-1, también denominada VEGFR-1, es una proteína transmembrana receptora de VEGF y PlGF. Su variante soluble sFlt-1, la cual carece de fracción transmembrana y citosólica, es una proteína con función anti-angiogénica³⁰. sFlt-1 es antagonista de VEGF y PlGF e impide su unión con los receptores VEGFR, imposibilitando así el funcionamiento y transmisión de la información de manera adecuada e induciendo la disfunción endotelial.

Las concentraciones de sFlt-1 se mantienen estables al inicio y desarrollo del embarazo y posteriormente se inicia un aumento constante a partir del tercer trimestre hasta el parto³¹. Por este motivo, no se considera un buen marcador predictor de PE en el primer trimestre de gestación. Con respecto al segundo trimestre de gestación, la información ofrecida por diversos estudios sobre su capacidad predictiva es inconsistente³¹.

La proteína PlGF promueve la viabilidad de las células endoteliales y la angiogénesis. En mujeres con embarazos normales, se produce un aumento ininterrumpido de sus niveles plasmáticos durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo entre las semanas 29 a 32, y decaen a continuación cuando el parto está próximo. Su disminución se cree que es debida al incremento de sFlt-1 entre las semanas 33 y 36, hasta que finaliza el embarazo. De hecho, las concentraciones de ambos biomarcadores presentan una correlación negativa en un embarazo normal^{29, 31}.

Por el contrario, las mujeres con PE presentan una desregulación de los niveles séricos de estas proteínas, presentando elevados niveles de sFlt-1

y bajos de PIGF. Los altos niveles de la proteína sFlt-1 inducen vasoconstricción y daños en el endotelio vascular que pueden desembocar en la limitación del crecimiento fetal y PE³². En el caso de los embarazos múltiples, se ha observado que los niveles de sFlt-1 y el cociente sFlt-1/PIGF se ven incrementados en embarazos sin complicaciones con respecto a embarazos de feto único con las mismas características¹⁶.

Análisis de biomarcadores

Habitualmente, los biomarcadores mencionados se analizan en suero materno, a partir de una muestra de sangre, aunque hay autores que describen una buena correlación entre los valores obtenidos en suero y orina³³.

El cociente sFlt-1/PIGF ha sido propuesto como otra estrategia para la predicción de PE y un instrumento para proveer información pronóstica^{29, 34}, ya que refleja los cambios en las dinámicas fisiopatológicas de ambos biomarcadores. La presencia de un cociente sFlt-1/PIGF elevado, que supere unos umbrales preestablecidos, se asocia con un incremento del riesgo de PE, por lo que la mayoría de los autores proponen la determinación de este biomarcador como técnica de apoyo en el diagnóstico y seguimiento de gestantes con sospecha de PE.

En algunas situaciones, se han documentado casos inusuales de PE en los que la función placentaria ha mejorado desapareciendo los síntomas, y cuyo cociente sFlt-1/PIGF inicialmente elevado vuelve a la normalidad. Estas variaciones, en consonancia con la situación clínica, no se observan de manera tan obvia para otras manifestaciones de PE como la ecografía Doppler de arteria uterina, los niveles de ácido úrico, enzimas hepáticas, creatinina o incluso la presión arterial y proteinuria³⁵.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que un cociente sFlt-1/PIGF elevado o muy elevado (por encima de 85) no informa del tipo de complicación que puede desarrollarse, dado que el síndrome HELLP, hipertensión arterial, enfermedad renal aguda, edema pulmonar u otras manifestaciones muestran un estado angiogénico similar. Así, se hace necesaria una evaluación materna y fetal para completar el seguimiento³⁵.

Objetivos del informe

Los objetivos del informe fueron:

- Evaluar el rendimiento diagnóstico y pronóstico de la prueba del cociente sFlt-1/PIGF en la evaluación de gestantes con signos y/o síntomas sospechosos de padecer PE o con factores de riesgo de PE.
- Identificar los umbrales más eficientes en la clasificación de gestantes con signos y/o síntomas sospechosos de PE o con factores de riesgo de desarrollo de PE que permita la toma de decisiones basadas en la mejor evidencia científica.
- Analizar los estudios que evalúen el impacto económico para el Sistema Nacional de Salud (SNS) de la introducción en la práctica clínica de la ratio sFlt-1/PIGF en el manejo de pacientes con signos y/o síntomas sospechosos de PE o con factores de riesgo de padecer la enfermedad.

Material y métodos

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia sobre la fiabilidad del cociente sFlt-1/PlGF para la evaluación de la sospecha de PE en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica “de novo”, seleccionándose los trabajos que aportaron mayor nivel de evidencia en base a su diseño y correcto desarrollo metodológico. Adicionalmente, se definieron alertas automáticas de correo electrónico para nuevos artículos agregados en las bases de datos que tenían habilitado este servicio (Pubmed, Embase y Cochrane Library). Además, se llevó a cabo una búsqueda inversa en las referencias de los artículos identificados e incluidos en el informe y una búsqueda no sistemática de literatura gris para la elaboración del apartado introductorio.

Las fuentes de información consultada para la identificación y recuperación de estudios fueron: Pubmed, Embase y Cochrane Library. Para la localización de estudios de evaluación económica se consultó NHS EED (CRD) así como Pubmed y Embase con filtros específicos para este tipo de estudios.

Además, se consultaron estas fuentes para la identificación de ensayos clínicos: Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform (WHO) y Current Controlled Trials (ISRCTN registry).

La búsqueda se restringió a aquellos estudios publicados en inglés y castellano.

— Estrategia de búsqueda

El lenguaje de las estrategias de búsqueda es específico para cada base de datos, combinando descriptores y términos libres (anexo 4).

Selección de artículos

Los resultados de la búsqueda bibliográfica fueron exportados a End-Note. Tras eliminar duplicados, los estudios fueron revisados en un primer

cribado en base al título y resumen. Los estudios seleccionados fueron leídos a texto completo y se evaluó su calidad metodológica y la pertinencia del estudio para dar respuesta al objetivo del informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. A partir de estos, se seleccionaron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. Se listan aquellos que son excluidos y los motivos que lo justifican (anexo 5).

La determinación del cociente sFlt-1/PIGF está diseñada para usarse como ayuda en el diagnóstico de PE. A lo largo del proceso de selección de los artículos, se ha observado que el término predicción es confundido con diagnóstico y pronóstico, términos a menudo intercambiados en la literatura. Aunque en muchos de los estudios consultados, se hace referencia al cociente sFlt-1/PIGF como prueba de biomarcadores predictivos, en este informe y siguiendo las indicaciones de la FDA⁴, el cociente sFlt-1/PIGF es analizado como un biomarcador diagnóstico o pronóstico atendiendo a sus definiciones y a los resultados presentados (ver glosario). Asimismo, otros estudios apuntan que la prueba habría de interpretarse como ayuda en la estratificación del riesgo (alto o bajo riesgo) de desarrollar PE en las siguientes semanas tras la realización de la prueba, lo cual afecta a la monitorización de las gestantes.

— Criterios de inclusión

Diseño de los estudios: ensayos clínicos, estudios longitudinales de cohortes prospectivos o retrospectivos o estudios transversales. Deberán tener suficiente información para el cálculo de estimadores diagnósticos, incluyendo sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos, así como cocientes de probabilidad y las curvas ROC (AUC). Los estudios tienen bien definida la población. Cuando no fueron compartidos, los cocientes de probabilidad fueron calculados a partir de las variables de sensibilidad y especificidad, por resultar estimadores adecuados independientes de la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio.

Debido a las diferencias detectadas en las concentraciones de sFlt-1 y PIGF, así como su ratio entre embarazos únicos y múltiples en embarazos sin complicaciones¹⁶, aquellos estudios que incorporaron embarazos gemelares o múltiples en el estudio fueron incluidos cuando se hizo un análisis de los resultados para este subgrupo que permitió valorar si la determinación del cociente de biomarcadores y los umbrales estudiados eran adecuados. Su inclusión en el análisis completo podría desvirtuar los resultados.

Los estudios que proponen modelos de riesgo o de probabilidad para predecir eventos futuros, como desarrollo de complicaciones, deben com-

partir los modelos de regresión (múltiple, logística o de Cox) con la suficiente información para su valoración (pendientes, OR, HR y significación estadística), además de las características basales de la población incluida.

Las revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis que contengan estudios primarios con las características anteriores.

Condición de estudio: PE y complicaciones relacionadas con la PE.

Características de las participantes: mujeres embarazadas con sospecha de PE y/o factores de riesgo, de acuerdo con síntomas clínicos de sospecha de PE, mayores de 18 años, entre la semana 20 y 36 + 6 de gestación.

Prueba evaluada: determinación del cociente de biomarcadores de PE sFlt-1/PIGF en muestra de sangre.

Variables de rendimiento de la prueba diagnóstica / pronóstica: incluye sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, exactitud diagnóstica, riesgo relativo, odds ratio o hazard ratio, para diagnóstico de PE y pronóstico de PE o complicaciones maternas relacionadas con PE.

Comparador:

Diagnóstico de PE en base a:

- criterios clínicos según definición.
- modelos alternativos bien definidos.

— Criterios de exclusión

Se excluyeron las cartas al director sin carácter de investigación, las editoriales, comunicaciones a congresos, los estudios cualitativos, las series de casos, los estudios realizados en animales, estudios realizados únicamente en mujeres embarazadas con antecedentes de PE o síndrome HELLP y mujeres que hubieran recibido tratamiento en el marco de una investigación en los 90 días previos. Las revisiones narrativas fueron excluidas, debido a la falta de sistematización en la recuperación de la información.

Los estudios casos-control fueron excluidos, dado que pueden sobrestimar la capacidad diagnóstica de la prueba hasta tres veces comparado con estudios de cohortes, con un intervalo de confianza al 95 % comprendido entre 2 y 4,5 veces³⁶.

Se han excluido los estudios que tratan de mostrar las diferencias en el cociente de los biomarcadores entre estados patológicos como PE o retraso de crecimiento y embarazo normal.

Los estudios con modelos predictivos de los biomarcadores analizados de manera individual sin cálculo del cociente sFlt-1/PIGF fueron excluidos, así como aquellos que analizaban otras tecnologías para la determinación de los biomarcadores del cociente (comparación entre tecnologías y marcas), comparaciones del cociente con otras determinaciones.

Quedaron excluidos aquellos estudios que incorporaron a mujeres con diagnóstico confirmado de PE en el momento del reclutamiento y no realizaron la extracción de la muestra sérica en el momento del reclutamiento en el estudio.

Se excluyeron aquellos estudios que presentaban modelos de predicción en los que se proponía el uso del cociente sFlt-1/PIGF en combinación con otros factores o pruebas clínicas, pero no se facilitaba el modelo o algoritmo de predicción desarrollados, los cuales permiten conocer el papel de las variables dependientes e independientes. Quedaron excluidos los análisis de correlación, puesto que no demuestra causalidad.

Fueron excluidas las revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis que contenían estudios primarios con criterios de exclusión citados.

— Análisis del impacto económico de la introducción en la práctica clínica para el SNS del cociente sFlt-1/PIGF en el manejo de la PE

Se emplearon los mismos criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente para realizar la revisión sistemática de estudios de evaluación económica (RS-EE). Las poblaciones, las intervenciones y los comparadores considerados son los mismos que los incluidos en la revisión sistemática sobre fiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, exactitud diagnóstica). Además de los mencionados, se establecieron criterios adicionales sobre el diseño de las EE:

Quedaron incluidas únicamente las evaluaciones económicas completas, aquellas que contemplan explícitamente tanto los costes como resultados para dos o más alternativas (análisis costes-efectividad, coste-utilidad o minimización de costes en casos donde exista evidencia de igual efectividad). Se incluyeron tanto evaluaciones económicas basadas en datos de estudios primarios (ensayos clínicos) como las que empleaban modelos de decisión. Según los resultados reportados, se incluyeron aquellas evaluaciones que presentaban variables coherentes con las evaluaciones económicas

completas (costes por unidad de fiabilidad diagnóstica de interés, costes por años de vida o costes por AVAC) o que facilitaran los datos necesarios para su cálculo.

Se excluyeron de la RS-EE todas aquellas evaluaciones económicas parciales que ofrecían únicamente información sobre costes o impacto presupuestario.

Adicionalmente, fueron excluidas en la síntesis todas aquellas evaluaciones cuyo contexto no era generalizable o transferible al Sistema Nacional de Salud, es decir, aquellas realizadas en sistemas sanitarios no pertenecientes a países de la OCDE.

Los estudios descartados tras la lectura a texto completo de evaluaciones económicas y los motivos que lo justifican se incluyen en el anexo 7.

— Evaluación de la calidad de los estudios

Se clasificó la evidencia en alta, moderada o baja.

— Extracción de datos y análisis de resultados

Los datos relevantes de los estudios incluidos fueron extraídos de manera uniforme e incluidos en tablas de evidencia, a partir de la herramienta desarrollada por Osteba³⁷, así como la calidad de los mismos.

En el caso de la RS-EE, se extrajeron los resultados de las evaluaciones económicas en forma de RCEI, o bien se extrajo el valor correspondiente de coste y beneficios en salud de cada alternativa. Para mejorar su comparabilidad, estos resultados fueron convertidos de las unidades monetarias originales a euros de España de 2019. Para esta conversión se empleó la herramienta CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter³⁸.

Se siguió la metodología propuesta por GRADE, clasificando la evidencia de los desenlaces de interés en alta, moderada, baja o muy baja. Sin embargo, debido a la elevada heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios, se optó por hacer una descripción de los resultados de los mismos.

Participación de los pacientes

Debido a que los objetivos principales del informe fueron la evaluación de la fiabilidad de la prueba inmunoenzimática que determina el

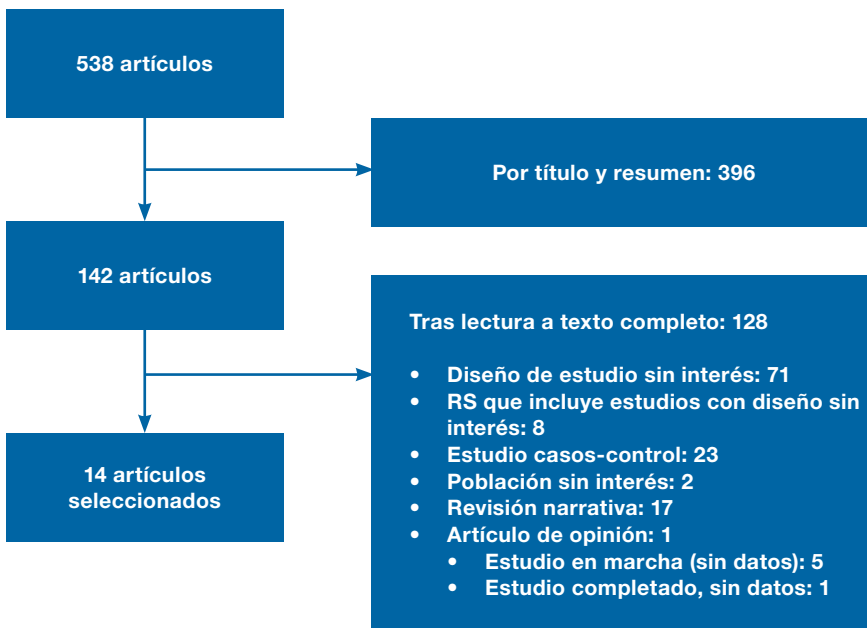
cociente sFlt-1/PlGF y la estimación de los umbrales más eficientes en la clasificación de las mujeres con signos y/o síntomas sospechosos de PE o con factores de riesgo de desarrollo de PE, no participaron pacientes en el desarrollo del mismo. La inclusión de dicha prueba de laboratorio en la estrategia diagnóstica y manejo de las pacientes no sometería a estas mujeres a pruebas adicionales que pudieran afectar de manera relevante sus valores, preferencias y/o necesidades.

Resultados

Evaluación de la fiabilidad de la determinación del cociente sFlt-1/PlGF

La búsqueda bibliográfica localizó, una vez eliminados los duplicados, 538 artículos, de los cuales 396 fueron descartados tras la lectura de título y resumen y 128 fueron excluidos tras su lectura a texto completo. Finalmente, fueron seleccionados un total de 14 artículos. Todos ellos son estudios primarios. No fueron recuperadas revisiones sistemáticas que cumplieran los criterios de inclusión definidos en la metodología.

Figura 1. Diagrama de flujo de estudios de diagnóstico, pronóstico y análisis de riesgo incluidos y excluidos



Las tablas de síntesis (TTSS) de los artículos incluidos se pueden consultar en el anexo 6.

Catorce publicaciones cumplieron los criterios de inclusión de la revisión sistemática (tabla 2): un ensayo clínico aleatorizado¹⁸, un estudio cuasiexperimental³⁹ y doce estudios observacionales^{32, 34, 40-49}. Todos ellos utilizaron la prueba desarrollada por Roche Diagnostics, el test Elecsys® junto al analizador Roche Cobas 8000 (anexo 9).

En la tabla 3 se pueden consultar los valores de los estimadores de rendimiento diagnóstico PE de los artículos incluidos en la revisión. Los valores de rendimiento diagnóstico de los estudios **Cerdeira et al. 2019**¹⁸ y **Klein et al. 2016**³⁹ se mantienen en dicha tabla a modo informativo, pese a que no era el objetivo para el que fueron diseñados y, por tanto, no son descritos en el subapartado específico de rendimiento diagnóstico. Los valores de los estimadores de rendimiento pronóstico más relevantes de los estudios se pueden consultar en la tabla 4.

Atendiendo a la edad gestacional de desarrollo de PE o complicaciones relacionadas a la que se refieren los estudios, nos encontramos con:

- PE de inicio temprano (< 34 semanas de gestación).
- PE de inicio tardío (≥ 34 semanas de gestación).
- Desarrollo PE en cualquier edad gestacional, sin diferencias entre PE temprana y tardía.

Tabla 2. Estudios que evalúan la utilidad diagnóstica y/o pronóstica de PE y sus complicaciones.

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DEL COCIENTE sFit-1/PIGF EN EL DIAGNÓSTICO DE PE		
Inicio temprano	Inicio tardío	Cualquier edad gestacional
Herraiz et al. 2018 ⁴¹	Herraiz et al. 2018 ⁴¹	Moore Simas et al. 2007 ⁴²
Moore Simas et al. 2007 ⁴²		Rana et al. 2012 a ⁴³
Gómez-Arriaga et al. 2014 ⁴⁰		Rana et al. 2018 ⁴⁵
Rana et al. 2012 a ⁴³		Sabria et al. 2017 ⁴⁶
Rana et al. 2012 b ⁴⁴		Saleh et al. 2016 ³⁴
Rana et al. 2018 ⁴⁵		Zeisler et al. 2016 a ³²
		Zeisler et al. 2016 b ⁴⁷
		Zeisler et al. 2019 ⁴⁸
UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DEL COCIENTE sFit-1/PIGF EN EL PRONÓSTICO DE PE		
Inicio temprano	Cualquier edad gestacional	
Gómez-Arriaga et al. 2014 ⁴⁰	Saleh et al. 2016 ³⁴	
Rana et al. 2012 b ⁴⁴	Zeisler et al. 2016 b ⁴⁷	

Rendimiento diagnóstico

Con un objetivo diferente a la evaluación del rendimiento diagnóstico del cociente sFlt-1/PIGF, **Gómez-Arriaga et al. 2014** comparte las curvas ROC para el diagnóstico de complicaciones graves maternas y neonatales relacionadas con PE de inicio temprano, así como los estimadores de diagnóstico calculados a partir de las AUC. El AUC para el cociente sFlt-1/PIGF fue de 75 % (IC95 %: 62 % a 88 %). El AUC de la combinación de edad gestacional, UtA-PI y sFlt-1/PIGF fue de 89 % (IC95 %: 79 % a 99 %). El umbral definido para el cociente sFlt-1/PIGF fue el tercer cuartil (percentil 75), establecido en 655. Para una especificidad fijada del 95 %, el modelo mostró una sensibilidad de 64 % (IC95 %: 36 % a 86 %) vs. un 14 % (IC95 %: 3 % a 20 %) del cociente en solitario; y un CPP de 12,8 para predicción de complicaciones perinatales vs. a un CPP de 2,8, respectivamente (tabla 3). El modelo de regresión logística se comparte en un subapartado posterior⁴⁰.

Herraiz et al. 2018 utilizó una cohorte prospectiva para evaluar el rendimiento diagnóstico del cociente sFlt-1/PIGF en la identificación de PE/FGR de inicio temprano, intermedio y tardío en una estrategia de implementación. Las extracciones sanguíneas se realizaron entre las semanas 24 + 0 a 28 + 6. Los clínicos conocían el valor del cociente y lo utilizaron para estratificar el riesgo de las pacientes y decidir acerca de su monitorización. No se realizó el análisis desagregando los casos de PE y FGR, lo que conllevó que la definición de inicio temprano cambiase a las 32 semanas de gestación, en lugar de las 34 semanas para PE, como es lo indicado actualmente en las guías. Las variables de rendimiento diagnóstico se calcularon a partir de las AUC de las curvas ROC: 98 % (IC95 %: 97 % a 100 %), para < 32 semanas; 87 % (IC95 %: 77 % a 97 %), para el periodo de 32 a 36 semanas; 68,8 % (IC95 %: 58 % a 89 %). El umbral > 10 (P95) fue analizado para estratificar los casos con mayor riesgo de desarrollar PE/FGR de inicio temprano (< 32 semanas), indicando que aquellas mujeres con prueba positiva deberían someterse a una atención materna y fetal exhaustiva durante el embarazo. El CPP es 5,2 (IC95 %: 4,0 a 6,7)⁴¹. Ver tabla 3.

El objetivo del estudio publicado por **Moore Simas et al. 2007** fue la evaluación de los factores angiogénicos en el diagnóstico PE. Las muestras de suero se recogieron entre la semana 22 y 36 del embarazo, antes del comienzo de PE. Las pacientes incluidas tenían al menos un factor de riesgo de PE. No se describe el punto de corte del cociente sFlt-1/PIGF que consideraría la prueba positiva y ayudaría a realizar el diagnóstico.

El modelo ofrece las curvas ROC, mostrando el área bajo la curva (AUC) como representación global de la exactitud diagnóstica. La determi-

nación del cociente sFlt-1/PIGF entre las semanas de gestación 22 a 26 muestra un AUC para desarrollo de PE de inicio temprano (34 semanas de gestación) de 97,1 % (IC95 %: 90,8 % a 100 %). Para desarrollo de PE en cualquier momento durante el embarazo, el AUC es 93,8 % (IC95 % 88,2 % a 99,4 %) (tabla 3)⁴².

El estudio ROPE (*Rule Out Preeclampsia Evaluation*) fue un estudio de cohortes prospectivo realizado para evaluar la utilidad de la determinación del cociente de los factores angiogénicos en mujeres con sospecha de PE para la predicción de desenlaces adversos maternos y perinatales relacionados con PE en las dos semanas siguientes a la realización de la prueba. Los datos fueron publicados en varios artículos. En el primero de ellos, **Rana et al. 2012 b**, realizado en mujeres embarazadas con embarazo único, se calcularon las variables de rendimiento diagnóstico a partir de las curvas ROC y su AUC para el diagnóstico precoz de complicaciones antes de las 34 semanas de gestación. El AUC de la curva ROC fue de 87 %, sugiriendo que el umbral 85 permitiría clasificar correctamente el máximo de pacientes en función de los eventos adversos e independientemente de la presencia del diagnóstico de PE, con un CPP de 12,2 (IC95 %: 5,84 a 25,40). Así, no se ofrece el cálculo de las variables de rendimiento diagnóstico del subgrupo de pacientes que desarrollaron PE y presenta la limitación de no desagregar de acuerdo a los desenlaces maternos o fetales. No aporta intervalos de confianza en todas las variables, que fueron calculados a partir de los datos de presencia y ausencia de enfermedad (FN, FP, VN, VP)⁴⁴ (ver tabla 3).

Rana et al. 2012 a es el único estudio incluido en la revisión que centró el análisis en mujeres con embarazos gemelares. Las curvas ROC y el AUC se calcularon como representación global de la exactitud diagnóstica: AUC = 81 % (IC95 %: 66 % a 96 %) para diagnóstico de PE de inicio temprano; AUC (sFlt-1/PIGF) = 75 % (IC95 %: 64 % a 86 %) para diagnóstico de PE en cualquier edad gestacional. Se aportaron los valores AUC de las curvas ROC combinando las distintas variables, pero los modelos en los que se integraban no fueron compartidos. Los umbrales evaluados para diagnosticar PE antes de las 34 semanas de gestación fueron > 85 y > 75. Con un tamaño de muestra reducido, la sensibilidad de la prueba para ambos umbrales muestra intervalos de confianza muy amplios para ambos. La sensibilidad fue 61,1 % (IC95 %: 35,8 % a 98,9 %) para el umbral 85 y 77,8 % (IC95 %: 58,6 % a 97,0 %) para el umbral 75. Los CPP fueron calculados a partir de los valores de sensibilidad y especificidad: 6,71 para el umbral 85 y 5,72 para el umbral 75⁴³.

En otra publicación del estudio ROPE, **Rana et al. 2018**, se evaluó la capacidad del cociente de los biomarcadores angiogénicos determinado en

urgencias o tras el ingreso de las participantes para el diagnóstico de PE con características de gravedad en las 2 semanas posteriores a su determinación. Los umbrales evaluados fueron > 38 y > 85 .

Para cualquier edad gestacional, las AUC fueron de 85,3 % y 76,9 % para los umbrales 38 y 85, respectivamente, los cuales se ofrecen sin intervalos de confianza. La publicación no ofrece el cálculo de los cocientes de probabilidad; sin embargo, fueron calculados a partir de las variables de sensibilidad y especificidad. El CPP para el umbral 38 es 4,5 para todas las pacientes incluidas en el estudio, en cualquier edad gestacional; y 7,48 para el umbral 85. Para el subgrupo de mujeres con edad gestacional < 34 semanas, los AUC fueron 89,2 % para el umbral 38 y 81,2 % para el umbral 85. En este subgrupo los CPP fueron: 6,23 para el umbral 38 y 9,67 para el umbral 85. Para el subgrupo de mujeres ingresadas con edad gestacional < 34 semanas, el CPP es de 3,29 para el umbral 38 y 4,01 para el umbral 85. Los datos indican que la prueba tiene poca o dudosa potencia para diagnosticar PE en dos semanas, según el subgrupo de población. Los estimadores se recogen en la tabla 3⁴⁵.

Sabrià et al. 2017 evaluó el rendimiento del umbral del cociente sFlt-1/PIGF en el diagnóstico de PE que requiere parto. La definición de PE incluye un amplio rango de gravedad, por lo que no se estableció el diagnóstico de PE como criterio de valoración, sino la gravedad de la PE, teniendo en cuenta la necesidad de interrumpir el embarazo a consecuencia de la PE. Se realizó en una cohorte retrospectiva de pacientes embarazadas con feto único que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital con signos y/o síntomas de PE entre las semanas 24 y 36 + 6 de gestación.

El cociente de probabilidad negativa y su intervalo de confianza para el umbral $\text{sFlt-1/PIGF} \leq 38$ (CPN = 0,04, IC95 %: 0,01 a 0,29) indica dudosa potencia para descartar la necesidad de terminación del embarazo debido a PE. Por otro lado, se evaluó el umbral $\text{sFlt-1/PIGF} > 38$ para el diagnóstico de PE y finalización del embarazo debido a PE en las 4 semanas posteriores a la determinación del cociente, con un CPP=3,8 (IC95 %: 2,9 a 5,1) (ver tabla 3)⁴⁶.

El objetivo principal de **Saleh et al. 2016** fue evaluar el valor añadido del cociente sFlt-1/PIGF en el diagnóstico de PE (tanto en la confirmación de PE diagnosticada mediante evaluación clínica como indicación de alto riesgo de desarrollo de PE en 2 semanas) en una cohorte prospectiva de mujeres con PE o factores de riesgo de desarrollar PE.

La muestra de sangre fue obtenida entre la semana gestación 26 y 36 en el momento del ingreso de las pacientes en el hospital o en consultas externas. Fueron analizadas tras el parto, con el fin de evitar interferencias

en la opinión de los clínicos. El umbral del cociente utilizado para confirmar diagnóstico fue sFlt-1/PIGF ≥ 85 . La determinación del cociente en pacientes con diagnóstico clínico confirmado de PE demostró no mejorar de manera sustancial el diagnóstico de PE en el tercer trimestre: 56 de 62 mujeres con diagnóstico clínico confirmado en el momento de la extracción sanguínea mostraron un valor sFlt-1/PIGF ≥ 85 (S = 90,3 %, IC95 %: 80,5 % a 95,5 %; CPP = 13,55, IC95 %: 4,53 a 40,55); 42 de 45 mujeres sin diagnóstico clínico de PE en el momento de la extracción sanguínea tenían un cociente < 85 (E = 93,3 %, IC95 %: 82,1 % a 97,7 %; CPN = 0,10, IC95 %: 0,05 a 0,22). Aquellas mujeres con un resultado de la prueba negativo (< 85) o sin diagnóstico clínico de PE fueron monitorizadas durante diez días más. El umbral 85 mostró valores de sensibilidad y especificidad de 86 % y 93 % (CPP = 12,29), respectivamente, mientras el diagnóstico clínico de PE mostró valores de S = 75 % y E = 79 % (CPP = 3,59) para el diagnóstico de eventos adversos en 2 semanas. Estos valores son independientes de la edad gestacional (tabla 3)³⁴.

Zeisler et al. 2016 a desarrollaron el estudio PROGNOSIS que tuvo como objetivo principal evaluar el punto de corte ≤ 38 , independientemente de la edad gestacional, para indicar la ausencia de PE, eclampsia y síndrome HELLP durante la semana siguiente (1 semana) tras su determinación. También evaluó si valores superiores a este umbral (> 38) podían predecir el desarrollo de PE en las 4 semanas siguientes.

El estudio tuvo dos fases, la fase de desarrollo (500 participantes, 20,2 % PE o HELLP) y la fase de validación (550 participantes, 17,8 % PE). El CPN de la cohorte de validación para valores ≤ 38 , el cual es independiente de la prevalencia de la patología en la muestra (compartido en Zeisler et al 2019 y calculable a partir de los valores de sensibilidad y especificidad provistos en el estudio) fue de 0,26 (IC95 %: 0,09 a 0,7), lo cual indicaría dudosa potencia para descartar el diagnóstico de PE en la siguiente semana a la determinación. Por otra parte, el CPP del umbral sFlt-1/PIGF > 38 en la cohorte de validación es 3,91 (IC95 %: 3,02 a 5,07) para el diagnóstico de desarrollo de PE en las cuatro semanas posteriores a la realización de la prueba diagnóstica. En la tabla 3 se pueden consultar las variables de rendimiento para ambas cohortes³².

Zeisler et al. 2019 consistió en un análisis post-hoc del estudio PROGNOSIS³², que examinó si la determinación del cociente sFlt-1/PIGF (umbral ≤ 38) podría descartar PE en las siguientes 2, 3 y 4 semanas después de su realización. La principal limitación de este análisis consistió en que el tamaño de la muestra fue calculado para el análisis primario de PROGNOSIS, no para el análisis post-hoc. Los CPN fueron: 0,27 (IC95 %: 0,15 a 0,48)

para descartar desarrollo de PE en 2 semanas; 0,36 (IC95 %: 0,25 a 0,54) para descartar desarrollo de PE en 3 semanas; y 0,41 (IC95 %: 0,29 a 0,56) para descartar desarrollo de PE en 4 semanas, lo cual indicaría dudosa capacidad para el descarte de PE en las semanas siguientes tras la determinación del cociente⁴⁸.

Tabla 3. Utilidad de la determinación del cociente sFit-1/PIGF en el diagnóstico de PE y/o complicaciones relacionadas con la PE

	UTILIDAD	INCIDENCIA	EXTRACCIÓN SANGUÍNEA (sem)	AUC (%) (IC95 %)	UMBRAL	S (%) (IC95 %)	E (%) (IC95 %)	VPP (%) (IC95 %)	VPN (%) (IC95 %)	CPP (IC95 %)	CPN (IC95 %)
INICIO TEMPRANO											
Gómez-Arriaga et al. 2014⁴⁰ n = 51 EObs	Complicaciones perinatales relacionadas con PE < 34 sem.	27 % (14/51)	26 a 37 + 0	75 (62 a 88)	> 655	95	54 (37 a 70)	43 (26 a 62)	97 (76 a 99)	2,07*	0,09*
						14 (3 a 20)	95	51 (9 a 91)	75 (59 a 86)	2,8*	0,91*
				89 (79 a 99)	EG + media UtA-PI + sFit-1/PIGF > 655	95	41 (37 a 55)	37 (26 a 62)	96 (68 a 99)	1,61*	0,12*
						64 (36 a 86)	95	83 (48 a 97)	88 (73 a 95)	12,8*	0,38*
Herraiz et al. 2018⁴¹ n = 241 EObs	PE/ FGR < 32 sem.	5,8 % (14/241)	24 + 0 a 28 + 6	98 (97 a 100)	> 10 (P95)	100 (78,5 a 100)	80,6 (75,0 a 85,2)	24,1 (15,0 a 36,5)	100 (97,9 a 100)	5,2 (4,0 a 6,7)	0,00*
						78,6 (52,4 a 92,4)	96,0 (92,6 a 97,9)	55,0 (34,2 a 74,2)	98,6 (96,1 a 99,5)	19,8 (9,9 a 39,8)	0,22*
						78,6 (52,4 a 92,4)	98,2 (95,6 a 99,3)	73,3 (48,1 a 89,1)	98,6 (96,1 a 99,5)	44,6 (16,3 a 122,3)	0,22*
Moore-Simas et al. 2007⁴² n = 143; EObs	PE < 34 sem. de gestación	3,5 % (5/143)	22 a 26	97,1 (90,8 a 100)	-	-	-	-	-	-	-
Rana et al. 2012 a⁴³ n = 79 EObs (embarazos gemelares)	Dgco de EA relacionados con PE en 2 sem. < 34 sem.	58,2 % (46/79)	> 31	81 (66 a 96)	> 85	61,1 (35,8 a 98,9)	90,9 (70,8 a 98,9)	-	-	6,71*	0,43*
						77,8 (58,6 a 97,0)	86,4 (72,0 a 100,0)	-	-	5;72*	0,26*
Rana et al. 2012 b⁴⁴ n = 616 (176 ≤ 34 sem) EObs	Dgco de EA relacionados con PE en 2 sem (sFit-1/PIGF ≥ 85)	33,5 % (59/176 <34 sem)	30 a 34	87	≥ 85	72,9 (60,4 a 82,6)**	94 (88,2 a 97,1)**	86,0 (73,8 a 93,0)**	87,3 (80,4 a 92,0)**	12,2 (5,84 a 25,40)**	0,29 (0,19 a 0,44)**

	UTILIDAD	INCIDENCIA	EXTRACCIÓN SANGUÍNEA (sem)	AUC (%) (IC95 %)	UMBRAL	S (%) (IC95 %)	E (%) (IC95 %)	VPP (%) (IC95 %)	VPN (%) (IC95 %)	CPP (IC95 %)	CPN (IC95 %)
Rana et al. 2018⁴⁵ n = 402 (199 ≤ 34 sem; 97 ≤ 34 sem ingresadas) EObs	PE características gravedad en 2 sem. < 34 sem.	23,1 % (46/199)	30 a 37 + 0	89,2	> 38	93,5	85,0	65,2	97,7	6,23*	0,08*
				81,2	> 85	69,6	92,8	74,4	91	9,67*	0,33*
	PE características gravedad en 2 sem < 34 sem (pacientes ingresadas)	45,4 % (44/97)	30 a 37 + 0	82,4	> 38	93,2	71,7	73,2	92,7	3,29*	0,09*
				75,6	> 85	68,2	83,0	76,9	75,9	4,01*	0,38*
	Parto debido a PE en 2 sem.	29,6 % (59/199)	30 a 37 + 0	80,60	> 38	76,3	85,0	68,2	89,5	5,09*	0,28*
				76,80	> 85	59,3	94,3	81,4	84,6	10,40*	0,43*
	Parto indicado debido a PE en 2 sem.	24,6 % (49/199)	30 a 37 + 0	84,90	> 38	85,7	84,0	63,6	94,7	5,36*	0,17*
				80,30	> 85	67,3	93,3	76,7	89,7	10,04*	0,35*
INICIO TARDÍO											
Herraiz et al. 2018⁴¹ n = 241 EObs	PE/ FGR 32 a 36 sem.	8,7 % (21/241)	24 + 0 a 28 + 6	87 (77 a 97)	> 10 (P95)	71,4 (50,0 a 86,2)	86, 8 (81,4 a 90,7)	35,7 (23,0 a 50,8)	96,7 (93,0 a 98,5)	5,4 (3,5 a 8,4)	0,33*
					> 38	28,6 (13,8 a 50,0)	99,0 (96,5 a 99,7)	75,0 (40,9 a 92,8)	93,1 (89,0 a 95,8)	29,1 (6,3 a 135,4)	0,72*
					> 85	14,3 (5,0 a 34,6)	100 (98,2 a 100)	100 (43 a 100)	91,9 (87,6 a 94,8)	-	0,86*
	PE/ FGR ≥ 36 sem.	15,4 % (37/241)	24 + 0 a 28 + 6	68 (58 a 79)	> 10 (P95)	40,5 (26,3 a 56,5)	92,9 (87,7 a 96,0)	57,7 (38,9 a 74,5)	86,7 (80,7 a 91,1)	5,7 (2,9 a 11,4)	0,64*
					> 38	5,4 (1,5 a 17,7)	100 (97,6 a 100)	100 (34,2 a 100)	81,6 (75,5 a 86,4)	-	0,95*
CUALQUIER EDAD GESTACIONAL											
Cerdeira et al. 2019¹⁸ n = 370; ECA 1:1	Decisión de ingreso hospitalario. Desenlaces: desarrollo PE en 1 sem.	22,9 % (85/370)	24+0 a 37+0	-	≤ 38 + evaluación clínica (brazo 1)	100 (85,8 a 100)	77,8 (70,6 a 83,9)	40 (27,6 a 53,5)	100 (97,1 a 100)	4,50*	0,00*
				-	evaluación clínica (brazo 2)	83,3 (58,6 a 96,4)	80,1 (73,2 a 85,9)	31,3 (18,7 a 46,3)	97,8 (93,7 a 99,5)	4,19*	0,21*

	UTILIDAD	INCIDENCIA	EXTRACCIÓN SANGUÍNEA (sem)	AUC (%) (IC95 %)	UMBRAL	S (%) (IC95 %)	E (%) (IC95 %)	VPP (%) (IC95 %)	VPN (%) (IC95 %)	CPP (IC95 %)	CPN (IC95 %)
Klein et al. 2016³⁹ n = 118 (análisis por protocolo); E. cuasiexperimental	Decisión de ingreso hospitalario. Desenlaces: desarrollo PE/HELLP/eclampsia	20,3 % (24/118)	≥ 24 + 0 Mediana entre 32 + 4 y 35 + 0	-	Evaluación clínica (antes)	37,5 (21,2 a 57,3)**	67,0 (57,0 a 75,7)**	22,5 (12,3 a 37,5)**	80,8 (70,7 a 88,0)**	1,14 (0,63 a 2,05)**	0,93 (0,64 a 1,36)**
				-	Evaluación clínica + sFit-1/PIGF (después)	45,8 (27,9 a 64,9)**	75,5 (66,0 a 83,1)**	32,4 (19,1 a 49,2)**	84,5 (75,3 a 90,7)**	1,87 (1,07 a 3,28)**	0,72 (0,47 a 1,09)**
Moore-Simas et al. 2007⁴² n = 143; EObs	PE cualquier edad gestacional	8,4 % (12/143)	22 a 36	93,8 (88,2 a 99,4)	-	-	-	-	-	-	-
Rana et al. 2012 a⁴³ n = 79 analizadas EObs (embarazos gemelares)	Dgco de PE con EA en 2 sem.	58,2 % (46/79)	31 a 38	75 (64 a 86)	-	-	-	-	-	-	-
Rana et al. 2018⁴⁵ n = 402 (169 ingresos) EObs	PE características gravedad en 2 sem.	16,4 % (66/402)	30 a 37 + 0	85,3	> 38	90,9	79,8	46,9	97,8	4,50*	0,11*
				76,9	> 85	62,1	91,7	59,4	92,5	7,48*	0,41*
	PE características gravedad en 2 sem. (pacientes ingresadas)	35,3 % (59/167)	30 a 37 + 0	77,7	> 38	91,5	63,9	58,1	93,2	2,53*	0,13*
				71,2	> 85	62,7	79,6	62,7	79,6	3,07*	0,47*
	PE que conlleva parto en 2 sem.	42,0 % (169/402)	30 a 37 + 0	73,10	> 38	58,6	87,6	77,3	74,5	4,73*	0,47*
				65,30	> 85	34,9	95,7	85,5	67	8,12*	0,68*
PE que conlleva parto indicado en 2 sem.	35,3 % (142/402)	30 a 37 + 0	73,30	> 38	62,0	84,6	68,8	80,3	4,03*	0,45*	
			66,70	> 85	38,7	94,6	79,7	73,9	7,17*	0,65*	
Sabria et al. 2017⁴⁶ n = 195; EObs	Descartar PE que conlleva parto en 1 sem.	33,3 % total (65/195) 17,9 % (35/195)	24 a 36 + 6	-	≤ 38	97,1	67,5		99,1	2,99*	0,04 (0,01 a 0,29)
	Confirmar PE que conlleva parto en 4 sem.	25,6 % (50/195)	24 a 36 + 6	-	> 38	98,0	74,5	57	-	3,8 (2,9 a 5,1)	0,03*

	UTILIDAD	INCIDENCIA	EXTRACCIÓN SANGUÍNEA (sem)	AUC (%) (IC95 %)	UMBRAL	S (%) (IC95 %)	E (%) (IC95 %)	VPP (%) (IC95 %)	VPN (%) (IC95 %)	CPP (IC95 %)	CPN (IC95 %)
Saleh et al. 2016³⁴ n = 107 EObs	Confirmación PE inclusión (Dgco clínico confirmado en el momento de inclusión en el estudio)	57,9 % total PE (62/107)	26 a 36	-	≥ 85	90,3 (80,5 a 95,5)**	93,3 (82,1 a 97,7)**	94,9 (86,1 a 98,3)**	87,5 (75,3 a 94,1)**	13,55 (4,53 a 40,55)**	0,10 (0,05 a 0,22)**
	Dgco PE final		26 a 36	-	≥ 85	91	98	98	83	45,5*	0,09*
	Dgco de EA relacionados con PE en 2 sem.		26 a 36	-	≥ 85	86	93	95	81	12,29*	0,15*
				-	Dgco clínico	75	79	86	75	3,57*	0,33*
Zeisler et al. 2016³² Zeisler 2019⁴⁸ n = 550 (ChV) EObs	Descarte Dgco PE en 1 sem (ChV)	17,8 % total (98/559) 2,7 % (15/550)	24 + 0 a 36 + 6	86,1 (79,8 % a 92,4)	≤ 38	80,0 (51,9 a 95,7)	78,3 (75,6 a 81,7)	-	99,3 (97,9 a 99,9)	3,69*	0,26 (0,09 a 0,7)
	Descarte complicaciones maternas de PE en 1 sem (ChV)	2,7 % (15/550)	24 + 0 a 36 + 6	-	≤ 38	-	-	-	99,3 (97,9 a 99,9)	-	-
	Confirmación de complicaciones maternas de PE en 4 sem. (ChV)	12,9 % (71/550)	24 + 0 a 36 + 6	-	> 38	-	-	47,5 (38,4 a 56,8)	-	-	-
	Descarte Dgco PE en 2 sem. (ChV)	7,5 % (41/550)	24 + 0 a 36 + 6	-	≤ 38	78,0 (62,4 a 89,4)	81,1 (77,5 a 84,4)	-	97,9 (96,0 a 99,0)	4,12*	0,27 (0,15 a 0,48)
	Descarte Dgco PE en 3 sem. (ChV)	10,9 % (60/550)	24 + 0 a 36 + 6	-	≤ 38	70,0 (56,8 a 81,2)	83,1 (79,4 a 86,3)	-	95,7 (93,3 a 97,5)	4,14*	0,36 (0,25 a 0,54)
	Descarte Dgco PE en 4 sem (ChV)	12,9 % (71/550)	24 + 0 a 36 + 6	-	≤ 38	66,2 (54,0 a 77,0)	83,1 (79,4 a 86,3)	-	94,3 (91,7 a 96,3)	3,92*	0,41 (0,29 a 0,56)
Confirmación de desarrollo de PE en 4 sem (ChV)	12,9 % (71/550)	24 + 0 a 36 + 6	82,3 (77,3 a 87,3)	> 38	66,2 (54,0 a 77,0)	83,1 (79,4 a 86,3)	36,7 (28,4 a 45,7)	-	3,91 (3,02 a 5,07)	-	

ChV: Cohorte de validación. Dgco: Diagnóstico. EA: Eventos adversos. EG: Edad gestacional. EObs: Estudio observacional. Sem: Semanas

* Coeficientes de probabilidad calculados a partir de los datos de sensibilidad (S) y especificidad (E). ** Calculados a partir de los datos positivos y negativos de la prueba (FN, FP, VN, VP).

Modelos de pronóstico y análisis de riesgo

Cuatro estudios plantearon análisis de regresión de los datos^{34, 40, 44, 47}. Dos de ellos^{34, 40} ofrecen modelos de regresión multivariantes que incluyeron diversos parámetros, corregidos por variables confusoras.

En la tabla 4 se pueden consultar los valores de los estimadores de rendimiento pronóstico de complicaciones relacionadas con PE más relevantes de los estudios.

El objetivo de **Gómez-Arriaga et al. 2014** fue evaluar la utilidad de la combinación del índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtA-PI) y la medida automatizada del cociente sFlt-1/PIGF para pronosticar complicaciones graves maternas y neonatales relacionadas con PE. Se realizó un modelo de regresión logística combinando la edad gestacional, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (ecografía Doppler o UtA-PI) y el cociente sFlt-1/PIGF en el momento de confirmación de PE. La edad gestacional (expresada en semanas) en el momento del diagnóstico de PE de inicio temprano muestra significación estadística para pronosticar la aparición de desenlaces adversos, OR = 0,60 (IC95 %: 0,43 a 0,83). Ni el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (OR = 0,96 (IC95 %: 0,20 a 4,53), ni la adición del cociente al modelo, mejoró la capacidad para pronosticar la aparición de complicaciones perinatales, OR = 1,001 (IC95 %: 1,000 a 1,003) (ver tabla 4)⁴⁰.

Rana et al. 2012 b desarrollan un análisis de regresión logística para conocer la relación de riesgo entre el valor del cociente y las posteriores complicaciones clínicas. Tras dividir a las participantes en terciles de acuerdo a la relación sFlt1/PIGF en la presentación, se comparó el riesgo de desarrollar eventos adversos. En el subgrupo de edad gestacional < 34 semanas se observó mayor riesgo de desarrollar complicaciones en mujeres con cociente en el tercer tercil comparadas con la que presentan cifras por debajo del tercil más bajo, para umbral $\geq 40,5$: OR = 47,8 (IC95 %: 14,6 a 156,6). El riesgo, sin embargo, fue similar independientemente de que las mujeres fueran normotensas (OR = 31,5, IC95 %: 4,8 a 206,6) o no tuvieran proteinuria (OR = 28,3, IC95 %: 8,0 a 99,7) en el momento de la extracción (primera visita). Asimismo, se realizó en un análisis post-hoc un modelo de regresión logística multivariante que combinaba distintos predictores, clínicos y biomarcadores, aportando valores de significación estadística⁴⁴.

Se realizó el análisis de regresión de Cox que relaciona el valor del cociente sFlt-1/PIGF con el tiempo hasta el parto (antes de la semana 34 de gestación). Tomaron como referencia para el cociente, el umbral de 85 (≥ 85 y < 85), y se obtuvo un valor HR = 15,2 (IC95 %: 8,1 a 28,7) y HR = 9,4

(IC95 %: 4,7 a 18,7), tras ajustar por edad gestacional, el valor de presión arterial en la primera visita y el resultado de proteinuria a su inicio⁴⁴. Los estimadores se recogen en la tabla 4.

Como se ha comentado, **Saleh et al. 2016** evaluó el valor añadido del cociente sFlt-1/PIGF en la predicción de diagnóstico de PE y la prolongación del embarazo y los resultados adversos en una cohorte prospectiva de mujeres con PE confirmada o con factores de riesgo de desarrollarla.

Se realizó un modelo de regresión logística para la predicción de complicaciones relacionadas con PE. Las pacientes con un diagnóstico clínico establecido de PE tuvieron un OR = 5 (IC95 %: 2 a 12) de tener un resultado adverso en el embarazo. Tras corregir atendiendo a la edad gestacional en la que se realizó la extracción, la OR fue de 11 (IC95 %: 4 a 30). Las mujeres con una prueba positiva (sFlt-1/PIGF \geq 85) mostraron una OR de 9 (IC95 %: 4 a 21) de obtener resultados adversos en el embarazo, y 30 (IC95 %: 9 a 96) al corregir por edad gestacional. Cuando ambos factores de riesgo (diagnóstico clínico y sFlt-1/PIGF \geq 85) se integraron en un modelo de regresión múltiple, corregido por la edad gestacional en el momento de realización de la prueba, resultó estadísticamente significativo y la OR obtenida fue de 22 (IC95 %: 5 a 91), con un CPP = 2,5³⁴. Ver tabla 4.

Zeisler et al. 2016 b analizó los objetivos secundarios del estudio PROGNOSIS³²: evaluar la asociación del cociente sFlt-1/PIGF > 38 con el tiempo hasta el parto y la asociación del cociente con el parto pretérmino (< 37 semanas de gestación). Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox, realizado para toda la población, con y sin PE, HR=2,9 (IC95 %: 2,4 a 3,4, p < 0,001) para sFlt-1/PIGF > 38 en la visita 1. Es decir, en el momento de realización del test, la probabilidad de un parto inminente era 2,9 veces superior si el cociente era superior a 38. El factor de regresión de Weibull en la primera visita es 0,62 (IC95 %: 0,58 a 0,67), p < 0,001), es decir, el tiempo restante hasta el parto es un 38 % más corto en mujeres con un resultado del test positivo (> 38)⁴⁷ (tabla 4).

Tabla 4. Utilidad de la determinación del cociente sFlt-1/PIGF en el pronóstico de PE y/o complicaciones relacionadas con la PE

ESTUDIO	EXTRACCIÓN SANGUÍNEA (sem)	DESENLACE / ANÁLISIS	RESULTADOS	UMBRAL
INICIO TEMPRANO				
Gómez-Arriaga et al. 2014⁴⁰ n = 51 E. Observacional Embarazos únicos	26 a 37 + 0	Riesgo de eventos adversos. Modelo de regresión logística multivariable	Constante = 12,78 - Edad gestacional: OR = 0,60 (IC95 %: 0,43 a 0,83), < 0,01; factor = -0,51 - UtA-PI: OR = 0,96 (IC95 %: 0,20 a 4,53), NS; factor = - 0,04 - Cociente sFlt-1/PIGF: OR = 1,001 (IC95 %: 1,000 a 1,003), NS; factor = 0,0001	> 655
Rana et al. 2012 b⁴⁴ n = 612 E. observacional Embarazos únicos	30 a 34	Riesgo de eventos adversos. Análisis por terciles a partir de regresiones simples.	Referencia primer tercil (Q1): Subgrupo < 34 semanas: Tercer tercil, umbral sFlt-1/PIGF ≥ 40,5 Eventos adversos = 78,0 % (59/176), OR = 47,8 (IC95 %:14,6 a 156,6) - Subgrupo Normotensas: Eventos adversos = 63,6 % (7/11), OR = 31,5 (IC95 %:4,8 a 206,6) - Subgrupo No proteinuria en la presentación: Eventos adversos = 72,2 % (13/18), OR = 28,3 (IC95 %: 8,0 a 99,7)	Primer tercil ≤ 4,2 Tercer tercil ≥ 40,5
		t hasta el parto antes de la semana 34 de gestación. Análisis de regresión de Cox.	- Cociente sFlt-1/PIGF: HR = 15,2 (IC95 %: 8,1 a 28,7) - Cociente sFlt.1/PIGF, ajuste por edad gestacional, presión sanguínea sistólica alta y proteinuria en la presentación: HR = 9,4 (IC95 %: 4,7 a 18,7)	≥ 85

ESTUDIO	EXTRACCIÓN SANGUÍNEA (sem)	DESENLACE / ANÁLISIS	RESULTADOS	UMBRAL
CUALQUIER EDAD GESTACIONAL				
Saleh et al. 2016³⁴ n = 107 E. observacional Embarazos únicos	26 a 36	Riesgo de eventos adversos. Modelo de regresión univariable	- Diagnóstico clínico: OR = 5 (IC95 %: 2 a 12), p < 0,001 - Cocientes sFlt-1/PIGF: OR = 9 (IC95 %: 4 a 21), p < 0,001 - Diagnóstico clínico corregido por edad gestacional (momento extracción): OR = 11 (IC95 %: 4 a 30), p < 0,001 - Cociente sFlt-1/PIGF corregido por edad gestacional (momento extracción): OR = 30 (IC95 %: 9 a 96), p < 0,001	≥ 85
		Riesgo de eventos adversos. Modelo de regresión multivariable	Diagnóstico clínico: OR = 1 (IC95 %, 0,5 a 6), p = 0,59 Diag. Clínico+sFlt-1/PIGF: OR: 22 (IC95 %: 5 a 91), corregido por edad gestacional. p < 0,001	≥ 85
Zeisler et al. 2016 b⁴⁷ n = 550 (cohorte de validación) E. observacional Embarazos únicos	24 + 0 a 36 + 6	Riesgo de parto inmediato. Análisis de regresión de Cox, ajustadas por edad gestacional y PE	- Visita 1: HR = 2,9 (IC95 %: 2,4 a 3,4, p < 0,001) - Cualquier visita: HR = 2,6 (IC95 %: 2,4 a 2,8)	> 38
		t hasta el parto. Análisis de regresión de Weibull, ajustadas por edad gestacional y PE	- Visita 1: Factor Weibull = 0,62 (IC95 %: 0,58 a 0,67, p < 0,001) (el tiempo restante hasta el parto es 38 % más corto para resultado positivo - Cualquier visita: Factor Weibull = 0,63 (37 %) (IC95 %: 0,60 a 0,65)	> 38

E. observacional: Estudio observacional. **HR:** Hazard Ratio. **n:** número. **NS:** no significativo. **OR:** Odds Ratio. **p:** valor p (p-value). **Q1:** primer tercil. **t:** tiempo. **UtA-PI:** índice de pulsatilidad de la arteria uterina.

Toma de decisiones clínicas

Tres estudios abordaron la influencia del cociente sFlt-1/PIGF en la toma de decisiones^{18, 39, 49}.

El objetivo primario del estudio clínico controlado y aleatorizado de **Cerdeira et al. 2019** fue evaluar si la implementación del cociente sFlt-1/PIGF en la práctica clínica podría ser de utilidad en la reducción del número de hospitalizaciones innecesarias para aquellas pacientes con bajo riesgo de desarrollar la enfermedad a corto plazo (24 horas y 7 días). Un valor del cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38 se consideró de bajo riesgo de desarrollo de PE en 7 días, por lo que el algoritmo clínico consideró dar de alta a las pacientes. La decisión final fue tomada en base al valor del cociente junto con el manejo habitual, como una prueba diagnóstica más a tener en cuenta junto al resto de pruebas realizadas en la evaluación clínica estándar¹⁸.

186 mujeres fueron evaluadas en el brazo del estudio con información clínica y del cociente sFlt-1/PIGF (brazo 1), y 184 en el brazo con información clínica exclusivamente (brazo 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en el manejo de los ingresos de pacientes consideradas en riesgo: RR = 1,24 (IC95 %: 0,89 a 1,70) en 24 horas; RR = 1,06 (IC95 %: 0,81 a 1,39) en 7 días y RR = 0,93 (IC95 %: 0,82 a 1,06) hasta el momento del parto.

Mientras el brazo 1 (evaluación clínica habitual + sFlt-1/PIGF), ingresó el 100% (24/24) de las pacientes que desarrollaron PE en los siguientes 7 días, el brazo 2 (evaluación clínica habitual) ingresó el 83% (15/18) de las que desarrollaron PE en los siguientes 7 días ($p = 0,038$).

Se realizó un análisis exploratorio en el que se calcularon las variables de rendimiento diagnóstico para el desarrollo de PE en la semana siguiente a la determinación del cociente. Los resultados mostraron, para el brazo 1 y brazo 2 respectivamente: S = 100 % (IC95 %: 85,8 % a 100 %) vs. S = 83,3 % (IC95 %: 58,6 % a 96,4 %); E = 77,8 % (IC95 %: 70,6 % a 83,9 %) vs. E = 80,1 % (IC95 %: 73,2 % a 85,9 %), CPN = 0,00 vs. CPN = 0,21. Otros valores de rendimiento diagnóstico pueden ser consultados en la tabla 3.

Klein et al. 2016, estudio *Preeclampsia Open Study* (PreOS), evaluó la influencia del cociente sFlt-1/PIGF en la toma de decisiones de los clínicos ante la posibilidad de hospitalización de mujeres con sospecha de PE. Los clínicos tomaron la decisión en cuanto a la hospitalización de las pacientes (objetivo primario), así como acerca de otros desenlaces como la inducción del parto o la inducción de la maduración fetal de los pulmones, hasta 96 horas (4 días) antes de conocer el resultado del cociente sFlt-1/PIGF, la

decisión fue reconsiderada tras conocer el resultado del cociente pasadas hasta 168 horas (7 días). Utilizaron los umbrales < 33 (umbral para descartar diagnóstico PE) y ≥ 85 (umbral para confirmar diagnóstico). Un comité formado por tres expertos evaluó la idoneidad de la segunda decisión, en función del curso del embarazo de la paciente, sin acceso a los resultados de la prueba sFlt-1/PIGF, pero sí a la historia clínica de las pacientes o pruebas adicionales realizadas en ese periodo. Tras conocer el resultado del cociente sFlt-1/PIGF y junto a la evaluación clínica, hubo un 16,9 % de cambios en la decisión de ingreso hospitalario (análisis por protocolo). Un 11,0 % (13/118) de las decisiones finales correspondieron al cambio de decisión revisada desde hospitalización a no hospitalización, dos de las cuales (una con un cociente de 305) desarrolló PE. Mientras, el 5,9 % (7/118) supuso el cambio de decisión de no hospitalización a ingreso hospitalario, cuatro de ellas tuvieron un cociente superior a 85 (dos con factores de riesgo adicionales y subsiguiente diagnóstico de PE, mientras dos no desarrollaron PE (una de ellas tenía factor de riesgo adicional). Las variables de rendimiento fueron calculadas a partir de los resultados finales de desarrollo de PE/eclampsia/síndrome HELLP de las pacientes, en dependencia de la decisión tomada para el ingreso hospitalario, compartidos en el estudio: los cocientes de probabilidad para la evaluación clínica fueron CPP = 1,14 (IC95 %: 0,63 a 2,05) y CPN = 0,93 (IC95 %: 0,64 a 1,36) vs. CPP = 1,87 (IC95 %: 1,07 a 3,28) y CPN = 0,72 (IC95 %: 0,47 a 1,09) para la evaluación clínica junto al cociente sFlt-1/PIGF (tabla 3)³⁹.

Suresh et al. 2020, análisis secundario de un estudio prospectivo de cohortes previamente publicado^{44,45}, comparó los resultados en la tasa de hospitalización entre la teórica decisión basada en el uso en solitario de los biomarcadores angiogénicos y la decisión basada en la evaluación clínica habitual. Los datos fueron recogidos de la historia clínica de las pacientes y analizados exploratoriamente. Los datos fueron estratificados de acuerdo a los umbrales previamente estudiados: aquellas pacientes con valores del cociente ≤ 38 hubieran sido hipotéticamente dadas de alta; aquellas pacientes con > 85 hubieran sido hospitalizadas; y aquellas con valores del cociente en el rango $< 38 - > 85$ hubieran sido monitorizadas con visita al cabo de 1 semana sin requerir hospitalización. De acuerdo a los datos de la evaluación clínica, el 49,0 % de pacientes fueron hospitalizadas (225/459), mientras el 51,0 % no lo fueron (234/459). Según el uso que proponen de los valores del cociente sFlt-1/PIGF, el 22,9 % (105/459) de las pacientes hubieran sido hipotéticamente hospitalizadas, el 67,8 % (311/459) hubieran sido dadas de alta y el 9,4 % (43/459) hubieran sido monitorizadas con visita en la siguiente semana.

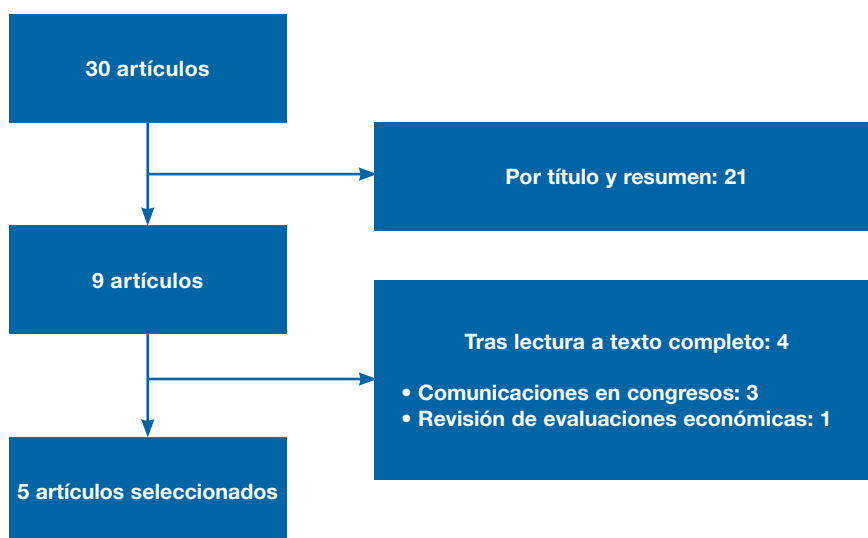
El uso en solitario de los biomarcadores no resultaría en diferencias

estadísticamente significativas en la proporción de pacientes no hospitalizadas que desarrollan PE grave en 2 semanas comparado con la evaluación clínica habitual: 3,2 % vs. 2,1 %, $p < 0,45$. El porcentaje de pacientes diagnosticadas con PE grave entre aquellas pacientes hospitalizadas fue significativamente mayor en el modelo basado en el cociente de biomarcadores que en la evaluación clínica: 69,5 % vs. 40,9 %, $p < 0,0001^{49}$.

Evaluación económica

A partir de la revisión de títulos y resúmenes aportados por la búsqueda específica sobre evaluaciones económicas se seleccionaron ocho referencias y se incluyó un artículo adicional recuperado mediante alertas automáticas. Cuatro referencias fueron excluidas. En la figura 2 se aportan más detalles sobre los motivos de exclusión.

Figura 2. Diagrama de flujo de estudios de evaluación económica incluidos y excluidos



Los cinco estudios incluidos fueron publicados entre 2010 y 2019. Dos de ellos fueron realizados en el Reino Unido^{50, 51}, uno en Alemania⁵², otro en Estados Unidos⁵³ y otro en Suiza⁵⁴. Las poblaciones analizadas en dos de los estudios fueron mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia con diferentes tiempos de gestación: en uno de los trabajos el periodo de análisis

sis fue de las semanas 12 a 40⁵¹, realizándose la determinación del cociente a partir de la semana 20, en otro entre las semanas 24 + 0 y 36 + 6⁵², otro de los trabajos sigue una cohorte cuya mediana de edad gestacional es de 32 semanas⁵⁴, otro analizó a mujeres embarazadas antes de la semana 34⁵³ y otra de las evaluaciones analizó dos subpoblaciones: una entre las semanas 20 a 35 y la 35 a 36 + 6⁵⁰.

En cuanto a los objetivos, dos de ellos se encaminan a la evaluación de la prueba sFlt1/PIGF como herramienta para el diagnóstico de PE, tomando como punto de corte el valor de sFlt1/PIGF ≥ 85 . De estos dos trabajos, uno de ellos analizó el uso del test como estrategia aditiva (evaluación clínica + sFlt1/PIGF vs. evaluación clínica)⁵¹ y otro como estrategia sustitutiva a la evaluación clínica (sFlt1/PIGF vs. información clínica)⁵³. Los otros tres trabajos tenían por objetivo analizar el rendimiento del uso de la prueba junto a la evaluación clínica estándar para realizar la estratificación de riesgo de las pacientes y tomar decisiones sobre el manejo clínico, para ello se empleó el punto de corte de sFlt1/PIGF ≤ 38 como criterio para considerar bajo riesgo de desarrollar PE en una semana^{50, 52}.

Los cinco trabajos revisados presentan resultados de coste y efectividad para las dos alternativas, pudiendo considerarse evaluaciones económicas completas. Cuatro de ellas realizan un análisis coste-efectividad⁵¹⁻⁵⁴ y una desarrolla un análisis coste-utilidad⁵⁰. Cuatro de los trabajos emplean técnicas de modelización para realizar el análisis en forma de árbol de decisión^{50-52, 54}, mientras que uno realiza un análisis basado en una cohorte prospectiva, sin indicar explícitamente una técnica de modelización determinada. En todos los casos, la perspectiva desde la que se realiza la evaluación económica es el sistema sanitario o pagador de servicios sanitarios, en ningún caso se aborda la perspectiva social. En general, las cinco evaluaciones económicas revisadas presentan numerosas limitaciones metodológicas, cuatro de ellas se han clasificado con calidad baja⁵¹⁻⁵⁴ y una de ellas con calidad media⁵⁰. La extracción completa de los trabajos se muestra en el anexo 8.

En todos los casos, los resultados de las evaluaciones son dominantes a favor de la incorporación de prueba sFlt1/PIGF, tanto para el diagnóstico de PE como para la clasificación de riesgo de las pacientes. La tabla 5 muestra, de forma resumida, los resultados extraídos de los estudios en unidades monetarias originales y convertidas a euros de España de 2019.

Tabla 5. Resumen de los resultados de las evaluaciones económicas revisadas

ESTUDIO	MONEDA Y AÑO	ALTERNATIVAS	COSTE (MONEDA ORIGINAL)	AVAC	OTRAS MEDIDAS DE RESULTADO	RCEI ORIGINAL (EXTRAÍDO DE LA EE)	RCEI CONVERTIDO (€ ESP 2019)
Diagnóstico de PE (sFit1/PIGF ≥ 85)							
Hadker et al. 2010⁵¹	£ 2010 ^s (Reino Unido)	A: Evaluación clínica estándar B: Evaluación clínica estándar + cociente sFit1/PIGF	A: 2.726.224 £ B: 1.780.916 £	-	% Pacientes correctamente diagnosticadas (VP+VN) A: 81,6% B: 94,5%	B Dominante Total: - 945.309 £ Por paciente: - 945 £	B Dominante Total: - 1.018.440,33 € Por paciente: - 1.018,11 €
Schlembach et al. 2018⁵²	€ 2017 (Alemania)	A: Evaluación clínica estándar. B: Evaluación clínica estándar + cociente sFit1/PIGF	A: 116.169 € B: 87.585 €	-	% Pacientes correctamente diagnosticadas (VP+VN) A: 59,3% B: 73,1%	B Dominante Total: - 73.584 € Por paciente: - 361 €	B Dominante Total: - 63.285,36 € Por paciente: - 310,48 €
Estratificación de riesgo y manejo clínico de PE (sFit1/PIGF ≤ 38 para descarte de PE en una semana / sFit1/PIGF ≥ 38 para seguimiento por sospecha en 4 semanas)							
Frampton et al. 2016⁵⁰	£ 2014 (Reino Unido)	A: Evaluación clínica estándar B: Evaluación clínica estándar + cociente sFit1/PIGF	<u>24 - 35 semanas.</u> A: 8.945 £ B: 6.456 £ <u>35 - 36 + 6 semanas</u> A: 3.758 £ B: 3.584 £	<u>24-35 semanas.</u> A: 0,3937 B: 0,3943 <u>35-36 + 6 semanas</u> A: 0,3954 B: 0,3954	-	B Dominante <u>24-35 semanas</u> Por paciente: - 2.896 £ 35 - 36 + 6 semanas Por paciente: - 365 £	B Dominante 24-35 semanas Por paciente: - 2.909,22 € 35 - 36 + 6 semanas Por paciente: - 366,67 €

ESTUDIO	MONEDA Y AÑO	ALTERNATIVAS	COSTE (MONEDA ORIGINAL)	AVAC	OTRAS MEDIDAS DE RESULTADO	RCEI ORIGINAL (EXTRAÍDO DE LA EE)	RCEI CONVERTIDO (€ ESP 2019)
Hodel et al. 2019 ⁵⁴	€ 2018¥ (Suiza)	A: Evaluación clínica estándar B: Evaluación clínica estándar + cociente sFit1/PIGF	A: 66.469.362 € B: 64.363.060 €	-	% Pacientes correctamente diagnosticadas (VP + VN) A: 64,1 % B: 83 %	B Dominante Total: - 2.106.301€ Por paciente: - 346€	B Dominante ¥ Total: - 1.252.228,21 € Por paciente: - 205,70€
Schnettler et al. 2013 ⁵³	\$ 2012 (EEUU)	A: Evaluación clínica estándar B: Cociente sFit1/PIGF	A: 116.169 € B: 87.585 €	-	% Pacientes correctamente diagnosticadas (VP + VN) A: 55,7 % B: 87,9 %	B Dominante <u>Mejor escenario</u> Total: -180.969 \$ Por paciente: - 1215 \$ <u>Peor escenario</u> Total: - 80.351 \$ Por paciente: 540 \$	B Dominante <u>Mejor escenario</u> Total: - 131.134,71 € Por paciente: -880,42 € <u>Peor escenario</u> Total: - 58.224,36 € Por paciente: - 391,30 €

§ En la evaluación económica no se indica el año en el que están calculados los datos monetarios. Se asume el mismo año de publicación del estudio.

¥ Los valores monetarios originales del artículo se presentan en € 2018, para ello se indica que han pasado por una conversión de 1 CHF = 0,88€. Para la conversión a euros de España de 2019 se ha revertido la conversión y posteriormente se ha empleado la herramienta CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter.

Hadker et al. 2010 evalúa la prueba sFlt1/PIGF en adición a la evaluación clínica habitual para el diagnóstico de PE desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido. Se plantea un modelo en forma de árbol de decisión que simula el seguimiento de una cohorte hipotética de pacientes clasificadas inicialmente como de alto y bajo riesgo durante las semanas 8-12 de gestación. Se plantean dos escenarios, en uno de ellos se realiza la evaluación clínica habitual y en el otro, además de la evaluación clínica, se asume la incorporación del cociente sFlt1/PIGF a partir de la semana 20. Para ello se emplean los parámetros de fiabilidad diagnóstica de las dos alternativas para determinar las proporciones de VP, FP, VN y FN. Los resultados de rendimiento diagnóstico para la evaluación clínica *vs.* evaluación clínica + cociente sFlt1/PIGF, respectivamente, son de 1,9 % *vs.* 3,3 % VP, 79,7 % *vs.* 91,2 % VN, 16,3 % *vs.* 4,6 % FP y 2,2 % *vs.* 0,7 % FN. Igualmente, el coste total de todo el seguimiento fue de 2.726.224 £ (2010) para la alternativa de evaluación clínica y de 1.780.916 £ (2010) para la alternativa combinada, lo que supone una reducción de costes de 945.309 para toda la cohorte (-945 £ por paciente). Se realiza un análisis de sensibilidad determinístico para los parámetros de incidencia de PE (- 20 %), sensibilidad y especificidad de la evaluación clínica (+ 10 %), proporción de pacientes identificadas de alto riesgo (en las semanas 8 - 12) (- 5 puntos porcentuales) y coste del test sFlt1/PIGF (+ 20 %). Todos estos escenarios alternativos conducen, igualmente, a resultados dominantes a favor del uso de la prueba sFlt1/PIGF junto con el examen clínico⁵¹.

Schlembach et al. 2018 utiliza la cohorte alemana de pacientes del estudio PROGNOSIS³² de mujeres embarazadas con 24 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación con sospecha de PE. El objetivo de este análisis es evaluar la eficiencia de la prueba sFlt1/PIGF en adición a la evaluación clínica estándar, comparada con la evaluación habitual sin realización de test, para la clasificación y seguimiento de las pacientes. Se realizó una evaluación económica mediante un árbol de decisión donde se simuló la clasificación de las pacientes en base a los parámetros de fiabilidad diagnóstica de las dos alternativas y las consecutivas decisiones de hospitalizar o llevar un manejo ambulatorio. Para la cuantificación y valoración de costes se emplea la perspectiva del sistema sanitario de Alemania, utilizando los datos de pago por Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD). En lo referente al rendimiento de ambas pruebas para clasificar a las pacientes, se obtienen unos valores de 13,2 % y 9,8 % VP, 31,3 % y 14,2 % FP, 46,1 % y 63,3 % VN, 9,3 % y 12,7 % FN, para la alternativa de evaluación clínica *vs.* evaluación clínica junto a la determinación del cociente sFlt1/PIGF, respectivamente. El coste total del seguimiento de toda la cohorte fue de 161.169 € (2017) para la alternativa de evaluación clínica y de 87.585 € para la alternativa combina-

da, lo que supone una reducción de costes de 73.584 € (- 361 € por paciente). Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico para los parámetros costes de hospitalización (+ 20 %), duración de la hospitalización (+/- 20 %), proporción de pacientes hospitalizadas con sFlt-1/PIGF ≥ 85 (+/- 10 puntos porcentuales), proporción de pacientes hospitalizadas con sFlt-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (+/- 10 puntos porcentuales), proporción de pacientes hospitalizadas con sFlt-1/PIGF ≤ 38 (+ 5 puntos porcentuales). Se contemplaron también dos escenarios alternativos adicionales en los que se simula hacer de nuevo el test a aquellas pacientes con sFlt-1/PIGF ≤ 38 o a todas, independientemente de su resultado. Todos estos escenarios producen variaciones en el resultado de la evaluación. Sin embargo, ninguno de ellos supone un cambio en las conclusiones del análisis, donde la alternativa de realización de la prueba sFlt-1/PIGF junto con el examen clínico la opción dominante⁵².

La evaluación económica de **Frampton et al. 2016** forma parte de un Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Reino Unido⁵⁰. Se trata de un análisis coste-utilidad en el que se analizan distintos biomarcadores (PIGF y sFlt1/PIGF) en adición al examen clínico habitual, para la estratificación de riesgos y el adecuado manejo de las mujeres embarazadas en las semanas 20 a 36 + 6 de gestación con sospecha de PE. El modelo empleado es un árbol de decisión donde se simula el manejo clínico de las pacientes en función del riesgo, evaluado con el examen clínico o con la estrategia combinada (evaluación clínica + cociente sFlt1/PIGF). Para esta clasificación se combinan los valores de prevalencia de PE en pacientes de riesgo y parámetros de fiabilidad diagnóstica extraídos del estudio PROGNOSIS³². Se modelizan cuatro etapas: estratificación de riesgos, manejo de la condición de PE y decisiones sobre el momento del parto, resultados en salud maternos de acuerdo con el desarrollo de PE y el tipo de parto y resultados de salud del feto/neonato. Todos los parámetros referentes a estados de salud se presentan en términos de utilidad (medido en Años de Vida Ajustados por Calidad, AVAC). El resultado incremental de la evaluación económica es de - 2.896 £ (2014) y - 0,00076 AVAC en favor del empleo de la estrategia de clasificación formada por la evaluación clínica junto a la determinación del cociente sFlt1/PIGF, es decir, esta alternativa produce menos costes y mejoras en salud (dominante). Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante para varios parámetros (sensibilidad, especificidad, probabilidad de ingreso en UCI, días en UCI, etc.) llegando igualmente a resultados de ahorro para el empleo de la prueba sFlt1/PIGF.

Hodel et al. 2019⁵⁴ evalúa el impacto económico del uso del cociente sFlt-1/PIGF en diferentes cortes (≤ 38 , de 38 a 85 y ≥ 85) añadido a la evaluación clínica para la elección del manejo y seguimiento de las pacientes

con riesgo de PE, para ello emplea una cohorte hipotética de mujeres embarazadas ($n = 6.084$) con sospecha de PE, que representa el 7% de todos los nacimientos en Suiza durante 2015. Las características basales y el recorrido por el modelo vienen determinados por los datos del estudio PROGNOSIS³², donde se incluyen mujeres embarazadas entre las semanas 24 + 0 a 36 + 6 de gestación con sospecha de PE. El tiempo de gestación mediano de la cohorte fue de 32 semanas. Se construyó un modelo en forma de árbol de decisión. En el caso de la evaluación clínica se abre un nodo de decisión para decidir manejo ambulatorio (niveles bajo e intermedio) u hospitalario. Para el examen clínico junto con el cociente sFlt-1/PIGF se abren tres opciones dependiendo del nivel obtenido y la decisión de manejo ambulatorio y hospitalario. Finalmente se obtienen las proporciones de hospitalización para cada grupo y cuantas de estas pacientes han tenido desarrollo de PE o no. Con ello, la determinación del cociente añadida a la evaluación clínica tiene unas proporciones de 6,3 % VP, 9,7 % FP, 76,7 % VN y 7,2 % FN, comparado con 9,7 % VP, 26,3 % FP, 54,4 % VN y 9,6 % FN utilizando únicamente la información clínica. El coste total del seguimiento de toda la cohorte fue de 66.469.362 € (2018) para la alternativa de evaluación clínica y de 64.363.060 € para la alternativa combinada, lo que supone una reducción de costes de 2.106.301 € (- 346 € por paciente). Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante en el que se modificaron parámetros de coste de hospitalización y proporción de pacientes hospitalizadas para los diferentes puntos de corte. Todas estas simulaciones ofrecieron resultados dominantes para la estrategia de evaluación clínica con determinación del cociente.

Schnettler et al. 2013 analiza una cohorte prospectiva de mujeres embarazadas (< 34 semanas) con sospecha de PE con el objetivo de determinar la fiabilidad diagnóstica y el impacto económico del empleo de la prueba sFlt1/PIGF comparada con evaluación clínica habitual en el periodo de dos semanas. Al inicio del estudio se realizó la evaluación clínica y se tomaron muestras para el análisis del cociente sFlt1/PIGF. La clasificación inicial de las pacientes se realizó en base a la evaluación clínica y después de dos semanas se obtuvieron las proporciones de VP, FP, VN y FN para las dos alternativas. Los costes fueron obtenidos de tarifas del proveedor de servicios sanitarios. La prueba del cociente sFlt1/PIGF presenta una mayor fiabilidad diagnóstica, con una proporción (frente a la evaluación clínica estándar) de 26,2 % vs. 32,2 % VP, 4,0 % vs. 42,3 % FP, 61,7 % vs. 23,5 % VN y 8,1 % vs. 2,0 % FN y un coste (\$ 2012) total de 269.269 vs. 450.239 \$, lo que suponía una reducción de coste de 180.970 \$ en total (- 1.215 \$ por paciente). Se realizó un análisis de sensibilidad univariante para el umbral de sFlt-1/PIGF como confirmación del diagnóstico clínico (entre 5 y 200)

donde el coste diferencial oscilaba entre - 841 \$ ($sFlt1/PIGF \geq 5$) y - 1.314 \$ por paciente ($sFlt1/PIGF \geq 200$) a favor del test; variando el coste de todos los recursos empleados de acuerdo con la clasificación de las pacientes (entre 50 % y 200 %) la diferencia entre las dos alternativas fue de - 557 \$ (50 %) y -2.530 \$ por paciente (200 %)⁵³.

Discusión

La prueba diagnóstica basada en el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF ha sido propuesta como método para anticipar el diagnóstico de preeclampsia (PE) en pacientes con sospecha, descartar la presencia de PE, reducir la incertidumbre en el manejo de posibles complicaciones con o sin diagnóstico confirmado, así como en la mejora de la estratificación del riesgo y el manejo de la PE.

La capacidad del cociente sFlt-1/PIGF para diagnosticar PE es limitada, mostrando baja sensibilidad para su identificación, lo que no reduce la incertidumbre en el diagnóstico^{32, 34, 41, 44-46}. De acuerdo a la evidencia identificada, los resultados sugieren que, en gestantes de feto único con sospecha del síndrome, la determinación del cociente sFlt-1/PIGF no tendría suficiente precisión clínica para descartar PE usado en solitario^{32, 46, 48}. El cociente podría utilizarse como técnica de apoyo junto a la evaluación clínica habitual en la identificación y seguimiento de pacientes con sospecha de PE, que con valores del cociente ≤ 38 , serían consideradas con menor riesgo de desarrollar PE durante al menos una semana tras su determinación¹⁸, independientemente de la edad gestacional (20 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación). Sin embargo, el valor adicional de incluir la prueba diagnóstica en el manejo clínico y la toma de decisiones permanece incierto. Es destacable la falta de consenso sobre cómo integrar el cociente en la estrategia diagnóstica de PE. Su implementación en el algoritmo de evaluación y actuación clínica (parámetros y pruebas habituales junto a la determinación del cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38) en el estudio INSPIRE ha mostrado no alterar las tasas de hospitalización comparado con el manejo habitual¹⁸. Por otro lado, el estudio PreOS³⁹ analizó también el posible impacto del uso del cociente sFlt-1/PIGF ($< 33 - > 85$) integrado en la estrategia diagnóstica de PE, estudiando los cambios en la decisión de hospitalización de gestantes con signos o síntomas de PE como objetivo primario. Hubo un 16,9 % de cambios; sin embargo, se tomaron decisiones no acordes con valores anómalos del cociente sFlt-1/PIGF. Es necesario evaluar el rendimiento de incluir la prueba diagnóstica del cociente en modelos pronósticos (factores maternos, clínicos, marcadores ecográficos y biomarcadores séricos) capaces de clasificar a las gestantes según su riesgo y que facilite la toma de decisiones de manera objetiva.

En el presente informe se han identificado catorce artículos, los cuales cumplieron los criterios de inclusión para la revisión sistemática de la fiabi-

lidad de la prueba de determinación del cociente sFlt-1/PIGF en la evaluación de gestantes con signos y/o síntomas sospechosos de PE, con o sin complicaciones relacionadas con PE. No se llevó a cabo meta-análisis debido a la heterogeneidad clínica y metodológica observada.

Existen diversas limitaciones a tener en cuenta en el análisis de los resultados. Cuando el objetivo es clasificar a una paciente como enferma o no enferma, la discriminación mediante pruebas diagnósticas es lo más adecuado. La discriminación habitualmente se mide con el AUC. En el entorno de diagnóstico, el resultado ya está determinado pero el investigador lo desconoce, y la clasificación estimada a menudo se puede comparar con un estándar de referencia más caro o invasivo. Sin embargo, en la modelización pronóstica o la estratificación del riesgo, el resultado aún no se ha desarrollado en el momento en que se evalúan los predictores. El estado futuro de la enfermedad queda por determinar por el proceso estocástico, y solo puede estimarse como una probabilidad o un riesgo. No obstante, las medidas de discriminación se enfatizan comúnmente en dichos entornos, lo que ignora la naturaleza aleatoria del resultado. La calibración, así como la discriminación, son importantes para la predicción precisa del riesgo. Por tanto, alcanzar conclusiones sobre modelos pronóstico basados exclusivamente en medidas de discriminación como el AUC puede llevar a error⁵⁵.

Actualmente están disponibles varias pruebas de determinación del cociente sFlt-1/PIGF. Sin embargo, los estudios que cumplieron los criterios de inclusión utilizaron la prueba desarrollada por Roche Diagnostics, el test Elecsys® junto al analizador Roche Cobas 8000 (anexo 9). Por esta razón, las conclusiones obtenidas se basan en los resultados mostrados por esta prueba.

Limitaciones metodológicas

Una de las principales limitaciones que comparten algunos estudios es su diseño inadecuado para evaluar la predicción de aparición de PE. Aunque se hace referencia al cociente sFlt-1/PIGF como prueba de biomarcadores predictivos, en este informe el cociente sFlt-1/PIGF ha sido analizado como un biomarcador diagnóstico o pronóstico. Algunos estudios hacen referencia al uso de la prueba como ayuda en la estratificación del riesgo (bajo o alto) de desarrollar PE o la gravedad del trastorno que ayuden en el manejo y monitorización posterior, de acuerdo a la aplicación de puntos de corte concretos, durante las semanas siguientes a la evaluación.

El empleo de biomarcadores puede tener diferentes propósitos que incluyen la evaluación de un riesgo, cribado, diagnóstico y pronóstico, con el objetivo de ayudar en la toma de decisiones. La evaluación de un biomarcador se realiza habitualmente desde dos modelos: 1. modelo de riesgo de enfermedad (o resultado de enfermedad) mediante, por ejemplo, un modelo de regresión logística y 2. modelo de rendimiento de clasificación mediante el empleo de estimadores como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y AUC (curvas ROC), que complementan el modelo de riesgo⁵⁶. Las curvas ROC ofrecen, de una manera visual, la capacidad de un modelo o de un biomarcador para clasificar correctamente los “casos” de los “no casos”. Su empleo asume que se ha ajustado un modelo para el riesgo de un evento y que una persona experimentará un evento si su riesgo estimado está por encima de un umbral dado. Por tanto, se debe tener en cuenta que las curvas ROC no proporcionan la probabilidad de que un paciente clasificado como de alto riesgo desarrolle la enfermedad. Esto depende en gran medida de la prevalencia de la enfermedad en la población investigada. Si el objetivo del biomarcador es mejorar la predicción del riesgo real, las medidas de precisión de reclasificación o de calibración del modelo son más apropiadas⁵⁷. Lo recomendable es evaluar el rendimiento pronóstico que tiene un biomarcador en un rango de tiempo, en lugar de en el momento del diagnóstico. Se debe tener presente que la evaluación de la precisión pronóstica de los biomarcadores surge de que el punto final primario es el tiempo hasta el evento y, el riesgo de que un paciente desarrolle el evento de interés, a menudo, cambia con el tiempo⁵⁸. Por tanto, el uso de métodos convencionales basados en las curvas ROC y el AUC no es adecuado y puede conducir a resultados engañosos⁵⁶⁻⁵⁸.

La exclusión de ciertos subgrupos de pacientes que presentan factores de riesgo o comorbilidades asociadas (ej. síndrome antifosfolípido, enfermedades maternas graves (ej. cáncer) supone otra limitación, ya que la inclusión de pacientes con bajo riesgo podría artificialmente aumentar los valores predictivos negativos, quedando diluidos los falsos negativos. Se ha demostrado cómo los patrones gestacionales de los marcadores en suero materno se alteran en mujeres con factores de riesgo de PE, comparado con mujeres de bajo riesgo⁵⁹⁻⁶¹. Por tanto, la exclusión de población con factores de riesgo puede incrementar artificialmente el rendimiento de la prueba del cociente de biomarcadores, como señala Álvarez-Fernández et al. 2014⁶².

En el caso concreto de las mujeres con embarazo múltiple, factor de riesgo definido por las guías, estas tienen un mayor riesgo de desarrollar desórdenes hipertensivos del embarazo, reportando una incidencia de desarrollo de PE de 2 a 3 veces más alta que mujeres con embarazos de feto único⁴³. Droge et al. 2015 señala que el cociente sFlt-1/PlGF se ve incremen-

tado en embarazos múltiples en mayor magnitud que en mujeres con otros factores de riesgo¹⁶. Una explicación propuesta está relacionada con las características de la placenta, la cual duplica su volumen en los embarazos gemelares¹⁶. En su estudio, los investigadores compararon una cohorte de embarazos gemelares con una cohorte de embarazos de feto único, ambas cohortes sin complicaciones y con la misma edad gestacional. Sus resultados muestran que los niveles de sFlt-1 y el cociente sFlt-1/PIGF estaban incrementados en las muestras séricas de aquellas mujeres con embarazo múltiple, sin observarse diferencias en los niveles de PIGF. Por esta razón, los autores concluyeron que los umbrales para el cociente sFlt-1/PIGF en embarazos de feto único no son transferibles a los embarazos múltiples. La misma observación hacen Saleh et al. 2018, afirmando que el umbral que estudian (≤ 38) para diagnosticar la ausencia de PE o de complicaciones relacionadas no es extrapolable a embarazos gemelares⁶³. En cambio, el análisis de Perales et al. 2017 muestra como las medias de los niveles de sFlt-1 y PIGF fueron significativamente diferentes entre los embarazos de feto único y múltiple a las 20, 24 y 28 semanas de gestación ($p < 0,001$), mientras la media del cociente sFl-1/PIGF fue solo significativamente diferente a las 28 semanas ($p < 0,001$)⁶⁴. Por esta razón, la gran mayoría de estudios indican como criterio de exclusión la incorporación de mujeres con embarazos gemelares o múltiples, ya que su inclusión podría desvirtuar los resultados. En esta línea, se hace necesaria la realización de estudios que permitan conocer los umbrales de aplicabilidad de la prueba en embarazos múltiples.

Algo común para todos los estudios observacionales recuperados es la falta de información sobre la homogeneidad en el reclutamiento. Tanto en los estudios en los que no se hace el reclutamiento de manera consecutiva como en aquellos estudios retrospectivos existe un mayor riesgo de sesgo de selección de las participantes⁶⁵. Así, podría verse limitada la capacidad de generalizar si la selección de ciertos participantes es preferente durante el reclutamiento, viéndose afectada la incidencia en la muestra. Sin embargo, es complicado aseverar cómo podría afectar a la generalización de los resultados.

Otra de las principales limitaciones son las diferencias al reportar los resultados del rendimiento de la prueba, no solo los de precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad) sino también los parámetros de validez diagnóstica, como los valores predictivos o los cocientes de probabilidad. El objetivo de un estudio de diagnóstico es determinar la capacidad de una prueba para clasificar correctamente a los individuos según la presencia o ausencia de la enfermedad. Es especialmente necesario conocer cómo varía la probabilidad de estar enfermo tras los resultados de la prueba (probabi-

lidad post-prueba). Para ello, es fundamental que los trabajos presenten los cocientes de proporcionalidad o sea posible su cálculo a partir de los datos. Sin ellos, no es posible conocer cuál es el impacto clínico de la prueba de estudio. Además, la incidencia de los desenlaces varía entre estudios, lo que afecta especialmente a los valores predictivos, por lo que se han utilizado los cocientes de probabilidades para poder referirnos a escenarios con probabilidades preprueba distintos. Especial precaución merece la interpretación de aquellos estudios en los que los investigadores establecen un punto de corte a partir de las curvas ROC^{41,42}. Suele ser frecuente desplazar el punto de corte para favorecer la sensibilidad o la especificidad de la prueba, pero se debe valorar cómo afecta esta medida a la validez externa del estudio, ya que puede limitar su aplicabilidad a un grupo determinado de pacientes.

Es destacable también la ausencia de intervalos de confianza en algunos estudios⁴⁴⁻⁴⁶, no conociéndose la incertidumbre sobre la precisión del estimador. Estas limitaciones afectan al análisis de resultados y conclusiones de los estudios, haciendo inadecuada su comparación. Añadido a estas disparidades se encontrarían las divergencias en la definición de PE. Las interpretaciones más utilizadas en la bibliografía revisada fue la de American College of Obstetricians and Gynecologists²⁶ y su actualización de 2013¹² y la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)¹⁴ (anexo 2).

Cabe señalar la posible existencia de conflictos de interés de los autores en algunas publicaciones^{32, 39, 43-45, 47, 48} relacionados con la autoría de patentes de proteínas angiogénicas para el diagnóstico, pronóstico y terapia de PE, así como intereses financieros en las propias empresas.

Umbrales útiles en el diagnóstico de PE

— Descarte de PE o clasificación de bajo riesgo de desarrollo de PE

Los datos sugieren que el umbral del cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38 no tiene suficiente potencia para descartar PE^{32, 46, 48} en solitario. El cociente podría utilizarse como técnica de apoyo en la identificación y seguimiento de pacientes con bajo riesgo de desarrollar PE durante al menos una semana tras su determinación¹⁸, independientemente de la edad gestacional (20 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación), integrada en una estrategia de diagnóstico.

Los estudios observacionales compararon el rendimiento diagnóstico de la prueba del cociente sFlt-1/PIGF con el estándar de diagnóstico, es decir, el diagnóstico clínico descrito por las guías. El estudio PROGNOSIS^{32, 48} fue el que incluyó una muestra poblacional más grande, mostrando un cociente de probabilidad negativo de 0,26 (IC95 %: 0,09 a 0,7) para descartar PE en la semana posterior a su determinación. El amplio intervalo de confianza puede deberse a los escasos eventos que se produjeron al cabo de 1 semana (2,7 %; 15 eventos en una población de 550 mujeres embarazadas). Zeisler et al. 2019, estudio post-hoc de PROGNOSIS, comparte los cocientes de probabilidad negativos para el diagnóstico de PE en las posteriores semanas (2, 3 y 4 semanas) (ver tabla 3). Se observa imprecisión en los resultados, con amplios intervalos de confianza que indican dudosa o ninguna potencia para descartar el desarrollo de PE (la interpretación de los cocientes de probabilidad puede ser consultada en el Glosario)⁴⁸.

Sabria et al. 2017 evaluó el desarrollo de PE que conlleva parto en 1 semana, ya que los autores consideraron que la definición de PE incluye un amplio rango de gravedad, por lo que no establecieron el diagnóstico de PE como resultado final. El CPN para el umbral 38 fue de 0,04 (IC95 %: 0,01 a 0,29), lo que indicaría que la capacidad de la prueba utilizada en solitario para descartar la necesidad de interrupción del embarazo debido al desarrollo de PE en un periodo de 1 semana es dudosa, teniendo en cuenta su amplio intervalo de confianza. Los autores señalan que la desregulación de los factores pro- y anti-angiogénicos está relacionada con la disfunción placentaria, que es el primer paso necesario para el desarrollo de la enfermedad sin características de gravedad hasta alcanzar un cuadro de enfermedad grave. Sin embargo, las complicaciones y la morbilidad materna pueden aparecer mucho después de la aparición de disfunción placentaria⁴⁶.

El ensayo clínico aleatorizado INSPIRE¹⁸ evaluó en un análisis post-hoc la utilidad clínica del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF incluido en el algoritmo clínico de diagnóstico en la identificación de aquellas gestantes con menor riesgo de desarrollar PE en la semana siguiente a su evaluación. La combinación de los parámetros clínicos, ecográficos y bioquímicos de la evaluación clínica estándar, junto al cociente sFlt-1/PIGF (brazo 1), mostró un CPN = 0,00, calculado a partir de sensibilidad y especificidad (ver tabla 3) vs. a un valor de 0,21 de la evaluación clínica estándar (brazo 2). Los autores señalan que el uso del cociente sFlt-1/PIGF junto a la evaluación clínica mejora la precisión clínica con respecto a la evaluación clínica habitual. El brazo del ensayo en el que el cociente era conocido ingresó al 100 % de las pacientes que desarrollaron PE en los 7 días siguientes a la evaluación (24/24). Mientras que en el brazo en el que el cociente fue desconocido, el 83% de las pacientes que desarrollan PE en los siguientes 7 días fueron

ingresadas (15/18) ($p = 0,038$). Cabe destacar que en el brazo 1, los niveles de creatinina y ácido úrico maternos en el momento del parto fueron significativamente más altos en las pacientes ingresadas frente a las no hospitalizadas ($p = 0,002$, en ambos casos). Los niveles de plaquetas maternos fueron significativamente más bajos en las pacientes ingresadas ($p = 0,030$); y no hubo diferencias significativas en los niveles de ALT materna ($p = 0,153$). En el brazo 2 no hubo diferencias significativas entre pacientes ingresadas y no ingresadas en los niveles de creatinina materna ($p = 0,689$); niveles de ácido úrico materno ($p = 0,209$); niveles de ALT materna ($p = 0,525$); niveles de plaquetas materna ($p = 0,422$) en el momento del parto. Las diferencias entre ambos grupos en el brazo 1 podrían revelar una mayor facilidad en la clasificación de las mujeres y toma de decisión de hospitalización, explicando las diferencias en sensibilidad entre ambos brazos ($S = 100\%$ (IC95 %: 85,8 % a 100 %) para el brazo 1 vs. $S = 83,3\%$ (IC95 %: 58,6 % a 96,4 %) para el brazo 2. Hubiera sido óptimo conocer los valores del cociente de las tres pacientes del brazo 2 (evaluación clínica estándar) que fueron dadas de alta, con el fin de saber si el valor del cociente hubiera ayudado a tomar otra decisión.

El cociente $sFlt-1/PlGF \leq 38$ no tiene suficiente capacidad diagnóstica para su uso en solitario para descartar el desarrollo de PE en 1 semana en pacientes con sospecha de PE. La determinación del cociente $sFlt-1/PlGF$ (umbral ≤ 38) integrada en la estrategia diagnóstica de PE podría ayudar en la identificación de aquellas que tienen un menor riesgo de desarrollar el síndrome durante la semana siguiente a la realización de la evaluación, aunque la verdadera utilidad de una prueba diagnóstica viene determinada por la disminución del grado de incertidumbre que produce al clínico, antes y después de ser realizada. Cabe destacar que estos resultados se refieren a gestantes de feto único. La clasificación afectaría al seguimiento y manejo de las pacientes con sospecha de PE consideradas con menor riesgo de desarrollar PE, quienes no recibirían una monitorización estrecha. Sin embargo, puesto que los estudios valoraron la utilidad del umbral ≤ 38 para descartar PE en la semana siguiente a su determinación, surge la cuestión sobre la necesidad de realizar de nuevo la prueba a estas pacientes pasado ese periodo de tiempo con el fin de valorar de nuevo su estado. Las estimaciones para 2, 3 y 4 semanas ofrecen peores resultados⁴⁸, no mostrando suficiente potencia de la prueba diagnóstica para descartar PE a largo plazo. No se ha concretado si son necesarias determinaciones adicionales o si existe un intervalo temporal óptimo para la repetición de la prueba en el seguimiento de dichas pacientes.

Las consecuencias de la PE difieren según la edad gestacional en la que se produce la manifestación clínica y las concentraciones de los biomar-

cadores se van modificando en el transcurso del embarazo. Por ello, varios autores señalan que la utilización de un único umbral que ayude a descartar PE a lo largo del segundo y tercer trimestre de gestación no sería suficiente^{34, 42}. Según Gómez-Arriaga et al. 2014, el uso de un umbral adaptado a la edad gestacional podría reducir los casos de partos iatrogénicos, ya que las mujeres con condiciones de predisposición podrían desarrollar PE y complicaciones con un desequilibrio angiogénico más leve, y el cociente asociado con el requerimiento de parto inmediato podría diferir en el caso de PE de inicio temprano⁴⁰. Además, hay autores que señalan que los niveles de los biomarcadores están influenciados por la raza y la etnia^{45, 48, 66}, lo cual afectaría a los umbrales útiles en dichas poblaciones. Herraiz et al. 2018 proponen que valores del cociente sFlt-1/PIGF mayores al umbral 10, determinado entre las semanas 24 + 0 y 28 + 6, conlleven una atención materno-fetal intensificada durante el resto del embarazo; mientras aquellos embarazos con valores menores al umbral evitarían visitas y pruebas innecesarias durante las siguientes 4 - 6 semanas⁴¹.

— Confirmación de diagnóstico de PE o clasificación de alto riesgo de desarrollo de PE

El análisis conjunto de los resultados sugiere que ninguno de los umbrales propuestos actualmente es útil clínicamente para reducir la incertidumbre en el diagnóstico y evolución de PE. Existe heterogeneidad en las propuestas realizadas en las distintas investigaciones con respecto al umbral presentado como útil para el diagnóstico de PE. Los umbrales > 10, > 38, > 85 y > 655 fueron analizados en los estudios. Esta variabilidad es extensible a la gravedad del desenlace estudiado y las edades gestacionales incluidas.

- sFlt-1/PIGF > 10

El umbral sFlt-1/PIGF > 10 fue evaluado únicamente por Herraiz et al. 2018 en una estrategia de implementación del cociente cuyo fin era identificar mujeres con mayor riesgo de desarrollar PE/FGR de inicio temprano (< 32 sem), intermedio (32 a 36 semanas) y tardío (> 36 semanas). Los autores señalan que este umbral es útil para estratificar los casos con mayor riesgo de desarrollar PE/FGR de inicio temprano, quienes serían sometidas a una atención materna y fetal exhaustiva durante el embarazo. Sin embargo, los intervalos de confianza de la variable sensibilidad para desarrollo de PE/FGR de inicio intermedio y tardío (tabla 3) denotan la baja probabilidad de clasificar correctamente a las verdaderas pacientes que finalmente desarro-

llen PE/FGR. El umbral > 10 corresponde al percentil 95 de la muestra estudiada, no fue definido con anterioridad a la realización del estudio, por lo que sería necesario su investigación en otras muestras. Además, a diferencia de otros estudios, las extracciones sanguíneas fueron recogidas entre las semanas $24 + 0$ a $28 + 6$, y, en consecuencia, debido a las dinámicas fisiopatológicas de los biomarcadores, podría no ser aplicable en otras edades gestacionales⁴¹.

- sFlt-1/PIGF > 38

Cuatro de los estudios incluidos tuvieron como objetivo evaluar si el umbral sFlt-1/PIGF > 38 era capaz de diagnosticar de forma fiable el desarrollo de PE, con o sin complicaciones relacionadas, en las semanas posteriores a la realización de la prueba^{32, 41, 45, 46}. Es destacable la variabilidad en el diseño entre estudios en lo que respecta a la gravedad del desenlace examinado: desarrollo de PE³², desarrollo de PE/FGR⁴¹, el progreso de PE con características de gravedad⁴⁵ y parto relacionado con PE^{45, 46}. Difiere asimismo el tiempo estudiado hasta la aparición del desenlace (2 o 4 semanas) y la edad gestacional en el que se realizaron las extracciones de suero a partir de las que se determinó el cociente (tabla 3), lo que podría explicar las inconsistencias.

Rana et al. 2018 y Herraiz et al. 2018 estudiaron la utilidad del cociente en el diagnóstico de PE de inicio temprano, definidos como los que aparecen antes de las semanas < 34 ⁴⁵ y < 32 ⁴¹ de gestación, respectivamente. El estudio Rana et al. 2018 no aporta los intervalos de confianza de los parámetros de validez diagnóstica y no es posible su cálculo, puesto que no se ofrecen las cifras de pacientes correcta e incorrectamente clasificadas, lo que provoca que no conozcamos la precisión de los estimadores. En base al CPP (calculado a partir de los estimadores sensibilidad y especificidad), el cociente tendría poca potencia para diagnosticar el desarrollo de PE con características de gravedad y parto debido a PE en las dos semanas siguientes⁴⁵. Los resultados han de ser interpretados con cautela y validados en estudios clínicos, contando con una muestra más amplia y representativa (otras etnias y mujeres con sobrepeso con comorbilidades como hipertensión crónica)⁴⁵. Por otra parte, el CPP del estudio de Herraiz et al. 2018, CPP = 19,8 (IC95 %: 9,9 a 39,8), indicaría potencia suficiente para identificar pacientes que desarrollen PE de inicio temprano. Sin embargo, la sensibilidad muestra un intervalo de confianza muy amplio, S = 78,6 % (IC95 %: 52,4 % a 92,4 %) ⁴¹, siendo uno de los extremos 52,4 %, lo que indicaría que mujeres que no desarrollen PE de inicio temprano serán, sin embargo, probablemente clasificadas como de alto riesgo. El análisis de los desenlaces

para PE de inicio tardío⁴¹ o desarrollo de PE en cualquier edad gestacional^{32, 45, 46} cuenta con las mismas limitaciones mencionadas. Los cocientes de probabilidad y sus intervalos de confianza (ver tabla 3) apuntan que el umbral sFlt-1/PIGF > 38 no es capaz de identificar de forma fiable pacientes que desarrollen PE con o sin características de gravedad en 4 semanas, tras la extracción y análisis de la muestra.

La utilidad de la incorporación del test a la práctica habitual queda en entredicho, ya que no aporta seguridad en el diagnóstico de desarrollo de PE. En cuanto a las implicaciones en la práctica clínica, Sabria et al. 2017 destacan que los resultados no orientan a los médicos en la decisión de interrumpir el embarazo y recomiendan repetir semanalmente la prueba si la sospecha persiste desde la semana 34 a la 37⁴⁶. Las gestantes sobrediagnosticadas recibirían una monitorización intensiva inadecuada. Un seguimiento muy estrecho no solo conlleva un mayor coste para el sistema, sino también un aumento del riesgo de terminación del embarazo de manera iatrogénica⁶⁷.

- sFlt-1/PIGF > 85

Para este umbral, los estudios seleccionados para la confirmación del diagnóstico o la identificación de las gestantes con mayor riesgo de desarrollo de PE^{34, 41} y complicaciones relacionadas con esta^{34, 44, 45} presentan variabilidad en sus diseños y objetivos, además de numerosas limitaciones.

De acuerdo a los resultados de Saleh et al. 2016, la realización de la prueba sFlt-1/PIGF con un umbral > 85 en gestantes en el tercer trimestre de gestación, con un diagnóstico previo de PE confirmado o con signos clínicos claros de PE, no proporciona información diagnóstica adicional por lo que no mejora de manera sustancial el diagnóstico clínico, de acuerdo a la definición de PE en guías internacionales, S = 90,3 %, (IC95 %: 80,5 % a 95,5 %); E = 93,3 %, (IC95 %: 82,1 % a 97,7 %) ³⁴.

Rana et al. 2018 y Herraiz et al. 2018 estudiaron también la utilidad del cociente con un umbral > 85 para el diagnóstico de inicio temprano (antes de las semanas < 34⁴⁵ y < 32⁴¹ de gestación, respectivamente), las limitaciones comentadas en el apartado anterior son trasladables a los resultados para el cociente > 85 (ver tabla 3). Se añaden los resultados del estudio de Rana et al. b 2012, cuyos intervalos de confianza fueron calculados a partir de los datos de clasificación de pacientes sanas y enfermas. Pese a que la estimación puntual de las variables de rendimiento nos llevaría a pensar que la prueba tiene suficiente potencia para diagnosticar el desarrollo de PE, los intervalos de confianza de las variables sensibilidad y cociente de probabi-

lidad positivos demuestran imprecisión: $S = 72,9 \%$ (IC95 %: 60,4 % a 82,6 %) y $CPP = 12,2$ (IC95 %: 5,84 a 25,40) e indicarían que la prueba es poco fiable para realizar una correcta clasificación⁴⁴.

La capacidad del umbral > 85 en la identificación de PE es limitada. Las limitaciones de los estudios que abordaron el desarrollo de PE con/sin características de gravedad en las siguientes dos semanas en cualquier edad gestacional^{34, 45} han sido previamente comentadas. Se necesitan ensayos clínicos que evalúen si la implementación del cociente sFlt-1/PIGF como prueba de detección del riesgo de PE conllevaría una mejora en el manejo de las complicaciones maternas y fetales⁴⁵, en especial de aquellas con parto prematuro (< 34 semanas), con el objetivo de evitar partos prematuros iatrogénicos provocados por características maternas confusas³⁵, como la aparición de cefaleas ocasionales, o cuando se excede un cierto nivel de proteinuria. Por otra parte, estudios como el de Bednarek et al. 2019, ponen de manifiesto que el cociente no es un buen instrumento para hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías en las que el problema reside en una insuficiencia placentaria como hipertensión gestacional o desprendimiento de placenta. Las gestantes con cifras del cociente superior a 85 mostraron peores resultados en términos de pH más bajo en sangre del cordón umbilical, peso del recién nacido y parto más temprano⁶⁸.

El umbral 85, junto al punto de corte > 75 , fue estudiado para gestantes con embarazo gemelar en un solo estudio⁴³, donde se analizó la utilidad clínica de los mismos en el desarrollo de eventos adversos relacionados con PE de inicio temprano (< 34 semanas). Los resultados muestran una gran imprecisión para la variable de sensibilidad, debido probablemente al pequeño tamaño de la muestra incluida en el estudio ($n = 79$). En el caso del umbral 85, el intervalo de confianza es muy amplio, $S = 61,1 \%$ (IC95 %: 35,8 % a 98,9 %), y el extremo inferior del intervalo de confianza del umbral > 75 se aproxima al 50 % $S = 77,8 \%$ (IC95 %: 58,6 % a 97,0 %) lo que equivaldría, en el peor de los casos, a una nula utilidad diagnóstica. Lo mismo apuntan los CPP calculados a partir de las variables de rendimiento. Es necesaria la realización de estudios con tamaños muestrales más grandes que permitan estudiar los umbrales de aplicabilidad de la prueba del cociente sFlt-1/PIGF en gestaciones gemelares, así como su fiabilidad diagnóstica.

La propuesta de algunos investigadores sobre puntos de corte dobles, un umbral bajo y otro alto ($38 < \text{cociente sFlt-1/PIGF} < 85$), delimita una zona de incertidumbre en la que no queda definido el diagnóstico de PE, sino un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y, por tanto, se indica un seguimiento estrecho de la paciente^{41, 45}.

Moore Simas et al. 2007 sugieren que un cribado con dos determinaciones puede ser útil para identificar mujeres con riesgo alto de desarrollar PE⁴², indicando el uso de varios umbrales que ayuden a descartar la PE y sean dependientes de la edad gestacional. Por otra parte, Zeisler et al. 2019 plantearon la hipótesis de que en mujeres con sospecha de PE con un resultado del cociente inicial $> 38 - < 85$, un aumento en medidas posteriores (2 o 3 semanas) podría indicar PE inminente o un mayor riesgo de desarrollar PE⁴⁸. Observaron que el aumento en el resultado del cociente sFlt-1/PIGF entre la visita 1 y una visita 2 o 3 semanas más tarde fue significativamente mayor en aquellas mujeres que desarrollaron PE y/o un resultado fetal adverso en las siguientes 4 semanas, comparado con mujeres que no desarrollaron PE y/o un resultado fetal adverso. Otras investigaciones apuntan que valores del cociente muy elevados (> 655 en edades gestacionales $< 34 + 0$ semanas)^{40, 69} o aumentos muy rápidos en medidas seriadas^{70, 71} se relacionan estrechamente con una mayor gravedad y comienzo inminente de complicaciones y resultados adversos relacionados con la PE.

- sFlt-1/PIGF > 655

Los resultados de un estudio casos-control previo apuntaban que mujeres con edad gestacional menor a 34 semanas que presentaban valores de sFlt-1/PIGF superiores a 655 tenían un mayor riesgo de parto inmediato⁶⁹. El AUC del cociente (> 655) fue 75 % (IC95 %: 62 % a 88 %), mostrando ser un peor marcador que la edad gestacional (AUC = 87 % (IC95 %: 76 % a 98 %) para el diagnóstico o sospecha de desarrollo de complicaciones graves perinatales relacionadas con PE de inicio temprano⁴⁰.

Utilidad en el pronóstico de desarrollo de PE y complicaciones relacionadas

El análisis de regresión logística realizado por Rana et al. 2012 b señaló que en el subgrupo de pacientes con edad gestacional < 34 semanas, el riesgo de desarrollar complicaciones perinatales fue mayor para aquellas mujeres con valores del cociente por encima del tercer tercil (umbral $\geq 40,5$), comparadas con las que presentaban cifras por debajo del primer tercil ($\leq 4,2$), OR = 47,8 (IC95 %: 14,6 a 156,6). Sin embargo, el riesgo fue similar independientemente de que las mujeres fueran normotensas, OR = 31,5, (IC95 %: 4,8 a 206,6) o no tuvieran proteinuria, OR = 28,3 (IC95 %: 8,0 a 99,7) en el momento de la extracción de suero (primera visita). La incidencia de resultados adversos sí fue menor en las mujeres que no presentaron

proteinuria en la presentación (31,9 % vs. 71,0 % en las mujeres con proteinuria; $P < 0,001$) y en las mujeres que eran normotensas en la presentación (26,1 % vs. 58,0 % en las mujeres hipertensas; $P < 0,001$). Parecería indicar que la prueba podría aplicarse a pacientes que no muestren uno o ambos factores de riesgo, aunque no aclara si las gestantes mostraban otros factores de riesgo que conllevaran la sospecha del síndrome⁴⁴.

En lo que respecta a la asociación del cociente sFlt-1/PlGF y el riesgo de parto, Rana et al. 2012 b⁴⁴ y Zeisler et al. 2016⁴⁷ llevaron a cabo un análisis de regresión de Cox. En ambos casos, el análisis fue realizado para el total de la muestra, sin hacer diferencias entre desarrollo PE y otras complicaciones, según los criterios clínicos establecidos. El análisis de la relación del cociente sFlt-1/PlGF ≥ 85 y el tiempo hasta el parto prematuro (< 34 semanas) realizado por Rana et al. 2012 b ofreció un resultado de HR = 15,2 (IC95 %: 8,1 a 28,7). Resulta interesante destacar que esta relación se atenuó al ajustar el cálculo con la edad gestacional en el momento de presentación: HR = 9,4 (IC95 %: 4,7 a 18,7)⁴⁴. El umbral > 38 , analizado por Zeisler et al. 2016 b⁴⁷, ofreció un resultado de HR = 2,9 (IC95 %: 2,4 a 3,4). Esto indica que valores del cociente más altos, están relacionados con una mayor gravedad y probabilidad de parto inminente. El parto iatrogénico relacionado con PE no estaba claramente definido en la metodología del estudio e incluyó la sospecha de PE con factores de riesgo. Las razones por las que se produjeron los partos prematuros no fueron registradas, así que la razón real del parto prematuro podría no estar relacionado directamente con PE. Esto podría sugerir que la desregulación del cociente no es específica de PE, sino indicador de disfunción placentaria. Los autores destacan que no se observó asociación entre el cociente sFlt-1/PlGF > 38 y el parto pretérmino espontáneo⁴⁷, lo que sugiere que la desregulación de los biomarcadores no es una causa del parto pretérmino *per se*, sino un reflejo de variedad de factores que resultan en partos iatrogénicos o parto inducido por razones médicas.

Dada la complejidad de la predicción de PE, donde coexisten factores mutuamente relacionados, surge la necesidad de comprobar si la determinación del cociente de biomarcadores sFlt-1/PlGF muestra un buen rendimiento en pronóstico de desarrollo de PE y complicaciones perinatales integrado en un algoritmo o regla de diagnóstico clínico. El desarrollo de análisis multivariantes que valoren la integración de características clínicas y de laboratorio, que sean aplicables en la práctica, podría ayudar a mejorar significativamente el pronóstico de complicaciones perinatales, favoreciendo la reproducibilidad y eliminando la subjetividad de la interpretación del conjunto de pruebas y datos clínicos.

La revisión sistemática permitió identificar dos artículos que planteaban modelos de regresión para pronóstico de complicaciones perinatales relacionadas con PE. En el análisis realizado por Gómez-Arriaga et al. 2014, se muestra que la edad gestacional en el momento del diagnóstico de PE de inicio temprano presentaba significación estadística para pronosticar la aparición de desenlaces adversos, OR = 0,60 (IC95 %: 0,43 a 0,83, $p < 0,01$)⁴⁰. Sin embargo, la adición del cociente al modelo no mejoró estadísticamente la capacidad para pronosticar la aparición de complicaciones perinatales, OR = 1,001 (IC95 %: 1,000 a 1,003). Para un umbral 655 y una especificidad del 95 %, el modelo multivariable mostró mejor sensibilidad que la edad gestacional, S = 64 % (IC95 %: 36 % a 86 %) vs. S = 43 % (IC95 %: 19 % a 70 %) y el cociente sFlt-1/PIGF en solitario, S = 14 % (IC95 %: 3 % a 20 %) para el diagnóstico de complicaciones perinatales. Como limitación, señalar el pequeño tamaño de la muestra (n = 51)⁴⁰. Por otro lado, el modelo de regresión múltiple desarrollado por Saleh et al. 2016 integró el diagnóstico clínico estándar y el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF (≥ 85), corregidos por edad gestacional, mostrando mayor riesgo de desarrollo de complicaciones en el embarazo para un resultado de la prueba positivo, OR = 22 (IC95 %: 5 a 91); CPP = 2,5; CPN = 0,34. Los autores señalan que se necesitan estudios complementarios que demuestren si la implementación de los marcadores puede mejorar la toma de decisiones en la PE de inicio temprano³⁴.

Debido a la heterogeneidad existente en las propuestas sobre el uso y optimización del cociente sFlt-1/PIGF y la inexistencia de análisis de regresión para prueba el umbral ≤ 38 , surge la necesidad de comprobar si el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF ≤ 38 , integrado en un modelo predictivo de regresión junto a otros parámetros y corregido por variables confusoras, mostrarían un buen rendimiento en el pronóstico del riesgo de desarrollo de PE y complicaciones perinatales. Los modelos que existen en la actualidad suponen una primera aproximación en el desarrollo de herramientas que, mediante el cálculo de sencillos índices de riesgo, sean útiles para la toma de decisiones en la práctica clínica. En los últimos años se han desarrollado distintos modelos pronósticos creados para orientar la toma de decisiones, entre los que se encuentran los modelos fullPIERS⁵ y PREP^{8, 9}. Ambos modelos han sido validados externamente e incluyen parámetros clínicos, ecográficos y bioquímicos como variables, aunque en la actualidad ninguno de ellos incorpora la prueba de biomarcadores bioquímicos sFlt-1/PIGF.

Toma de decisiones clínicas

La utilidad clínica de una prueba diagnóstica no solo depende de su efectividad o su rendimiento en la clasificación correcta de las pacientes, sino

también de su impacto en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Si la adición de la prueba al resto de pruebas de laboratorio existentes y el examen clínico no modifica la actitud inicial, aunque sea precisa en el diagnóstico no influirá finalmente en el manejo del paciente.

El descarte de PE puede conllevar el ahorro de costes, reduciendo hospitalizaciones innecesarias y partos pretérmino iatrogénicos, los cuales contribuyen a aumentar la morbilidad y mortalidad neonatal. Además, el sobrediagnóstico no solo aumenta los costes del manejo clínico, sino que también provoca estrés y ansiedad a las pacientes.

El ensayo clínico aleatorizado INSPIRE¹⁸ evaluó la hipótesis que plantea que la implementación de la determinación del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF en el algoritmo de diagnóstico es de utilidad en la reducción del número de hospitalizaciones innecesarias para aquellas pacientes con menor riesgo de desarrollar la enfermedad a corto plazo (1 semana). La decisión sobre la admisión hospitalaria fue tomada de acuerdo a la evaluación clínica estándar aconsejada por las guías en centros terciarios, al que se agregó el uso del cociente sFlt-1/PIGF. El valor del cociente fue usado solo como indicación para la hospitalización, no para la indicación del parto. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el manejo de los ingresos de pacientes consideradas en riesgo entre ambos brazos: RR = 1,24 (IC95 %: 0,89 a 1,70) en 24 horas; RR = 1,06 (IC95 %: 0,81 a 1,39) en 7 días. El estudio evaluó como objetivos secundarios las tasas de algunas complicaciones perinatales (bajo peso al nacer, puntuación APGAR en el momento del parto, FGR, admisión en Unidades Asistenciales de Neonatología) de aquellas pacientes ingresadas *vs.* no ingresadas en ambos brazos del estudio, que reveló diferencias significativas en la segregación de pacientes de riesgo en el brazo que usó el cociente sFlt-1/PIGF integrado en la evaluación clínica¹⁸.

De acuerdo a estos resultados, la determinación del cociente no aportó valor diferencial con respecto a la historia clínica y resto de pruebas de diagnóstico en la decisión de ingreso, ya que las tasas de hospitalización no difirieron significativamente comparadas con la valoración clínica habitual (brazo 1 *vs.* brazo 2). No existen estudios en la actualidad que evalúen el impacto del uso de la prueba sFlt-1/PIGF en otras decisiones clínicas, como la inducción del parto o de la maduración fetal de los pulmones.

El estudio PreOS³⁹ analizó también el posible impacto del uso del cociente sFlt-1/PIGF integrado en la estrategia diagnóstica de PE, estudiando los cambios en la decisión de hospitalización de gestantes con signos o síntomas de PE tras la realización de la prueba sFlt-1/PIGF. La reconsideración de la decisión conllevó un 16,9 % (20/118) de cambios (análisis por

protocolo). Un 11,0 % (13/118) de las decisiones finales correspondieron al cambio de decisión revisada desde hospitalización a no hospitalización, dos de las cuales (una con un cociente de 305) desarrollaron PE. Mientras, el 5,9 % (7/118) supuso el cambio de decisión de no hospitalización a ingreso hospitalario, cuatro de ellas tuvieron un cociente superior a 85 (dos con factores de riesgo adicionales y subsiguiente diagnóstico de PE, mientras dos no desarrollaron PE (una de ellas tenía factor de riesgo adicional). El valor clínico que los clínicos le dieron a la determinación del cociente sFlt-1/PIGF con respecto al resto de pruebas de la estrategia de diagnóstico es desconocido. En algunos casos, los clínicos tomaron decisiones no acordes con valores anómalos de cociente sFlt-1/PIGF, dejando en entredicho la utilidad clínica de la prueba. Por ejemplo, hubo una gestante para la que se tomó la decisión de no hospitalización antes de conocerse el valor de sFlt-1/PIGF; y tras su conocimiento, la decisión se mantuvo, pese a que el resultado fue de 242,6 (muy por encima del valor de corte de 85). Finalmente, esta paciente desarrolló síndrome HELLP. Otro caso fue el de una gestante con un cociente de 305, quien fue dada de alta tras conocer el resultado del cociente y quien finalmente desarrolló PE, sin padecer otras complicaciones durante el embarazo. Cabe señalar la existencia de un comité que, a diferencia de los clínicos, no tuvo conocimiento de los resultados del cociente, aunque sí del resto de pruebas realizadas y factores de riesgo de las pacientes. Este comité evaluó la conveniencia de los cambios de decisión. Los autores comentan que en la práctica habitual existe sobrediagnóstico y las gestantes pueden sufrir un exceso de monitorización o tratamiento. Sin embargo, el comité no mostró desacuerdo con los cambios de decisión, evaluando las decisiones clínicas pertinentes de acuerdo con los resultados maternos y fetales, lo que parece sugerir que el conocimiento del cociente sFlt-1/PIGF no tuvo un gran peso dentro de la estrategia de diagnóstico y de toma de decisiones.

Klein et al. 2016 realizó un análisis exploratorio usando regresiones logísticas múltiples, con el fin de investigar el riesgo de desenlaces clínicamente importantes enfrentando entre sí los posibles resultados de la determinación del cociente sFlt-1/PIGF: $> 33 - < 85$ vs. ≥ 85 y < 33 vs. ≥ 85 . Notoriamente, el análisis mostró que el riesgo de decisión de hospitalización relacionada con PE fue menor en mujeres con un valor del cociente menor a 33, comparado con aquellas que mostraban valores superiores o igual a 85: OR = 0,178 (IC95 %: 0,058 a 0,552). El riesgo de hospitalización de emergencia relacionada con PE mostró la misma tendencia: OR = 0,071 (IC95 %: 0,014 a 0,362)³⁹. Esto sugeriría que ante la decisión de hospitalización, existió un mayor riesgo de ingreso si el resultado de la prueba era positivo. No hubo diferencias estadísticamente significativas al estudiar como desenlace

final el desarrollo de PE, eclampsia y síndrome HELLP, aunque sí se observó un mayor riesgo estadísticamente significativo para valores < 33 vs. ≥ 85 ante la aparición de nuevos síntomas relacionados con PE: OR = 0,077 (IC95 %: 0,020 a 0,294)³⁹.

El análisis secundario del estudio previamente publicado por Rana et al. 2012^{b44} y Rana et al. 2018⁴⁵, Suresh et al. 2020⁴⁹, compara la teórica toma de decisiones que hubieran realizado los clínicos en base a los valores del cociente sFlt-1/PIGF registrados, con respecto a las decisiones tomadas en base a la evaluación clínica. De acuerdo a las decisiones teóricas usando el cociente de los biomarcadores, su utilización optimizaría el uso de recursos, ya que las tasas de hospitalización serían menores (22,9 % vs. 49,0 %). Sin embargo, los autores no recomiendan cambios en la rutina diaria y la toma de decisiones basándose únicamente en los valores del cociente sFlt-1/PIGF, sino que proponen su uso en combinación con la evaluación clínica y la consideración de signos y síntomas. Son numerosas las limitaciones de este análisis (ver tabla de síntesis). Así, se desconoce el valor que los clínicos especialistas habrían otorgado a la prueba del cociente en la estrategia diagnóstica ante los distintos signos o síntomas de PE, más o menos graves, ya que se trata de un estudio exploratorio. Los autores proponen la realización de un ensayo clínico aleatorizado que evalúe la verdadera utilidad de los biomarcadores en el cuidado seguro y eficiente de las pacientes.

Actualmente existe falta de consenso en cómo integrar la determinación del cociente sFlt-1/PIGF en un algoritmo diagnóstico de PE y su utilidad clínica es dudosa. Hay clínicos que están proponiendo la realización del cociente semanalmente si el resultado previo es ≤ 38 y la puntuación full-PIERS es superior al 10 %⁷², aspecto que debería tenerse en cuenta en los estudios de evaluación económica.

Evaluación económica

Se revisaron cinco evaluaciones económicas completas. Dos de los trabajos se encaminan a la evaluación de la prueba sFlt1/PIGF como herramienta para el diagnóstico de PE y otros tres tenían por objetivo analizar el rendimiento del uso de la prueba en adición a la evaluación clínica estándar para realizar la estratificación de riesgo de las pacientes.

En todos los casos, los resultados de las evaluaciones son dominantes a favor de la incorporación de la prueba sFlt1/PIGF. Para el diagnóstico de PE, la magnitud del ahorro oscila entre los 310 € y 1.018 € por paciente. Empleando la prueba para la clasificación de riesgo de las pacientes de

manera aditiva el ahorro podría alcanzar los 2.909 € para cada paciente en una edad de gestación inferior a 35 semanas, en mujeres con más de 35 semanas se obtendrían 366 € de ahorro. Empleando únicamente la prueba vs. examen clínico se podrían alcanzar 880 € por paciente en el caso de que valor de la prueba fuera una variable influyente para la toma de decisiones de hospitalización.

La calidad global de las evaluaciones económicas es baja. De las numerosas limitaciones, la especificación poco detallada y no justificada de los parámetros utilizados en la modelización es la más relevante y presente en las evaluaciones económicas:

Tres evaluaciones emplean el estudio PROGNOSIS³² como fuente de datos de fiabilidad diagnóstica^{50, 52, 54}. Este trabajo es un estudio observacional que presenta riesgo de sesgo. Por otro lado, estos parámetros de fiabilidad diagnóstica no han sido convenientemente transformados para las alternativas que se pretende modelizar. En aquellas ocasiones en las que el empleo de la prueba sFlt1/PIGF contempla un esquema aditivo (evaluación clínica habitual + prueba sFlt1/PIGF vs. evaluación clínica habitual), los parámetros de sensibilidad y especificidad originales se obtienen de estrategias sustitutivas (evaluación clínica vs. prueba sFlt1/PIGF).

La modelización en forma de árbol de decisión es la opción comúnmente utilizada para los análisis coste-efectividad de un test o prueba diagnóstica. No obstante, el estudio utilizado como fuente de parámetros de fiabilidad diagnóstica, utiliza el valor de sFlt1/PIGF ≤ 38 para descartar PE en la semana posterior a su determinación, debiendo repetirse la prueba a las pacientes con características de riesgo^{32, 50, 52, 54}. Otro de los estudios, por su parte, contempla la repetición de la prueba, pero no lo refleja explícitamente en su simulación⁵¹. Este hecho no está reflejado en los árboles de decisión empleados y podría modelizarse más fielmente en otro tipo de simulaciones (modelos de Markov, simulación de eventos discretos).

Por su parte, los parámetros referentes a uso de recursos y costes no han sido convenientemente descritos para asegurar la transparencia y reproducibilidad de los análisis. Se proporcionan únicamente los costes agregados, sin indicar el uso de recursos para cada partida introducida en los modelos o la valoración monetaria de los recursos empleados no se hace explícita^{51, 53}.

Las cinco evaluaciones realizan análisis de sensibilidad determinísticos univariantes. Estos análisis consisten en variar uno por uno los parámetros del modelo en intervalos determinados con el fin de observar el impacto de cada parámetro en el resultado final. En este caso, los análisis empleados no siguen una metodología consistente, ya que no se justifica la elección de

parámetros a variar, las magnitudes de la variación⁵³, o estas magnitudes no son simétricas, es decir, no se introducen variaciones equivalentes en las dos direcciones, por ejemplo +/- 20 % del coste de la prueba sFlt1/PIGF^{51, 53, 54}.

En general, la presencia de todas estas limitaciones hace que los resultados de las evaluaciones económicas no sean informativos y deban tomarse con cautela para la toma de decisiones de cobertura. Resulta necesario el desarrollo nuevos estudios de evaluación económica para valorar la eficiencia de la prueba sFlt1/PIGF, tanto en adición como en sustitución a la evaluación de síntomas para la clasificación y diagnóstico en pacientes con riesgo de PE.

Conclusiones

1. Los estudios identificados presentan heterogeneidad clínica y metodológica que limita la extrapolación de resultados a nuestro entorno. Además, la terminología que emplean entremezcla los conceptos de predicción, diagnóstico y pronóstico.
2. Los diseños y estimadores que muestran los estudios presentan, en general, serias limitaciones para establecer una relación diagnóstica y pronóstica entre los desenlaces mostrados y los estimadores empleados.
3. El empleo en solitario del cociente sFlt-1/PIGF (umbral ≤ 38) en mujeres gestantes con feto único con sospecha de PE carece de la suficiente precisión diagnóstica para descartar la enfermedad.
4. En el marco de una estrategia diagnóstica de pacientes con clínica de sospecha de PE, el cociente sFlt-1/PIGF (con umbral ≤ 38) puede facilitar la identificación de aquellas mujeres gestantes con feto único con bajo riesgo de desarrollar PE u otras complicaciones propias de la insuficiencia placentaria, entre la semana 20 + 0 y la semana 36 + 6 de gestación. No se dispone de suficiente información sobre los umbrales que serían aplicables en la estratificación del riesgo de desarrollo de PE en mujeres con embarazos gemelares.
5. El cociente sFlt-1/PIGF puede permitir la estratificación de gestantes con sospecha de PE que tienen alto riesgo de desarrollar la enfermedad, complicaciones relacionadas con PE u otras insuficiencias placentarias.
6. El cociente sFlt-1/PIGF carece de utilidad para diagnosticar PE.
7. Se observa falta de consenso sobre cómo integrar la determinación del cociente sFlt-1/PIGF en un algoritmo de diagnóstico de PE y existe heterogeneidad en las propuestas de uso de la prueba tanto en la periodicidad como en el intervalo temporal entre pruebas.
8. Se identifica la necesidad de desarrollar adecuados modelos pronóstico que incluyan otros parámetros bioquímicos, clínicos y ecográficos que permitan comprobar que la inclusión del cociente sFlt-1/PIGF aporta información de utilidad para adelantarse a las potenciales complicaciones materno-fetales.

9. El empleo adicional del cociente sFlt-1/PIGF en un contexto de evaluación clínica de mujeres con sospecha de PE no ha mostrado influir de manera significativa en la toma de decisiones, no viéndose alterada la tasa de hospitalizaciones.
10. Es necesario conocer el papel real del cociente sFlt-1/PIGF en el algoritmo diagnóstico y su influencia en las decisiones clínicas (ejemplo, decisiones de hospitalización).
11. Las evaluaciones económicas revisadas deben tomarse con suma cautela debido a sus numerosas limitaciones metodológicas. Por tanto, los resultados favorables al uso del cociente sFlt-1/PIGF para la estratificación de riesgos o el diagnóstico de PE no se consideran informativos para la toma de decisiones.
12. Es preciso que se realicen más evaluaciones económicas basadas en estudios que evalúen la fiabilidad diagnóstica de la estrategia aditiva en la estratificación de riesgos o el descarte de PE. Además, las estrategias de modelización deben ser reproducibles y adecuadas para reflejar la complejidad de la práctica en el manejo de pacientes con sospecha de PE.

Anexos

Anexo 1. Principales indicadores en el estudio de pruebas diagnósticas

INDICADOR	CÁLCULO
Sensibilidad (S)	$S = VP / (VP + FN)$
Especificidad (E)	$E = VN / (VN + FP)$
Total enfermos (TE)	$TE = VP + FN$
Personas sanas (PS)	$PS = VN + FP$
Probabilidad de falsos positivos	1 - Especificidad
Probabilidad de falsos negativos	1 - Sensibilidad
Valor predictivo positivo (VPP)	$VPP = VP / (VP + FP)$
Valor predictivo negativo (VPN)	$VPN = VN / (VN + FN)$
Cociente de probabilidad positiva (CPP)	$S / (1 - E)$
Cociente de probabilidad negativa (CPN)	$(1 - S) / E$
<i>Odds Ratio</i> Diagnóstica (ORD)	$ORD = (VP / FN) / (FP / VN)$

Anexo 2. Diagnóstico clínico de preeclampsia

1. Definición de *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP)¹⁴:

Hipertensión gestacional acompañada por uno o más de las siguientes condiciones de nueva aparición a partir de las 20 semanas de gestación:

- Proteinuria.
- Otra disfunción materna, incluidas:
 - Lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/l}$; 1 mg /dl).
 - Compromiso hepático (transaminasas elevadas) con o sin dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o epigástrico.
 - Complicaciones neurológicas (ej. eclampsia, estado mental alterado, ceguera, clonus, apoplejía, dolores de cabeza severos y escotoma).
 - Complicaciones hematológicas (trombocitopenia-contaje plaquetario < 150.000 / μl , coagulación intravascular diseminada, hemólisis).
- Disfunción uteroplacental (restricción del crecimiento fetal, ecografía Doppler de la arteria umbilical anormal o nacido muerto).

2. Definición de *American College of Obstetricians and Gynecologists*¹²:

- Presión arterial:
 - Mayor o igual a 140 mmHg de presión sistólica o mayor o igual a 90 mmHg diastólica tomada en dos ocasiones al menos con 4 horas de diferencia después de la semana 20 de gestación en una mujer con presión arterial normal previa.
 - Mayor o igual a 160 mmHg de presión sistólica o mayor o igual a 110 mmHg de presión diastólica, hipertensión puede ser confirmada en un corto intervalo de tiempo (minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva.
- Proteinuria:
 - Mayor o igual a 300 mg por 24 horas de recolección de orina (o esta cantidad extrapolada de una recolección cronometrada).

O bien

- Cociente proteína/creatinina mayor o igual a 0,3 mg/dl.
- Tira reactiva de 1+ (usado sólo si otro método cuantitativo no está disponible).

O en ausencia de proteinuria, hipertensión de reciente aparición con un nuevo comienzo de una de las siguientes:

- Trombocitopenia: conteo plaquetario menor a 100.000 / μ l.
- Insuficiencia renal: concentraciones de creatinina en suero > 1,1 mg/dl o una duplicación de la concentración de creatinina en suero en ausencia de otra enfermedad renal.
- Deterioro de la función hepática: concentraciones elevadas en sangre de transaminasas hepáticas al doble de la concentración normal.
- Edema pulmonar.
- Síntomas visuales o cerebrales.

Anexo 3. Características de gravedad y complicaciones graves en PE

Basado en “*Hypertension in pregnancy*”¹²

CARACTERÍSTICAS DE GRAVEDAD DE PE

- Presión arterial sistólica de 160 mmHg o mayor, o presión arterial diastólica de 110 mmHg o mayor en dos ocasiones al menos con 4 horas de diferencia mientras la paciente guarda reposo (a no ser que una terapia antihipertensiva haya sido iniciada con anterioridad).
- Trombocitopenia (contaje plaquetario <100.000 / μ l).
- Función hepática deteriorada, indicada por concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (hasta dos veces la concentración normal), dolor grave y persistente en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico que no responde a la medicación y no tenida en cuenta en los diagnósticos alternativos, o ambos.
- Insuficiencia renal progresiva (concentración sérica de creatinina superior a 1,1 mg/dl o duplicación de la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal).
- Edema pulmonar.
- Trastornos cerebrales o visuales de reciente aparición.

COMPLICACIONES GRAVES DE PE		
SISTEMA ORGÁNICO AFECTADO	CONDICIÓN (AUMENTA EL RIESGO DE COMPLICACIONES GRAVES)	COMPLICACIÓN GRAVE QUE CONLLEVA PARTO
Sistema nervioso central	Síntomas visuales/dolor de cabeza	Eclampsia Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) Ceguera cortical o desprendimiento de retina Escala de coma de Glasgow < 13 Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y déficit neurológico isquémico reversible
Cardiorrespiratorio	Dolor de pecho/disnea Saturación de oxígeno < 97 %	Hipertensión severa no controlada (durante un período de 12 horas a pesar del uso de tres agentes antihipertensivos) Saturación de oxígeno < 90 %, necesidad de ≥ 50 % durante > 1 h, entubación (por otro motivo que cesárea), edema pulmonar Apoyo inotrópico positivo Isquemia o infarto de miocardio
Hematológico	Recuento de glóbulos blancos INR o TPT elevado Recuento de plaquetas elevado	Recuento plaquetario < 50 x 10 ⁹ /l Transfusión sanguínea
Renal	Creatinina sérica elevada Ácido úrico sérico elevado	Lesión renal aguda (creatinina > 150 μM sin enfermedad renal previa) Nueva indicación para diálisis
Hepático	Nausea o vómito Dolor epigástrico o dolor abdominal en el cuadrante superior izquierdo Niveles séricos elevados de AST, ALT, LDH o bilirrubina Bajo nivel de albúmina en plasma	Disfunción hepática (INR > 2 en ausencia de CID o warfarina) Hematoma hepático o ruptura
Fetoplacentario	Frecuencia cardíaca fetal anormal FGR Oligohidramnios Ausencia de flujo de fin de diástole o flujo diastólico reverso (velocimetría doppler)	Aborto con evidencia de compromiso materno o fetal Ductus venoso reverso Muerte fetal

Anexo 4. Estrategias de búsqueda

Pubmed/Medline

- #1 “Pre-Eclampsia”[Mesh] OR Preeclampsia[tiab] OR preeclamp*[tiab] OR (pre eclamp*[tiab]) OR ((“Pregnancy”[Mesh] or pregnanc*[tiab]) AND (“Toxemia”[Mesh] OR toxemias[tiab] OR toxemia[tiab]))
- #2 “FLT1 protein, human” [Supplementary Concept] OR (FLT[tiab] protein[tiab] human[tiab]) OR sFlt-1[tiab] OR “sFLT 1”[tiab] OR (fms-related[tiab] tyrosine[tiab] “kinase 1”[tiab] human[tiab]) OR (soluble[tiab] fms-like[tiab] tyrosine[tiab] kinase[tiab]) OR PlGF[tiab] OR “Placenta Growth Factor”[Mesh] OR (placenta[tiab] growth[tiab] factor[tiab]) OR “PGF protein, human” [Supplementary Concept] OR “PGF protein”[tiab]
- #3 “Predictive Value of Tests”[Mesh] OR (Predictive value[tiab]) OR Predict[tiab] OR “Sensitivity and Specificity”[Mesh] OR Sensitivity[tiab] OR Specificity[tiab] OR (Likelihood ratio*[tiab]) OR Accuracy[tiab] OR Accurate[tiab] OR Prognostic[tiab] OR Prognosis[tiab] OR Detect[tiab] OR Positive[tiab] OR Negative[tiab] OR (ROC[tiab] curves[tiab]) OR AUC[tiab] OR (area under curve[tiab]) OR “Risk Assessment”[Mesh] OR (Risk[tiab] assessment[tiab]) OR (Risk[tiab] assessments[tiab]) OR (Usefulness[tiab] diagnosis[tiab]) OR ((pre-test[tiab] OR pretest[tiab]) AND probability[tiab]) OR “Post-test probability”[tiab]
- #4 “Cohort Studies”[Mesh] OR ((cohort[tiab] OR incidence[tiab] OR concurrent[tiab] OR occurrenc*[tiab] OR panel[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR research[tiab])) OR “longitudinal study”[tiab] OR “longitudinal studies”[tiab] OR “longitudinal evaluation”[tiab] OR “longitudinal survey”[tiab] OR “Validation Studies”[Publication Type] OR “Evaluation Studies” [Publication Type]
- #5 (“Randomized Controlled Trial”[Publication Type] OR “Controlled Clinical Trial”[Publication Type] OR “Clinical Trial” [Publication Type] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR “Clinical Trials as Topic”[Mesh])

- #6 “Meta-Analysis as Topic”[Mesh] OR (meta analy*[tiab]) OR (metaanaly*[tiab]) OR “Meta-Analysis”[Publication Type] OR (systematic[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR “Review Literature as Topic”[Mesh] OR Cochrane[tiab] OR Embase[tiab] OR psychlit[tiab] OR psyclit[tiab] OR psychinfo[tiab] OR psycinfo[tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR “science citation index”[tiab] OR bids[tiab] OR cancerlit[tiab] OR (reference list*[tiab]) OR bibliograph*[tiab] OR hand-search*[tiab] OR “relevant journals” [tiab] OR (manual search*[tiab]) OR (“selection criteria”[tiab] OR “data extraction”[tiab]) AND “Review”[Publication Type])
- #7 “Cross-Sectional Studies”[Mesh] OR (“cross sectional”[tiab] AND (study[tiab] OR analysis[tiab] OR survey[tiab]))
- #1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7)

Embase:

- #1 ‘preeclampsia’/exp OR preeclampsia:ab,ti OR preeclamp*:ab,ti OR (pre eclamp*):ab,ti OR ‘pregnancy toxemia’/exp OR ((‘pregnancy’/exp OR pregnanc*:ab,ti) AND (toxemias:ab,ti OR toxemia:ab,ti))
- #2 ‘soluble fms like tyrosine kinase 1’/exp OR (FLT:ab,ti protein:ab,ti human:ab,ti) OR sFlt-1:ab,ti OR “sFLT 1”:ab,ti OR (fms-related:ab,ti tyrosine:ab,ti “kinase 1”:ab,ti human:ab,ti) OR (soluble:ab,ti fms-like:ab,ti tyrosine:ab,ti kinase:ab,ti) OR PlGF:ab,ti OR ‘placental growth factor’/exp OR (placenta:ab,ti growth:ab,ti factor:ab,ti) OR (PGF:ab,ti protein:ab,ti)
- #3 ‘predictive value’/exp OR predict:ab,ti OR ‘sensitivity and specificity’/exp OR Sensitivity:ab,ti OR Specificity:ab,ti OR (likelihood:ab,ti ratio*:ab,ti) OR accuracy:ab,ti OR accurate:ab,ti OR ‘prognostic assessment’/exp OR prognostic:ab,ti OR prognosis:ab,ti OR detect:ab,ti OR positive:ab,ti OR negative:ab,ti OR (ROC:ab,ti curves:ab,ti) OR AUC:ab,ti OR (area:ab,ti under:ab,ti curve:ab,ti) OR ‘risk assessment’/exp OR (risk:ab,ti assessment:ab,ti) OR (risk:ab,ti assessments:ab,ti) OR (usefulness:ab,ti diagnosis:ab,ti) OR ((pre-test:ab,ti OR pretest:ab,ti) AND probability:ab,ti) OR (post-test:ab,ti probability:ab,ti)
- #1 AND #2 AND #3

Cochrane

- #1 MeSH descriptor: [Pre-Eclampsia] explode all trees
- #2 (Preeclampsia OR preeclamp* OR (pre eclamp*)):ti,ab,kw
(Word variations have been searched)
- #3 (pregnanc* AND (toxemia OR toxemias)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 MeSH descriptor: [Placenta Growth Factor] explode all trees
- #6 ((FLT protein human) OR sFlt-1 OR “sFLT 1” OR (fms-related tyrosine kinase 1 human) OR (soluble fms-like tyrosine kinase) OR PIGFOR(placenta growth factor) OR (PGF protein)):ti,ab,kw
(Word variations have been searched)
- #7 #5 OR #6
- #8 MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees
- #11 (Predictive value OR Predict OR Sensitivity OR Specificity OR “Likelihood ratio” OR Accuracy OR Accurate OR “Prognostic assessment” OR Detect OR Positive OR Negative OR “ROC curves” OR AUC OR “Risk assessment” OR “Risk assessments” OR (Usefulness AND diagnosis) OR ((pre-test OR pretest) AND probability) OR “Post-test probability”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #12 #8 OR #9 OR #10 OR #11
- #13 #4 AND #7 AND #12

Búsqueda de registros de ensayos clínicos:

Clinicaltrials.gov

(Preeclampsia OR preeclamp* OR (pre eclamp*)) AND (sFlt-1 OR “sFLT 1” OR “soluble fms-like tyrosine kinase” OR PIGF OR “placenta growth factor” OR “PGF protein”)

EU Clinical Trials Register

Tru-D OR “Tru-D SmartUVC”

International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

(Preeclampsia OR preeclamp* OR (pre eclamp*)) AND (sFlt-1 OR “sFLT 1” OR “soluble fms-like tyrosine kinase” OR PIGF OR “placenta growth factor” OR “PGF protein”)

Current Controlled Trials (ISRCTN registry)

(sFlt-1 OR “sFLT 1” OR “soluble fms-like tyrosine kinase” OR PIGF OR “placenta growth factor” OR “PGF protein”)

Búsqueda de evaluaciones económicas:

Pubmed/Medline

- #1 “Pre-Eclampsia”[Mesh] OR Preeclampsia[tiab] OR preeclamp*[tiab] OR (pre eclamp*[tiab]) OR ((“Pregnancy”[Mesh] or pregnanc*[tiab]) AND (“Toxemia”[Mesh] OR toxemias[tiab] OR toxemia[tiab]))
- #2 “FLT1 protein, human” [Supplementary Concept] OR (FLT[tiab] protein[tiab] human[tiab]) OR sFlt-1[tiab] OR “sFLT 1”[tiab] OR (fms-related[tiab] tyrosine[tiab] “kinase 1”[tiab] human[tiab]) OR (soluble[tiab] fms-like[tiab] tyrosine[tiab] kinase[tiab]) OR PIGF[tiab] OR “Placenta Growth Factor”[Mesh] OR (placenta[tiab] growth[tiab] factor[tiab]) OR “PGF protein, human” [Supplementary Concept] OR “PGF protein”[tiab]
- #3 “Predictive Value of Tests”[Mesh] OR (Predictive value[tiab]) OR Predict[tiab] OR “Sensitivity and Specificity”[Mesh] OR Sensitivity[tiab] OR Specificity[tiab] OR (Likelihood ratio*[tiab]) OR Accuracy[tiab] OR Accurate[tiab] OR Prognostic[tiab] OR Prognosis[tiab] OR Detect[tiab] OR Positive[tiab] OR Negative[tiab] OR (ROC[tiab] curves[tiab]) OR AUC[tiab] OR (area under curve[tiab]) OR “Risk Assessment”[Mesh] OR (Risk[tiab] assessment[tiab]) OR (Risk[tiab] assessments[tiab]) OR (Usefulness[tiab] diagnosis[tiab]) OR ((pre-test[tiab] OR pretest[tiab]) AND probability[tiab]) OR “Post-test probability”[tiab]

- #4 “Economics”[MeSH] OR “Cost-Benefit Analysis”[MeSH] OR “Costs and Cost Analysis”[MeSH] OR “Cost Savings”[MeSH] OR “health resources”[MeSH] OR “Quality-Adjusted Life Years”[MeSH] OR “economics” [Subheading] OR “economics, medical”[MeSH] OR “Health Care Costs”[Mesh] OR “cost effectiveness”[tiab] OR “health economics”[tiab] OR “economics analysis”[tiab]
- #1 AND #2 AND #3 AND #4

Embase

- #1 ‘preeclampsia’/exp OR preeclampsia:ab,ti OR preeclamp*:ab,ti OR (pre eclamp*):ab,ti OR ‘pregnancy toxemia’/exp OR ((‘pregnancy’/exp OR pregnanc*:ab,ti) AND (toxemias:ab,ti OR toxemia:ab,ti))
- #2 ‘soluble fms like tyrosine kinase 1’/exp OR (FLT:ab,ti protein:ab,ti human:ab,ti) OR sFlt-1:ab,ti OR “sFLT 1”:ab,ti OR (fms-related:ab,ti tyrosine:ab,ti “kinase 1”:ab,ti human:ab,ti) OR (soluble:ab,ti fms-like:ab,ti tyrosine:ab,ti kinase:ab,ti) OR PlGF:ab,ti OR ‘placental growth factor’/exp OR (placenta:ab,ti growth:ab,ti factor:ab,ti) OR (PGF:ab,ti protein:ab,ti)
- #3 ‘predictive value’/exp OR predict:ab,ti OR ‘sensitivity and specificity’/exp OR Sensitivity:ab,ti OR Specificity:ab,ti OR (likelihood:ab,ti ratio*:ab,ti) OR accuracy:ab,ti OR accurate:ab,ti OR ‘prognostic assessment’/exp OR prognostic:ab,ti OR prognosis:ab,ti OR detect:ab,ti OR positive:ab,ti OR negative:ab,ti OR (ROC:ab,ti curves:ab,ti) OR AUC:ab,ti OR (area:ab,ti under:ab,ti curve:ab,ti) OR ‘risk assessment’/exp OR (risk:ab,ti assessment:ab,ti) OR (risk:ab,ti assessments:ab,ti) OR (usefulness:ab,ti diagnosis:ab,ti) OR ((pre-test:ab,ti OR pretest:ab,ti) AND probability:ab,ti) OR (post-test:ab,ti probability:ab,ti)
- #4 ‘health care cost’/exp OR ‘health care cost’ OR ‘health economics’/exp OR ‘health economics’ OR ‘economics’/exp OR economics OR ‘cost effectiveness analysis’/exp OR ‘cost effectiveness analysis’
- #1 AND #2 AND #3 AND #4

CRD

- #1 (Preeclampsia OR preeclamp* OR (pre eclamp*)) IN NHSEED
- #2 sFlt-1 OR “sFLT 1” OR (FLT1 protein) OR (soluble fms-like tyrosine kinase) OR PlGF OR (placenta growth factor) OR (PGF protein)
- #3 (#1 AND #2)

Anexo 5. Tabla de estudios excluidos en la revisión del rendimiento diagnóstico, pronóstico y análisis de riesgo de la determinación del cociente sFlt-1/PIGF

ARTÍCULO EXCLUIDO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Academic Research Organization (ARO) 2018 ⁷³	Estudio en marcha (sin datos)
Agrawal et al. 2018 ⁷⁴	RS que incluye estudios con diseño sin interés
Álvarez Fernández et al. 2014 ⁶²	Diseño de estudio sin interés
Andersen et al. 2016 ⁷⁵	Diseño de estudio sin interés
Anderson et al. 2015 ⁷⁶	Diseño de estudio sin interés
Andraweera et al. 2012 ³⁰	Revisión narrativa
Åsvold et al. 2011 ⁷⁷	Estudio casos-control
Bækgaard Thorsen et al. 2018 ⁷⁸	Diseño de estudio sin interés
Benovska et al. 2018 ¹¹	Diseño de estudio sin interés
Benton et al. 2011 ⁷⁹	Estudio casos-control
Bian et al. 2019 ⁸⁰	Población sin interés
Birdir et al. 2018 ⁸¹	Diseño de estudio sin interés
Black et al. 2019 ⁸²	Diseño de estudio sin interés
Caillon et al. 2018 ⁸³	Diseño de estudio sin interés
Chaiworapongsa et al. 2013 ⁸⁴	Diseño de estudio sin interés
Chaiworapongsa et al. 2014 ⁸⁵	Diseño de estudio sin interés
Chaiworapongsa et al. 2017 ⁸⁶	Estudio casos-control
Cheng et al. 2018 ⁸⁷	Estudio casos-control
Cheng et al. 2018 ⁸⁸	Estudio casos-control
Chuah et al. 2018 ⁸⁹	Diseño de estudio sin interés
De Oliveira et al. 2013 ⁹⁰	Estudio casos-control
De Vivo et al. 2008 ⁹¹	Estudio casos-control
Delic et al. 2014 ⁹²	Estudio casos-control

ARTÍCULO EXCLUIDO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Di Martino et al. 2016 ⁹³	Revisión narrativa
Diab et al. 2008 ²⁰	Diseño de estudio sin interés
Dias et al. 2017 ⁹⁴	Estudio en marcha (sin datos)
Doche et al. 2018 ⁹⁵	Estudio en marcha (sin datos)
Dragan et al. 2017 ⁹⁶	Diseño de estudio sin interés
Dragan et al. 2017 ⁹⁷	Diseño de estudio sin interés
Droge et al. 2015 ¹⁶	Diseño de estudio sin interés
Duhig et al. 2015 ⁹⁸	Revisión narrativa
Einikyte et al. 2018 ⁹⁹	Revisión narrativa
Elkholi et al. 2013 ¹⁰⁰	Estudio casos-control
Espinoza et al. 2007 ¹⁰¹	Diseño de estudio sin interés
Espinoza 2012 ¹⁰²	Diseño de estudio sin interés
Fabjan-Vodusek et al. 2019 ¹⁰³	Estudio casos-control
Fadigas et al. 2015 ¹⁰⁴	Diseño de estudio sin interés
Flint et al. 2019 ¹⁰⁵	Revisión narrativa
Frampton et al. 2016 ⁵⁰	RS que incluye estudios con diseño sin interés
Gaccioli et al. 2018 ¹⁰⁶	Diseño de estudio sin interés
Guibourdenche 2017 ¹⁰⁷	Estudio en marcha (sin datos)
Hagmann et al. 2012 ¹⁰⁸	Revisión narrativa
Hanita et al. 2014 ¹⁰⁹	Población sin interés
Hayes-Ryan et al. 2019 ¹¹⁰	Diseño de estudio sin interés
Heazell et al. 2015 ¹¹¹	Diseño de estudio sin interés
Herraiz et al 2018 ¹³	Diseño de estudio sin interés
Herraiz et al. 2018 ³⁵	Revisión narrativa
Hoffmann et al. 2017 ¹¹²	Diseño de estudio sin interés
Holmes et al. 2013 ¹¹³	Diseño de estudio sin interés
Hund et al. 2014 ¹¹⁴	Protocolo
Huppertz et al 2018 ¹¹⁵	Revisión narrativa
Jardin et al. 2015 ¹¹⁶	Revisión narrativa
Kaufmann et al. 2012 ¹¹⁷	Diseño de estudio sin interés
Kenny et al. 2014 ¹¹⁸	Diseño de estudio sin interés

ARTÍCULO EXCLUIDO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Khalil et al. 2016 ¹¹⁹	Diseño de estudio sin interés
Kienast et al. 2016 ¹²⁰	Diseño de estudio sin interés
Kim et al. 2016 ¹²¹	Diseño de estudio sin interés
Kleinrouweler et al. 2012 ¹²²	Diseño de estudio sin interés
Kusanovic et al. 2009 ¹²³	Diseño de estudio sin interés
Lai et al. 2014 ¹²⁴	Diseño de estudio sin interés
Leaños Miranda et al. 2012 ¹²⁵	Estudio casos-control
Lehnen et al. 2013 ¹²⁶	Diseño de estudio sin interés
Lim et al. 2008 ¹²⁷	Estudio casos-control
Litwinska et al. 2018 ⁷	Diseño de estudio sin interés
Liu et al. 2015 ¹²⁸	RS que incluye estudios con diseño sin interés
Llurba 2017 ¹²⁹	Estudio en marcha (sin datos)
Longley 2015 ¹³⁰	Estudio completado (sin datos)
Love-Gregory et al. 2006 ¹³¹	Revisión narrativa
Maesa et al. 2019 ¹⁹	RS que incluye estudios con diseño sin interés
March et al. 2015 ¹³²	Diseño de estudio sin interés
Martell-Claros et al. 2017 ¹³³	Revisión narrativa
McElrath et al. 2012 ¹³⁴	Diseño de estudio sin interés
Mihalcenau et al. 2015 ¹³⁵	Estudio casos-control
Moore et al. 2012 ¹³⁶	Diseño de estudio sin interés
Moore-Simas et al. 2014 ¹³⁷	Estudio casos-control
Navaratnam et al. 2019 ¹³⁸	Diseño de estudio sin interés
Nguyen et al. 2018 ⁶⁶	Estudio casos-control
Nikuei et al. 2015 ¹³⁹	Revisión narrativa
O’Gorman et al. 2017 ¹⁴⁰	Diseño de estudio sin interés
Ohkuchi et al. 2010 ¹⁴¹	Estudio casos-control
Ohkuchi et al. 2011 ¹⁴²	Diseño de estudio sin interés
Ohkuchi et al. 2014 ¹⁴³	Diseño de estudio sin interés
Ohkuchi et al. 2017 ¹⁴⁴	Revisión narrativa
Palomaki et al. 2015 ¹⁴⁵	Diseño de estudio sin interés
Panaitescu et al. 2017 ¹⁴⁶	Diseño de estudio sin interés

ARTÍCULO EXCLUIDO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Panaiteescu et al. 2018 ¹⁴⁷	Diseño de estudio sin interés
Perales et al. 2017 ⁶⁴	Diseño de estudio sin interés
Poon et al. 2015 ¹⁴⁸	Diseño de estudio sin interés
Radulescu et al. 2016 ¹⁴⁹	Diseño de estudio sin interés
Rana et al. 2013 ¹⁵⁰	Diseño de estudio sin interés
Rizos et al. 2013 ¹⁵¹	Estudio casos-control
Rodríguez-Almaraz et al. 2018 ¹⁵²	Diseño de estudio sin interés
Saleh et al. 2017 ¹⁵³	Diseño de estudio sin interés
Saleh et al. 2018 ⁶³	Diseño de estudio sin interés
Schneuer et al. 2013 ¹⁵⁴	Diseño de estudio sin interés
Schrey-Petersen et al. 2017 ¹⁵	Revisión narrativa
Shaker et al. 2011 ¹⁵⁵	Diseño de estudio sin interés
Sovio et al. 2017 ¹⁵⁶	Diseño de estudio sin interés
Sovio et al. 2019 ¹⁵⁷	Diseño de estudio sin interés
Staff et al. 2011 ¹⁵⁸	Revisión narrativa
Stepan et al. 2007 ¹⁵⁹	Diseño de estudio sin interés
Stepan et al. 2016 ¹⁷	Artículo de opinión
Stolz et al. 2018 ¹⁶⁰	Estudio casos-control
Stubert et al. 2014 ¹⁶¹	Diseño de estudio sin interés
Sunderji et al. 2010 ¹⁶²	Estudio casos-control
Tan et al. 2017 ¹⁶³	Diseño de estudio sin interés
Tan et al. 2018 ¹⁶⁴	Diseño de estudio sin interés
Tardif et al. 2018 ¹⁶⁵	Diseño de estudio sin interés
Teixeira et al. 2013 ¹⁶⁶	Diseño de estudio sin interés
Townsend et al. 2016 ¹⁶⁷	Revisión narrativa
Tsiakkas et al. 2016 ¹⁶⁸	Diseño de estudio sin interés
Ukah et al. 2017 ¹⁶⁹	RS que incluye estudios con diseño sin interés
Van Helden et al. 2015 ¹⁷⁰	Diseño de estudio sin interés
Vatten et al. 2007 ¹⁷¹	Estudio casos-control
Veisani et al. 2019 ¹⁷²	RS que incluye estudios con diseño sin interés
Verlohren et al. 2012 ⁶⁹	Diseño de estudio sin interés

ARTÍCULO EXCLUIDO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Verlohren et al. 2014 ¹⁷³	Estudio casos-control
Verlohren et al. 2017 ¹⁷⁴	Estudio casos-control
von Dadelszen et al. 2011 ⁵	Diseño de estudio sin interés
Widmer et al. 2007 ¹⁷⁵	Diseño de estudio sin interés
Widmer et al. 2015 ¹⁷⁶	Diseño de estudio sin interés
Wright et al. 2017 ¹⁷⁷	Diseño de estudio sin interés
Wu et al. 2015 ¹⁷⁸	Diseño de estudio sin interés
Yelumalai et al. 2010 ¹⁷⁹	Revisión narrativa
Yusuf et al. 2018 ¹⁸⁰	RS que incluye estudios con diseño sin interés
Zarbo et al. 2013 ¹⁸¹	Diseño de estudio sin interés
Zhao et al. 2017 ¹⁸²	RS que incluye estudios con diseño sin interés
Zhu et al. 2015 ¹⁸³	Diseño de estudio sin interés

Anexo 6. Tablas de síntesis de estudios incluidos en la revisión sistemática del rendimiento diagnóstico y pronóstico de la determinación del cociente sFlt-1/PlGF

CITA ABREVIADA/ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN / MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Cerdeira et al. 2019¹⁸ Reino Unido Ensayo clínico aleatorizado, INSPIRE (Interventional Study Evaluating the Short-Term Prediction of Preeclampsia / Eclampsia In Pregnant Women With Suspected Preeclampsia). El equipo médico que trató a las pacientes fue el mismo para ambos brazos.</p> <p>Intervención: Combinación de evaluación clínica y manejo estándar con cociente sFlt-1/PlGF conocido para el equipo médico</p> <p>Cociente ≤ 38 bajo riesgo (dar de alta a las mujeres a no ser que los clínicos lo consideraran necesario debido a características clínicas) para desarrollar PE en 7 días y un cociente > 38 (se aconsejó un umbral bajo de admisión o un aumento de la vigilancia) se consideró de alto riesgo.</p> <p>Comparación: Evaluación clínica y manejo estándar.</p> <p>Definición PE: Se actualizó la definición de PE antes del comienzo del estudio: PAD ≥ 90 mmHg o PAS ≥ 140 mmHg junto con proteinuria (proteína/creatinina en orina ≥ 30 mg/mmol) o signos y síntomas de daño orgánico (creatinina sérica > 97 μmol/L, transaminasas hepáticas elevadas al doble de la concentración normal o plaquetas $< 100\ 000$ /dl).</p>	<p>Objetivo primario: Evaluar si la implementación del cociente sFlt-1/PlGF en la práctica clínica podría ser de utilidad reduciendo las hospitalizaciones innecesarias para aquellas pacientes de bajo riesgo de desarrollar la enfermedad a corto plazo. El valor del cociente fue tenido en cuenta solo para la toma de decisiones sobre la hospitalización y seguimiento de las pacientes, no sobre el parto.</p> <p>- Hospitalizaciones: sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos por causas relacionadas con PE.</p> <p>24 horas: RR = 1,24 (IC95 %: 0,89 a 1,70) 7 días: RR = 1,06 (IC95 %: 0,81 a 1,39)</p> <p>Hasta el momento del parto: RR = 0,93 (IC95 %: 0,82 a 1,06)</p> <p>Objetivos secundarios: incidencia de PE en 7 días y en parto, peso al nacer, admisión en Unidad Neonatal (<i>Special Care Baby Unit</i> (SCBU)); puntuación APGAR en el parto; conteo de plaquetas, función hepática y renal medida usando test sanguíneos en el momento de la primera evaluación clínica y en el momento del parto. Variables rendimiento diagnóstico. Tiempo hasta el parto (Kaplan-Meier, tendencia).</p> <p>Rendimiento diagnóstico (desarrollo PE en 7 días): Combinación de evaluación clínica y manejo estándar con cociente sFlt-1/PlGF</p> <p>S = 100 % (IC95 %: 85,8 a 100) E = 77,8 % (IC95 %: 70,6 a 83,9) VPP = 40 % (IC95 %: 27,6 a 53,5) VPN = 100 % (IC95 %: 97,1 a 100) Calculado a partir de S y E: CPN=0,00</p>	<p>Conclusiones</p> <p>No existen diferencias estadísticamente significativas (datos en riesgo relativo) en el número de hospitalizaciones relacionadas con PE en 24 horas entre ambos brazos. Tampoco en las hospitalizaciones en 7 días o en el parto. La hipótesis realizada de que el uso del cociente sFlt-1/PlGF reduce las hospitalizaciones fue rechazada. La incidencia de PE en toda la muestra fue del 23 %, sin diferencias significativas entre ambos brazos. Más mujeres ingresadas desarrollaron PE en el brazo con sFlt-1/PlGF conocido que en el ciego en 7 días ($p < 0,05$).</p> <p>Usar el cociente puede tener una utilidad más amplia prediciendo PE y sus complicaciones. Se requieren estudios más grandes. Tendencia no significativa a diagnóstico temprano utilizando el cociente. Necesita comprobación en estudios mayores (análisis post-hoc, Kaplan-Meier).</p> <p>Conclusión: el uso del cociente sFlt-1/PlGF mejora la precisión clínica sin afectar las tasas de hospitalización.</p>

CITA ABREVIADA/ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN / MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Tiempo de seguimiento: 24 h, 7 días, hasta el parto</p> <p>N° participantes/grupo: 381 mujeres con sospecha de PE entre las semanas 24 + 0 y 37 + 0 de gestación. 11 fueron retiradas del estudio, n = 380, 184 en el brazo con valor sFit-1/PIGF conocido (intervención: evaluación clínica + resultado del cociente sFit-1/PIGF); 186 en el brazo con valor de cociente no disponible para los clínicos (comparador: diagnóstico clínico). Criterios de exclusión: PE/eclampsia o hemólisis preexistente diagnosticada, niveles elevados de enzimas hepáticas y síndrome de recuento bajo de plaquetas, embarazo múltiple, incapacidad para dar consentimiento informado o falta de voluntad para participar o enfermedad significativo (ej. cáncer) o trastorno (ej. problemas de salud mental), que, en opinión del investigador, podrían poner a los participantes en riesgo o influir en el resultado del estudio o en la capacidad del participante para participar en el mismo.</p> <p>Método enmascaramiento: Aleatorización 1:1 realizada por ordenador. Después de haber dado el consentimiento informado, se realizó la evaluación clínica estándar, así como la extracción de sangre como muestra adicional para sFit-1/PIGF. Las muestras de sangre fueron procesadas en el laboratorio y tras 60 minutos. Las mujeres fueron asignadas al azar por el equipo del laboratorio para no revelar (comparador; manejo clínico estándar) o revelar (intervención; tratamiento clínico estándar + resultado de la relación sFit-1/PIGF) el resultado de la prueba al equipo médico. Pérdidas post aleatorización: 2 pérdidas en cada grupo, pérdida de seguimiento (1 %).</p>	<p>Evaluación clínica y manejo estándar S = 83,3 % (IC95 %: 58,6 a 96,4) E = 80,1 % (IC95 %: 73,2 a 85,9) VPP = 31,3 % (IC95 %: 18,7 a 46,3) VPN = 97,8 % (IC95 %: 93,7 a 99,5) Calculado a partir de S y E: CPN = 0,21 Cociente sFit-1/PIGF en solitario (post-hoc) S = 95,8 % (IC95 %: 78,9 a 99,9) E = 79,5 % (IC95 %: 72,4 a 85,5) VPP = 41,1 % (IC95 %: 28,1 a 55,0) VPN = 99,2 % (IC95 %: 95,8 a 100) Calculado a partir de S y E: CPN = 0,05 Sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de hospitalizadas y no hospitalizadas en el grupo en el que la toma de decisiones se hizo basados únicamente en la práctica clínica. Diferencias estadísticamente significativas entre grupos de pacientes hospitalizadas y no hospitalizadas en el grupo en el que se usó el diagnóstico clínico junto al cociente sFit-1/PIGF: menor conteo plaquetas, mayor nivel de creatinina y ácido úrico. Efectos adversos: La intervención no provoca efectos adversos, riesgo normal de una extracción sanguínea.</p>	<p>Limitaciones Realizado en un único centro. No se calculan cocientes de proporcionalidad</p> <p>Comentarios Los resultados y la conclusión están justificados. Se necesitarían estudios con tamaños muestrales más grandes que corroboraran los resultados. Las diferencias observadas en los altos niveles de creatinina, ácido úrico y menores niveles de conteo de plaquetas entre los grupos de hospitalizados y no hospitalizados de pacientes del grupo del que se conocía el cociente podrían revelar mayor riesgo de PE de las pacientes que no se pudo evitar con la aleatorización, una mayor facilidad para su clasificación. Podrían explicar las diferencias en sensibilidad de ambas formas de proceder. Hubiera sido óptimo conocer los valores del cociente de las tres pacientes que fueron dadas de alta en base a los criterios clínicos (brazo "ciego"), con el fin de saber si el valor del cociente hubiera ayudado a tomar otra decisión.</p> <p>Calidad: Alta</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; dl: decilitro; IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; n: número; PAD: presión arterial diastólica; PE: preeclampsia; RR: Riesgo Relativo
En gris, calculado a partir de S y E.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
<p>Cita abreviada: Gómez Arriaga et al. 2014⁴⁰ España (Madrid) Cohorte retrospectiva</p> <p>Objetivos: Evaluar la utilidad de la combinación de la ecografía doppler o índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtA-PI) y la medida automatizada del cociente sFit-1/PIGF para predecir complicaciones graves maternas y neonatales, así como el tiempo hasta el parto en mujeres embarazadas ingresadas por PE de inicio temprano.</p> <p>Periodo de realización: Nov 2007 a diciembre 2012</p> <p>Número de participantes: 51</p> <p>Características de los participantes: 51 mujeres con embarazo simple con diagnóstico confirmado de PE de inicio temprano. Medición de sFit-1/PIGF y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el momento del diagnóstico. Las mujeres estaban bajo tratamiento según las guías españolas. 130 mujeres diagnóstico PE inicio temprano; candidatas para manejo 108; excluidos embarazos múltiples (n = 14) e información incompleta (n = 43). Población de estudio 51, 26 pacientes con complicaciones maternas (51 %), 14 pacientes con complicaciones perinatales (27 %), total complicaciones 78 %. No hay diferencias en las características de las participantes, excepto en la edad gestacional y la presión sistólica en el momento del diagnóstico de PE. Diferencias en edad gestacional y razón principal del parto, peso al nacer y gestación \geq 34 semanas.</p>	<p>Prueba: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000.</p> <p>Criterios: Valores por encima del tercer cuartil (Q3) para cociente sFit-1/PIGF > 655 UtA-PI > Q3 (2,17)</p> <p>Prueba de comparación: Complicaciones maternas y fetales tras diagnóstico de PE que provoquen parto</p> <p>Criterios: Cumplir criterios diagnósticos de PE según International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy - ISSHP.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos maternos: desarrollo de cualquier complicación no presente durante la evaluación. - Eventos adversos neonatales fueron definidos como presencia de cualquiera de los siguientes: 5 minutos puntuación Apgar < 7, pH arteria umbilical en el nacimiento < 7,00, muerte fetal o neonatal o morbilidad significativa neonatal (hemorragia intraventricular, encefalopatía isquémica hipóxica, enterocolitis necrotizante, fallo renal agudo (creatinina sérica > 1,5 mg/dl) o insuficiencia cardiaca tratada con agentes inotrópicos. 	<p>Modelo de regresión logística para predicción de desenlaces perinatales. Combinación edad gestacional, índice de pulsatilidad de la arteria uterina (ecografía Doppler o UtA-PI), sFit-1/PIGF:</p> <p>Rendimiento diagnóstico: Complicaciones perinatales, S fijada=95 % - Cociente sFit-1/PIGF - sFit-1/PIGF E = 54 % (IC95 %: 37 a 70) VPP = 43 % (IC95 %: 26 a 62) VPN = 97 % (IC95 %: 76 a 99) AUC = 75 % (IC95 %: 62 a 88) CPP = 2,07; CPN = 0,09 → calculados</p> <p>- combinación edad gestacional + media UtA-PI + sFit-1/PIGF E = 41 % (IC95 %: 37 a 55) VPP = 37 % (IC95 %: 26 a 62) VPN = 96 % (IC95 %: 68 a 99) AUC = 89 % (IC95 %: 79 a 99 %) CPP = 1,61; CPN = 0,12 → calculados</p> <p>Complicaciones perinatales, E fijada = 95 % - Cociente sFit-1/PIGF S = 14 % (IC95%: 3 a 20) VPP = 51 % (IC95%: 9 a 91) VPN = 75 % (IC95%: 59 a 86) AUC = 75 % (IC95%: 62 a 88 %) CPP = 2,8; CPN = 0,91 → calculados</p> <p>- combinación edad gestacional + media UtA-PI + sFit-1/PIGF S = 64 % (IC95 %: 36 a 86) VPP = 83 % (IC95 %: 48 a 97) VPN = 88 % (IC95 %: 73 a 95) AUC = 89 % (IC95 %: 79 a 99) CPP = 12,8; CPN = 0,38 → calculados</p> <p>Existen más combinaciones, no trasladadas a la tabla puesto que no se conoce el modelo (no se comparte en el paper).</p>	<p>Conclusiones: El cociente sFit-1/PIGF muestra no ser útil en la predicción de efectos adversos perinatales (no significativas) en la regresión logística, sólo lo sería la edad gestacional. El análisis Kaplan-Meier muestra que valores \leq Q3 (655) se asocian con prolongación significativa del embarazo. Justifican la utilidad del cociente para la predicción del tiempo hasta el parto, mostrando las medias de los valores en cada subgrupo. No mejora la predicción. Sin embargo, el 40 % de los casos cociente \leq Q3 también se requiere parto las primeras 48 h. Se necesitan más estudios que demuestren si su implementación puede mejorar el manejo de la PE de inicio temprano. Es necesario conocer también la evolución a través del manejo y curso del embarazo.</p>

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	MODELO PREDICTIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
	<p>Prueba: Cuantificación cociente sFlt-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000.</p> <p>Estimador: Desde el momento del diagnóstico: - OR</p>	<p>Estimador: Modelo de regresión logística multivariable para predicción de desenlaces perinatales: Constante = 12,78 Edad gestacional: OR 0,60 (IC95 %: 0,43 a 0,83), < 0,01; factor = -0,51 UtA-PI: OR 0,96 (IC95 %: 0,20 a 4,53), NS; factor = -0,04 Cociente sFlt-1/PIGF: OR 1,001 (IC95 %: 1,000 a 1,003), NS; factor = 0,0001</p>	<p>Comentarios: Muestra pequeña de mujeres diagnosticadas: 51, 13 de ellas sFlt-1/PIGF > Q3, 38 ≤ Q3. Valor umbral fijado para una sensibilidad del 95 % para diagnóstico de PE de inicio temprano (< 34 semanas de gestación) es de 655, es muy diferente al aconsejado por la casa comercial (85). sFlt-1/PIGF muestra no ser útil en la predicción de efectos perinatales (constantes no significativas). VPP muy bajos. No comunican falsos positivos y negativos. Realizan una sola medida en el momento del diagnóstico. Dicen que es necesario ver la evolución del cociente durante el manejo. Más estudios son necesarios. OR es una medida de riesgo/probabilidad que indica asociación, no causalidad. No es significativo la adición del cociente al modelo. Limitación: En cuanto al análisis de regresión de Cox no se confirma en el texto si se calculó para toda la población o para aquellas que desarrollaron PE. Sin tener esta información, no se tuvo en cuenta este resultado en la discusión. Calidad: Baja</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; AUC: Área Bajo la Curva (Area Under the Curve); IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; n: número; NS: No significativo; tercer cuartil (Q3); OR: Odds Ratio; PE: preeclampsia; SD = Desviación estándar; UtA-PI: Velocimetría Doppler de la arteria uterina (Uterine artery Doppler velocimetry)
 En gris, calculado a partir de S y E.

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN / MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES/CALIDAD
<p>Klein et al. 2016³⁹ Alemania (4 hospitales), Austria (1 hospital) Diseño cuasiexperimental, antes/después. PreOS (Preeclampsia Open Study) Objetivo Evaluar la influencia del uso del cociente sFit-1/PIGF en la toma de decisiones de los clínicos en la posibilidad de hospitalización de mujeres con sospecha de PE como ayuda en el diagnóstico de PE en la clínica rutinaria. Población Mujeres embarazadas con signos y síntomas de PE, con igual o más de 24 semanas de gestación, mayores de edad. Determinación del cociente sFit-1/PIGF indicada, pero no llevada a cabo todavía. Exclusión: - Mujeres con diagnóstico de PE: proteinuria e hipertensión - Mujeres que aun cumpliendo los criterios de inclusión se les había realizado la prueba previamente</p>	<p>PE definida como proteinuria (2+ análisis orina) y PA elevada (140 mmHg sistólica y/o 90 mmHg diastólica, en dos ocasiones) + Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000. Un comité formado por tres expertos evaluó la idoneidad de las decisiones en base a las historias clínicas. No tuvieron acceso a la prueba sFit-1/PIGF¹⁴. Posibles cambios después de conocerse el cociente sFit-1/PIGF del objetivo primario: Hospitalización → No hospitalización No hospitalización → Hospitalización Efectos clínicos: 83,1 % (98/118) sin cambios en la decisión inicial; 16,9 % (20/118) cambios (13/118 = 11,0 % Hospitalización → No hospitalización; 7/118 = 5,9 % No Hospitalización → Hospitalización) Toma de decisiones: <i>Per protocol population</i> (análisis por protocolo) 1. PE - Decisión de hospitalizaciones (objetivo primario): A partir de resultados de la evaluación clínica: VP = 9; VN = 63; FN = 15; FP = 31 (tabla 4 del artículo), se calculan los siguientes estimadores: S = 37,5 % (IC95 %: 21,2 a 57,3); E = 67,0 % (IC95 %: 57,0 a 75,7); VPP = 22,5 % (IC95 %: 12,3 a 37,5); VPN = 80,8 % (IC95 %: 70,7 a 88,0); CPP = 1,14 (IC95 %: 0,63 a 2,05); CPN = 0,93 (IC95 %: 0,64 a 1,36) A partir de resultados de la evaluación clínica + cociente sFit-1/PIGF: VP = 11; VN = 71; FN = 13; FP = 23 (tabla 4 del artículo), se calculan los siguientes estimadores: S = 45,8 % (IC95 %: 27,9 a 64,9); E = 75,5 % (IC95 %: 66,0 a 83,1); VPP = 32,4 % (IC95 %: 19,1 a 49,2); VPN = 84,5 % (IC95 %: 75,3 a 90,7); CPP = 1,87 (IC95 %: 1,07 a 3,28); CPN = 0,72 (IC95 %: 0,47 a 1,09) La proporción de mujeres con PE fue más alta en el subgrupo de pacientes en los que se cambió la decisión desde No hospitalización a Hospitalización (57,1 %, 4/7) que en la decisión Hospitalización a No Hospitalización (15,4 %, 2/13). El riesgo de desarrollar PE no fue mayor en aquellas mujeres a las que se decidió cambiar a No Hospitalización que aquellas para las que se decidió No Hospitalización en ambos puntos de decisión (15,5 %, 11/71). 25,9 % (7/27) de aquellas con decisión mantenida de hospitalización desarrollaron PE. 23 mujeres (19,5 %, 23/118) requirieron hospitalización, no desarrollaron PE. 2 casos desarrollaron PE en los siguientes 14 días después de realizarse la prueba, este era < 33. Mayor proporción de PE en casos en los que la decisión de No inducción de maduración fetal de los pulmones cambió a Inducción de la maduración (71,4 %, 5/7).</p>	<p>Conclusiones Para la mayoría de las mujeres no se hicieron cambios en la decisión inicial después de conocer el resultado del cociente sFit-1/PIGF. Los cambios en las decisiones en cuanto a la hospitalización se tomaron de acuerdo al riesgo que tenía el paciente de desarrollar PE o parto pretérmino. En términos generales, aquellas mujeres en riesgo fueron hospitalizadas después de conocerse el cociente. Concluyen que el test debe ser solo aplicado a mujeres consideradas en alto riesgo de PE. Limitaciones Gran número de mujeres excluidas del análisis por protocolo debido al retraso en la presentación de los resultados de la decisión en el iPad y los desenlaces tuvieron lugar antes.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN / MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES/CALIDAD
<p>Intervención Cociente sFit-1/PIGF, umbrales < 33 (umbral para descartar diagnóstico PE) y ≥ 85 (umbral para confirmar diagnóstico) (Roche Elecsys)</p> <p>Comparación Diagnóstico clínico, historia clínica.</p> <p>Resultados analizados Toma de decisiones en hospitalización (objetivo primario), inducción del parto, inducción de la maduración fetal, cambio en la intensidad de monitorización del paciente, e inicio o cambio de farmacoterapia (objetivos secundarios).</p> <p>Tiempo de seguimiento: El seguimiento se hizo a mujeres con 24 semanas o más de gestación, sospecha de PE, signos y síntomas, hasta parto. No se comunica la mediana de edad gestacional en el momento de la inclusión.</p> <p>Nº participantes/grupo: Full analysis population n = 192</p> <p>Intervención grupo control: Basado en la historia clínica, se toma la decisión.</p> <p>Intervención grupo experimental: Tras la realización de la prueba del cociente se realizó una segunda valoración de la decisión.</p> <p>Método enmascaramiento No. El Comité que evalúa la idoneidad del cambio no estuvo al tanto del cociente, sí del resto de pruebas que se hubieran realizado y factores de riesgo de las mujeres.</p> <p>Aleatorización: No</p> <p>Pérdidas: Pérdidas: 209 mujeres registradas en el estudio, 192 mujeres full analysis population (8 % pérdidas), 118 mujeres per-protocol population analysis (44 % pérdidas). Prevalencia 20,3 %</p>	<p>40,5 % casos PE con cociente ≥ 85; 28,1 % con cociente 33 – 85; 9,8 % PE en < 33.</p> <p>2. PE – Decisión inducción parto (objetivo secundario): 98,2 % (114/116) sin cambios en la decisión. Evaluación clínica + cociente sFit-1/PIGF: VP = 1; VN = 88; FN = 23; FP = 5 → Calculado a partir de estos valores: S = 45,8 % (IC95 %: 27,9 a 64,9); E = 75,5 % (IC95 %: 66,0 a 83,1); VPP = 32,4 % (IC95 %: 19,1 a 49,2); VPN = 84,5 % (IC95 %: 75,3 a 90,7); CPP = 1,87 (IC95 %: 1,07 a 3,28); CPN = 0,72 (IC95 %: 0,47 a 1,09)</p> <p>3. PE – Maduración fetal pulmonar (objetivo secundario): Evaluación clínica + cociente sFit-1/PIGF: VP = 8; VN = 85; FN = 16; FP = 8 → Calculado a partir de estos valores: S = 4,2 % (IC95 %: 0,7 a 20,2); E = 94,6 % (IC95%: 88,0 a 97,7); VPP = 16,7 % (IC95%: 3,0 a 56,4); VPN = 79,3 % (IC95 %: 70,8 a 85,8); CPP = 0,78 (IC95 %: 0,09 a 6,33); CPN = 1,01 (IC95 %: 0,82 a 1,25)</p> <p>Relación entre tasas de hospitalización programada (no urgencia) y el cociente sFit-1/PIGF La hospitalización prevista antes del conocimiento del cociente sFit-1/PIGF se incrementó 9,5 % después de conocer el valor en mujeres con cociente ≥ 85. Disminuyó un 10,7 % después de conocer el valor en mujeres con cociente < 33.</p> <p>Relación Cociente sFit-1/PIGF y desenlaces PE en pacientes con cociente ≥ 85, 40,5 % PE en pacientes con cociente 33 - < 85, 28,1 % PE en pacientes con cociente < 33, 9,8 % 75/114 cociente < 33, 7 pacientes (9,3 %) diagnóstico PE (2 de ellas pasados 14 días desde la realización de la prueba) Ninguno desarrolló eclampsia, HELLP, desenlaces clínicos importantes</p> <p>Relación entre desenlaces relacionados con PE y el cociente sFit-1/PIGF (n = 192) Regresión logística múltiple</p> <ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de desarrollo de síntomas nuevos de PE fue menor cuando el resultado < 33, que ≥ 85 (OR = 0,077, IC95 %: 0,020 a 0,294) - Riesgo de hospitalización urgencia fue menor en mujeres con cociente < 33 que aquellas ≥ 85 (OR = 0,328, IC95 %: 0,135 a 0,798) - Riesgo de hospitalización relacionada con PE fue menor en mujeres con cociente < 33 que aquellas ≥ 85 (OR = 0,178, IC95 %: 0,058 a 0,552) - Riesgo de hospitalización urgencia relacionada con PE fue menor en mujeres con cociente < 33 que aquellas ≥ 85 (OR = 0,071, IC95 %: 0,014 a 0,362) 	<p>Comentarios Sesgos, limitaciones en el diseño. Alto porcentaje de pérdidas (44 % en análisis por protocolo). No se aclara cuál es el valor de la prueba en la estrategia diagnóstica o protocolo de toma de decisiones de las mujeres, cómo es usada. Los clínicos tomaron las decisiones con el cociente como ayuda a la historia clínica y resto de pruebas, así como a la evolución de la paciente, no como prueba determinante. En algunos casos, los clínicos tomaron decisiones no acordes con valores anómalos de cociente sFit-1/PIGF. Casos cociente elevados no desarrollaron PE. No aleatorización. Las variables de rendimiento diagnóstico fueron calculadas a partir de los datos de hospitalización Cada mujer es su propio control (antes de la intervención).</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN / MÉTODO	RESULTADOS					CONCLUSIONES/CALIDAD
		Cociente sFit-1/PIGF	Parámetro estimado y SD	OR	(IC95 %:)	
	PE	33 - < 85 vs ≥ 85	-0,2682 0,6316	0,765	(0,222 a 2,637)	Posible conflicto de interés relacionados con la autoría de patentes relacionadas con pruebas diagnósticas basadas en proteínas angiogénicas (sFit-1/PIGF, endoglina/PIGF) para el diagnóstico y predicción de PE, así como participación de empleados de la compañía. Calidad Baja
		< 33 vs ≥ 85	-1,0129 0,5353	0,363	(0,127 a 1,037)	
	Síntomas nuevos de PE	33 - < 85 vs ≥ 85	-0,6412 0,6970	0,527	(0,134 a 2,065)	
		< 33 vs ≥ 85	-2,5661 0,6844	0,077	(0,020 a 0,294)	
	PE/eclampsia/HELLP	33 - < 85 vs ≥ 85	-0,2682 0,6316	0,765	(0,222 a 2,637)	
		< 33 vs ≥ 85	-1,0129 0,5353	0,363	(0,127 a 1,037)	
	Hospitalización relacionada PE	33 - <85 vs ≥ 85	-0,0146 0,6181	0,986	(0,293 a 3,310)	
		< 33 vs ≥ 85	-1,7240 0,5768	0,178	(0,058 a 0,552)	
	Hospitalización de urgencia relacionada con PE	33 - <85 vs ≥ 85	-0,8134 0,7376	0,443	(0,104 a 1,882)	
		< 33 vs ≥ 85	-2,6390 0,8273	0,071	(0,014 a 0,362)	

S: sensibilidad; E: especificidad; FP: falso negativo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; VP: verdadero positivo VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; HELLP: Síndrome caracterizado por anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count); mmHg: milímetros de mercurio; OR: Odds Ratio; PE: preeclampsia; PA: presión Arterial
En gris, calculados a partir de FN, FP, VN, VP.

CITA ABREVIADA/ESTUDIO/ PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/COMENTARIOS/ CALIDAD
<p>Herraiz et al. 2018⁴¹ Cohorte observacional prospectiva, no hay cegamiento. Madrid No se dice la fecha de realización</p> <p>Objetivos Evaluar la estrategia de implementación del cociente sFit-1/PIGF en la práctica clínica para identificar PE/FGR temprano, intermedio y tardío en población de alto riesgo, seleccionadas para monitorización intensiva de acuerdo a la historia materna y ecografía Doppler. Semanas 24 + 0 a 28 + 6.</p> <p>Población A partir de una cohorte más grande de participantes con embarazo de feto único (19 + 0 a 22 + 0 semanas gestación) (n = 5.601). Aquellas pacientes con factores de alto riesgo de desarrollo de PE y FGR fueron seleccionadas para un seguimiento exhaustivo (n = 241), entre otros la determinación del cociente sFit-1/PIGF. Los criterios de exclusión fueron embarazos múltiples, fetos con anomalías cromosómicas o infecciones congénitas, falta de datos o de consentimiento.</p> <p>Número de participantes 241 mujeres monitorización intensiva. 14 PE/FGR temprana (5,8 %); 21 PE/FGR intermedia (8,7 %); 37 PE/FGR tardía (15,4 %). Los médicos conocían los resultados de la proporción sFit-1/PIGF, pero la prueba sólo se utilizó para guiar la frecuencia de las visitas, la necesidad de pruebas adicionales y de hospitalización, la incongruencia con otros datos clínicos y analíticos. La indicación del parto fue guiada por protocolos actuales, y no estuvo directamente influenciada por los biomarcadores -en ausencia de enfermedad clínica-, la cadencia de las nuevas visitas de chequeo dependió del resultado anterior: bajo el punto de corte descartado se hicieron 38 visitas no adicionales a menos que surgiera una sospecha de PE/FGR, mientras que entre 38 y 85, y por encima de 85 la siguiente visita de chequeo se planificó dentro de las 2 semanas y cada 48-96 horas, respectivamente. Las indicaciones maternas para un parto rápido a las 33 + 6 semanas o menos fueron la presencia de condiciones clínicas que contraindican el manejo expectante. También se indicó el parto inmediato en el caso del PE grave a las 34 + 0 semanas o más tarde, mientras que en el caso de las formas no graves se recomendó el tratamiento expectante hasta las 37 + 0 semanas.</p>	<p>Prueba a estudio Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000.</p> <p>Criterios prueba diagnóstica positiva Para la interpretación de los resultados se utilizaron valores de corte previamente descritos de 10 (> P95 para la edad gestacional) [Verlohren et al 2014], 38 (alta sospecha de PE)³² y 85 (confirmación del diagnóstico de PE)¹⁷³.</p> <p>Prueba de comparación Se registraron los factores de riesgo materno para la PE establecidos por el NICE. La PE se definió de acuerdo con el National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy (2000). Mientras que el límite de 34 semanas se utiliza más comúnmente para la PE, este límite se reduce generalmente a 32 semanas para la FGR.</p>	<p>Rendimiento diagnóstico AUC a partir de los cuales se calcularon las variables de rendimiento. 1. AUC (IC95 %:) para PE/FGR temprano (< 32 semanas gestación) = 98 % (IC95 %: 97 % a 100 %) - Umbral = 10 (> P95) S = 100 % (IC95 %: 78,5 a 100) E = 80,6 % (IC95 %: 75,0 a 85,2) VPP = 24,1 % (IC95 %: 15,0 a 36,5) VPN = 100 % (IC95 %: 97,9 a 100) CPP = 5,2 (IC95 %: 4,0 a 6,7) Calculado: CPN = 0,00 - Umbral > 38 S = 78,6 % (IC95 %: 52,4 a 92,4) E = 96,0 % (IC95 %: 92,6 a 97,9) VPP = 55,0 % (IC95 %: 34,2 a 74,2) VPN = 98,6 % (IC95 %: 96,1 a 99,5) CPP = 19,8 (IC95 %: 9,9 a 39,8) Calculado: CPN = 0,22 - Umbral > 85 S = 78,6 % (IC95 %: 52,4 a 92,4) E = 98,2 % (IC95 %: 95,6 a 99,3) VPP = 73,3 % (IC95 %: 48,1 a 89,1) VPN = 98,6 % (IC95 %: 96,1 a 99,5) CPP = 44,6 (IC95 %: 16,3 a 122,3) Calculado: CPN = 0,22 2. AUC (IC95%:) para PE/FGR intermedio (32-36 semanas de gestación) 87 % (77 % a 97 %)</p>	<p>Conclusiones Útil para predecir qué casos desarrollarán PE/FGR que requieran parto antes de las 32 semanas, con una precisión diagnóstica óptima cuando se utiliza la relación sFit-1/PIGF > P95 como punto de corte. Más allá de las 32 semanas, la sensibilidad y la especificidad son más pobres, pero los casos con una relación sFit-1/PIGF > P95 que permanecen embarazados aún retienen un CPP > 5 para desarrollar PE/FGR intermedio o tardío. Mejor estratificación del riesgo real de PE/FGR en este grupo seleccionado de mujeres, delineando dos posibles vías: primero, las que tienen valores > P95 deben someterse a una atención feto-materna intensificada durante el resto del embarazo. Segundo, los embarazos con relación sFit-1/PIGF < P95 pueden ser tranquilizados evitando pruebas, exploraciones y visitas innecesarias en las próximas 4-6 semanas. Además, cuanto mayor sea el cociente, más estrecha será la vigilancia, dada la relación inversa entre el valor del cociente y el tiempo transcurrido hasta el parto. Limitaciones: la prevalencia de PE/FGR puede estar sobrerrepresentada, alterando potencialmente en algún grado el rendimiento predictivo de nuestra estrategia. No se puede extrapolar los datos a gestaciones múltiples, en las que los valores de mUtA-PI y sFit-1/PIGF difieren. No ha sido diseñado para demostrar si la implementación clínica de la relación sFit-1/PIGF es útil para reducir los resultados adversos maternos o fetales. Los umbrales de mUtA-PI considerados alto riesgo fueron más bajos de lo habitual.</p>

CITA ABREVIADA/ESTUDIO/ PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/COMENTARIOS/ CALIDAD
		<p>- Umbral = 10 (> P95) S = 71,4 % (IC95 %: 50,0 a 86,2) E = 86,8 % (IC95 %: 81,4 a 90,7) VPP = 35,7 % (IC95 %:23,0 a 50,8) VPN = 96,7 % (IC95 %: 93,0 a 98,5) CPP = 5,4 (IC95 %: 3,5 a 8,4 Calculado: CPN = 0,33</p> <p>- Umbral > 38 S = 28,6 % (IC95 %: 13,8 a 50,0) E = 99,0 % (IC95 %: 96,5 a 99,7) VPP = 75,0 % (IC95 %: 40,9 a 92,8) VPN = 93,1 % (IC95 %: 89,0 a 95,8) CPP = 29,1 (IC95 %: 6,3 a 135,4) Calculado: CPN = 0,72</p> <p>- Umbral > 85 S = 14,3 % (IC95 %: 5,0 a 34,6) E = 100 % (IC95 %: 98,2 a 100) VPP = 100 % (IC95 %: 43 a 100) VPN = 91,9 % (IC95 %: 87,6 a 94,8) CPP = / Calculado: CPN = 0,86</p> <p>3. AUC (IC95 %) para PE/FGR tardío (≥ 36 semanas) tuvieron un rendimiento modesto, siendo todas ellas inferiores al 70 %: 68 % (95 %CI, 58 % a 79 %). (ver tabla 3 del artículo para resto de variables) La incidencia de PE/FGR en mujeres con una relación sFit-1/PIGF normal fue menor que en aquellas con valores entre > 95 percentiles ≤ 38, > 38 - < 85 y > 85, siendo de 15,3 % (IC del 95 %: 10,9 % - 21,3 %), 64,1 % (IC del 95 %: 48,4 %-77,3 %), 100 % (IC del 95 %: 56,5 %-100 %) y 93,3 % (IC del 95 %: 70,2 %-98,8 %), respectivamente</p>	<p>Comentarios Umbral > 10 para predicción de PE/FGR temprana útil. CPP indica poca potencia de prueba para confirmación diagnóstica. CPN calculado mucha potencia para descartar diagnóstico. El VPP es muy bajo para el umbral > 10 en inicio temprano (24 %), por lo que hay gran probabilidad de falsos positivos. No hay cegamiento de los resultados. El valor del cociente se utilizó para decidir acerca del seguimiento. Limitación: no desagrega según desarrollo de PE. La razón dada por los autores es que son síndromes placentarios relacionados por igual con una desregulación de los biomarcadores. Baja sensibilidad para PE/FGR tardía para umbral > 10, sin utilidad para descartar para umbrales > 38 y > 85).</p> <p>Calidad Baja</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; FGR: Restricción del crecimiento fetal (Fetal Growth Restriction); IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; mUtA-PI: índice medio de pulsatilidad de la arteria uterina (mean Uterine Arteries Pulsatility Index); P95: percentil 95; PE: preeclampsia.

En gris, calculado a partir de S y E.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Moore Simas et al. 2007⁴² Estados Unidos Cohorte prospectiva Objetivos: Evaluar los factores angiogénicos en la predicción de diagnóstico PE en mujeres de alto riesgo 22 a 36 semanas de gestación Periodo de realización: Mayo 2004 a enero 2006 Número de participantes: 172 pacientes cumplieron criterios de inclusión, 143 (87 %) accedieron a participar. 16 no contribuyeron con muestras de suero, 3 fueron excluidas debido a falta de datos de resultados. 26 fueron excluidas debido a embarazos múltiples y 4 debido a que desarrollaron hipertensión gestacional sin proteinuria. Tasa exclusión 34,3 % (49 mujeres). 12 pacientes PE, 5 PE < 34 semanas Características de los participantes: Los sujetos que desarrollaron PE temprana tenían un mayor índice de masa corporal ($p = 0,03$) y mayor incidencia de hipertensión crónica ($p = 0,014$) comparados con aquellos que no desarrollaron PE.</p>	<p>Prueba diagnóstica: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000. Criterios: No se detalla el umbral del cociente que se considera patológico. Prueba de comparación: Diagnóstico de PE American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2002)²⁶ Criterios: La PE fue definida como hipertensión $\geq 140/90$ mmHg en dos ocasiones desde 2 horas hasta 2 semanas a partir de la semana 20 de gestación y proteinuria $\geq 0,30$ g/24 h después de las 20 semanas de gestación o cociente proteína/creatinina $\geq 0,3$ después de la semana 20 de gestación.</p>	<p>Exactitud diagnóstica: Modelo mixto según edad gestacional (< 34 semanas; cualquier edad gestacional). Modelos regresión logística: Se calcularon las curvas ROC y AUC como representación global de la exactitud diagnóstica (probabilidad de clasificación correcta). Determinación del cociente entre las semanas de gestación 22 a 26 para desarrollo de PE de inicio temprano < 34 semanas de gestación: AUC para el cociente sFit-1/PIGF = 97,1 % (IC95 %: 90,8 % a 100 %) En cualquier momento durante el embarazo: AUC para el cociente sFit- 1/PIGF = 93,8 % (IC95 %: 88,2 % a 99,4 %)</p>	<p>Conclusiones: El cociente está alterado antes del desarrollo de PE en mujeres con al menos un factor de riesgo. Incrementos del cociente en el segundo trimestre tardío (22 a 26 semanas) es predictivo de PE antes de la semana 34. Asimismo, un incremento pronunciado del cociente en una gestación avanzada puede ser predictivo de PE en cualquier momento de la gestación. Un cribado con dos determinaciones puede ser útil para predecir PE en mujeres con riesgo alto. Tamaño muestral pequeño, por lo que se necesitan estudios que confirmen. Debido a que la PE ocurre en un amplio rango de edad gestacional, no se puede utilizar un único umbral, ya que no sería útil para descartar PE. Comentarios: Estudio con numerosas limitaciones. Alta posibilidad de clasificación correcta según los resultados de las curvas ROC. No se detalla cuál es el umbral que se usaría en la práctica. Calidad de la evidencia: Baja.</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; AUC: Área Bajo la Curva (*Area Under the Curve*); IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; ROC: acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor; PE: preeclampsia.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Rana et al. 2012⁴³ Mujeres: Boston (EEUU) Análisis: Berlín (Alemania) Cohorte prospectiva Estudio ROPE (<i>Rule Out Preeclampsia Evaluation</i>) Objetivos: Determinar la utilidad clínica del cociente sFit-1/PIGF en la predicción de desenlaces adversos maternos o perinatales en mujeres con embarazo gemelar en las dos semanas siguientes a la realización del test. Periodo de realización: Julio 2009 a octubre 2010 Número de participantes: 95 mujeres con gestación gemelar. Un total de 79 fueron analizadas (83,2 %), diferencias significativas en la nuliparidad entre aquellas que tuvieron efectos adversos y aquellas que no. Mujeres derivadas a obstetricia debido a la presentación de signos o síntomas de PE. Tras visita urgencias. Características de los participantes: Embarazos gemelares. El 58,2 % fueron diagnosticadas con PE durante las dos semanas siguientes tras la visita inicial (n = 46).</p>	<p>Prueba diagnóstica: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000. Criterios: Cociente sFit-1/PIGF > 85 y > 75 Prueba de comparación: Diagnóstico clínico de PE. criterios de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2002) Criterios: La PE fue definida como hipertensión $\geq 140/90$ mmHg en dos ocasiones desde 2 horas hasta 2 semanas a partir de la semana 20 de gestación y proteinuria ≥ 0.30 g/24 h después de las 20 semanas de gestación o cociente proteína/creatinina $\geq 0,3$ después de la semana 20 de gestación.</p>	<p>Rendimiento diagnóstico < 34 semanas cociente > 85: S = 61,1 % (IC95 %: 35,8 a 98,9) E = 90,9 % (IC95 %: 70,8 a 98,9) Calculados: CPP = 6,72; CPN = 0,43 cociente >75: S = 77,8 % (IC95 %: 58,6 a 97,0) E = 86,4 % (IC95 %: 72,0 a 100,0) Calculados: CPP = 5,72; CPN = 0,25 Exactitud diagnóstica: Se calcularon las curvas ROC y AUC como representación global de la exactitud diagnóstica (probabilidad de clasificación correcta) y utilidad clínica. Cualquier semana: AUC (sFit-1/PIGF) = 75 % (IC95 %: 64 a 86) AUC (sFit-1/PIGF + edad gestacional) = 83 %, (IC95 %, 74 a 93), no da más datos sobre el modelo AUC (sFit-1/PIGF + edad gestacional + PAS + proteinuria) = 85 %, (IC95 %, 76 a 94), no da más datos sobre el modelo Para < 34 semanas: AUC (sFit-1/PIGF) = 81 % (IC95 %: 66 a 96) AUC (sFit-1/PIGF + edad gestacional) = 85 %, (IC95 %, 72 a 89), no da más datos sobre el modelo AUC (sFit-1/PIGF + edad gestacional + PAS + proteinuria) = 87 %, (IC95 %, 77 a 98), no da más datos sobre el modelo</p>	<p>Conclusiones: El cociente sFit-1/PIGF es el mejor marcador usado en individual. Único centro, muestra poblacional relativamente pequeña. Dado que es un estudio observacional, el verdadero efecto de la medida del cociente sFit-1/PIGF en el manejo de mujeres con embarazos gemelares y sospecha de PE se mantiene desconocido. Los autores señalan que el valor del cociente en la evaluación inicial se asocia con subsecuentes resultados adversos maternos y perinatales a una edad gestacional más avanzada, pero explican que está relacionado con el hecho de que la sospecha de PE a menudo desencadena la provocación del parto antes de alcanzar las 37 semanas de gestación para evitar complicaciones maternas y fetales. Comentarios: Se empleó un modelo logístico de regresión para calcular el área bajo la curva. Se llevaron a cabo estos análisis para predictores individuales, como presión sanguínea, proteinuria y el cociente sFit-1/PIGF, así como las combinaciones. No se aporta suficiente información sobre los modelos, por lo que no han sido tenidos en cuenta. El coeficiente de correlación de Spearman se usó para evaluar la asociación entre el cociente sFit-1/PIGF y la duración del embarazo desde el momento de la evaluación hasta el parto. La sensibilidad para el cociente > 85 es muy baja (\leftarrow 61 %), mientras la especificidad muestra un peor valor para el punto de corte < 75. Amplio intervalo de confianza para S \rightarrow se explica por el pequeño tamaño muestral, por lo que la valoración de la validez de la prueba queda limitada. No hubo diferencias significativas entre el valor del cociente entre aquellas mujeres que experimentan PE en dos semanas (p = 0,08) comparadas con aquellas que no desarrollan un desorden hipertensivo. Valor medio = 82,1 (IC95 %: 36,2 a 131,2), el intervalo de confianza es muy amplio. El umbral escogido para el cociente sFit-1/PIGF es el evaluado para mujeres con embarazos simples que no es extrapolable, según otros estudios (Droge et al. 2015), para embarazos múltiples.</p>

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Los desenlaces adversos fueron definidos como presencia de hipertensión más uno de los siguientes: aspartato aminotransferasas elevadas o alanino aminotransferasa, conteo de plaquetas $\leq 100 \cdot 10^9/l$, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento prematuro de la placenta, edema pulmonar, hemorragia cerebral, convulsiones, fallo agudo renal o muerte materna. Los desenlaces adversos neonatales se indicaron como parto iatrogénico debido a complicaciones hipertensivas del embarazo, pequeño tamaño al nacer, Doppler anormal, muerte fetal o neonatal.</p>	<p>Los desenlaces adversos fueron definidos como presencia de hipertensión más uno de los siguientes: aspartato aminotransferasas elevadas o alanino aminotransferasa, conteo de plaquetas $\leq 100 \cdot 10^9/l$, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento prematuro de la placenta, edema pulmonar, hemorragia cerebral, convulsiones, fallo agudo renal o muerte materna. Los desenlaces adversos neonatales se indicaron como complicaciones hipertensivas del embarazo, pequeño tamaño al nacer, Doppler anormal, muerte fetal o neonatal.</p>	<p>No se comparten los modelos. Combinando factores como presión sanguínea, proteinuria, ALT, ácido úrico y el cociente sFlt-1/PlGF. Los modelos se ajustaron para edad de la gestante, número de partos previos, índice de masa corporal y fumador. Comparan con curvas ROC su ajuste.</p>	<p>Los cocientes de probabilidad no fueron calculados en el análisis. CPP calculado indica poca potencia de prueba confirmación diagnóstica. No se ofrecen los valores predictivos. Alta prevalencia en la muestra (> 50 %). Posible conflicto de interés relacionados con la autoría de patentes relacionadas con proteínas angiogénicas para el diagnóstico, predicción y terapia de PE e intereses financieros.</p> <p>Calidad de la evidencia: Baja</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; ALT: Alanino transferasa; AUC: Área Bajo la Curva (*Area Under the Curve*); IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; n: número; ROC: acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor; PAS: Presión Arterial Sistólica; PE: preeclampsia.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Rana et al. 2012⁴⁴ Cohorte prospectiva Mujeres: Boston (Estados Unidos) Análisis: Berlin (Alemania) Estudio ROPE (<i>Rule Out Preeclampsia Evaluation</i>) Objetivos: Determinar la utilidad clínica del cociente sFit-1/PIGF en la predicción de desenlaces adversos maternos o perinatales relacionados con PE en mujeres con embarazo simple en las dos semanas siguientes a la realización del test. Periodo de realización: Julio 2009 a octubre 2010 Número de participantes: 815 análisis, 616 análisis estudiados (75,6 %), 199 pérdidas (24,4 %). Incidencia 43,5 % (268/616). 81 fueron evaluaciones repetidas de mujeres que habían participado previamente en el estudio (50,1 %). 176 evaluaciones ocurrieron < 34 semanas de gestación; n = 59 /176 < 34 sem presentaron EAs (33,5 %) Mujeres derivadas a obstetricia <u>debido a la presentación de signos o síntomas</u> de PE. Tras visita urgencias.</p>	<p>Prueba diagnóstica: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000. Criterios: Cociente sFit-1/PIGF \geq 85 Prueba de comparación: Diagnóstico clínico de PE. criterios de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2002). Criterios: La PE fue definida como hipertensión \geq140/90 mmHg en dos ocasiones desde 2 horas hasta 2 semanas a partir de la semana 20 de gestación y proteinuria \geq 0,30 g/24 h después de las 20 semanas de gestación o cociente proteína/ creatinina \geq 0,3 después de la semana 20 de gestación. Los desenlaces adversos fueron definidos como presencia de HTA más uno de los siguientes: aspartato aminotransferasas elevadas o alanino aminotransferasa, conteo de plaquetas \leq 100-10⁹ /l, CID, desprendimiento prematuro de la placenta, edema pulmonar, hemorragia cerebral, convulsiones, fallo agudo renal o muerte materna. Los desenlaces adversos neonatales se indicaron como complicaciones hipertensivas del embarazo, pequeño tamaño al nacer, Doppler anormal, muerte fetal o neonatal</p>	<p>Rendimiento diagnóstico Se calcularon las curvas ROC y AUC como representación global de la exactitud diagnóstica (probabilidad de clasificación correcta), a partir de los cuales se calculó el mejor punto de corte del cociente y las variables sensibilidad, especificidad y valores predictivos. <u>PE < 34 semanas</u> Univariable (construcción curva ROC): AUC (sFit- 1/PIGF) = 87 % A partir de curva ROC, \geq 85: IC calculados a partir de VN =110; FN = 16; VP = 43; FP = 7: S = 72,9 %, IC95 %: 60,4 a 82,6 (%) E = 94,0 %, IC95 %: 88,2 a 97,1 (%) VPP = 86,0 %, IC95 %: 73,8 a 93,0 (%) VPN = 87,3 %, IC95 %: 80,4 a 92,0 (%) CPP = 12,2, IC95 %: 5,84 a 25,40 CPN = 0,29, IC95 %: 0,19 a 0,44</p>	<p>Conclusiones: Los resultados del análisis de Cox y de rendimiento diagnóstico sugieren que el cociente sFit1/PIGF puede ser una herramienta útil para el triaje de las mujeres que se someten a una evaluación inicial por sospecha de preeclampsia. En opinión de los autores, la estratificación del riesgo de las pacientes con preeclampsia podría realizarse en 3 grandes categorías: sin preeclampsia, preeclampsia sin características de gravedad (leve) o preeclampsia con características de gravedad. Los autores dicen que se necesitan ensayos clínicos para confirmar. Cuando el análisis de datos se hizo por terciles en base al cociente sFit-1/PIGF, las participantes con < 34 semanas de gestación, existe mayor riesgo de desarrollar desenlaces adversos cuando el resultado del test es \geq 40,9 (tercer tercil). No hubo cambios cuando el modelo se restringió sólo al primer triaje de las participantes. Los autores manifiestan que a varias mujeres con valores del cociente bajos debido a una razón potencialmente benigna: dolor de cabeza. Se desconoce si esto hubiera conllevado eclampsia u otras causas no relacionadas con la PE. Necesidad de estudios con criterios de exclusión de este tipo de mujeres. No se examinaron de manera individual los desenlaces adversos debido al tamaño de la muestra. Comentarios: Se hizo un análisis multivariable pero no se comparte el modelo, OR, pendientes, significación, etc. Por tanto, no se tiene en cuenta las variables de rendimiento. Se analizan los datos para todas las mujeres pero la extracción de sangre fue realizada hasta las 38 semanas, por lo que quedaría fuera de los criterios de inclusión. En esta tabla solo se muestran los datos para inicio temprano, aquellos que cumplen criterios de inclusión. Muestra pequeña para estudiar de manera individual los distintos desenlaces adversos.</p>

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	MODELO PREDICTIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Características de los participantes: Embarazos únicos.</p>	<p>Prueba: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000. Umbral cociente sFit-1/PIGF \geq 85</p> <p>Estimador: Aparición de eventos adversos tras diagnóstico de PE. OR HR</p> <p>Prueba de comparación: Clínica.</p> <p>Criterios: Cumplir criterios diagnósticos de PE según American College of Obstetricians and Gynecologists criteria (ACOG 2002) Los desenlaces adversos fueron definidos como presencia de hipertensión más uno de los siguientes: aspartato aminotransferasas elevadas o alanino aminotransferasa, conteo de plaquetas \leq $100 \cdot 10^9/l$, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento prematuro de la placenta, edema pulmonar, hemorragia cerebral, convulsiones, fallo agudo renal o muerte materna.</p>	<p>Estimador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Análisis por terciles: La OR se calculó con las probabilidades de eventos adversos para el tercer tercil vs el primero a partir de las regresiones simples. <p><u>Subgrupo < 34 semanas</u></p> <p>Tercer tercil, umbral sFit-1/PIGF \geq 40,5</p> <ul style="list-style-type: none"> -Todas las participantes: Eventos adversos = 78,0 % (59/176) OR (IC95 %) = 47,8 (14,6 a 156,6) - Normotensas: Eventos adversos = 63,6 % (7/11) OR (IC95 %) = 31,5 (4,8 a 206,6) - No proteinuria en la presentación: Eventos adversos = 72,2 % (13/18) OR (IC95 %) = 28,3 (8,0 a 99,7) - Análisis regresión Cox: sFit-1/PIGF \geq 85 HR = 15,2, IC95 %: 8,1 a 28,7. Al ajustar por edad gestacional, presión sanguínea sistólica alta y proteinuria en la presentación: HR = 9,4, IC95 %: 4,7 a 18,7. 	<p>Los IC para las variables de rendimiento diagnóstico fueron calculados. Basados en los cocientes de probabilidad y sus IC: dudosa capacidad diagnóstica de la prueba para descartar desenlaces adversos materno-fetales; poca capacidad para diagnóstico de complicaciones materno-fetales.</p> <p>Sin diferencias estadísticamente significativa entre el cociente sFit-1/PIGF y la presión arterial en el diagnóstico de PE (cualquier edad gestacional). Mayor exactitud en la clasificación al combinar con otras variables. No se hace diferencia entre los distintos eventos adversos a desarrollar.</p> <p>Usan OR como indicador de capacidad predictiva, siendo en cualquier caso asociación.</p> <p>Se realizó en un análisis post-hoc un modelo de regresión logística multivariable que combinaba distintos predictores, clínicos y biomarcadores, pero no se explicita el modelo (solo los valores p). Sería necesario desarrollarlo y validarlo en futuros estudios.</p> <p>Posible conflicto de interés relacionados con la autoría de patentes relacionadas con proteínas angiogénicas para el diagnóstico, predicción y terapia de PE e intereses financieros.</p> <p>Calidad de la evidencia: Baja</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; AUC: Área Bajo la Curva (*Area Under the Curve*); ALT: Alanino transferasa; HTA: Hipertensión arterial; HR: *Hazard Ratio*; IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; OR: *Odds Ratio*; PE: preeclampsia
En gris, calculados a partir de FN, FP, VN, VP.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA																
<p>Rana et al. 2018⁴⁵ Boston, Estados Unidos Cohorte prospectiva</p> <p>Objetivos: Evaluar los niveles plasmáticos de factores angiogénicos en mujeres con síntomas y signos de sospecha de PE en el triaje de urgencias. Así como su relación con el diagnóstico de PE con características de gravedad en un período de tiempo de 2 semanas. Extracción 30-37 semanas</p> <p>Periodo de realización: Octubre 2010 a junio 2012. Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston.</p> <p>Continuación del estudio realizado entre julio 2009 y octubre 2010 (Rana et al 2012).</p> <p>Número de participantes: 402 evaluaciones disponibles para análisis, 66 desarrollaron PE con manifestaciones graves en 2 semanas (16,4 %) Edad gestacional ≤ 34 semanas 199 pacientes, 46 desarrolló PE grave (23,1 %). 167 pacientes ingresadas, 59 desarrollaron PE con manifestaciones graves en 2 semanas (35,3 %) Edad gestacional ≤ 34 semanas ingresadas 97 pacientes, 44 desarrolló PE grave (45,4 %). Embarazo único. 89,4 % desarrollaron PE grave y fueron ingresadas. 32,1 % subgrupo sin características de gravedad fueron ingresadas.</p>	<p>Prueba diagnóstica: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000.</p> <p>Criterios: Cociente sFit-1/PIGF > 38, > 85</p> <p>Prueba de comparación: Diagnóstico clínico de PE. criterios de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).</p> <p>Criterios: Criterios ACOG 2013 Hipertensión ≥ 140/90 mmHg en dos ocasiones desde 2 horas hasta 2 semanas a partir de la semana 20 de gestación y proteinuria ≥ 0,30 g/24 h después de las 20 semanas de gestación o cociente proteína/creatinina ≥ 0,3 después de la semana 20 de gestación. PE severa se definió como PA ≥ 160 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica o hipertensión acompañada por manifestaciones graves.</p>	<p>Rendimiento diagnóstico</p> <p>- PE con características graves en 2 semanas</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">TODAS LAS PACIENTES</th> <th colspan="2">PACIENTES EDAD GESTACIONAL <34 SEMANAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 38 AUC = 85,3 % S = 90,9 % E = 79,8 % VPP = 46,9 % VPN = 97,8 % CPP y CPN calculados: 4,500; 0,114</td> <td>> 85 AUC = 76,9 % S = 62,1 % E = 91,7 % VPP = 59,4 % VPN = 92,5 % CPP y CPN calculados: 7,482; 0,413</td> <td>> 38 AUC = 89,2 % S = 93,5 % E = 85,0 % VPP = 65,2 % VPN = 97,7 % CPP y CPN calculados: 6,233; 0,076</td> <td>> 85 AUC = 81,2 % S = 69,6 % E = 92,8 % VPP = 74,4 % VPN = 91,0 % CPP y CPN calculados: 9,667; 0,328</td> </tr> </tbody> </table> <p>- PE con características graves en 2 semanas, sólo pacientes ingresadas</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">TODAS LAS PACIENTES:</th> <th colspan="2">PACIENTES EDAD GESTACIONAL <34 SEMANAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 38 AUC = 77,7 % S = 91,5 % E = 63,9 % VPP = 58,1 % VPN = 93,2 % CPP y CPN calculados: 2,534; 0,133</td> <td>> 85 AUC = 71,2 % S = 62,7 % E = 79,6 % VPP = 62,7 % VPN = 79,6 % CPP y CPN calculados: 3,073; 0,469</td> <td>> 38 AUC = 82,4 % S = 93,2 % E = 71,7 % VPP = 73,2 % VPN = 92,7 % CPP y CPN calculados: 3,293; 0,095</td> <td>> 85 AUC = 75,6 % S = 68,2 % E = 83,0 % VPP = 76,9 % VPN = 75,9 % CPP y CPN calculados 4,011; 0,383</td> </tr> </tbody> </table>	TODAS LAS PACIENTES		PACIENTES EDAD GESTACIONAL <34 SEMANAS		> 38 AUC = 85,3 % S = 90,9 % E = 79,8 % VPP = 46,9 % VPN = 97,8 % CPP y CPN calculados: 4,500; 0,114	> 85 AUC = 76,9 % S = 62,1 % E = 91,7 % VPP = 59,4 % VPN = 92,5 % CPP y CPN calculados: 7,482; 0,413	> 38 AUC = 89,2 % S = 93,5 % E = 85,0 % VPP = 65,2 % VPN = 97,7 % CPP y CPN calculados: 6,233; 0,076	> 85 AUC = 81,2 % S = 69,6 % E = 92,8 % VPP = 74,4 % VPN = 91,0 % CPP y CPN calculados: 9,667; 0,328	TODAS LAS PACIENTES:		PACIENTES EDAD GESTACIONAL <34 SEMANAS		> 38 AUC = 77,7 % S = 91,5 % E = 63,9 % VPP = 58,1 % VPN = 93,2 % CPP y CPN calculados: 2,534; 0,133	> 85 AUC = 71,2 % S = 62,7 % E = 79,6 % VPP = 62,7 % VPN = 79,6 % CPP y CPN calculados: 3,073; 0,469	> 38 AUC = 82,4 % S = 93,2 % E = 71,7 % VPP = 73,2 % VPN = 92,7 % CPP y CPN calculados: 3,293; 0,095	> 85 AUC = 75,6 % S = 68,2 % E = 83,0 % VPP = 76,9 % VPN = 75,9 % CPP y CPN calculados 4,011; 0,383	<p>Conclusiones: El cociente sFit-1/PIGF identifica pacientes con alto riesgo de desarrollo de PE con características de gravedad que estén en riesgo de parto en dos semanas (corto plazo). Los valores predictivos son más altos en pacientes con edad gestacional < 34 semanas y pacientes ingresadas. Esta información puede utilizarse para clasificar pacientes con signos y síntomas de PE que no están en riesgo de PE con características de gravedad y sus complicaciones. Muestra pequeña, los datos de PE con características de gravedad deben ser interpretados con cautela y validados en estudios posteriores. Un único centro (limitación), población caucásica con bajo IMC y baja prevalencia de otras comorbilidades. Se necesitan más estudios en otras etnias. Posible conflicto de interés relacionados con la autoría de patentes relacionadas con proteínas angiogénicas para el diagnóstico, predicción y terapia de PE e intereses financieros.</p>
TODAS LAS PACIENTES		PACIENTES EDAD GESTACIONAL <34 SEMANAS																	
> 38 AUC = 85,3 % S = 90,9 % E = 79,8 % VPP = 46,9 % VPN = 97,8 % CPP y CPN calculados: 4,500; 0,114	> 85 AUC = 76,9 % S = 62,1 % E = 91,7 % VPP = 59,4 % VPN = 92,5 % CPP y CPN calculados: 7,482; 0,413	> 38 AUC = 89,2 % S = 93,5 % E = 85,0 % VPP = 65,2 % VPN = 97,7 % CPP y CPN calculados: 6,233; 0,076	> 85 AUC = 81,2 % S = 69,6 % E = 92,8 % VPP = 74,4 % VPN = 91,0 % CPP y CPN calculados: 9,667; 0,328																
TODAS LAS PACIENTES:		PACIENTES EDAD GESTACIONAL <34 SEMANAS																	
> 38 AUC = 77,7 % S = 91,5 % E = 63,9 % VPP = 58,1 % VPN = 93,2 % CPP y CPN calculados: 2,534; 0,133	> 85 AUC = 71,2 % S = 62,7 % E = 79,6 % VPP = 62,7 % VPN = 79,6 % CPP y CPN calculados: 3,073; 0,469	> 38 AUC = 82,4 % S = 93,2 % E = 71,7 % VPP = 73,2 % VPN = 92,7 % CPP y CPN calculados: 3,293; 0,095	> 85 AUC = 75,6 % S = 68,2 % E = 83,0 % VPP = 76,9 % VPN = 75,9 % CPP y CPN calculados 4,011; 0,383																

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS				CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Características de los participantes: Mujeres remitidas a la unidad de triaje obstétrico o ingresadas para la evaluación de la PE. Las pacientes fueron incluidas si en el triaje se consideró necesaria la evaluación de PE. Las indicaciones para la evaluación incluyeron presión arterial elevada, proteinuria, o síntomas asociados como dolor de cabeza, síntomas visuales, dolor cuadrante superior derecho o edema. La incorporación de nuevo al estudio se permitió después de 2 semanas de la primera inclusión. Comparado con las pacientes del subgrupo con características de gravedad, los sujetos que desarrollaron PE grave presentaban en el momento del triaje una edad gestacional menos con presión sistólica y diastólica más elevada, ALT elevada, creatinina elevada, ácido úrico elevada y menor recuento plaquetario.</p>	<p>Los desenlaces adversos fueron definidos como presencia de hipertensión más uno de los siguientes: trombocitopenia ($\leq 100 \cdot 10^9$ plaquetas/l), insuficiencia renal (creatinina $\geq 1,2$ mg/dl), síntomas cerebrales o visuales, función del hígado deteriorada (concentraciones elevadas de transaminasas, ALT o AST ≥ 80 (U/l) o edema pulmonar, parto en dos semanas. Desenlaces del embarazo: edad gestacional en el parto, peso, percentil, macrosomía fetal.</p>	Parto secundario a PE en 2 semanas				<p>Comentarios: Muestra pequeña. Da información prueba diagnóstica. No dan intervalos de confianza. Bajo VPP para diagnóstico de PE. Las estimaciones puntuales están sujetas a error aleatorio, por lo que serían necesarios los IC. No se conocería el efecto real y no es posible sacar conclusiones. No ofrecen cocientes de probabilidad, han sido calculados a partir de las variables S y E. Calidad de la evidencia: Baja</p>
		TODAS LAS PACIENTES:		PACIENTES EDAD GESTACIONAL < 34 SEMANAS		
		<p>> 38 AUC = 73,1 % S = 58,6 % E = 87,6 % VPP = 77,3 % VPN = 74,5 % CPP y CPN calculados 4,726; 0,473</p>	<p>> 85 AUC = 65,3 % S = 34,9 % E = 95,7 % VPP = 85,5 % VPN = 67,0 % CPP y CPN calculados 8,116; 0,680</p>	<p>> 38 AUC = 80,6 % S = 76,3 % E = 85,0 % VPP = 68,2 % VPN = 89,5 % CPP y CPN calculados 5,087; 0,279</p>	<p>> 85 AUC = 76,8 % S = 59,3 % E = 94,3 % VPP = 81,4 % VPN = 84,6 % CPP y CPN calculados 10,404; 0,432</p>	
		Parto indicado secundario a PE en 2 semanas				
TODAS LAS PACIENTES:		PACIENTES EDAD GESTACIONAL < 34 SEMANAS				
<p>> 38 AUC = 73,3 % S = 62,0 % E = 84,6 % VPP = 68,8 % VPN = 80,3 % CPP y CPN calculado 4,026; 0,449</p>	<p>> 85 AUC = 66,7 % S = 38,7 % E = 94,6 % VPP = 79,7 % VPN = 73,9 % CPP y CPN calculados 7,167; 0,648</p>	<p>> 38 AUC = 84,9 % S = 85,7 % E = 84,0 % VPP = 63,6 % VPN = 94,7 % CPP y CPN calculados 5,356; 0,170</p>	<p>> 85 AUC = 80,3 % S = 67,3 % E = 93,3 % VPP = 76,7 % VPN = 89,7 % CPP y CPN calculados 10,045; 0,350</p>			

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; AST: Aspartato aminotransferasa; AUC: Área Bajo la Curva (*Area Under the Curve*); IMC: índice de masa corporal; mmHg: milímetros de mercurio; PE: preeclampsia

En gris, calculado a partir de S y E.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Sabria et al. 2017⁴⁶ España Cohorte retrospectiva Objetivos: Evaluar la validez externa del rendimiento del cociente sFit-1/PIGF para PE de comienzo temprano que requiere parto, utilizando el umbral de 38 en las determinaciones primarias en mujeres embarazadas que acuden al Servicio de Urgencias del hospital con signos y/o síntomas de preeclampsia, en cualquier momento dentro de las 24 y 36 semanas + 6 días de gestación. Descartar en 1 semana Confirmar en 4 semanas Localización y periodo de realización: Enero 2015 a diciembre 2016. España, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Población: 344 mujeres, 195 embarazos fueron analizados (56,7 %, 43,3 % pérdidas). Incidencia del parto debido a PE o HELLP fue del 33,3 % (65/195) Prevalencia 17,8 % PE en 1 semana; 25,6 % PE en 4 semanas Criterios de inclusión: presión arterial alta, proteinuria, Doppler uterino anormal. dolor de cabeza que no responde a analgésicos, síntomas visuales (visión borrosa o luces parpadeantes (intermitentes), y/o edema severo en manos, pies o cara, edad gestacional entre las 24 y 36 semanas + 6 (días) de gestación. Criterios de exclusión: embarazos múltiples (15), pacientes con edad gestacional fuera del rango (125), pérdidas de seguimiento (9).</p>	<p>Prueba a estudio: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche Cobas 8000. Criterios prueba diagnóstica positiva: Umbral del cociente >38 Prueba de comparación: Diagnóstico de PE grave que conlleva parto en las semanas 1-4 tras la evaluación Criterios prueba de comparación positiva: Definición de terminación de embarazo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (tabla 1). Como la definición de preeclampsia incluye un amplio rango de gravedad, no se estableció el diagnóstico de preeclampsia como criterio de valoración. En vez de eso, se evaluó la gravedad de la preeclampsia teniendo en cuenta la necesidad de interrumpir el embarazo debido a la preeclampsia. Resultados analizados: Parto en las semanas 1-4 tras la evaluación</p>	<p>Rendimiento diagnóstico Descarte de parto debido a PE en la semana siguiente a la determinación, cociente sFit-1/PIGF ≤ 38 S = 97,1 % E = 67,5 % VPN = 99,1 % (IC95 %: 96,8 a 100); Cohorte semanas 34-37, VPN = 97 % CPN = 0,04 (IC95 %: 0,01 a 0,29) Parto debido a PE en las siguientes 4 semanas tras la determinación Cociente sFit-1/PIGF > 38 S = 98,0 % E = 74,5 % VPP = 57,0 % CPP = 3,8 (IC95 %: 2,9 a 5,1) Exactitud diagnóstica: No</p>	<p>Conclusiones: Cuando se examina en particular la PE de inicio temprano, una única determinación del cociente sFit-1/PIGF ≤ 38 antes de la semana 34 de gestación descarta el parto debido a PE temprano sin necesidad de determinaciones en las siguientes semanas. Desde la semana 34 a la 37, los autores recomiendan repetir de manera semanal las determinaciones si la sospecha persiste, ya que el VPN de parto con PE en la semana siguiente a la determinación disminuye en este intervalo. Los embarazos con FGR (restricción del crecimiento intrauterino) sin PE se incluyeron en esta cohorte (10,3 %). Cuando conllevaba un parto antes de las 37 semanas de gestación (6,2 % de los pacientes), el cociente sFit-1/PIGF está elevado resultando en falsos positivos para síndrome HELLP/PE. Limitación: Alta prevalencia de parto debido a PE en esta cohorte (33,3 % vs 17,8 % en el estudio PROGNOSIS). VPP más alto que en PROGNOSIS, puede ser debido a la prevalencia, también más elevada. Cambia el efecto del espectro (mayor sensibilidad y menor especificidad que PROGNOSIS). Para los positivos se recomienda seguimiento exhaustivo, ya que no hay aproximación sobre cuándo terminar el parto. La disregulación de los factores angiogénicos y antiangiogénicos está relacionada con la disfunción placentaria, que es el primer paso necesario para el desarrollo de la enfermedad con características de gravedad y de PE de inicio temprano. Sin embargo, las complicaciones y la morbilidad materna pueden aparecer mucho después de la aparición de disfunción placentaria. La VPP de parto con PE en 4 semanas no orienta en la decisión sobre la interrupción del embarazo. Creer necesario validar los datos con un mayor número de pacientes (parto con PE). Comentarios: No se aportan los intervalos de confianza de S, E, VPP. Las estimaciones puntuales están sujetas a error aleatorio, por lo que serían necesarios los IC. Se trata de un estudio de fiabilidad diagnóstica. En base al CPN y su IC, la prueba tiene poca-dudosa utilidad para descarte de PE en la semana siguiente a la determinación (CPN) y dudosa capacidad para diagnóstico PE en las siguientes 4 semanas (CPP) para población con sospecha de PE. La incidencia es muy alta en la muestra, podría desvirtuar los resultados. Gran porcentaje de pérdidas. Calidad: Baja</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; HELLP: Síndrome caracterizado por anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count); IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; OR: Odds Ratio; PA: presión arterial; PE: preeclampsia.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA				
<p>Saleh et al. 2016³⁴ Holanda Cohorte prospectiva Objetivos: Evaluar el valor añadido que tiene añadir el cociente sFlt-1/PlGF para el diagnóstico de PE (confirmación momento de inclusión) y la predicción de la prolongación del embarazo. Período de realización: Sep 2011 a Ago 2013. Número de participantes: 107 mujeres. 62 con PE o desarrollan PE (57,9 %), 45 sin PE. Características de los participantes: Criterios inclusión: sospecha o confirmación de PE (no se dice qué porcentaje). Extracción muestra sanguínea en el momento de la inclusión. La muestra se analizó tras el parto, fue obtenida entre semana gestación 26 y 36 en el momento del ingreso en el hospital o en consultas externas. Embarazo único. Un 87 % de las mujeres del grupo que desarrolló PE y un 42 % del grupo que no desarrolló PE estaban medicadas con antihipertensivos. Sin diferencias en edad ni semana de gestación en el momento inclusión en el estudio. Resto con diferencias estadísticamente significativas (presión arterial, edad gestacional en el parto, cociente proteína/creatinina, hipertensión preexistente, proteinuria preexistente).</p>	<p>Prueba diagnóstica: Cuantificación cociente sFlt-1/PlGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000. Criterios: <i>Resultado (+):</i> Cociente sFlt-1/PlGF \geq 85 <i>Resultado (-):</i> Cociente sFlt-1/PlGF < 85 Prueba de comparación: Evaluación clínica y hallazgos rutinarios de laboratorio. PE definida de acuerdo con International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Criterios: PE con características graves. Evento adverso definido como una o más complicaciones relacionadas con PE en las dos semanas siguientes a la extracción de la muestra.</p>	<p>Rendimiento diagnóstico</p> <table border="1" data-bbox="748 183 1303 435"> <tr> <td data-bbox="748 183 1097 312"> PE inclusión en el estudio (diagnóstico confirmado) Calculados a partir de FN, FP, VN, VP. </td> <td data-bbox="1097 183 1303 312"> Diagnóstico final de PE: Test < 85 o sin dgco clínico: 10 días más seguimiento </td> </tr> <tr> <td data-bbox="748 312 1097 435"> S = 90,3 % (IC95 %: 80,5 a 95,5 %) E = 93,3 % (IC95 %: 82,1 a 97,7 %) VPP = 94,9 % (IC95 %: 86,1 a 98,3 %) VPN = 87,5 % (IC95 %: 75,3 a 94,1 %) </td> <td data-bbox="1097 312 1303 435"> S = 91 % E = 93 % VPP = 95 % VPN = 88 % </td> </tr> </table> <p>Eventos adversos (1 o más complicaciones relacionadas con PE) (cociente sFlt-1/PlGF vs. diagnóstico clínico): S = 86 % vs. 75 % E = 93 % vs. 79 % VPP = 95 % vs. 86 % VPN = 81 % vs. 75 % Solo mujeres con test \geq 85 y dgco clínico desarrollaron complicaciones maternas. Cocientes de probabilidad: Calculables a partir de los datos de S y E: Diagnóstico desarrollo de PE (2 semanas): CPP: 13,55 (IC95 %: 4,53 a 40,55) y CPN: 0,10 (IC95 %: 0,05 a 0,22) Eventos adversos (2 semanas): CPP = 12,3; CPN = 0,15 Exactitud diagnóstica: Confirmación momento inclusión (utilidad práctica clínica): 62 PE (56 de ellas cociente \geq 85) 45 sin PE (45 pacientes cociente < 85) 10 % falsos negativos 7 % falsos positivos 91,6 % (IC95 %: 84,8 a 95,5 %)</p>	PE inclusión en el estudio (diagnóstico confirmado) Calculados a partir de FN, FP, VN, VP.	Diagnóstico final de PE: Test < 85 o sin dgco clínico: 10 días más seguimiento	S = 90,3 % (IC95 %: 80,5 a 95,5 %) E = 93,3 % (IC95 %: 82,1 a 97,7 %) VPP = 94,9 % (IC95 %: 86,1 a 98,3 %) VPN = 87,5 % (IC95 %: 75,3 a 94,1 %)	S = 91 % E = 93 % VPP = 95 % VPN = 88 %	<p>Conclusiones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Para el umbral \geq 85, la sensibilidad de diagnóstico en la inclusión (confirmación con diagnóstico clínico como referencia) fue del 90 %. Este valor aumentó modestamente para el diagnóstico final de PE, es decir, desarrollo. Riesgo aumentado de parto y complicaciones del embarazo cuando el cociente es \geq 85. En mujeres embarazadas con PE clínica o alto riesgo de PE, una relación sFlt-1-PlGF \geq 85 se asocia con mayor probabilidad de embarazo con resultado adverso que exclusivamente con diagnóstico clínico de PE. 2. El valor adicional de la prueba para fines de diagnóstico sigue siendo limitado ya que la mayoría de los pacientes con una prueba positiva tienen el diagnóstico clínico de PE. 3. En mujeres embarazadas con hipertensión y/o proteinuria preexistentes, la medición de la prueba puede ser valiosa para hacer el diagnóstico diferencial. 4. La relación sFlt-1-PlGF puede ser útil para fines de investigación ya que la definición clínica de PE no siempre es sencilla. <p>Comentarios: Para evitar el sesgo de seguimiento, los investigadores analizaron las muestras de sangre para obtener el cociente tras el parto, y evitar así la modificación de las decisiones de los clínicos. Existe una asociación con una <i>Odds</i> elevada para el desarrollo de un embarazo con resultados adversos. Los Cocientes de Probabilidad positivo y negativo, indican que es una prueba diagnóstica de aportación dudosa.</p>
PE inclusión en el estudio (diagnóstico confirmado) Calculados a partir de FN, FP, VN, VP.	Diagnóstico final de PE: Test < 85 o sin dgco clínico: 10 días más seguimiento						
S = 90,3 % (IC95 %: 80,5 a 95,5 %) E = 93,3 % (IC95 %: 82,1 a 97,7 %) VPP = 94,9 % (IC95 %: 86,1 a 98,3 %) VPN = 87,5 % (IC95 %: 75,3 a 94,1 %)	S = 91 % E = 93 % VPP = 95 % VPN = 88 %						

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	MODELO PREDICTIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>Prueba: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000.</p> <p>Estimador: -Odds: Diagnóstico clínico, con y sin corrección por edad gestacional -Cociente sFit-1/PIGF ≥ 85, con y sin corrección por edad gestacional</p> <p>Criterios: PE con características graves. Evento adverso definido como una o más complicaciones relacionadas con PE en las dos semanas siguientes a la extracción de la muestra.</p>	<p>Modelo de regresión para predicción de resultados adversos relacionados con PE en 2 semanas:</p> <p><u>Univariable:</u> Diagnóstico clínico: OR = 5 (IC95 %, 2 a 12), R² = 0,18, p < 0,001 Cocientes sFit-1/PIGF: OR = 9 (IC95 %, 4 a 21), R² = 0,29, p < 0,001 Diagnóstico clínico corregido por edad gestacional (momento extracción): OR = 11 (IC95 %, 4 a 30), R² = 0,32, p < 0,001 Cociente sFit-1/PIGF corregido por edad gestacional (momento extracción): OR = 30 (IC95 %, 9 a 96), R² = 0,50, p < 0,001</p> <p><u>Multivariable:</u> Diagnóstico clínico combinado con el cociente sFit-1/PIGF ≥ 85, corregido según edad gestacional: Diagnóstico clínico: OR = 1 (IC95 %, 0,5 a 6), R² = 0,53; CPP = 1,71; CPN: 0,45; p = 0,59 Diag. Clínico + sFit-1/PIGF ≥ 85: OR: 22 (IC95 %: 5 a 91); CPP = 2,5; CPN: 0,34; p < 0,001</p>	<p>No se aporta los cocientes de probabilidad. Fueron calculados a partir de S y E (buena potencia para predecir eventos adversos en 2 semanas). El umbral ≥ 85 no aporta un beneficio adicional al diagnóstico clínico. No se alcanzó el tamaño muestral necesario para ver diferencias en el análisis (n = 116, 80 % poder estadístico, 5 % significación estadística vs 107 pacientes reclutadas) (calculada para ver diferencias de 10 días de prolongación del embarazo). OR es una medida de riesgo/probabilidad que indica asociación, no causalidad. El modelo corregido según edad gestacional parece predecir mejor las complicaciones, pero los cocientes de probabilidad indicarían baja potencia diagnóstica y de descarte. No se ofrecen IC, los mostrados en la tabla son los calculados a partir de los datos crudos de los test positivos y negativos.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; Diag.: diagnóstico; IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; OR: Odds Ratio; PE: preeclampsia. En gris, calculados a partir de FN, FP, VN, VP.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/CALIDAD
<p>Suresh et al 2020⁴⁹ EEUU (1 hospital, Boston) Análisis secundario de estudios anteriormente publicado: Rana et al 2012 b⁴⁴, Rana et al 2018⁴⁵ Objetivo Evaluar el uso del cociente sFit-1/PIGF y comparar la decisión clínica de admisión o alta de pacientes en triaje, tras evaluación por sospecha de preeclampsia. Tipo de estudio: Análisis secundario. Periodo de reclutamiento estudio original: julio 2009 a junio 2012 Número de participantes Mujeres embarazadas con signos y síntomas de PE, con igual o más de 23 semanas de gestación < 35 semanas, mayores de edad. n = 459</p>	<p>Prueba diagnóstica Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000. Criterio: Cociente sFit-1/PIGF, umbrales ≤ 38 y > 85 Prueba de Comparación Criterios ACOG, confirmación por un especialista</p> <p>Evaluación clínica vs. Resultado prueba diagnóstica: En la <u>evaluación clínica</u>, la información se recogió del historial clínico y la decisión clínica registrada en el momento en el que se hizo la evaluación en urgencias. Los datos fueron ordenados en dos categorías: admitidas (hospitalizadas) o dadas de alta en base a la decisión real clínica. En la <u>evaluación de acuerdo a la prueba del cociente sFit-1/PIGF</u>, los umbrales previamente establecidos fueron usados para identificar a aquellas que hipotéticamente hubieran sido admitidas o dadas de alta.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 38: Dadas de alta - > 85: Hospitalizadas - < 38, > 85: intermedio, seguimiento en 1 semana sin requerir hospitalización 	<p>Admisión hospitalaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación clínica 49,0 % hospitalizadas (225/459) 51,0 % no hospitalizadas (alta) (234/459) - Basado en resultados del cociente sFit-1/PIGF 22,9 % hipotéticamente hubieran sido hospitalizadas (105/459) 67,8 % hipotéticamente hubieran sido dadas de alta, sin seguimiento (311/459) 9,4 % hipotéticamente hubieran sido monitorizadas en la siguiente semana (43/459); 30 fueron admitidos, 12 no. <p>Características en triaje</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación clínica Presión Arterial Sistólica: Hospitalizadas 147 mmHg (IQR 136 a 156) vs. No hospitalizadas 133 mmHg (IQR 122 a 142), p < 0,0001 Presión Arterial Diastólica: Hospitalizadas 91,0 mmHg (IQR 80,0 a 100,0) vs. No hospitalizadas 83,0 (IQR 73,0 a 90,0), p < 0,0001 AST (U/l): Hospitalizadas 23,0 (IQR 18,0 a 41,0) vs. No hospitalizadas 19,0 (IQR 16,0 a 26,0), p < 0,001 Creatinina (mg/dl): Hospitalizadas 0,60 (IQR 0,50 a 0,70) vs. No hospitalizadas (0,50 (IQR 0,50 a 0,60), p < 0,0001 Contaje plaquetas (k/μl): Hospitalizadas 238,0 (IQR 187,0 a 276,0) vs. No hospitalizadas 259,0 (IQR 224,0 a 296,0), p < 0,0001 Sin diferencias estadísticamente significativas en índice de masa corporal, raza, etnia, historia clínica (PE, hipertensión crónica, diabetes) o nuliparidad. - Basado en resultados del cociente sFit-1/PIGF Presión Arterial Sistólica: > 85, 151,0 mmHg (IQR 140,0 a 160,0) vs. ≤ 38, 134,0 mmHg (IQR 123,0 a 145,0), p < 0,0001 Presión Arterial Diastólica: > 85, 94,0 mmHg (IQR 86,0 a 102,0) vs. ≤ 38, 82,0 mmHg (IQR 73,0 a 91,0), p < 0,0001 AST (U/l): > 85, 26,5 (IQR 19,0 a 75,0) vs. ≤ 38, (19,0 (IQR 17,0 a 29,0), p < 0,001 Creatinina (mg/dl): > 85, 0,70 (IQR 0,50 a 0,80) vs. ≤ 38, 0,50 (0,50 a 0,60), p < 0,0001 Contaje plaquetas (k/μl): > 85, 223,0 (IQR 167,0 a 259,0) vs. ≤ 38, 258,5 (IQR 221,0 a 304,0), p < 0,0001 Nuliparidad: > 85, 66,7 % vs. ≤ 38, 51,8 %, p < 0,01 Masa corporal (kg/m2): > 85, 30,1 (IQR 27,4 a 35,1) ≤ 38, 33,4 (IQR 29,1 a 37,3), p < 0,003 Sin diferencias estadísticamente significativas en raza, estado fumador, edad materna, edad gestacional en la presentación, etnia, raza. 	<p>Conclusiones El uso teórico del biomarcador en solitario disminuye las tasas de admisiones en comparación con aquellos evaluados clínicamente, según los criterios del estudio (> 85, ≤ 38). Hay que desarrollar algoritmos para que el manejo de los pacientes que sean fáciles de seguir. El uso del cociente puede hipotéticamente optimizar el uso de recursos, centrándose en aquellos de más riesgo. No recomiendan cambios en la rutina diaria basados solo en el cociente de biomarcadores, pero sugieren su uso en conjunto. Estos biomarcadores no han sido aprovechados en la fecha en EEUU. Proponen la realización un ensayo clínico aleatorizado que evalúe la verdadera utilidad de los biomarcadores en el cuidado seguro y eficiente de las pacientes.</p> <p>Limitaciones Cohorte pequeña de pacientes, análisis secundario de datos previos (el diseño no fue realizado para estos objetivos). Los criterios del estudio no combinan los resultados de los biomarcadores y el criterio clínico, lo que es improbable en la práctica clínica. La información fue recogida de los datos de admisión y alta del historial clínico. No se ha tenido en cuenta el momento exacto en el que se realizó el diagnóstico de PE ni aquellas pacientes que ya tenían PE en el momento del ingreso.</p>

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/CALIDAD
<p>Características de los participantes Sospecha PE (signos o síntomas): 276 (60,1 %) presión arterial, 171 (37,3 %) dolores de cabeza, 65 (14,2 %) tenían síntomas visuales, 60 (13,1 %) tuvieron dolor en el cuadrante superior derecho, 79 (17,2 %) presentaron edema, 70 (15,3 %) proteinuria.</p>	<p>Resultados analizados: Comparación en la toma de decisión de hospitalización</p>	<p>Diagnóstico en dos semanas y resultados - Evaluación clínica Edad gestacional en el parto (semanas): Hospitalizadas 33,9 (IQR 31,3 a 35,7) vs. No hospitalizadas 37,9 (IQR 36,6 a 39,1), $p < 0,0001$ Parto pretérmino: Hospitalizadas vs. No hospitalizadas: < 34, 52,4 % vs. 5,6 %, $p < 0,0001$; < 37 semanas, 84,9 % vs. 29,9 %, $p < 0,0001$ PE con características de gravedad (2 sem): Hospitalizadas vs. No hospitalizadas: 40,9 % vs. 2,1 %, $p < 0,0001$ - Basado en resultados del cociente sFit-1/PIGF, > 85 vs. ≤ 38 Edad gestacional en el parto (semanas): 32,4 (IQR 29,00 a 34,00), vs. 37,6 (IQR, 35,7 a 39,0) Parto en 2 semanas: 82,9 % vs. 14,5 %, $p < 0,0001$ Parto pretérmino: < 34, 73,3 % vs. 12,9 %, $p < 0,0001$; < 37 semanas, 96,2 % a 40,8 %, $p < 0,0001$ PE con características de gravedad (2 sem): 69,5 % vs. 3,2 %, $p < 0,00001$ Comparación El uso de los biomarcadores no resultaría en diferencias estadísticamente significativas de la proporción de pacientes que desarrollan PE grave en 2 semanas: 3,2 % vs. 2,1 %, $p < 0,45$ El porcentaje de pacientes diagnosticados con PE grave entre aquellas hospitalizadas fue significativamente mayor en el modelo con el biomarcador que en la evaluación clínica: 69,5 % vs. 40,9 %, $p < 0,0001$ El índice neto de clasificación mejoró 14,7 %, $p < 0,0001$ 10 pacientes consideradas de bajo riesgo de acuerdo al cociente desarrollaron PE grave en dos semanas.</p>	<p>Comentarios Sesgos, limitaciones en el diseño (análisis secundario). Estudian la hipótesis de la decisión de admisión hospitalaria únicamente en base al valor del cociente sFit-1/PIGF, comparado con la evaluación clínica registrada en la historia clínica. Concluyen que el cociente mejora los resultados de uso de recursos, disminuyendo la tasa de admisiones y acotando aquel grupo de mujeres en riesgo de PE grave. Sin embargo, en las conclusiones señalan que no recomiendan el uso en solitario del cociente, sino en combinación con la evaluación clínica. Se desconoce el valor que los clínicos especialistas habrían otorgado a la prueba del cociente en la estrategia diagnóstica ante los distintos signos o síntomas de PE. No se comparten las características clínicas, signos o síntomas de las 10 pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo a las que hipotéticamente habrían dado de alta (se desconoce el seguimiento que propondrían) (≤ 38) y que desarrollaron PE grave posteriormente. Calidad Baja</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo positivo negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; AST: Aspartato aminotransferasa; mmHg: milímetros de mercurio; PE: preeclampsia; IQR: Rango intercuartílico

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA				
<p>Cita abreviada: Zeisler et al. 2016 a³² Multicéntrico (30 centros en 14 países (Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Chile, Alemania, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Perú, España, Suecia, Reino Unido)) Cohorte prospectiva (PROGNOSIS)</p> <p>Objetivos: 1) Determinar si los cocientes sFit-1/PIGF por encima o debajo de un determinado umbral predicen la ausencia de PE, eclampsia y síndrome HELLP durante la semana siguiente tras la visita y determinación. 2) Determinar si los cocientes sFit-1/PIGF que estaban por encima o debajo de un umbral de corte predicen el diagnóstico de PE; eclampsia o síndrome HELLP en las siguientes 4 semanas después de la determinación.</p> <p>Periodo de realización: Diciembre 2010 a enero 2014.</p>	<p>Prueba diagnóstica: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000.</p> <p>Criterios: Punto de corte: 38 PE, eclampsia, síndrome HELLP</p> <p>Complicaciones maternas (además de PE, eclampsia o HELLP): muerte, edema pulmonar, fallo renal agudo, hemorragia cerebral, trombosis cerebral, coagulación intravascular diseminada.</p> <p>Prueba de comparación: Diagnóstico clínico.</p>	<p>Rendimiento diagnóstico 1 semana, ≤ 38 (descarte PE)</p> <table border="1" data-bbox="722 293 1354 463"> <tr> <td>Cohorte desarrollo, S = 88,2 % (IC95 %, 72,5 a 96,7) E = 80,0 % (IC95 %, 76,1 a 83,6) VPN = 98,9 % (IC95 %, 97,3 a 99,7)</td> <td>Cohorte validación S = 80,0 % (IC95 %: 51,9 a 95,7) E = 78,3 % (IC95 %: 74,6 a 81,7) VPN = 99,3 % (IC95 %, 97,9 a 99,9)</td> </tr> </table> <p>4 semana, > 38 (desarrollo PE)</p> <table border="1" data-bbox="722 501 1354 681"> <tr> <td>Cohorte desarrollo S = 74,6 % (IC95 %: 62,5 a 84,5) E = 83,1 % (IC95 %: 79,3 a 86,5) VPP = 40,7 % (IC95 %, 31,9 a 49,9)</td> <td>Cohorte validación S = 66,2 % (IC95 %: 54,0 a 77,0) E = 83,1 % (IC95 %: 79,4 a 86,3) VPP = 36,7 % (IC95 %, 28,4 a 45,7)</td> </tr> </table> <p>Población total= 1 041 mujeres: Complicaciones maternas - 1 paciente PE grave y hemorragia cerebral en la semana siguiente a la determinación - 1 paciente trombosis cerebral en las siguientes 4 semanas. Sin signos de preeclampsia, eclampsia o síndrome HELLP. Ratio ≤ 38, 1 semana (ausencia) Cohorte desarrollo: VPN = 99,5 % (IC95 %: 98,1 a 99,9) Cohorte validación: VPN = 99,3 % (IC95 %: 97,9 a 99,9) Ratio > 38, 4 semanas (presencia) Cohorte desarrollo: VPP = 37,2 % (IC95 %: 28,6 a 46,4) Cohorte validación: VPP = 47,5 % (IC95 %: 38,4 a 56,8) Cociente > 38 asociado a parto a más corto plazo</p>	Cohorte desarrollo, S = 88,2 % (IC95 %, 72,5 a 96,7) E = 80,0 % (IC95 %, 76,1 a 83,6) VPN = 98,9 % (IC95 %, 97,3 a 99,7)	Cohorte validación S = 80,0 % (IC95 %: 51,9 a 95,7) E = 78,3 % (IC95 %: 74,6 a 81,7) VPN = 99,3 % (IC95 %, 97,9 a 99,9)	Cohorte desarrollo S = 74,6 % (IC95 %: 62,5 a 84,5) E = 83,1 % (IC95 %: 79,3 a 86,5) VPP = 40,7 % (IC95 %, 31,9 a 49,9)	Cohorte validación S = 66,2 % (IC95 %: 54,0 a 77,0) E = 83,1 % (IC95 %: 79,4 a 86,3) VPP = 36,7 % (IC95 %, 28,4 a 45,7)	<p>Conclusiones: Los autores dicen que el estudio identifica y valida el punto de corte de sFit-1/PIGF ≤ 38 como predictor de ausencia de PE a corto plazo en mujeres con embarazo simple y síntomas clínicos que sugieren esta enfermedad. El umbral 38 también tuvo valor en predecir la ausencia de complicaciones materno-fetales en una semana. Debido a que sólo ocurrieron 2 complicaciones en total en ambas cohortes, no fue posible evaluar el rendimiento predictivo del cociente para complicaciones maternas y fetales. Comparado con las variables clínicas (análisis post-hoc), un cociente > 38 mejora la predicción de desarrollo de PE.</p>
Cohorte desarrollo, S = 88,2 % (IC95 %, 72,5 a 96,7) E = 80,0 % (IC95 %, 76,1 a 83,6) VPN = 98,9 % (IC95 %, 97,3 a 99,7)	Cohorte validación S = 80,0 % (IC95 %: 51,9 a 95,7) E = 78,3 % (IC95 %: 74,6 a 81,7) VPN = 99,3 % (IC95 %, 97,9 a 99,9)						
Cohorte desarrollo S = 74,6 % (IC95 %: 62,5 a 84,5) E = 83,1 % (IC95 %: 79,3 a 86,5) VPP = 40,7 % (IC95 %, 31,9 a 49,9)	Cohorte validación S = 66,2 % (IC95 %: 54,0 a 77,0) E = 83,1 % (IC95 %: 79,4 a 86,3) VPP = 36,7 % (IC95 %, 28,4 a 45,7)						

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA								
<p>Número de participantes: 1273 mujeres en registro, 17,5 % excluidas. - Fase desarrollo: 500 participantes (20,2 % PE o HELLP) - Fase validación: 550 participantes (17,8 % PE, 98/550). 2,7 % (15/550 PE <1 sem), 12,9 % (71/550 PE <4sem) Inclusión: 18 años o más; de 24 + 0 a 36 + 6 semanas (+días) de gestación en la primera visita; con sospecha de PE de acuerdo a los criterios del protocolo. Exclusión: PE manifiesta, diagnóstico confirmado de síndrome HELLP y aquellas bajo tratamiento con un medicamento en investigación durante los 90 días anteriores al registro, mujeres con embarazo múltiple. Solo mujeres con embarazo único fueron incluidas en el análisis primario.</p> <p>Características de los participantes: Características basales: diferencias estadísticamente significativas en hipertensión en la población que desarrolló PE, eclampsia o HELLP en ambas cohortes, desarrollo y validación. Diferencias significativas en los signos/razones de sospecha de PE: hipertensión de nuevo comienzo para ambas cohortes y proteinuria de nuevo comienzo para la cohorte de desarrollo del modelo.</p>	<p>Criterios: Guías internacionales. Comienzo de hipertensión (140/90 mmHg) y proteinuria (proteína mayor o igual a 2+ en el análisis de orina con tira reactiva, ≥ 300 mg de proteína durante 24 horas, ≥ 30 mg de proteína/dl en una muestra de orina puntual, o una proporción de proteína/creatinina ≥ 30 mg por mmol) tras las 20 semanas de gestación.</p>	<p>Cocientes proporcionalidad: Se proporciona en Zeisler et al. 2019⁴⁸ 1 semana, ≤ 38 (descarte PE): Cohorte validación: CPN = 0,26 (IC95 %: 0,09 a 0,7) 4 semana, > 38 (desarrollo PE) Cohorte desarrollo: CPP = 4,41 Cohorte validación: CPP = 3,91 (IC95 %: 3,02 a 5,07) (Se proporciona en Zeisler et al 2019⁴⁸)</p> <p>Exactitud diagnóstica: Se calcularon las curvas ROC y AUC como representación global de la exactitud diagnóstica (probabilidad de clasificación correcta).</p> <table border="1" data-bbox="737 519 1372 711"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="737 519 1372 555">1 semana, ≤ 38 (descarte PE)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="737 555 1051 614">C. desarrollo: AUC = 89,8 % (IC95 %: 83,6 a 96,0)</td> <td data-bbox="1051 555 1372 614">C. validación: AUC = 86,1 % (IC95 %: 79,8 a 92,4 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="737 614 1372 651">4 semana, > 38 (confirmación diagnóstico PE)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="737 651 1051 711">Cohorte desarrollo: AUC = 86,1 % (IC95 %, 80,9 a 91,3)</td> <td data-bbox="1051 651 1372 711">Cohorte validación: AUC = 82,3 % (IC95 %, 77,3 a 87,3)</td> </tr> </table> <p>Análisis post-hoc: cociente sFit-1/PIGF + proteinuria Presión Arterial: 1 semana, ≤ 38 (descarte PE), cohorte validación: AUC = 85,9 % (IC95 %: 78,5 a 93,3) 4 semana, > 38 (confirmación diagnóstico PE), cohorte validación: AUC = 84,9 % (IC95 %: 80,0 a 99,7)</p>	1 semana, ≤ 38 (descarte PE)		C. desarrollo: AUC = 89,8 % (IC95 %: 83,6 a 96,0)	C. validación: AUC = 86,1 % (IC95 %: 79,8 a 92,4 %)	4 semana, > 38 (confirmación diagnóstico PE)		Cohorte desarrollo: AUC = 86,1 % (IC95 %, 80,9 a 91,3)	Cohorte validación: AUC = 82,3 % (IC95 %, 77,3 a 87,3)	<p>Comentarios: No responde a los objetivos secundarios (segunda publicación: Zeisler et al 2016b⁴⁷). La sensibilidad y especificidad muestran valores altos tanto para descartar como para confirmar PE, pero los intervalos de confianza son amplios. Alto VPN, útil para descartar, dependiente de la incidencia en la muestra. Sin embargo, los VPP son bajos, no útil para confirmar. Una de las posibles explicaciones es la inducción del parto. Los datos podrían estar influenciados por la etnia y raza, ya que casi toda la población incluida es blanca. No se proporcionan los coeficientes de probabilidad, fueron calculados. Los cocientes de probabilidad negativo y positivo calculados indican que es una prueba diagnóstica (cohorte validación) de dudosa potencia para descartar PE y aportación dudosa para confirmar desarrollo de PE en pacientes con sospecha de PE. Posible conflicto de interés debido a la financiación, patentes y acciones de la compañía.</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>
1 semana, ≤ 38 (descarte PE)											
C. desarrollo: AUC = 89,8 % (IC95 %: 83,6 a 96,0)	C. validación: AUC = 86,1 % (IC95 %: 79,8 a 92,4 %)										
4 semana, > 38 (confirmación diagnóstico PE)											
Cohorte desarrollo: AUC = 86,1 % (IC95 %, 80,9 a 91,3)	Cohorte validación: AUC = 82,3 % (IC95 %, 77,3 a 87,3)										

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; AUC: Área Bajo la Curva (*Area Under the Curve*); HELLP: Síndrome caracterizado por anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count*); IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; mmHg: milímetros de mercurio; OR: *Odds Ratio*; PE: preeclampsia; ROC (curva): Característica Operativa del Receptor (*Receiver Operating Characteristic*); sem: semanas.

REFERENCIA / ESTUDIO / POBLACIÓN	MODELO PREDICTIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
<p>Cita abreviada: Zeisler et al. 2016 b 47 Multicéntrico (30 sitios en 14 países (Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Chile, Alemania, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Perú, España, Suecia, Reino Unido))</p> <p>Análisis secundario de estudio observacional de cohorte prospectiva. PROGNOSIS (<i>Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study</i>)</p> <p>Objetivos: Validación de los objetivos secundarios de Zeisler et al 2016 a - Evaluar la asociación del cociente sFit-1/PIGF > 38 con el tiempo hasta el parto - Evaluar la asociación del cociente sFit-1/PIGF > 38 con el parto pretérmino (< 37 semanas). Mujeres con y sin PE</p> <p>Periodo de realización: Diciembre 2010 a enero 2014</p> <p>Número de participantes: Primer análisis: 1050 pacientes. Zeisler et al 2016 a Análisis secundario: de las 1050 pacientes, 9 fueron excluidas por falta de datos acerca del parto (5,7 %). 1.041 mujeres incluidas en el análisis de "tiempo hasta el parto" y 848 en el análisis "parto pretérmino" (se excluyeron 193 mujeres, 18,5 %, debido a que el parto se produjo después de la semana 37). Inclusión: 18 años o más; de 24 + 0 a 36 + 6 semanas (+días) de gestación en la primera visita; <u>con sospecha de PE</u> de acuerdo a los criterios del protocolo. Exclusión: PE manifiesta, diagnóstico confirmado de síndrome HELLP y aquellas bajo tratamiento con un medicamento en investigación durante los 90 días anteriores al registro, mujeres con embarazo múltiple. Solo mujeres con embarazo único fueron incluidas en el análisis primario.</p> <p>Características de los participantes: Mujeres ≥ 18 años. Semanas 24 a 36 + 6/7 de gestación con sospecha clínica de PE.</p>	<p>Prueba diagnóstica: Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000.</p> <p>Estimador: - Tiempo hasta el parto (tiempo entre la toma de la muestra de sangre, visita 1, y el día del parto) - Parto pretérmino (< 37 semanas)</p> <p>Prueba de comparación: Diagnóstico clínico, desenlace: parto. La fecha prevista de parto y, por lo tanto, la semana gestacional en el momento del muestreo y el parto, se calculó en base a la ecografía durante el primer o segundo trimestre o el último período menstrual. Los estadios del embarazo se categorizaron en: - Fase gestacional temprana: 24 a 33 + 6/7 semanas de gestación - Fase gestacional tardía: 34 a 36 + 6/7 semanas de gestación</p> <p>Criterios Clínico, desenlace parto.</p>	<p>Estimador: Análisis de regresión de Cox y Weibull, ajustadas por edad gestacional y PE - Regresión de Cox, población total → HR = 2,9 (IC95 %: 2,4 a 3,4, p < 0,001) para sFit-1/PIGF > 38 (24 %) en la visita 1 (en el momento de realización del test, la probabilidad de un parto inminente era 2,9 veces superior) - HR = 2,6 (IC95 %: 2,4 a 2,8) para sFit-1/PIGF > 38 en cualquier visita - Regresión Weibull → factor = 0,62 (IC95 %: 0,58 a 0,67, p < 0,001) para sFit-1/PIGF > 38 (el tiempo restante hasta el parto es 38 % más corto que en mujeres con sFit-1/PIGF ≤ 38 en la visita 1 - factor Weibull = 0,63 (37 %) (IC95 %: 0,60 a 0,65) para sFit-1/PIGF > 38 en cualquier visita - Mujeres con sFit-1/PIGF > 38 (24 %) tuvieron una duración media de 17 días (IQR 10 a 26) comparadas con sFit-1/PIGF ≤ 38 cuya media fue 51 días (IQR 30 a 75 días).</p>	<p>Conclusiones: En mujeres con sospecha de PE, el cociente sFit-1/PIGF es un indicador de la duración del embarazo: > 38 indica la posibilidad de un embarazo más corto comparado con cociente ≤ 38. La desregulación del cociente no es específica de PE, sino también de parto pretérmino en mujeres que no desarrollan PE. Puede ser indicador de disfunción placentaria. No se observó asociación entre el cociente sFit-1/PIGF > 38 y parto pretérmino espontáneo. Esto indicaría que la desregulación del cociente es reflejo de variedad de factores que resultan en un parto inducido por razones médicas.</p> <p>Comentarios: El modelo no ha sido validado en otra población. Aunque no se da la tasa de falsos positivos y negativos de la prueba, se pueden observar en las gráficas en las que se representa el cociente en la visita 1 vs los días hasta el parto, existiendo un gran número de casos de falsos positivos (> 38, no PE) y falsos negativos (< 38, PE). No se muestran las correlaciones en la tabla, puesto que estaría excluidas según los criterios de inclusión de los estudios de la revisión sistemática. Posible conflicto de interés debido a la financiación, patentes y acciones de la compañía.</p> <p>Calidad: Media</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; HR: Hazard Ratio; IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; IQR: rango intercuartílico; mmHg: milímetros de mercurio; PE: preeclampsia.

CITA ABREVIADA/ESTUDIO/ PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/COMENTARIOS/CALIDAD
<p>Zeisler et al. 2019⁴⁸ Análisis post-hoc de Zeisler et al 2016 a Cohorte prospectiva (PROGNOSIS) Multicéntrico</p> <p>Objetivos Se examinó si el valor de descarte de una semana de ≤ 38 sFit-1/PIGF podría predecir la ausencia de preeclampsia 2, 3 y 4 semanas después de la línea de base.</p> <p>Participantes Fase validación: 550 participantes (17,8 % PE) Inclusión: 18 años o más; de 24 + 0 a 36 + 6 semanas (+días) de gestación en la primera visita; con sospecha de PE de acuerdo a los criterios del protocolo. Exclusión: PE manifiesta, diagnóstico confirmado de síndrome HELLP y aquellas bajo tratamiento con un medicamento en investigación durante los 90 días anteriores al registro, mujeres con embarazo múltiple. Solo mujeres con embarazo único fueron incluidas en el análisis primario.</p>	<p>Prueba a estudio Cuantificación cociente sFit-1/PIGF en suero materno mediante Roche Elecsys assays. Analizador Roche cobas 8000.</p> <p>Criterios prueba diagnóstica positiva Punto de corte: 38 PE, eclampsia, síndrome HELLP complicaciones maternas (además de PE, eclampsia o HELLP): muerte, edema pulmonar, fallo renal agudo, hemorragia cerebral, trombosis cerebral, coagulación intravascular diseminada.</p> <p>Prueba de comparación: Guías internacionales.</p>	<p>Rendimiento diagnóstico De las 550 mujeres en la cohorte de validación, 98 (17,8 %) desarrollaron preeclampsia; 15 en 1 semana (incidencia 2,7 %), 41 en 2 semanas (incidencia 7,5 %), 60 en 3 semanas (incidencia 10,9 %) y 71 en 4 semanas (incidencia 12,9 %). Descarte en 1 semana desde la realización de la prueba antes de la semana 37 + 0 (IC95 %): S = 80,0 % (51,9 a 95,7) E = 78,3 % (74,6 a 81,7) VPN = 99,3 % (97,9 a 99,9) VPP = 9,4 % (4,9 a 15,9) CPN = 0,26 (0,09 a 0,7) CPP = 3,69 (2,73 a 4,98) Descarte en 2 semanas desde la realización de la prueba antes de la semana 37 + 0 (IC95 %): S = 78,0 % (62,4 a 89,4) E = 81,1 % (77,5 a 84,4) VPN = 97,9 % (96,0 a 99,0) VPP = 25,0 % (17,8 a 33,4) CPN = 0,27 (0,15 a 0,48) CPP = 4,14 (3,25 a 5,27)</p>	<p>Conclusiones Puesto que es un análisis post-hoc, los resultados deben interpretarse en consecuencia, puesto que la potencia no fue calculada para hacer estos hallazgos. Este análisis post hoc muestra que un umbral < 38 tenían VPN alto para descartar la preeclampsia hasta 4 semanas después de la prueba inicial, con alta sensibilidad y especificidad. La capacidad de descartar preeclampsia/eclampsia/síndrome de HELLP en las siguientes 4 semanas de embarazo podría ayudar a los médicos a tomar decisiones informadas con respecto a la monitorización de los pacientes. Si el sFit-1/PIGF aumenta a lo largo de 2 o 3 semanas, esto podría indicar preeclampsia inminente o un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Esto fue más frecuente en mujeres con sFit-1/PIGF < 38 en la visita 1, en comparación con las que tenían una proporción de $> 38 - < 85$ en la visita 1 (posiblemente debido al mayor nivel inicial de este último rango [es decir, menos margen para el aumento]). Limitaciones: el tamaño de la muestra se basa en los cálculos de potencia para el análisis primario de la PROGNOSIS, no para este análisis exploratorio posterior a la realización del análisis; pequeños tamaños de muestra utilizados para algunos análisis de repetición de ensayos; falta de datos sobre la necesidad de realizar pruebas de repetición de pruebas de detección, si la puntuación de prueba inicial es > 85. Este estudio no valida el intervalo de tiempo óptimo para la prueba de repetición, ni evalúa el rendimiento predictivo de la proporción sFit-1/PIGF entre las poblaciones objetivo con diferentes prevalencias de preeclampsia; estos deberían ser los objetivos de los estudios futuros.</p>

CITA ABREVIADA/ESTUDIO/ PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/COMENTARIOS/CALIDAD
<p>Resultados analizados Los puntos de evaluación fueron: Visita 1 (base); Visita 2 (7 + 2 días desde la Visita 1); Visitas 3, 4 y 5 (7 ± 2 días después de la visita anterior). Los resultados adversos fetales se definieron como muerte perinatal/fetal, parto antes de las 34 semanas, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular.</p>	<p>Criterios prueba de comparación positiva Comienzo de hipertensión (140/90 mmHg) y proteinuria (proteína mayor o igual a 2+ en el análisis de orina con tira reactiva, > 300 mg de proteína durante 24 horas, > 30 mg de proteína/dl en una muestra de orina puntual, o una proporción de proteína/ creatinina >30 mg/mmol) tras las 20 semanas de gestación.</p>	<p>Descarte en 3 semanas desde la realización de la prueba antes de la semana 37 + 0 (IC95 %): S = 70,0 % (56,8 a 81,2) E = 83,1 % (79,4 a 86,3) VPN = 95,7 % (93,3 a 97,5) VPP = 32,8 % (24,8 a 41) CPN = 0,36 (0,25 a 0,54) CPP = 3,99 (3,1 a 5,14) Descarte en 4 semanas desde la realización de la prueba antes de la semana 37 + 0 (IC95 %): S = 66,2 % (54,0 a 77,0) E = 83,1 % (79,4 a 86,3) VPN = 94,3 % (91,7 a 96,3) VPP = 36,7 % (28,4 a 45,7) CPN = 0,41 (0,29 a 0,56) CPP = 3,91 (3,02 a 5,07)</p>	<p>Comentarios La sensibilidad y especificidad muestran valores altos para descartar PE, pero la sensibilidad tiene amplios intervalos de confianza. Alto VPN, útil para descartar (pequeño intervalo de confianza). Sin embargo, los VPP son bajos, no útil para confirmar. Los datos podrían estar influenciados por la etnia y raza, ya que casi toda la población incluida es blanca. Los cocientes de probabilidad negativo y positivo calculados indican que es una prueba diagnóstica de baja potencia para descartar PE y aportación dudosa para confirmar desarrollo de PE en pacientes con sospecha de PE de acuerdo a los criterios diagnósticos del protocolo. Posible conflicto de interés debido a la financiación, patentes y acciones de la compañía. Calidad Baja</p>

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: Cociente de Probabilidad Positivo; CPN: Cociente de Probabilidad Negativo; HELLP: Síndrome caracterizado por anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count); IC95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; mmHg: milímetros de mercurio; PE: preeclampsia.

Anexo 7. Tabla de estudios excluidos tras lectura a texto completo de evaluaciones económicas y razones

ARTÍCULO EXCLUIDO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Schlembach et al 2019 ¹⁸⁴	Revisión de evaluaciones económicas
Jones et al 2018 ¹⁸⁵	Comunicación en congresos
Hadker et al 2009a ¹⁸⁶	Comunicación en congresos
Hadker et al 2009b ¹⁸⁷	Comunicación en congresos

Anexo 8. Tablas de síntesis de estudios incluidos en la revisión sistemática de evaluaciones económicas

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Frampton et al. 2016⁵⁰ <u>Tipo de evaluación económica:</u> Análisis Coste-Utilidad (ACU). Se reportan resultados incrementales para costes y Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS).</p> <p><u>Objetivos:</u> Evaluar el coste-efectividad de diferentes pruebas diagnósticas (PIGF y sFit1/PIGF) en adición al examen clínico habitual, para la estratificación de riesgos y el adecuado manejo de las mujeres embarazadas en las semanas 24 - 36 + 6 de gestación con sospecha de PE. Este análisis se elaboró como parte de un informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Reino Unido.</p> <p><u>Localización y período de realización:</u> Reino Unido. No se especifica la fecha concreta del análisis.</p>	<p><u>Perspectiva del análisis:</u> Sistema Nacional de Salud del Reino Unido</p> <p><u>Horizonte temporal:</u> Semanas 24 - 36 + 6 de embarazo y seis meses post-parto.</p> <p><u>Ajuste temporal:</u> No se empleó ajuste temporal dado que el horizonte del análisis (< 1 año) no lo requería.</p> <p><u>Modelización:</u> Árbol de decisión. Se simula el manejo clínico de las pacientes en función del riesgo, evaluado con el examen clínico o con la estrategia combinada. Se utilizan parámetros de S y E de las alternativas, prevalencia de PE en las diferentes etapas del embarazo (24-35 semanas y 35 - 36 + 6 semanas), tiempo hasta el parto y distribución del modo de parto según la condición de hipertensión para modelizar cuatro etapas:</p>	<p><u>Resultados:</u> El coste total de la alternativa de evaluación clínica en combinación con el cociente sFit1/PIGF es de 6.456 y 8.945 £ para la evaluación clínica. Incluir el cociente sFit1/PIGF en determinación del manejo de las pacientes con riesgo de PE ahorraría costes, comparado con la evaluación clínica estándar. Los AVAC totales para cada estrategia de diagnóstico son superiores en la alternativa de inclusión del cociente sFit1/PIGF, pero no hay diferencias clínicamente significativas.</p> <p><u>Análisis incremental:</u> Se presentan desagregados los valores de costes y efectividad medida en AVAC para las dos alternativas en las subpoblaciones analizadas: <u>Evaluación clínica habitual</u> 24 - 35 semanas Coste (£ 2014): 8.945 £</p>	<p><u>Conclusiones:</u> El uso del cociente sFit-1/PIGF en adición la evaluación clínica habitual para la estratificación de riesgos y manejo de las pacientes con sospecha de PE puede producir ahorros, comparados con la evaluación clínica estándar. Aunque se obtienen mejoras globales en la CVRS con el uso de la estrategia combinada, estas diferencias no son clínicamente significativas</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Población: Mujeres embarazadas con sospecha de PE en semanas 24 - 36 + 6, estratificadas en dos subpoblaciones (24 - 35 y 35 - 36 + 6 semanas de gestación).</p> <p>Intervención: Evaluación clínica habitual* + cociente sFlt1/PIGF</p> <p>Comparadores: Evaluación clínica habitual</p> <p>Beneficios: Se describen los desenlaces maternos (ingreso en UCI, morbilidad asociada a PE, parto natural, inducido con o sin complicaciones, cesárea) y neonatales (estancia en UCI, muerte fetal) y se obtiene su valor en términos de utilidad (AVAC) mediante una revisión sistemática. El riesgo de PE determina el manejo clínico de la paciente.</p>	<p>a) estratificación de riesgos (las pacientes son clasificadas de acuerdo con los valores de prevalencia y fiabilidad diagnóstica de las dos alternativas).</p> <p>b) manejo de la PE (monitorización inmediato basado en síntomas)</p> <p>c) resultados en salud maternos de acuerdo con el desarrollo o no de PE, el manejo clínico durante el embarazo y el tipo de parto (ingreso en UCI, estancia hospitalaria prolongada y morbilidad asociada a la PE)</p> <p>d) resultados en salud del feto/ neonato (ingreso UCI nenoatal, estancia hospitalaria prolongada y morbilidad o mortalidad asociadas afecciones fetales asociadas a la causa subyacente de PE materna y/o con el parto prematuro).</p>	<p>AVAC: 0,3937 35 - 36 + 6 semanas Coste (£ 2014): 3.758 £ AVAC: 0,3954 <u>Evaluación clínica habitual + sFlt-1/PIGF</u> 24 - 35 semanas Coste (£ 2014): 6.456 £ AVAC: 0,3943 35 - 36 + 6 semanas Coste (£ 2014): 3.584 £ AVAC: 0,3954</p> <p>Análisis de sensibilidad: Se introducen variaciones en parámetros determinados para el AS determinístico univariante. Se presenta el coste incremental** (calculado) con la variación de los parámetros para la introducción del cociente sFlt1/PIGF + evaluación clínica vs. Evaluación clínica:</p>	<p>Conflicto de interés: No se declaran conflictos de interés.</p> <p>Comentarios: Limitaciones metodológicas: Los parámetros utilizados en la modelización no se ajustan exactamente a las características específicas de lo que se pretende modelizar.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p><u>Signos para clasificación de riesgo con evaluación clínica</u> Debut de presión arterial elevada o empeoramiento de la hipertensión preexistente Debut con proteinuria o empeoramiento de proteinuria preexistente Perfusión uterina anormal Sospecha de RCIU Dolor de cabeza Edema Dolor epigástrico Perturbación visual Aumento repentino de peso Recuento bajo de plaquetas Transaminasas hepáticas elevadas.</p> <p><u>Signos para clasificación de riesgo con cociente sFlt1/PIGF</u> sFlt1/PIGF \leq 38 para descarte de PE en una semana. sFlt1/PIGF \geq 38 para seguimiento por sospecha de PE en cuatro semanas.</p>	<p><u>Análisis de sensibilidad:</u> AS determinístico univariante para las dos subpoblaciones definidas (24 - 35 semanas y 35 - 37 semanas) donde se incluyen las siguientes variables: Prevalencia de PE, S y E de las dos alternativas, coste de las pruebas sFlt1/PIGF, probabilidad de hospitalización en UCI neonatal y duración de esta en caso de PE+, distribución de la gravedad de la hipertensión en el embarazo.</p>	<p><u>24 - 35 semanas</u> Prevalencia PE en mujeres con sospecha (0,215 a 0,32) \rightarrow - 2.626 a - 2.337 £ S evaluación clínica (0,838 a 0,988) \rightarrow - 2.429 a - 3.416 £ S sFlt1/PIGF (0,619 a 0,778) \rightarrow - 2.538 a - 2.445 £ E evaluación clínica (0,263 a 0,46) \rightarrow - 2.968 a - 1.964 £ E sFlt1/PIGF (0,805 a 0,855) \rightarrow - 2.356 a - 2.611 £ Probabilidad ingreso UCI para VP (0,272 a 0,848) \rightarrow - 1.375 a - 2.999 £ Días en UCI para VP (2 a 6) \rightarrow - 1.053 a - 3.942 £ Probabilidad ingreso UCI para VN (0,049 a 0,106) \rightarrow - 2.514 a - 2.457 £ Días en UCI para VN (2 a 6) \rightarrow - 2.513 a - 2.414 £</p>	<p>Por ejemplo, los valores de S y E para la rama de sFlt1/PIGF no reflejan que se trate de una alternativa aditiva. El AS no presenta justificación acerca de las variaciones contempladas.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Costes: Se llevaron a cabo búsquedas específicas de literatura para la obtención de parámetros de costes. Se incluyen costes derivados de la prueba sFit1/PIGF, el manejo de la hipertensión en el embarazo (leve, moderada y grave), recursos asociados al manejo de la PE una vez confirmado el diagnóstico y recursos asociados al manejo hospitalario del parto (natural, inducido o cesárea). Se emplean datos del National Schedule of Reference Costs 2013-14 for NHS Trusts and NHS Foundation Trusts y la versión más actualizada del British National Formulary (2015) para la valoración monetaria. Todos los datos monetarios se indican en £ 2014.</p>		<p>Proporción hipertensión grave (lim. Inf a lim. sup) → - 2.506 a - 2.470 £ <u>35 - 36 + 6 semanas</u> Prevalencia PE en mujeres con sospecha (0,403 a 0,576) → - 190 a - 159 £ S evaluación clínica (0,838 a 0,988) → - 142 a - 188 £ S sFit-1/PIGF seguimiento (0,619 a 0,778) → - 200 a - 151 £ E evaluación clínica (0,263 a 0,46) → - 207 a - 138 £ E sFit-1/PIGF seguimiento (0,805 a 0,855) → - 165 a - 183 £ Probabilidad ingreso UCI para PE+ (0,049 a 0,106) → - 157 a - 197 £ Días en UCI para PE+ (2 a 6) → - 162 a - 200 £ Probabilidad ingreso UCI para PE- (0,049 a 0,106) → - 187 a - 156 £ Días en UCI para PE- (2 a 6) → - 165 a - 200 £ Proporción hipertensión grave (lim. Inf a lim. sup) → - 182 a - 165 £</p>	<p>Calidad del estudio: Media</p>

AS: Análisis de Sensibilidad; ACU: Análisis Coste-Utilidad; CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VP: Verdadero Positivo; VN: Verdadero Negativo

* De acuerdo con lo establecido en las Guías de Práctica Clínica de del NICE, incluyen una combinación de análisis de la presión arterial materna, proteinuria, evaluación de los síntomas clínicos que sugieren la afección y mediciones del crecimiento fetal mediante ecografía.

** No se dan muestra el valor incremental del resultado en salud obtenido con las iteraciones del AS debido a que se trata de incrementos mínimos que no se consideran clínicamente significativos, de acuerdo con el juicio de los autores.

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Hadker et al. 2010 ⁵¹</p> <p>Tipo de evaluación económica: Análisis Coste-efectividad (ACE). Se reportan resultados incrementales para costes y rendimiento diagnóstico.</p> <p>Objetivos: Proporcionar una evaluación económica sobre el cociente sFit1/PIGF para el diagnóstico de PE en el Reino Unido, basada en un modelo de decisión.</p> <p>Localización y periodo de realización: Reino Unido. No se especifica la fecha concreta del análisis</p> <p>Población: Cohorte hipotética de 1.000 mujeres embarazadas en semanas 12 - 40 de gestación. Durante las semanas 8 - 12 las pacientes son estratificadas según su nivel de riesgo, de acuerdo con las pautas recomendadas para el Reino Unido. La determinación del cociente en la rama de intervención se realiza a partir de la semana 20 de gestación.</p>	<p>Perspectiva del análisis: Sistema Nacional de Salud del Reino Unido</p> <p>Horizonte temporal: Semanas 12-40 de gestación para la cohorte hipotética de 1.000 mujeres embarazadas.</p> <p>Ajuste temporal: No se empleó ajuste temporal dado que el horizonte del análisis (< 1 año) no lo requería.</p>	<p>Resultados: El uso del cociente sFit1/PIGF ofrece un mejor rendimiento para el diagnóstico de PE, comparado con el examen clínico habitual. Se estima una reducción del 67 % de FN y del 71 % en FP. Los nuevos diagnósticos correctamente identificados se materializan en la reducción de costes globales. Inicialmente aumentan por el manejo de más VP (+ 159 £/ paciente), pero se compensan por los diagnósticos correctamente identificados a tiempo (- 85 £/ paciente) y especialmente por la reducción de FP (- 1.204 £/ paciente).</p>	<p>Conclusiones: La adición del cociente sFit1/PIGF al examen clínico habitual para el diagnóstico de PE podría generar potenciales ahorros, debido a su capacidad para reducir los FN y FP. Reduciendo los FN se daría un adecuado manejo en tiempo a las pacientes, y limitando los FP se reduce la carga económica del seguimiento prenatal cercano a las pacientes de riesgo.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Intervención: Examen clínico habitual* + cociente sFit1/PIGF</p> <p>Comparadores: Examen clínico habitual</p> <p>Beneficios: Proporciones de VP, FP, VN y FN obtenidas mediante el uso de los parámetros de S y E de las dos alternativas, combinados con la incidencia de PE entre la población de alto y bajo riesgo.</p> <p><u>Signos para considerar PE+ con examen clínico</u> No indicado</p> <p><u>Signos para considerar PE+ con cociente sFit1/PIGF</u> sFit1/PIGF \geq 85</p>	<p>Modelización: Árbol de decisión. Consiste en un seguimiento de la proporción de pacientes clasificadas inicialmente con alto y bajo riesgo (semanas 8 - 12). Se emplean los parámetros de S y E correspondientes al uso de cada alternativa durante las semanas 12-40 para determinar las proporciones de VP, FP, VN y FN tal que se identifican aquellas pacientes que fueron indebidamente clasificadas como de alto riesgo, pero no llegan a desarrollar PE durante el embarazo y aquellas que fueron incorrectamente clasificadas como de bajo riesgo y finalmente son diagnosticadas de PE por la presencia de síntomas manifiestos.</p>	<p>Análisis incremental: No se presentan resultados en forma de análisis incremental. Se indican el rendimiento diagnóstico de cada alternativa y su coste.</p> <p><u>Examen clínico habitual</u> VP = 1,9 % VN = 79,7 % FP = 16,3 % FN = 2,2 % Coste (£ 2010**): 2.726.224 £</p> <p><u>Examen clínico habitual + cociente sFit1/PIGF</u> VP = 3,3 % VN = 91,2 % FP = 4,6 % FN = 0,7 % Coste (£ 2010**): 1.780.916 £</p>	<p>Conflicto de interés: Se ha recibido financiación de Roche Diagnostics Ltd.</p> <p>Comentarios: Numerosas limitaciones metodológicas. Los parámetros utilizados en la modelización no se ajustan exactamente a las características específicas de lo que se pretende modelizar. Por ejemplo, los valores de S y E para la rama de sFit1/PIGF no reflejan que se trate de una alternativa aditiva, sino sustitutiva. Se emplean los mismos parámetros de fiabilidad diagnóstica para el cociente SFIt1/PIGF en pacientes de alto y bajo riesgo.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Costes: Se incluye coste de fármacos, consultas, exámenes físicos, monitorización de presión arterial, análisis de sangre y orina, cardiocografía, estancias hospitalarias, UCI, partos e interrupción de embarazos. Los datos introducidos en el modelo sobre cuantificación de los recursos provienen de la literatura y de consulta a expertos. Se realiza la valoración monetaria de costes mediante fuentes y bases de datos oficiales del Reino Unido, información proporcionada por el fabricante del test. No se indica de qué año provienen los valores monetarios.</p>	<p>Análisis de sensibilidad (AS): AS determinístico univariante para la incidencia de PE (- 20 %), sensibilidad (+10 %) y especificidad (+10 %) del examen habitual, la proporción de pacientes identificadas como de alto riesgo (+/- 5 puntos porcentuales) y el coste de la nueva prueba (+ 20 %).</p>	<p>Análisis de sensibilidad: Se realizan simulaciones del modelo para diferentes valores de algunos parámetros, que se traducen en los siguientes resultados para el valor incremental de costes por paciente: Incidencia de PE (- 20 %) → - 969 £/paciente S Examen clínico (+ 10 %) → - 955 £/paciente E Examen clínico (+ 10 %) → - 208 £/paciente % Pacientes riesgo (- 5 puntos) → - 955 £/paciente (sin cambios) Coste cociente sFlt1/PIGF (+ 20 %) → - 928 £/paciente</p>	<p>Se ha planteado la repetición de tests a las pacientes con resultado negativo, pero no se refleja en la modelización explícitamente, se utilizan proporciones globales de fiabilidad diagnóstica. No se incluye ninguna información sobre la cuantificación de los recursos empleados en el seguimiento y tratamiento de las pacientes diagnosticadas de PE. Las variaciones que se simulan mediante el AS determinístico realizado no son análogas para todos los parámetros y no se justifican los intervalos utilizados. Calidad del estudio: Baja</p>

ACE: Análisis Coste-efectividad; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VP: Verdadero Positivo; VN: Verdadero Negativo; FP: Falso positivo; FN: Falso negativo; AS: Análisis de Sensibilidad.

* Examen clínico habitual incluye medición de la presión arterial, análisis de orina, análisis de ácido úrico en sangre y prueba de ultrasonidos en todas las visitas prenatales.

** En la evaluación económica no se indica el año en el que están calculados los datos monetarios. Se asume el mismo año de publicación del estudio.

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Hodel et al. 2019⁵⁴ Tipo de evaluación económica: Análisis Coste Efectividad (ACE) Objetivos: Evaluar el potencial impacto económico del uso del cociente sFit1/PIGF para la elección de manejo y seguimiento en pacientes con sospecha de PE. Localización y periodo de realización: Suiza. 2018. Población: Cohorte hipotética de mujeres embarazadas (n = 6.084) con sospecha de PE. Las características basales determinadas por el estudio PROGNOSIS³². Este estudio incluye mujeres embarazadas entre las semanas 24 + 0 a 36 + 6 de gestación (mediana = 32 semanas) con sospecha de PE Intervención: Evaluación clínica habitual* + cociente sFit-1/PIGF</p>	<p>Perspectiva del análisis: Sistema Sanitario de Suiza Horizonte temporal: 8 semanas de seguimiento. En el caso de las pacientes hospitalizadas, el horizonte temporal es hasta el momento del parto. Ajuste temporal: No se empleó ajuste temporal dado que el horizonte del análisis (< 1 año) no lo requería.</p>	<p>Resultados: Se demuestra que la información adicional que proporciona el cociente sFit-1/PIGF puede resultar en un manejo clínico más eficiente y una mejor disposición de recursos que con el uso del método de evaluación clínica. Análisis incremental: No se presentan resultados en forma de análisis incremental. Tampoco se muestran explícitamente las proporciones de VP, VN, FP y FN. Se presentan calculadas a continuación: <u>Examen clínico habitual</u> VP = 9,7 % FP = 26,3 % VN = 54,4 % FN = 9,6 % Coste (€ 2018): 66.469.362 € Coste por paciente (€ 2018): 10.925 € <u>Evaluación clínica habitual + cociente sFit-1/PIGF</u> VP = 6,3 % FP = 9,7 % VN = 76,7 % FN = 7,2 % Coste (€ 2018): 64.363.060 € Coste por paciente (€ 2018): 10.579 €</p>	<p>Conclusiones: El análisis de la cohorte alemana del estudio PROGNOSIS demuestra que el uso del cociente sFit-1/PIGF con punto de corte. Conflicto de interés: El estudio ha sido realizado por empleados de Roche Diagnostics.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Comparadores: Evaluación clínica habitual</p> <p>Beneficios: Se definen como aquellos casos de PE correctamente clasificados (pacientes hospitalizadas). Los criterios para la clasificación de pacientes fueron los siguientes: <u>Hospitalización con evaluación clínica</u> Presión arterial > 160/110 mmHg. <u>Hospitalización con evaluación clínica + cociente sFit-1/PIGF</u> a) sFit-1/PIGF ≥ 85 b) sFit-1/PIGF > 38 y < 85 c) sFit-1/PIGF ≤ 38</p>	<p>Modelización: Árbol de decisión. Consiste en la simulación del manejo de las pacientes determinada por la evaluación clínica o el uso del cociente sFit-1/PIGF. En el caso de la evaluación clínica se abre un nodo de decisión para decidir manejo ambulatorio (niveles bajo e intermedio) u hospitalario. Para el examen clínico junto al empleo del cociente sFit-1/PIGF se abren tres opciones dependiendo del nivel obtenido y la decisión de manejo ambulatorio y hospitalario. Los valores del estudio PROGNOSIS se emplean como parámetros de probabilidad. Finalmente se obtienen las proporciones de hospitalización para cada grupo y cuantas de estas han tenido desarrollo de PE o no.</p>	<p>Análisis de sensibilidad: Se realizan simulaciones del modelo para diferentes valores de algunos parámetros, que se traducen en los siguientes resultados para el valor incremental de costes por paciente: Costes de hospitalización (- 20 %) → - 145 €/paciente Costes de hospitalización (+ 20 %) → - 547 €/paciente Proporción hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 85 (- 20%) → - 538 €/paciente Proporción hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 85 (+ 20%) → - 154 €/paciente Proporción hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (- 20%) → - 504 €/paciente Proporción hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (+ 20%) → - 188 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≤ 38 (- 20%) → - 384 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≤ 38 (+ 100%) → - 89 €/paciente Coste del test sFit-1/PIGF (- 20%) → - 374 €/paciente Coste del test sFit-1/PIGF (- 20%) → - 318 €/paciente Exclusión de costes del parto → - 520 €/paciente</p>	<p>Comentarios: Limitaciones metodológicas. Los parámetros de fiabilidad diagnóstica y decisión de hospitalización provienen de un estudio con alto riesgo de sesgo. Los resultados de fiabilidad diagnóstica con cada una de las alternativas no están completamente detallados, se indica que se trata de un ACE, sin embargo, no se presentan los resultados incrementales de efectividad de forma explícita. Los parámetros que varían en el AS y la magnitud de la variación no se han justificado completamente.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Costes: El uso de recursos se determinó en base a las indicaciones de profesionales expertos. Para las pacientes con seguimiento ambulatorio se incluye el coste de la prueba sFit-1/PIGF, consultas y análisis realizados semanalmente durante el seguimiento de 8 semanas. En las pacientes hospitalizadas se incluyeron los costes por hospitalización y, en su caso, costes del parto de acuerdo con el tipo de parto (vaginal o cesarea). La valoración monetaria se lleva a cabo mediante GRD. Todos los costes incluidos se presentan en € 2018.</p>	<p>Análisis de sensibilidad: AS determinístico univariante para: costes de hospitalización (+/- 20 %), proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 85 (+/- 20%), proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (+/- 20%), proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≤ 38 (- 20%/+ 100%), coste del test sFit-1/PIGF (+/- 20%), exclusión de costes del parto, re-test para pacientes con seguimiento leve (6,5 %), re-test para 100 %, independientemente del resultado de sFit-1/PIGF, re-test en cuatro ocasiones durante el periodo de seguimiento</p>	<p>Re-test para pacientes con seguimiento leve (6,5 %) → - 294 €/paciente Re-test para 100 % → - 205 €/paciente Re-test en cuatro ocasiones durante el periodo de seguimiento → - 107 €/paciente Costes de hospitalización (-20 %) → - 449 €/paciente Duración de hospitalización (-20 %) → - 343 €/paciente Duración de hospitalización (+20 %) → - 378 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 85 (- 10 puntos) → - 345 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 85 (+ 10 puntos) → -376 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (- 10 puntos) → - 345 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (+ 10 puntos) → - 376 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≤ 38 (+ 5 puntos) → - 314 €/paciente Re-test con sFit-1/PIGF ≤ 38 (6,5 %) → - 353 €/paciente Re-test 100 % pacientes → - 257 €/paciente</p>	<p>Calidad del estudio: Baja</p>

ACE: Análisis Coste-efectividad; GRD: Grupos Relacionados de Diagnóstico; VP: Verdadero Positivo; VN: Verdadero Negativo; FP: Falso positivo; FN: Falso negativo; AS: Análisis de Sensibilidad.

*Evaluación clínica habitual incluye una evaluación de la presión arterial, prueba Doppler de ultrasonidos, cardiotocografía, medición de proteinuria y análisis de sangre adicionales cada semana durante 8 semanas.

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Schlembach et al. 2018⁵² Tipo de evaluación económica: Análisis Coste Efectividad (ACE) Objetivos: Evaluar el potencial impacto económico del uso del cociente sFit1/PIGF para la elección de manejo y seguimiento en pacientes con sospecha de PE. Localización y periodo de realización: Alemania. No se especifica la fecha concreta del análisis. Población: Población de la cohorte alemana del estudio PROGNOSIS (n = 204). Se trata un estudio observacional prospectivo, multicéntrico (n = 1050), donde se incluyen mujeres embarazadas entre las semanas 24 +0 a 36 + 6 de gestación con sospecha de PE. Intervención: Examen clínico habitual* + cociente sFit-1/PIGF</p>	<p>Perspectiva del análisis: Sistema Sanitario de Alemania Horizonte temporal: Semanas 24 - 36 + 6 de gestación para la cohorte alemana del estudio PROGNOSIS³². Ajuste temporal: No se empleó ajuste temporal dado que el horizonte del análisis (< 1 año) no lo requería.</p>	<p>Resultados: La información adicional proporcionada por el cociente conduce a un manejo más eficiente de las mujeres embarazadas con sospecha de PE. Análisis incremental: No se presentan resultados en forma de análisis incremental. Sin embargo, se indica el rendimiento en la clasificación de pacientes y el coste. <u>Examen clínico habitual</u> VP = 13,2 % FP = 31,3 % VN = 46,1 % FN = 9,3 % Coste (€ 2017): 116.169 €</p>	<p>Conclusiones: El análisis de la cohorte alemana del estudio PROGNOSIS demuestra que el uso del cociente sFit-1/PIGF con punto de corte. Conflicto de interés: El estudio se ha financiado por parte de Roche Diagnostics.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Comparadores: Examen clínico habitual</p> <p>Beneficios: Se definen como aquellos casos de PE correctamente clasificados (pacientes hospitalizadas). Los criterios para la clasificación de pacientes fueron los siguientes: <u>PE +/- con examen clínico</u></p> <p>No especificado, se indica que se utilizan los criterios de las GPC en Alemania. <u>PE +/- con examen clínico + cociente sFit-1/PIGF</u></p>	<p>Modelización: Árbol de decisión. Consiste en la simulación del manejo de las pacientes determinada por el examen clínico o el uso del cociente sFit-1/PIGF. En el caso del examen clínico se abre un nodo de decisión para decidir manejo ambulatorio u hospitalario. Para el examen clínico y empleo del cociente sFit-1/PIGF se abren tres opciones dependiendo del nivel obtenido, para sFit-1/PIGF > 38 los profesionales deciden manejo ambulatorio u hospitalario, para sFit-1/PIGF ≤ 38 se simula un nuevo test después de dos semanas. Los valores de S y E del estudio PROGNOSIS se emplean como parámetros de probabilidad. Finalmente se obtienen los VP, VN, FP, FN de cada rama.</p>	<p><u>Examen clínico habitual + cociente sFit1/PIGF</u> VP = 9,8 % FP = 14,2 % VN = 63,3 % FN = 12,7 % Coste (€ 2017): 87.585 €</p> <p>Análisis de sensibilidad: Se realizan simulaciones del modelo para diferentes valores de algunos parámetros, que se traducen en los siguientes resultados para el valor incremental de costes por paciente: Costes de hospitalización (- 20 %) → - 449 €/paciente Duración de hospitalización (- 20 %) → - 343 €/paciente Duración de hospitalización (+ 20 %) → - 378 €/paciente</p>	<p>Comentarios: Limitaciones metodológicas. Los parámetros de fiabilidad diagnóstica y decisión de hospitalización provienen de un estudio con alto riesgo de sesgo. No se especifican claramente las condiciones que determinan el ingreso hospitalario de las pacientes. Las unidades de uso de recursos y los costes unitarios no están especificados en detalle. Los parámetros que varían en el AS y la magnitud de la variación no se han justificado completamente.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>a) sFit-1/PIGF ≥ 85 en semanas 20 - 33 + 6 o sFit-1/PIGF ≥ 110 en semanas 34 y posteriores. b) sFit-1/PIGF > 38 y < 85 en semanas 20 - 33 + 6 o > 38 y < 110 en semanas 34 y posteriores c) sFit-1/PIGF ≤ 38</p> <p>Costes: Se incluye el coste del cociente sFit-1/PIGF, ingresos hospitalarios y manejo ambulatorio de las mujeres embarazadas, medicación anti-hipertensiva y la prevención y tratamiento de las complicaciones. Todas estas partidas de uso de recursos se asocian con los distintos niveles de atención de acuerdo con los resultados obtenidos del análisis clínico habitual con o sin cociente sFit-1/PIGF, existiendo cuatro niveles de complejidad. El año del que se obtienen los costes se indica sólo de manera implícita, son obtenidos de los GRD alemanes de 2017.</p>	<p>Análisis de sensibilidad: AS determinístico univariante para: costes de hospitalización (+ 20 %), duración de hospitalización (+/- 20 %), proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 85 (+/- 10 puntos), proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (+/- 10 puntos), proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≤ 38 (+/- 5 puntos), re-test para pacientes con sFit-1/PIGF ≤ 38 (6,5 %), re-test para 100 %, independientemente del resultado de sFit-1/PIGF.</p>	<p>Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 85 (- 10 puntos) \rightarrow - 345 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 85 (+ 10 puntos) \rightarrow - 376 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (- 10 puntos) \rightarrow - 345 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≥ 38 y < 85 (+ 10 puntos) \rightarrow - 376 €/paciente Proporción de pacientes hospitalizadas con sFit-1/PIGF ≤ 38 (+ 5 puntos) \rightarrow - 314 €/paciente Re-test con sFit-1/PIGF ≤ 38 (6,5 %) \rightarrow - 353 €/paciente Re-test 100 % pacientes \rightarrow - 257 €/paciente</p>	<p>Calidad del estudio: Baja</p>

ACU: Análisis Coste-utilidad; GRD: Grupos Relacionados de Diagnóstico; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VP: Verdadero Positivo; VN: Verdadero Negativo; FP: Falso positivo; FN: Falso negativo; AS: Análisis de Sensibilidad.

* Examen clínico habitual incluye una evaluación semanal de presión arterial, peso y proteinuria en la madre y control de peso fetal, ultrasonografía Doppler, cardiocografía y análisis de líquido amniótico.

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Schnettler et al. 2013⁵³</p> <p>Tipo de evaluación económica: Análisis Coste-efectividad (ACE). Se reportan resultados incrementales para costes y rendimiento diagnóstico.</p> <p>Objetivos: Determinar el impacto económico y las implicaciones de uso de recursos con el empleo del test diagnóstico sFit1/PIGF en comparación con la evaluación clínica habitual para la mejora de estratificación de riesgo y el seguimiento de mujeres embarazadas (< 34 semanas, edad gestacional mínima 27 semanas) con sospecha de PE en el periodo de dos semanas consecutivas a la realización de test.</p> <p>Localización y periodo de realización: Estados Unidos, 2009 - 2010</p> <p>Población: Cohorte prospectiva de mujeres embarazadas (< 34 semanas, edad gestacional mínima 27 semanas) con sospecha de PE, citadas para realización del triaje.</p> <p>Intervención: Cociente sFit-1/PIGF para el diagnóstico de PE</p> <p>Comparadores: Evaluación clínica habitual*</p>	<p>Perspectiva del análisis: Hospital/proveedor de servicios sanitarios.</p> <p>Horizonte temporal: Dos semanas entre la realización del triaje.</p> <p>Ajuste temporal: No se aplica tasa de descuento para los costes y los resultados debido al periodo corto de análisis.</p> <p>Modelización: No se emplea un modelo específico de simulación. El análisis se basa en datos primarios obtenidos de la cohorte de análisis. El seguimiento de estas pacientes determina las proporciones de VP, FP, VN y FN. Se analizan varios escenarios hipotéticos ("ideal" y "worst-case"). El escenario "ideal" se basó en el supuesto de que, al conocer los resultados del cociente sFit-1/PIGF, los profesionales podrían redistribuir a las pacientes para su manejo clínico y seguimiento. En el análisis de escenarios, el "peor escenario" asume que el manejo de las pacientes sigue siendo el mismo, independientemente de los valores obtenidos en el test sFit-1/PIGF.</p>	<p>Resultados: El cociente sFit1/PIGF tiene una fiabilidad diagnóstica superior al examen clínico habitual. En concreto, empleando el cociente sFit1/PIGF se obtiene un valor de E mayor, lo que produce una reducción de mujeres clasificadas de forma errónea como VP de 42,3 % (IC95 %: 34,4 % a 50,2 %) a 4,0 % (0,85 % a 7,15 %) y se incrementa la proporción de las clasificadas correctamente como PE+ de 23,5 % (16,7 % a 30,3 %) a 61,7 % (53,9 % a 69,5 %). Pudiendo reducir costes en 1215 \$/paciente.</p> <p>Análisis incremental: No se presenta un análisis incremental. Se presenta la distribución de proporciones de pacientes en grupos según la fiabilidad diagnóstica (VP, VF, FP, FN) y la variación en coste total del empleo de ambas alternativas de diagnóstico.</p> <p>Dentro de la alternativa de test sFit-1/PIGF, se indican los resultados de coste para los escenarios (mejor y peor escenario)</p>	<p>Conclusiones: El uso del test sFit1/PIGF mejora la estratificación de riesgos de las mujeres embarazadas con sospecha de PE y su uso clínico habitual podría conducir a una reducción de hospitalizaciones en pacientes correctamente clasificadas.</p> <p>Conflicto de interés: No se declaran conflictos de interés.</p>

CITA ABREVIADA / ESTUDIO / PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p><u>Beneficios:</u> Proporciones de VP, FP, VN y FN obtenidas para las dos alternativas. <u>Signos para considerar PE + con examen clínico</u> Hipertensión Proteinuria Transaminasas elevadas (ALT ≥ 80 unidades /l) Bajo recuento de plaquetas (≤ 100 × 10⁹ /l) <u>Signos para considerar diagnóstico de PE + con cociente sFlt1/PIGF</u> sFlt1/PIGF ≥ 85</p> <p><u>Costes:</u> Obtenidos de registros clínicos de las pacientes, revisados retrospectivamente una vez terminado el periodo de estudio. Se incluyeron los costes directos ante-parto y costes asociados al parto. Se cuantificaron para todas las pacientes los estudios radiológicos y fetales, test sobre el estado fetal (combinaciones de examen sin estrés y un perfil biofísico, ultrasonidos obstétricos y Doppler), tests de laboratorio, ingresos hospitalarios, consultas, partos y otros recursos relacionados (administraciones intravenosas, etc.). Todos los costes incluidos se presentan en \$ 2012.</p>	<p><u>Análisis de sensibilidad:</u> AS determinístico univariante para dos parámetros: el punto de corte con el que se consideraría PE + utilizando el cociente sFlt1/PIGF (variación 5 a 200) y el coste de los recursos empleados (variación entre el 50 % y 200 %).</p>	<p><u>Evaluación clínica habitual</u> VP = 32,2 % VN = 23,5 % FP = 42,3 % FN = 2,0 % Coste (\$ 2012): 450.239 \$</p> <p><u>Cociente sFlt1/PIGF</u> VP = 26,2 % VN = 61,7 % FP = 4,0 % FN = 8,1 % Coste (\$ 2012): Mejor escenario → 269.269 \$ Peor escenario → 369.888 \$</p> <p><u>Análisis de sensibilidad:</u> Se repiten los análisis para diferentes escenarios, variando el punto de corte con el que se consideraría PE + con el cociente sFlt1/PIGF (5 a 200) y el coste (50 % a 200 %). Se muestra el impacto presupuestario total. Punto de corte (5) → 125.336,08 \$ Punto de corte (200) → 195.683,42 \$ Costes (50 %) → - 82.957 \$ Costes (200 %) → -377.038 \$</p>	<p><u>Comentarios:</u> Limitaciones metodológicas. La valoración monetaria de los recursos empleados no se hace explícita. No se indican explícitamente los resultados de los intervalos de confianza alrededor de los valores estimados. El AS solo contempla algunos parámetros, pudiendo utilizarse más parámetros para determinar si los análisis y sus resultados son robustos. <u>Calidad del estudio:</u> Baja</p>

ACE: Análisis Coste-efectividad; VP: Verdadero Positivo; VN: Verdadero Negativo; FP: Falso positivo; FN: Falso negativo; AS: Análisis de Sensibilidad.

* Combinación de análisis de presión arterial, medición de proteínas en la orina, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y recuento de plaquetas.

Anexo 9. Prueba de determinación del cociente sFlt-1/PlGF

Los estudios analizados han utilizado la prueba diagnóstica fabricada por Roche Diagnosis: Elecsys® Preeclampsia (cociente sFlt-1/PlGF)¹⁸⁸.

La prueba consiste en la medida de las concentraciones de sFlt-1 y PlGF en muestras de suero maternas. El análisis se realiza mediante ensayo de inmunoquimioluminiscencia en un analizador Cobas e601 (Roche Diagnostics).

Los valores umbrales recomendados por la compañía se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Valores umbrales recomendados para el cociente sFlt-1/PlGF del inmunoensayo Elecsys®.

			sFlt-1/PlGF
Ayuda en diagnóstico de PE	Desde 20 semanas hasta 33 semanas + 6 días	Umbral descarte	33
		Umbral inclusión	85
	Desde 34 semanas hasta parto	Umbral descarte	33
		Umbral inclusión	110
Predicción a corto plazo de PE (de 24 semanas hasta 36 semanas + 6 días)	Umbral descarte*		< 38
	Umbral inclusión**		> 38

* Exclusión PE en 1 semana.** Inclusión PE en 4 semanas.

Bibliografía

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Incorporating economic evaluation. En: Developing NICE guidelines: the manual [Internet]. Manchester: NICE, 2014 [citado junio 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/incorporating-economic-evaluation>.
2. Drummond MF, McGuire A. Economic evaluation in health care: Merging theory with practice. New York: Oxford University Press; 2001.
3. Howren MB. Quality-Adjusted Life Years (QALYs). En: Gellman MD, Turner JR (eds) Encyclopedia of Behavioral Medicine. New York: Springer; 2013.
4. U. S. Food and Drug Administration (FDA), National Institutes of Health (NIH). BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource. Maryland: FDA, NIH; 2016.
5. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;377(9761):219-27.
6. Suzuki H, Hirashima C, Nagayama S, Takahashi K, Yamamoto T, Matsubara S, et al. Increased serum levels of sFlt-1/PIGF ratio in pre-eclamptic women with onset at <32weeks compared with ≥32weeks. *Pregnancy hypertension* 2018;12:96-103.
7. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2018;52(3):365-72.
8. Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, Mol BW, Von Dadelszen P, Ganzevoort W, et al. Development and validation of Prediction models for Risks of complications in Early-onset Pre-eclampsia (PREP): a prospective cohort study. *Health technology assessment* 2017;21(18):1-100.

9. Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, Dodds J, Cheong-See F, von Dadelszen P, et al. Prediction of complications in early-onset preeclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. *BMC medicine* 2017;15(1):68.
10. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada García G. Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco-obstétrica. *Medicina intensiva* 2011;35(8):478-83.
11. Benovska M, Oplustilova A, Pinkavova J, Hodicka Z, Cermakova Z. The New Possibilities in Early Diagnosis of Preeclampsia by Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Placental Growth Factor in 16-20 Weeks Gestation. *Laboratory medicine* 2018;49(2):112-7.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2013;122(5):1122-31.
13. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gomez-Montes E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2018;52(5):631-8.
14. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy hypertension* 2018;13:291-310.
15. Schrey-Petersen S, Stepan H. Anti-angiogenesis and Preeclampsia in 2016. *Current hypertension reports* 2017;19(1):6.
16. Droge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Kussel L, et al. Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015;45(3):286-93.
17. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, et al. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PIGF ratio versus PIGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertension in pregnancy* 2016;35(3):295-305.

18. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension* 2019;74(4):983-90.
19. Maesa JM, Romero-Tabares A, Benot-López S. Diagnostic validity of the sFlt-1/PIGF ratio in the identification of preeclampsia: A systematic review. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 2019.
20. Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2008;102(2):146-51.
21. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Seminars in perinatology* 2014;38(3):139-45.
22. Hailu FG, Yihunie GT, Essa AA, Tsega WK. Advanced abdominal pregnancy, with live fetus and severe preeclampsia, case report. *BMC pregnancy and childbirth* 2017;17(1):243.
23. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annual review of pathology* 2010;5:173-92.
24. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular journal of Africa* 2016;27(2):71-8.
25. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *International journal of molecular sciences* 2018;19(5).
26. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2002;77(1):67-75.
27. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension* 2013;61(5):932-42.
28. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *American journal of obstetrics and gynecology* 2008;198(4):428.e1-6.

29. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine* 2004;350(7):672-83.
30. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human reproduction update* 2012;18(4):436-57.
31. Martínez A. Marcadores bioquímicos predictores de preeclampsia. Asociación Española del Laboratorio Clínico 2014.
32. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England journal of medicine* 2016;374(1):13-22.
33. Tang P, Xu J, Xie BJ, Wang QM. Use of serum and urinary soluble sFlt-1 and PLGF in the diagnosis of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 2017;36(1):48-52.
34. Saleh L, Verdonk K, Jan Danser AH, Steegers EA, Russcher H, van den Meiracker AH, et al. The sFlt-1/PIGF ratio associates with prolongation and adverse outcome of pregnancy in women with (suspected) preeclampsia: analysis of a high-risk cohort. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016;199:121-6.
35. Herraiz García I, Lurba Olive E, Verlohren S, Galindo Izquierdo A. Update on the diagnosis and prognosis of pre-eclampsia in singleton pregnancies based on the sFlt-1/PLGF ratio. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2018;61(2):124-31.
36. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *Jama* 1999;282(11):1061-6.
37. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón J. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017
38. CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.6 [Internet]. [citado abril 2021]. Disponible en: <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>
39. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PloS one* 2016;11(5):e0156013.

40. Gomez-Arriaga PI, Herraiz I, Lopez-Jimenez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2014;43(5):525-32.
41. Herraiz I, Simon E, Gomez-Arriaga PI, Quezada MS, Garcia-Burguillo A, Lopez-Jimenez EA, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy hypertension* 2018;13:279-85.
42. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;197(3):244.e1-8.
43. Rana S, Hacker MR, Modest AM, Salahuddin S, Lim KH, Verlohren S, et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension* 2012;60(2):451-8.
44. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125(7):911-9.
45. Rana S, Salahuddin S, Mueller A, Berg AH, Thadhani RI, Karumanchi SA. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy hypertension* 2018;13:100-6.
46. Sabria E, Lequerica-Fernandez P, Ganuza PL, Angeles EE, Escudero AI, Martinez-Morillo E, et al. Use of the sFlt-1/PlGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2017;56(2):303-11.
47. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstetrics and gynecology* 2016;128(2):261-9.
48. Zeisler H, Llorba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2019;53(3):367-75.

49. Suresh S, Mueller A, Salahuddin S, Naseem H, Dhir R, Rana S. Evaluation of angiogenic factors in the decision to admit women with suspected preeclampsia. *Pregnancy hypertension* 2020;21:124-31.
50. Frampton GK, Jones J, Rose M, Payne L. Placental growth factor (alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase 1) as an aid to the assessment of women with suspected pre-eclampsia: systematic review and economic analysis. *Health technology assessment* 2016;20(87):1-160.
51. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *Journal of medical economics* 2010;13(4):728-37.
52. Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC health services research* 2018;18(1):603.
53. Schnettler WT, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston SJ, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2013;120(10):1224-32.
54. Hodel M, Blank PR, Marty P, Lapaire O. sFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. *Disease markers* 2019;2019:4096847.
55. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115(7):928-35.
56. Pepe MS, Feng Z, Huang Y, Longton G, Prentice R, Thompson IM, et al. Integrating the predictiveness of a marker with its performance as a classifier. *Am J Epidemiol* 2008;167(3):362-8.
57. Grund B, Sabin C. Analysis of biomarker data: logs, odds ratios, and receiver operating characteristic curves. *Current opinion in HIV and AIDS* 2010;5(6):473-9.
58. Shen W, Ning J, Yuan Y. A direct method to evaluate the time-dependent predictive accuracy for biomarkers. *Biometrics* 2015;71(2):439-49.
59. Maynard SE, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, et al. Gestational angiogenic biomarker patterns in high risk pre-

clampsia groups. American journal of obstetrics and gynecology 2013;209(1):53.e1-9.

60. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, Van Dorsten P, Hauth JC, Klebanoff MA, et al. Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. PloS one 2010;5(10):e13263.
61. Hirashima C, Ohkuchi A, Takahashi K, Suzuki H, Yoshida M, Ohmaru T, et al. Gestational hypertension as a subclinical preeclampsia in view of serum levels of angiogenesis-related factors. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension 2011;34(2):212-7.
62. Alvarez-Fernandez I, Prieto B, Rodriguez V, Ruano Y, Escudero AI, Alvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. Clinical chemistry and laboratory medicine 2014;52(8):1159-68.
63. Saleh L, Tahitu SIM, Danser AHJ, van den Meiracker AH, Visser W. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. Pregnancy hypertension 2018;14:222-7.
64. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, Garcia-Hernandez JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2017;50(3):373-82.
65. Collaboration CoB, Banerjee A, Pluddemann A, O'Sullivan J. Diagnostic suspicion bias [Internet]. 2017 [citado abril 2021]. Disponible en: <https://catalogofbias.org/biases/diagnostic-suspicion-bias/>.
66. Nguyen TH, Bui TC, Vo TM, Tran QM, Luu LT, Nguyen TD. Predictive value of the sFlt-1 and PlGF in women at risk for preeclampsia in the south of Vietnam. Pregnancy hypertension 2018;14:37-42.
67. Cerdeira AS, Agrawal S, Staff AC, Redman CW, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2018;125(11):1389-95.
68. Bednarek-Jedrzejek M, Kwiatkowski S, Ksel-Hryciow J, Tousty P, Nurek K, Kwiatkowska E, et al. The sFlt-1/PlGF ratio values within

the <38, 38-85 and >85 brackets as compared to perinatal outcomes [Abstract]. *Journal of perinatal medicine* 2019;47(7):732-40.

69. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012;206(1):58.e1-8.
70. Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of perinatal medicine* 2014;42(1):61-8.
71. Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early- vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *Journal of perinatal medicine* 2013;41(5):511-6.
72. Dias MAB, De Oliveira L, Jeyabalan A, Payne B, Redman CW, Magee L, et al. PREPARE: protocol for a stepped wedge trial to evaluate whether a risk stratification model can reduce preterm deliveries among women with suspected or confirmed preterm pre-eclampsia. *BMC pregnancy and childbirth* 2019;19(1):343.
73. Detection of False Positives From First-trimester Preeclampsia Screening (StopPRE) at the Second-trimester of Pregnancy (StopPRE) [Internet]. 2018 [citado abril 2021].
Disponibile en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03741179>
74. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension* 2018;71(2):306-16.
75. Andersen LB, Dechend R, Jorgensen JS, Luef BM, Nielsen J, Barington T, et al. Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the prospective Odense Child Cohort. *Hypertension in pregnancy* 2016;35(3):405-19.
76. Anderson UD, Gram M, Akerstrom B, Hansson SR. First trimester prediction of preeclampsia. *Current hypertension reports* 2015;17(9):584.
77. Åsvold OB, Vatten LJ, Romundstad PR, Jenum PA, Karumanchi SA, Anne E. Original contribution: Angiogenic factors in maternal circulation and the risk of severe fetal growth restriction. *American Journal of Epidemiology* 2011;173(6):630-9.

78. Bækgaard Thorsen LH, Bjørkholt Andersen L, Birukov A, Lykkedegn S, Dechend R, Stener Jørgensen J, et al. Prediction of birth weight small for gestational age with and without preeclampsia by angiogenic markers: an Odense Child Cohort study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2018.
79. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee LA, et al. Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011;205(5):469.e1-8.
80. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK, Masuyama H, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension* 2019;74(1):164-72.
81. Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy hypertension* 2018;12:124-8.
82. Black C, Al-Amin A, Stolarek C, Kane SC, Rolnik DL, White A, et al. Midpregnancy prediction of pre-eclampsia using serum biomarkers sFlt-1 and PlGF. *Pregnancy hypertension* 2019;16:112-9.
83. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of laboratory medicine* 2018;38(2):95-101.
84. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Soto E, Lam J, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013;208(4):287.e1-e15.
85. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2014;27(2):132-44.
86. Chaiworapongsa T, Romero R, Erez O, Tarca AL, Conde-Agudelo A, Chaemsaitong P, et al. The prediction of fetal death with a simple

maternal blood test at 20-24 weeks: a role for angiogenic index-1 (PIGF/sVEGFR-1 ratio). *American journal of obstetrics and gynecology* 2017;217(6):682.e1-.e13.

87. Cheng YK, Law LW, Leung TY, Chan OK, Sahota DS. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor in Chinese pregnant women during second and third trimesters. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 2018;24 Suppl 3(3):45-7.
88. Cheng YKY, Law LW, Leung TY, Chan OK, Sahota DS. Soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor and their ratio as a predictor for pre-eclampsia in East Asians. *Pregnancy hypertension* 2018;11:61-5.
89. Chuah TT, Tey WS, Ng MJ, Tan ETH, Chern B, Tan KH. Serum sFlt-1/PIGF ratio has better diagnostic ability in early- compared to late-onset pre-eclampsia. *Journal of perinatal medicine* 2018;47(1):35-40.
90. De Oliveira L, Peraçoli JC, Peraçoli MT, Korkeas H, Zampieri G, Moron AF, et al. sFlt-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy hypertension* 2013;3(3):191-5.
91. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'Anna R. Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2008;87(8):837-42.
92. Delic R, Stefanovic M, Krivec S, Weber V. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2014;27(4):388-92.
93. Di Martino D, Cetin I, Frusca T, Ferrazzi E, Fuse F, Gervasi MT, et al. Italian Advisory Board: sFlt-1/PIGF ratio and preeclampsia, state of the art and developments in diagnostic, therapeutic and clinical management. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016;206:70-3.
94. Dias MA, de Oliveira L. PREPARE, Prematurity Reduction by Preeclampsia Care [Internet]. 2017 [citado abril 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03073317>
95. Doche C. Evaluation of the Serum Markers sFlt1 and PIGF for the Prediction of the Complications of the Placental Vascular Pathologies in the 3rd Quarter of the Pregnancy; 2018.

96. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio > 38: comparison of performance at 31-34 vs 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2017;49(2):209-12.
97. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PlGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2017;49(1):73-7.
98. Duhig KE, Shennan AH. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Prime Reports* 2015;7.
99. Einikyte R, Dapkeviciute A, Dzenkeviciute V, Kasnauskiene S, Sapoka V, Ramasauskaite D. The importance of angiogenic and antiangiogenic biomarkers in pathogenesis and early diagnosis of preeclampsia. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2018;45(4):485-92.
100. Elkholi DGEY, Nagy HM. Maternal serum concentrations of angiogenic and antiangiogenic factors in threatened miscarriage at 7-12 weeks' gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Middle East Fertility Society Journal* 2013;18(3):208-13.
101. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves 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. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;196(4):326.e1-13.
102. Espinoza J. Recent biomarkers for the identification of patients at risk for preeclampsia: The role of uteroplacental ischemia. *Expert Opinion on Medical Diagnostics* 2012;6(2):121-30.
103. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. Hypertension in pregnancy 2019;38(1):32-40.
104. Fadigas C, Peeva G, Mendez O, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 35-37 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2015;46(2):191-7.
105. Flint EJ, Cerdeira AS, Redman CW, Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2019;98(6):700-7.

106. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *The Lancet Child & adolescent health* 2018;2(8):569-81.
107. Guibourdenche J. Preeclampsia Ratio (sFlt-1/PIGF). 2017.
108. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clinical chemistry* 2012;58(5):837-45.
109. Hanita O, Alia NN, Zaleha AM, Nor Azlin MI. Serum soluble FMS-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor concentration as predictors of preeclampsia in high risk pregnant women. *The Malaysian journal of pathology* 2014;36(1):19-26.
110. Hayes-Ryan D, Hemming K, Breathnach F, Cotter A, Devane D, Hunter A, et al. PARROT Ireland: placental growth factor in Assessment of women with suspected pre-eclampsia to reduce maternal morbidity: a Stepped Wedge Cluster Randomised Control Trial Research Study Protocol. *BMJ open* 2019;9(2):e023562.
111. Heazell AE, Whitworth M, Duley L, Thornton JG. Use of biochemical tests of placental function for improving pregnancy outcome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(11):Cd011202.
112. Hoffmann J, Ossada V, Weber M, Stepan H. An intermediate sFlt-1/PIGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy hypertension* 2017;10:165-70.
113. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Maresh MJ, Pearson DW, Walker JD, et al. The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2013;36(11):3671-7.
114. Hund M, Verhagen-Kamerbeek W, Reim M, Messinger D, van der Does R, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia--the PreOS study protocol. *Hypertension in pregnancy* 2015;34(1):102-15.
115. Huppertz B. An updated view on the origin and use of angiogenic biomarkers for preeclampsia. *Expert review of molecular diagnostics* 2018;18(12):1053-61.
116. Jardim LL, Rios DR, Perucci LO, de Sousa LP, Gomes KB, Dusse LM. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic

- factors associated with preeclampsia? *Clinica chimica acta. International journal of clinical chemistry* 2015;447:34-8.
117. Kaufmann I, Rusterholz C, Hosli I, Hahn S, Lapaire O. Can detection of late-onset PE at triage by sflt-1 or PIGF be improved by the use of additional biomarkers? *Prenatal diagnosis* 2012;32(13):1288-94.
 118. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension* 2014;64(3):644-52.
 119. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Penco JM, Nicolaidis KH. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016;47(3):324-31.
 120. Kienast C, Moya W, Rodriguez O, Jijon A, Geipel A. Predictive value of angiogenic factors, clinical risk factors and uterine artery Doppler for pre-eclampsia and fetal growth restriction in second and third trimester pregnancies in an Ecuadorian population. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2016;29(4):537-43.
 121. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, Rana S, Zhang D, Laskin CA, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016;214(1):108.e1-.e14.
 122. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2012;119(7):778-87.
 123. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2009;22(11):1021-38.

124. Lai J, Garcia-Tizon Larroca S, Peeva G, Poon LC, Wright D, Nicolai-des KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 30-33 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy* 2014;35(4):240-8.
125. Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leanos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Mendez JA, et al. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *Journal of hypertension* 2012;30(11):2173-81.
126. Lehnen H, Mosblech N, Reineke T, Puchooa A, Menke-Möllers I, Zechner U, et al. Prenatal clinical assessment of sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1)/PIGF (placental growth factor) ratio as a diagnostic tool for preeclampsia, pregnancy-induced hypertension, and proteinuria. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2013;73(5):440-5.
127. Lim JH, Kim SY, Park SY, Yang JH, Kim MY, Ryu HM. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstetrics and gynecology* 2008;111(6):1403-9.
128. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015;292(3):507-18.
129. Llurba E. Randomized Open-label Control Trial to Evaluate if the Incorporation of sFlt1/PIGF Ratio in the Diagnosis and Classification of PE Improves Maternal and Perinatal Outcomes in Women With the Suspicion of the Disease [Internet]. 2017 [citado abril 2021]. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03231657>.
130. Longley G. Prediction of preeclampsia/eclampsia in pregnant women [Internet]. 2015 [citado abril 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01810975/full>
131. Love-Gregory L, Gronowski AM. Assessing the pregnant patient: A review of new potential screening tests. *Laboratory medicine* 2006;37(6):371-4.
132. March MI, Geahchan C, Wenger J, Raghuraman N, Berg A, Haddow H, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of adverse outcomes among Haitian women with preeclampsia. *PloS one* 2015;10(5).
133. Martell Claros N. [Gestational hypertension]. *Hipertension y riesgo vascular* 2017;34 Suppl 2:22-5.

134. McElrath TF, Lim KH, Pare E, Rich-Edwards J, Pucci D, Troisi R, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012;207(5):407.e1-7.
135. Mihalceanu E, Nemescu D, Gavrilut M, Dimitriu DC, Pangal A, Onofriescu M. The correlaton between markers of systemic inflammation and angiogenic markers in pre-eclampsia. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi* 2015;119(2):473-83.
136. Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TA, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal* 2012;25(12):2651-7.
137. Moore Simas TA, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of early preeclampsia onset in high-risk women. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2014;27(10):1038-48.
138. Navaratnam K, Abreu P, Clarke H, Jorgensen A, Alfirevic A, Alfirevic Z. Evaluation of agreement of placental growth factor (PlGF) tests and the soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/PlGF ratio, comparison of predictive accuracy for pre-eclampsia, and relation to uterine artery Doppler and response to aspirin. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2019;32(2):179-87.
139. Nikuei P, Malekzadeh K, Rajaei M, Nejatizadeh A, Ghasemi N. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2015;13(5):251-62.
140. 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 in obstetrics & gynecology* 2017;49(6):756-60.
141. Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, et al. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertension research* 2010;33(5):422-7.
142. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Takahashi K, Matsuda Y, Suzuki M. Threshold of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental

growth factor ratio for the imminent onset of preeclampsia. *Hypertension* 2011;58(5):859-66.

143. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Shirasuna K, Suzuki H, Ariga H, et al. A trio of risk factors for the onset of preeclampsia in the second and early third trimesters. *Pregnancy hypertension* 2014;4(3):224-30.
144. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2017;40(1):5-14.
145. Palomaki GE, Haddow JE, Haddow HR, Salahuddin S, Geahchan C, Cerdeira AS, et al. Modeling risk for severe adverse outcomes using angiogenic factor measurements in women with suspected preterm preeclampsia. *Prenatal diagnosis* 2015;35(4):386-93.
146. Panaitescu AM, Wright D, Militello A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2017;50(3):383-7.
147. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2018;52(4):501-6.
148. Poon LC, Lesmes C, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 19-24 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2015;46(4):437-45.
149. Radulescu C, Bacarea A, Hutanu A, Gabor R, Dobreanu M. Placental Growth Factor, Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1, Soluble Endoglin, IL-6, and IL-16 as Biomarkers in Preeclampsia. *Mediators of inflammation* 2016;2016:3027363.
150. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertension in pregnancy* 2013;32(2):189-201.
151. Rizos D, Eleftheriades M, Karampas G, Rizou M, Haliassos A, Hasiakos D, et al. Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: a longitudinal study. *European*

journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2013;171(2):225-30.

152. Rodriguez-Almaraz ME, Herraiz I, Gomez-Arriaga PI, Vallejo P, Gonzalo-Gil E, Usategui A, et al. The role of angiogenic biomarkers and uterine artery Doppler in pregnant women with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome. *Pregnancy hypertension* 2018;11:99-104.
153. Saleh L, Vergouwe Y, van den Meiracker AH, Verdonk K, Russcher H, Bremer HA, et al. Angiogenic Markers Predict Pregnancy Complications and Prolongation in Preeclampsia: Continuous Versus Cutoff Values. *Hypertension* 2017;70(5):1025-33.
154. Schneuer FJ, Nassar N, Guilbert C, Tasevski V, Ashton AW, Morris JM, et al. First trimester screening of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor predicting hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy hypertension* 2013;3(4):215-21.
155. Shaker OG, Shehata H. Early prediction of preeclampsia in high-risk women. *Journal of women's health* 2011;20(4):539-44.
156. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GC. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension* 2017;69(4):731-8.
157. Sovio U, Smith G. Evaluation of a simple risk score to predict preterm pre-eclampsia using maternal characteristics: a prospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2019;126(8):963-70.
158. Staff AC. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy hypertension* 2011;1(1):28-42.
159. 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(4):818-24.
160. Stolz M, Zeisler H, Heinzl F, Binder J, Farr A. An sFlt-1:PIGF ratio of 655 is not a reliable cut-off value for predicting perinatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy hypertension* 2018;11:54-60.
161. Stubert J, Ullmann S, Bolz M, Kulz T, Dieterich M, Richter DU, et al. Prediction of preeclampsia and induced delivery at <34 weeks gestation by sFLT-1 and PIGF in patients with abnormal midtrimester ute-

- rine Doppler velocimetry: a prospective cohort analysis. *BMC pregnancy and childbirth* 2014;14:292.
162. 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. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;202(1):40.e1-7.
 163. Tan MY, Wright D, Koutoulas L, Akolekar R, Nicolaides KH. Comparison of screening for pre-eclampsia at 31-34 weeks' gestation by sFlt-1/PlGF ratio and a method combining maternal factors with sFlt-1 and PlGF. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2017;49(2):201-8.
 164. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for preeclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2018;51(6):743-50.
 165. Tardif C, Dumontet E, Caillon H, Misbert E, Dochez V, Masson D, et al. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction* 2018;47(1):17-21.
 166. Teixeira PG, Reis ZS, Andrade SP, Rezende CA, Lage EM, Velloso EP, et al. Presymptomatic prediction of preeclampsia with angiogenic factors, in high risk pregnant women. *Hypertension in pregnancy* 2013;32(3):312-20.
 167. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. 2016. p. 79-94.
 168. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016;215(1):87.e1-.e17.
 169. Ukah UV, Hutcheon JA, Payne B, Haslam MD, Vatish M, Ansermino JM, et al. Placental Growth Factor as a Prognostic Tool in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Hypertension* 2017;70(6):1228-37.
 170. van Helden J, Weiskirchen R. Analytical evaluation of the novel soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor assays for the diagnosis of preeclampsia. *Clinical biochemistry* 2015;48(16-17):1113-9.

171. Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TI, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;196(3):239.e1-6.
172. Veisani Y, Jenabi E, Delpisheh A, Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2019;17(1):1-10.
173. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2):346-52.
174. Verlohren S, Perschel FH, Thilaganathan B, Droge LA, Henrich W, Busjahn A, et al. Angiogenic Markers and Cardiovascular Indices in the Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension* 2017;69(6):1192-7.
175. 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. *Obstetrics and gynecology* 2007;109(1):168-80.
176. Widmer M, Cuesta C, Khan KS, Conde-Agudelo A, Carroli G, Fusey S, et al. Accuracy of angiogenic biomarkers at 20weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. *Pregnancy hypertension* 2015;5(4):330-8.
177. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30-34 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017;49(2):194-200.
178. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S, Rothlisberger M, Baker PN, et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences* 2015;16(9):23035-56.
179. Yelumalai S, Subramanian K, Omar SZ, Qvist R, Muniandy S. Angiogenic factors in the pathogenesis and pathophysiology of preeclampsia: A Mini review. *Biomedical Research* 2010;21(3):246-51.
180. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2018;40(5):618-26.

181. Zarbo G, Giannone TT, Vasta V, Valenti O, Coco L, Scollo V, et al. Dosage PIGF, SVEGFR-1, sEng in maternal serum e preeclampsia: Preliminary study. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia* 2013;35(3):481-7.
182. Zhao M, Zhu Z, Liu C, Zhang Z. Dual-cutoff of sFlt-1/PIGF ratio in the stratification of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017;295(5):1079-87.
183. Zhu XL, Wang J, Jiang RZ, Teng YC. Pulsatility index in combination with biomarkers or mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia: Systematic literature review and meta-analysis. *Annals of medicine* 2015;47(5):414-22.
184. Schlembach D, Hund M, Wolf C, Vatish M. Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: A health economics review. *Pregnancy hypertension* 2019;17:28-35.
185. Jones G, White A, Brennecke S. Comparative audit of the clinical utility and cost-effectiveness of the sFlt-1/PIGF ratio test for predicting pre-eclampsia in a pregnancy day care setting. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018;125:88-9.
186. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Van Der Helm W, Foster T, et al. Financial impact of a novel preeclampsia diagnostic test vs standard care: A decision-analytic modeling analysis from a german health care payer perspective. *Value in Health* 2009;12(7):A321.
187. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Van Der Helm W, Foster T, et al. Financial impact of a novel preeclampsia diagnostic test vs standard care: A decision-analytic modeling analysis from a UK health care payer perspective. *Value in Health* 2009;12(7):A322.
188. Elecsys® sFlt-1/PIGF (Preeclampsia). Predicción a corto plazo y ayuda en el diagnóstico de preeclampsia [Internet]. [citado abril 2021]. Disponible en:
<https://diagnostics.roche.com/es/es/products/params/elecsys-sflt-1-plgf-preeclampsia.html>.

