

Determinación de factores angiogénicos para el diagnóstico de preeclampsia: una comparación entre el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel)

Determination of Angiogenic Factors for the Diagnosis of Preeclampsia: A Comparison Between the Elecsys sFlt-1/PIGF Ratio (Roche) and the Triage PIGF Test (Quidel).

Stanger, Agustina^{1*}; Rolando, Jesica Yanel^{1,2}; Denaday, Lisandro Roberto^{1,2}; Solari Ligo, Maria Florencia^{1,2}; Barrera, Luis Horacio^{1,2}; Meller, Cesar Hernán³

¹Universidad Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Laboratorio Central, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Obstetricia, Departamento de Cirugía, Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Stanger, Agustina, Universidad Hospital Italiano, Potosí 4265 (CP1199), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; agustanger@gmail.com

Resumen

Introducción: La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que, con una incidencia del 2% al 5%, constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo. Su fisiopatología se asocia a un desequilibrio entre factores proangiogénicos (factor de crecimiento placentario [PIGF]) y antiangiogénicos (tirosina quinasa-1 soluble similar al FMS [sFlt-1]), con predominio del aumento de estos últimos. En consecuencia, se han desarrollado pruebas diagnósticas para predecir, diagnosticar y evaluar el pronóstico de eventos adversos. **Objetivos:** Comparar la utilidad diagnóstica del cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel) y verificar la precisión analítica del Triage PIGF (Quidel). **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo que incluyó muestras de pacientes embarazadas con sospecha de preeclampsia, recibidas en el Laboratorio Central del Hospital Italiano. Las muestras fueron procesadas por ambas pruebas. **Resultados:** La correlación entre las concentraciones de PIGF fue demostrada a partir del gráfico de la misma y la obtención de un coeficiente de correlación de Spearman de 0,88 [$p < 0,001$]. A partir de los gráficos de Bland-Altman, se constató que no existe concordancia entre las concentraciones de PIGF. El coeficiente kappa de Cohen fue 0,67, que indica una buena concordancia para el diagnóstico de preeclampsia. La repetibilidad y precisión intermedia del ensayo Triage PIGF fueron aceptadas estadísticamente. **Conclusiones:** El cociente Elecsys sFlt-1/PIGF y la prueba Triage PIGF son ensayos comparables para el diagnóstico de preeclampsia, lo que verifica la precisión de este último.

Palabras clave: preeclampsia; factor de crecimiento placentario (PIGF); biomarcadores; angiogénesis; inmunoensayo.

Abstract

Introduction: Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy, which, with an incidence of 2% to 5%, constitutes the leading cause of perinatal morbidity and mortality worldwide. Its pathophysiology is associated with an imbalance between proangiogenic (placental growth factor [PIGF]) and antiangiogenic (soluble MSF-like tyrosine kinase-1 [sFlt-1]) factors, with a predominant increase in the latter. Consequently, diagnostic tests have been developed to predict, diagnose and evaluate the prognosis of adverse events. **Objectives:** To compare the diagnostic utility of the Elecsys sFlt-1/PIGF ratio (Roche) and the Triage PIGF test (Quidel) and to verify the analytical accuracy of Triage PIGF (Quidel). **Materials and methods:** A prospective study was carried out including samples from pregnant patients with suspected preeclampsia, received at the Laboratorio Central del Hospital Italiano (Buenos Aires, Argentina). Samples were processed by both tests. **Results:** The correlation between PIGF concentrations was demonstrated from the scatter plot, and a Spearman correlation coefficient of 0.88 [$p < 0.001$] was obtained. The Bland-Altman plots showed no concordance between PIGF concentrations. The repeatability and intermediate precision of the Triage PIGF assay were statistically accepted. **Conclusions:** The Elecsys sFlt-1/PIGF ratio and the Triage PIGF test are comparable assays for the diagnosis of preeclampsia, verifying the accuracy of the latter.

Keywords: Pre-eclampsia; Placental Growth Factor (PIGF); Biomarkers; Angiogenesis; Immunoassay.

Introducción

Los trastornos hipertensivos son una de las complicaciones más frecuentes del embarazo. Con una incidencia del 2% al 5%, la preeclampsia es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal en el mundo^{1,2}.

La preeclampsia ha sido definida de forma clásica por la presencia de hipertensión arterial y proteinuria luego de las 20 semanas de gestación. En el año 2020, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, expandió esta definición para, en ausencia de proteinuria, incluir como criterio diagnóstico la hipertensión en combinación con disfunción renal y/o hepática y/o edema pulmonar y/o trombocitopenia³. Así, es actualmente comprendida como una manifestación de un síndrome heterogéneo con afectación multisistémica.

Considerando la etapa de la gestación en la que se evidencia la enfermedad, puede ser subclasificada en dos tipos: temprana y tardía. La preeclampsia temprana [EOPE, por su sigla en inglés, *early-onset preeclampsia*] se desarrolla antes de las 34 semanas de gestación (SDG) y representa el 5-20% de todos los casos. Por su parte, la preeclampsia tardía [LOPE, por su sigla en inglés, *late-onset preeclampsia*] se produce después de las 34 SDG y abarca más del 80% de todos los casos⁴.

La preeclampsia no es una enfermedad aislada, sino un síndrome multiorgánico originado en la placenta^{5,6}. Primeramente, se produce un defecto en el proceso fisiológico de la placentación, caracterizado por una inadecuada remodelación de las arterias espiraladas. Esta situación genera un estado de hipoperfusión e hipoxia placentaria que altera la producción de factores angiogénicos placentarios y da lugar a una disfunción endotelial característica de la preeclampsia^{7,8}. El desequilibrio se debe a la liberación excesiva de factores antiangiogénicos en la superficie uteroplacentaria, como la tirosina quinasa-1 soluble similar al FMS [sFlt-1, por su sigla en inglés, *soluble fms-like tyrosine kinase-1*]. El sFlt-1 se une al factor de crecimiento placentario (PlGF, por su sigla en inglés, *placental growth factor*) disminuyendo sus concentraciones en la circulación uteroplacentaria y materna, impidiendo que pueda unirse a su correspondiente receptor: el receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, por su sigla en inglés, *vascular endothelial growth factor receptor 1*). Como resultado, este factor proangiogénico no cumple su función de remodelación vascular y produce vasoconstricción y daño endotelial^{2,9,10}.

Tabla I. Puntos de corte para diagnóstico de preeclampsia de los ensayos Elecsys sFlt-1/PlGF (Roche) y Triage PlGF (Quidel).		
Semanas de gestación	Punto de corte	Interpretación
< 34 y ≥ 34	Elecsys sFlt-1/PlGF ≤ 33	Descarta diagnóstico de preeclampsia
< 34	Elecsys sFlt-1/PlGF ≥ 85	Incluye diagnóstico de preeclampsia
≥ 34	Elecsys sFlt-1/PlGF ≥ 110	Incluye diagnóstico de preeclampsia
24,0-34,6	Triage PlGF ≥ 100 pg/mL	Descarta diagnóstico de preeclampsia
24,0-34,6	Triage PlGF < 100 pg/mL	Incluye diagnóstico de preeclampsia

La preeclampsia queda definida por un estado netamente antiangiogénico, producto del desequilibrio entre factores proangiogénicos (como es el PlGF) y antiangiogénicos (como es el sFlt-1)⁴. Así, en comparación con embarazos normales, los valores sanguíneos de sFlt-1 se encuentran elevados y los de PlGF, disminuidos. Este desequilibrio puede expresarse de forma matemática en el cociente: sFlt-1/PlGF².

Los niveles alterados de factores antiangiogénicos son detectables semanas antes de la aparición de complicaciones en el embarazo. Precisamente, los niveles en sangre de sFlt-1 empiezan a aumentar cinco semanas antes de la aparición de la preeclampsia y permanecen elevados en comparación con los de mujeres con embarazos normales¹¹.

Las pruebas diagnósticas para la determinación *in vitro* de estos biomarcadores podrían utilizarse para la predicción, cribado, diagnóstico y pronóstico de eventos adversos¹². Existen distintos inmunoensayos derivados de PlGF para uso clínico, que, combinados con una evaluación clínica estándar, permiten diagnosticar y/o descartar la patología facilitando la planificación de un parto seguro y la atención adecuada para las mujeres con preeclampsia¹³.

Recientemente, en el Laboratorio Central del Hospital Italiano, se implementó el cociente Elecsys sFlt-1/PlGF (Roche) para el diagnóstico de preeclampsia. El mismo se obtiene combinando los resultados de dos inmunoensayos de electroquimioluminiscencia (Elecsys sFlt-1 y Elecsys PlGF)^{12,13}.

Tabla II. Información de las pacientes divididas según semanas de gestación (SDG) mayores o menores de 34.		
Característica [Me(Q1-Q3)]	SDG < 34 (n=21)	SDG ≥ 34 (n=11)
Edad materna	38,0 [34,0-39,0]	37,0 [32,5-40,5]
Semana de gestación	30,6 [28,4-32,3]	36,1 [35,4-36,6]
Elecsys sFlt-1/PlGF	121,0 [22,0-293,0]	11,0 [4,0-47,0]
Triage PlGF (pg/mL)	15,7 [<12,0-66,0]	126,0 [60,4-475,0]

► Me, mediana; Q1, cuartil 1; Q3, cuartil 3.

Tabla III. Resultados obtenidos por Elecsys sFlt-1/PlGF y Triage PlGF en cada una de las muestras.

Muestra	Elecsys sFlt-1/PlGF	Elecsys sFlt-1 (pg/mL)	Elecsys PlGF (pg/mL)	Triage PlGF (pg/mL)
1	5	3157	641	419,0
2	30	5552	185	31,8
3	424	11461	27	<12,0
4	292	13721	47	<12,0
5	6	3525	562	305,0
6	23	5708	251	30,0
7	3	1945	773	531,0
8	29	6030	208	33,2
9	2	2583	1421	942,0
10	95	7588	80	<12,0
11	131	7096	54	13,9
12	11	3520	328	126,0
13	162	12792	79	18,6
14	121	6629	55	<12,0
15	95	10064	106	23,9
16	57	5514	97	48,3
17	682	12954	19	<12,0
18	119	11915	100	18,4
19	58	5964	103	15,7
20	108	11657	108	<12,0
21	411	13158	32	<12,0
22	77	4990	65	20,2
23	340	16657	49	<12,0
24	42	3406	81	19,6
25	700	27984	40	<12,0
26	9	1716	190	76,3
27	293	26399	90	<12,0
28	9	1494	162	84,9
29	112	10325	92	<12,0
30	2	1028	538	407,0
31	22	2805	127	47,6
32	1	967	710	454,0
33	2	3273	1432	509,0
34	52	4653	89	12,6
35	145	3628	25	<12,0
36	215	14205	66	<12,0
37	6	1932	347	299,0
38	3	1380	527	507,0

► sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PlGF, placental growth factor.

Como posible alternativa, se encuentra disponible la prueba Triage PlGF (Quidel), un inmunoensayo de fluorescencia que cuantifica únicamente los valores de PlGF y que puede ser utilizado tanto como *point of care* (POCT) o, en el laboratorio, para diagnosticar la preeclampsia y predecir el riesgo de parto en mujeres sintomáticas entre las 20 y 35 semanas de gestación^{12,13}.

El objetivo de este trabajo fue comparar la utilidad diagnóstica del cociente Elecsys sFlt-1/PlGF (Roche) y la prueba Triage PlGF (Quidel) en pacientes con sospecha de preeclampsia y, a la vez, verificar la precisión analítica del Triage PlGF (Quidel).

Materiales y métodos

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio prospectivo con muestras de sangre de pacientes embarazadas con sospecha de preeclampsia, recibidas en el Laboratorio Central del Hospital Italiano entre mayo y octubre de 2024, para determinar el cociente sFlt-1/PlGF.

Se incluyeron 38 pacientes con muestras de plasma y suero disponibles. Para las pacientes con historias clínicas electrónicas (n=32), se consideraron la edad y las semanas de

gestación a la fecha de la toma de muestra. En consecuencia, las muestras y sus resultados se agruparon en dos categorías: SDG < 34 y SDG ≥ 34. Los datos se expresaron como medianas con rangos intercuantiles calculados en Excel.

Muestras e inmunoensayos

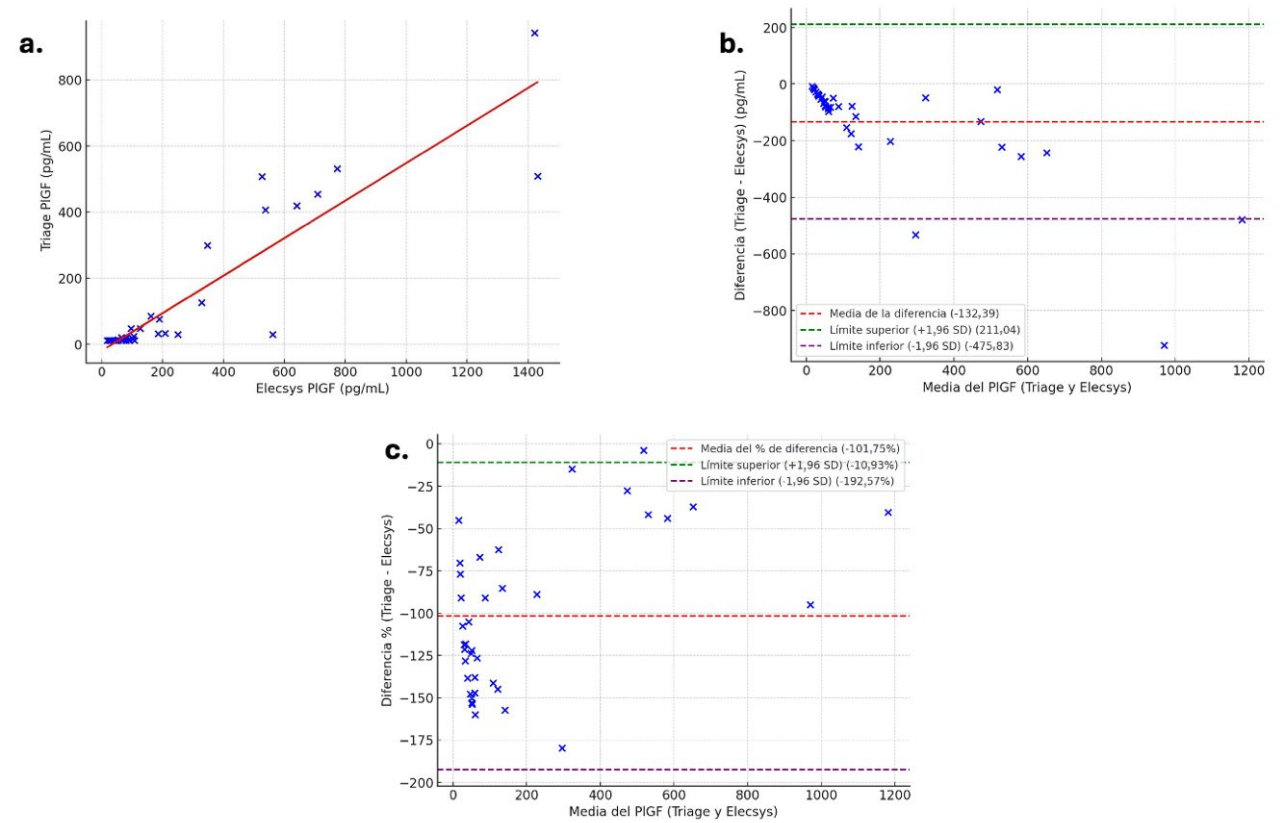
Para cada una de las pacientes, se tomaron dos muestras por venopunción, para obtener suero y plasma (EDTA), respectivamente, luego de 5 minutos a 3000 rpm de centrifugación.

Las muestras de suero se analizaron en menos de 6 horas para determinar el cociente sFlt-1/PlGF midiendo simultáneamente los niveles de sFlt-1 y PlGF con los kits Elecsys, mediante inmunoensayos de tipo sándwich en la plataforma Cobas® 6000, módulo e601 (Roche). Los intervalos de medición abarcaron 10-85.000 pg/mL para sFlt-1 y 3-10.000 pg/mL para PlGF.

Las muestras de plasma, tras separarse del paquete globular, se congelaron a -20°C hasta su análisis con la prueba Triage PlGF (Quidel), un inmunoensayo de fluorescencia cuyo rango de medición es de 12-3000 pg/mL.

En ambos ensayos, se siguieron las instrucciones detalladas por el fabricante.

Figura 1. Comparación de la concentración de PlGF.



► a. Gráfico de dispersión de Triage PlGF (Quidel) en función de PlGF Elecsys (Roche). b. Gráfico de Bland-Altman: diferencia entre la concentración de PlGF medida por Triage PlGF (Quidel) y Elecsys (Roche) en función de la media de PlGF. c. Gráfico de Bland-Altman: diferencia porcentual entre la concentración de PlGF medida por Triage PlGF (Quidel) y Elecsys (Roche) en función de la media de PlGF.

Comparación de la utilidad diagnóstica

Se utilizaron los *softwares* IBM SPSS Statistics, Python y Excel para analizar la utilidad diagnóstica de ambas pruebas.

Se compararon las concentraciones de PIGF medidas por los ensayos de Triage (Quidel) y Elecsys (Roche) en cada una de las muestras de los pacientes (n=38) mediante gráficos de dispersión y de Bland-Altman. Se aplicó el test de Shapiro-Wilk para verificar la normalidad de los datos y se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para comparar las concentraciones de PIGF considerando valores < 12 pg/mL como 12.

Para comparar la utilidad diagnóstica, se interpretaron los resultados del Triage PIGF y el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF en cada una de las muestras. Se utilizaron los puntos de corte detallados en los insertos (Tabla I), y se analizó si se alcanzaba la misma interpretación. Se excluyeron siete muestras del análisis: seis de ellas, por encontrarse en la zona de incertidumbre del diagnóstico, según el cociente Elecsys, y otra, por ausencia de datos sobre la semana de gestación (n=31). Los resultados de la interpretación se presentaron en una tabla de doble entrada, y se calculó el coeficiente kappa de Cohen.

Verificación del PIGF Quidel

La verificación del ensayo Triage PIGF se realizó mediante la evaluación de la precisión (repetibilidad y precisión intermedia) según adaptaciones de la guía EP15-A2 del Clinical & Laboratory Standards Institute [CLSI]. Debido a la falta de controles comerciales, se prepararon dos *pools* de muestras (nivel 1 y nivel 2) a partir de plasma con EDTA de las pacientes. Se utilizaron las muestras 2, 6, 8, 16, 26, 28 y 31 para el nivel 1 y 1, 7, 9, 12 y 30 para el nivel 2. Las respectivas concentraciones de PIGF, medidas por Triage PIGF (Quidel), se encuentran detalladas en la Tabla IV.

Cada nivel se separó en 5 alícuotas congeladas a -20 °C. Durante 5 días, se analizó una alícuota de cada nivel por triplicado para determinar el valor de PIGF.

La repetibilidad se estudió en cada nivel calculando el desvío estándar intracorrida (Sr), comparándolo con el valor de verificación calculado sobre la base de la repetibilidad intradiaria declarada del fabricante; como criterio de aceptación el Sr debe ser menor que el valor de verificación. La precisión intermedia se evaluó en cada nivel mediante la estimación

del desvío estándar intralaboratorio (S1), que debe ser menor que el valor de verificación calculado según la precisión intralaboratoriodeclarada por el fabricante.

Aunque se utilizaron *pools*, los resultados de la verificación se compararon con los datos estadísticos del fabricante, obtenidos a partir de controles comerciales.

Resultados

Caracterización de la población

En la Tabla II se presentan los datos de la edad materna, SDG y los resultados del cociente Elecsys sFlt-1/PIGF y el Triage PIGF. Las pacientes que cursaban embarazos con SDG menores de 34 mostraron valores más altos del cociente Elecsys sFlt-1/PIGF y concentraciones más bajas de Triage PIGF.

Comparación de la concentración de PIGF

Se observa una relación positiva directa entre la concentración PIGF medida por el Triage (Quidel) en función del Elecsys (Roche) (Figura 1a.). Los puntos se alinean cerca de la línea de tendencia, con menor dispersión en los valores más bajos.

El coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,88 (p<0,001), lo que sugiere que existe una asociación directa y de alto grado entre ambas metodologías¹⁴.

Para evaluar la concordancia entre ambos métodos, se realizó un gráfico de Bland-Altman (Figura 1b.). Se observa que las concentraciones de PIGF medidas por Triage son consistentemente más bajas que las medidas por Elecsys, como lo indica la negatividad de la media de las diferencias (media = -132,39 pg/mL), ya que, estadísticamente, el 95% de las diferencias se sitúa dentro del rango 211,04 a -475,83 pg/mL. Además, para unidades medidas menores de 200 pg/mL, los datos se encuentran más próximos entre sí, lo que demuestra que el sesgo aumenta a medida que los niveles de PIGF son más altos.

Considerando las diferencias porcentuales (Figura 1c.), se observa que la diferencia media es de -101,75% (-10,93% – -192,57%). Teniendo en cuenta un error total aceptable del 15%, utilizado en la verificación del PIGF Elecsys, se deduce que no hay concordancia entre los resultados de PIGF medidos por ambos métodos.

Tabla IV. Tabla de doble entrada para comparar la interpretación en el diagnóstico de preeclampsia del Triage PIGF (Quidel) y Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche).

	Diagnóstico de preeclampsia por Elecsys sFlt-1/PIGF	No diagnóstico de preeclampsia por Elecsys sFlt-1/PIGF	Total
Diagnóstico de preeclampsia por Triage PIGF	16	5	21
No diagnóstico de preeclampsia por Triage PIGF	-	10	10
Total	16	15	31

► sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PIGF, placental growth factor.

Tabla V. Resultados obtenidos del ensayo de verificación de la precisión para Triage PlGF (Quidel).

Nivel	Concentración media (pg/mL)	Sr (pg/mL)	Valor de verificación para repetibilidad (pg/mL)	S1 (pg/mL)	Valor de verificación para precisión intermedia (pg/mL)
1	42,420	4,487	14,753	6,782	15,967
2	432,800	43,009	217,668	60,573	250,424

► Sr, desvío estándar intracorrida; S1, desvío estándar intralaboratorio.

Comparación de la utilidad diagnóstica

Los resultados de las determinaciones y la comparación entre ambas metodologías para el diagnóstico de preeclampsia se presentan en las Tablas III y IV, respectivamente. El coeficiente kappa de Cohen obtenido fue de 0,67, lo que refleja una buena concordancia entre ambas metodologías para el diagnóstico de preeclampsia¹⁵.

Verificación del Triage PlGF (Quidel)

Los resultados se muestran en la Tabla V. La repetibilidad y precisión intermedia del ensayo fueron aceptadas estadísticamente en el nivel 1 y 2 por cumplir con los criterios (Ver “Materiales y métodos, Verificación del PlGF Quidel”).

Discusión

Estudios previos demostraron que los inmunoensayos para la medición de los factores angiogénicos (sFlt-1, PlGF) y el cálculo del cociente sFlt-1/PlGF son herramientas confiables en el diagnóstico de preeclampsia^{10,16-19}. Los resultados del presente estudio indicaron una buena concordancia entre las pruebas Elecsys sFlt-1/PlGF (Roche) y Triage PlGF (Quidel), lo cual sugiere una utilidad comparable en el diagnóstico de preeclampsia.

Benton y cols.²⁰ fueron los primeros en comparar estos inmunoensayos (2011) y demostraron que ambos poseían un buen rendimiento en el diagnóstico de preeclampsia temprana, aunque la prueba Triage PlGF resultó tener una mayor sensibilidad con solo una leve reducción en la especificidad en comparación con el cociente Elecsys. Posteriormente, Stepan y cols.²¹ realizaron un análisis similar y concluyeron que el cociente Elecsys sFlt-1/PlGF proporcionó una utilidad diagnóstica superior en comparación con el ensayo Triage PlGF.

La comparación de estos reportes con lo informado en el presente estudio resulta dificultosa, considerando que algunos de los puntos de corte utilizados, así como el análisis estadístico (curvas ROC, sensibilidad y especificidad), difieren significativamente.

Por otro lado, en el presente estudio las concentraciones de PlGF medidas por cada uno de los ensayos fueron comparadas. A partir del gráfico de Bland-Altman se infiere que el Triage PlGF informa valores de PlGF más bajos, en coincidencia con los resultados de Benton y cols.²⁰, quienes encontraron diferencias significativas, particularmente en los valores de concentración más altos.

Considerando una diferencia máxima aceptable del 15%

(error total) para poder utilizar ambos métodos indistintamente y que la media porcentual de las diferencias es de -101,75%, se concluye que no hay concordancia entre los resultados de PlGF medidos por ambos métodos. Estos resultados aportan información adicional al estudio de Cheng y cols.²², quienes compararon distintos inmunoensayos automatizados demostrando diferencias significativas en las concentraciones de PlGF.

Desde el punto de vista clínico, los resultados obtenidos presentan implicancias relevantes para el manejo de las pacientes con sospecha de preeclampsia. Si bien ambos ensayos mostraron una buena concordancia en la clasificación diagnóstica, las diferencias observadas en las concentraciones de PlGF indican que no son intercambiables desde el punto de vista analítico. En este contexto, el cociente Elecsys sFlt-1/PlGF y la determinación de PlGF por Triage deben interpretarse considerando las características propias de cada metodología y sus respectivos puntos de corte. Asimismo, la disponibilidad de una prueba como Triage PlGF, utilizable como *point-of-care*, podría facilitar una evaluación más rápida de las pacientes con sospecha de preeclampsia contribuyendo a una adecuada estratificación del riesgo y a la optimización de la toma de decisiones clínicas^{10,13}.

En línea con estas observaciones, no fue posible comparar la utilidad del PlGF Elecsys versus el Triage PlGF en el diagnóstico de preeclampsia, ya que no se encuentran publicados puntos de corte para el PlGF Elecsys. Según recomendaciones, los valores de corte validados para un ensayo de PlGF no deben emplearse en la interpretación de otros ensayos de PlGF²³. Al respecto, Miller y cols.²⁴ utilizaron los puntos de corte establecidos para el PlGF Quidel con el objeto de comparar la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del PlGF Elecsys con el cociente Elecsys sFlt-1/PlGF. Concluyeron que sus resultados destacan la variabilidad entre diferentes ensayos de PlGF y respaldan las recomendaciones previamente mencionadas.

Respecto de las características de la población estudiada, las mujeres con SDG menores de 34 presentaron valores más altos del cociente Elecsys sFlt-1/PlGF y valores más bajos de Triage PlGF. Esta tendencia también fue reportada en el estudio de Stepan y cols.²¹ y coincide con la bibliografía, donde se indica que la EOPE se asocia con un mayor desequilibrio de los factores angiogénicos en comparación con la LOPE²⁵.

En cuanto a la verificación de la precisión analítica del Tria-

ge PIGF (Quidel), si bien la repetibilidad y precisión intermedia del ensayo fueron aceptadas, debido a la falta de controles comerciales, estas evaluaciones se realizaron utilizando *pools* de muestras, lo que constituye una de las limitaciones del estudio. Otra de ellas fue la baja disponibilidad de test diagnósticos, lo que impide la verificación de distintos parámetros analíticos, como la veracidad, linealidad e intervalos de referencia.

Además de las limitaciones mencionadas, el estudio comparativo de estos ensayos hubiera requerido un tamaño muestral mayor. En consecuencia, se necesita confirmar estos hallazgos mediante un análisis multicéntrico, lo que permitiría lograr una mayor cantidad de pacientes. La falta de información clínica de las pacientes, así como de otros parámetros de laboratorio al momento de la toma de muestra, impidió caracterizar con más detalle a la población y comparar las interpretaciones de los ensayos con el diagnóstico clínico.

Las diferencias intrínsecas entre los ensayos constituyen otra de las fuentes de limitación. Ambos inmunoensayos poseen fundamento diferente y, probablemente, también lo sean los epítopes contra los que se encuentran dirigidos los anticuerpos. Además, estos utilizan diferentes matrices (plasma y suero).

Cabe destacar que, si bien el inserto del Triage PIGF establece que su uso previsto es entre las SDG 20 y 34,6, en este estudio, se utilizó para analizar muestras de pacientes que se encontraban fuera de este rango, tal como realizaron otros autores^{20,21}.

Si bien existieron varias limitaciones, una de sus principales ventajas fue la inclusión de mujeres con sospecha de preeclampsia, en lugar de pacientes ya diagnosticadas y emparejadas con controles, y se abarcó abarcabaun amplio rango de edades gestacionales. Esto podría proporcionar un mejor criterio para evaluar la aplicación de los ensayos en la práctica clínica rutinaria.

En conjunto, los resultados del presente estudio indican que el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel) presentan un rendimiento comparable en el diagnóstico de preeclampsia. Asimismo, se verificó la precisión analítica del ensayo Triage PIGF (Quidel).

Es importante destacar que el uso de estos ensayos en la práctica clínica debe ir acompañado de una evaluación integral que considere tanto los resultados de la prueba como otros resultados de laboratorio y las características clínicas individuales de las pacientes para mejorar así el manejo de esta compleja condición.

Conclusiones

El presente estudio demuestra que el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel) presentan una buena concordancia para el diagnóstico de preeclampsia y cumplen con el objetivo planteado. Sin embargo, las diferencias observadas en las concentraciones de PIGF entre ambos métodos indican que no son intercambiables desde el punto de vista analítico. Asimismo, se verificó la precisión del en-

sayo Triage PIGF (Quidel), lo que respalda su utilización en el ámbito clínico.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase1) / PIGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine. *Hypertension*. 2021;77(2):461-471, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146>
- 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, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182>
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-60, <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
- Karpova NS, Dmitrenko OP, Budykina TS. Literature Review: The sFlt-1/PIGF Ratio and Pregestational Maternal Comorbidities: New Risk Factors to Predict Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7), <https://doi.org/10.3390/ijms24076744>
- Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020;75(4):918-26, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>
- Álvarez-Fernández I, Prieto B, Álvarez FV. Preeclampsia. *Rev lab clín*. 2016;9(2):81-9, <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.04.002>
- Lapidus A, López N, Malamud J, Norez J, Papa S. Estados hipertensivos y embarazo. Consenso FASGO. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia; 2017. Disponible en: <https://www.fasgo.org.ar>
- Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. 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, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620>
- Chaemsaitong P, Gil MM, Chaiyasit N, Cuenca-Gomez D, Plasencia W, Rolle V, et al. Accuracy of placental growth factor alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase-1 or maternal factors in detecting preeclampsia in asymptomatic women in the second and third trimesters: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3):222-47, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.032>
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>
- 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. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):507-18, <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3671-8>
- Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. *IJWH*. 2023;15:255-71, <https://doi.org/10.2147/IJWH.S368454>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. HealthTech Guidance [HTG630]; 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/htg630>
- Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-8, <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for cate-

- gorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
16. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121–31, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215>
 17. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1807–18, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33212-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33212-4)
 18. 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, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787>
 19. Knudsen UB, Kronborg CS, von Dadelzen P, Kupfer K, Lee SW, Vittinghus E, et al. A single rapid point-of-care placental growth factor determination as an aid in the diagnosis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(1):8–15, <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2011.08.117>
 20. 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. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):469.e1–8, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.058>
 21. 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. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):29-305, <https://doi.org/10.3109/10641955.2016.1141214>
 22. Cheng YKY, Poon LCY, Shennan A, Leung TY, Sahota DS. Inter-manufacturer comparison of automated immunoassays for the measurement of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:165-71, <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.06.004>
 23. Hurrell A, Beardmore-Gray A, Duhig K, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. Placental growth factor in suspected preterm pre-eclampsia: a review of the evidence and practicalities of implementation. *BJOG*. 2020;127(13):1590-7, <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16425>
 24. Miller JJ, Higgins V, Melamed N, Hladunewich M, Ma L, Yip PM, et al. Clinical Validation of the sFlt-1:PIGF Ratio as a Biomarker for Preeclampsia Diagnosis in a High-Risk Obstetrics Unit. *J Appl Lab Med*. 2023;8(3):457-68, <https://doi.org/10.1093/jalm/jfad003>
 25. Lacunza Paredes RO, Pacheco Romero J. Preeclampsia de inicio temprano y tar día: una antigua enfermedad, nuevas ideas. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2015;60(4):351–61.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial: Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.