

Consenso argentino-uruguayo
sobre la utilidad del cociente de
biomarcadores sFlt-1/PIGF para
preeclampsia en el 2^{do} y 3^{er}
trimestre de embarazo

2023 | Separata

Páginas 1-36

Grupo PREESTIGE para PREdicción y ESTRatificación de rlesGo en prEeclampsia para Argentina y Uruguay

ARCHIVOS DE Ginecología y Obstetricia

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD GINECOTOCOLÓGICA DEL URUGUAY

www.ago.uy

2023; Volumen 61, Separata: 1-36 • AGOSTO • ISSN 0797-0803 (impresa) | ISSN 1510-8678 (electrónica)

EDITORA: Dra. Natalia Pérez. Bvar. Artigas 1550; SGU. Montevideo. Secretarías de redacción: Dra. Florencia Feldman, Dra. Clara Olmedo

COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SGU

Presidente: Dr. Claudio Sosa

Primer Vicepresidente: Dra. Ana Saldías

Segundo Vicepresidente: Dr. Edgardo Castillo

Secretaria: Dra. Natalia Pérez Pérez

Pro-Secretario: Dr. Arturo Achard

Tesorero: Dr. Gualberto Arribeltz

Pro-Tesorerera: Dra. Rosario Morán

Biblioteca/Public/Web: Dra. Claudia Torrado

Past President: Dr. Gerardo Vitoreira

SOCIEDADES ANEXAS DE LA SGU

Sociedad Uruguaya de Ginecología Oncológica

Presidente: Dr. Fernando Taranto

Sociedad Uruguaya de Salud Sexual y

Reproductiva – SUSSR-SGU

Presidente: Dra. Fernanda Gómez

Sociedad de Ecografía Ginecotocológica del Uruguay

Presidente: Dra. Florencia Garat

Sociedad de Endoscopia Ginecológica del Uruguay

Presidente: Dr. Sebastián Ben

Sociedad Uruguaya de Ginecología de la

Infancia y Adolescencia – SUGIA

Presidente: Dra. Mónica Lijtenstein

Sociedad de Mastología Ginecológica del Uruguay

Presidente: Dr. Eduardo Musetti

Sociedad Uruguaya de Endocrinología

Ginecológica y Menopausia – SUEGYM

Presidente: Dra. Alma Martínez

Sociedad Uruguaya de Perineología – SUPER

Presidente: Dr. Edgardo Castillo Pino

Consejo Editorial SGU • AGO

Dr. José Enrique Pons, Dr. Gustavo Ferreiro,

Dr. Gerardo Vitoreira Liard, Dr. Claudio Sosa,

Dra. Natalia Pérez Pérez

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Justo G. Alonso Tellechea

Dra. Carmen Álvarez Santin

Dra. Ma. Luisa Banfi

Dr. Leonel Briozzo

Dra. Estela Conselo

Dr. José C. Cuadro

Dr. José C. Fagnoni Blengio

Dr. Washington Lauría

Dr. José H. Leborgne

Dr. Raúl Medina Milanese

Dr. Mario Olazábal Calvete

Dr. Jaime Polto

Dr. José E. Pons

Dr. Ricardo Pou

Dr. Ramón Rodríguez de Armas

Dr. Alegre Sassón

Dr. Ricardo Topolanski

SOCIEDAD GINECOTOCOLÓGICA DEL URUGUAY

H. Pereira Rossell. Bvar. Artigas 1550. Segundo piso.

Montevideo, Uruguay. CP 11.600.

Telfax: (598) 2709 9287

e mail: sgineuruguay@gmail.com

Esta es una publicación científica autofinanciada y de distribución exclusivamente gratuita. Se agradece la difusión y la colaboración. Cualquier parte de esta publicación puede reproducirse con previa autorización de los autores y editores, siempre que se cite la fuente y se envíe copia a la SGU.

REVISTA ARBITRADA | EDICIÓN CUATRIMESTRAL

AGO.UY

Consenso argentino-uruguayo sobre la utilidad del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF para preeclampsia en el 2^{do} y 3^{er} trimestre de embarazo

*Grupo PREESTIGE para PREdicción y ESTRatificación de Riesgo en prEeclampsia
para Argentina y Uruguay*

Versión: 20230421.1400



Versión	Comentario de Cambios
20221019.0000	<i>[Casetta, B y López Mujica, X] Primera versión</i>
20221116.0000	<i>[Panel] Revisión general</i>
20221121.1819	<i>[Kopitowski, K] Revisión externa</i>
20221130.1900	<i>[Casetta, B] Correcciones finales</i>
20230205.1730	<i>[Casetta, B] Correcciones de disposición de información</i>
20230421.1205	<i>[Casetta, B] Correcciones de estilo</i>
20230421.1400	<i>[Casetta, B] Formato</i>

Tabla de contenidos

1. Justificación	4
2. Alcances, objetivos y usuarios	4
3. Resumen	5
4. Preguntas clínicas y marco de traspaso	7
4.1. Preguntas clínicas	7
4.2. Criterio sobre la calidad de la evidencia. Resumen de hallazgos.	8
4.3. Criterio sobre el balance beneficio/riesgo.	10
4.4. Criterio sobre las preferencias de las pacientes.	10
4.5. Criterio sobre el uso de recursos económicos.	11
5. Recomendaciones	12
5.1. Embarazos entre semanas 20 y 36,6	12
5.1.1. Recomendación 1	12
5.1.2. Recomendación 2	12
5.2. Preeclampsia temprana	13
5.2.1. Recomendación 3	13
5.2.2. Recomendación 4	13
5.3. Preeclampsia tardía	14
5.3.1. Recomendación 5	14
5.3.2. Recomendación 6	14
5.3.3. Recomendación 7	14
5.3.4. Recomendación 8	15
6. Proceso de elaboración	16
6.1. Grupo PREESTIGE.	16
6.1.1. Conformación del equipo metodológico.	16
6.1.2. Conformación del panel.	16
6.2. Búsqueda y valoración de guías y estudios.	17
6.2.1. Sitios y estrategia de búsqueda.	17
6.2.2. Valoración de guías y estudios.	18
6.3. Tablas resumen de hallazgos (SoF)	20
7. Revisión externa	29
8. Anexo	31
8.1. CV resumido del panel.	31
8.2. Declaración de conflictos de interés.	33
9. Referencias	34

Justificación

La preeclampsia es una causa frecuente de morbimortalidad materno fetal, particularmente en los países o zonas más carenciadas¹⁻³. Clásicamente fue definida por la presencia de hipertensión arterial y proteinuria en la madre, sin embargo, hoy es comprendida como una manifestación de un síndrome multisistémico y heterogéneo⁴. Su prevención consiste en bajas dosis de aspirina desde el primer trimestre^{2,3}.

Una vez sospechada o diagnosticada, la progresión del síndrome puede ser impredecible y el punto crucial es la decisión sobre el momento del parto, la cual se apoya en parámetros clínicos y de estudios complementarios^{3,4}. En los últimos años, los biomarcadores basados en el factor de crecimiento placentario (sigla en inglés PlGF), han sido propuestos para la valoración pronóstica y diagnóstica de la preeclampsia⁴.

Por lo tanto, resulta de máxima utilidad contar con recomendaciones explícitas sobre su uso en nuestro medio.

Alcances, objetivos y usuarios

El presente consenso tiene como objetivo general, contribuir a mejorar la estratificación de riesgo de la preeclampsia en el segundo y tercer trimestre en embarazos únicos, para reducir el riesgo materno fetoneonatal en Argentina y Uruguay.

Como objetivo específico, se plantea la valoración para predicción y diagnóstico del cociente entre la fracción soluble de la tirosina quinasa 1 similar al fms soluble (en inglés *fms-like tyrosine kinase-1* [sFlt-1]) y el PlGF a partir de la semana 20 de gestación en embarazos únicos. La tecnología evaluada fue la electroquimioluminiscencia (inmunoensayo Elecsys®).

El presente documento fue elaborado desde la perspectiva asistencial y se utilizó la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* para valoración de las certezas que brindan los estudios⁵.

Dentro de la definición de alcances se explicitaron los aspectos no abordados: embarazos múltiples; valoración del riesgo de preeclampsia antes de la semana 20 de gestación; toma y manejo de la presión arterial en el embarazo; conductas clínico obstétricas que se refieren al seguimiento y tratamiento de preeclampsia; conductas preventivas clínicas y farmacológicas que se desprenden de la sospecha o confirmación de la preeclampsia; o aspectos vinculados al daño placentario y fetal.

Los usuarios de las recomendaciones, son los equipos de salud que atienden a personas embarazadas. Estos incluyen a médicos/as obstetras, médicos/as generales, bioquímicos/as, licenciadas/os en obstetricia y estudiantes de medicina, como también, decisores y financiadores del sistema de salud. Las recomendaciones están destinadas a personas con embarazos únicos entre las semanas 20 y 36,6 de gestación con sospecha de preeclampsia en su manejo ambulatorio. Las directrices resultantes requieren ser revisadas en un máximo de 5 años para mantenerse vigente.

Resumen

Se convocó a un grupo de expertos binacional de Argentina y Uruguay para realizar las recomendaciones sobre la utilidad del cociente sFlt-1/PIGF para predicción y diagnóstico de preeclampsia desde la semana 20 de gestación. Las preguntas clínicas a responder se centraron en la población con sospecha de preeclampsia y en aquellas con alto riesgo de desarrollarla según factores predisponentes. Los desenlaces abarcaron medidas de precisión diagnóstica y desenlaces críticos como las internaciones y eventos adversos materno fetoneonatales.

Se utilizó la metodología GRADE para valoración de las certezas que brindan los estudios: como resultado se consensuaron ocho recomendaciones (seis condicionales y dos como opinión de expertos): para la población con sospecha de preeclampsia se sugiere el uso del cociente sFlt-1/PIGF y que el valor de corte igual o menor a 38 probablemente descarte preeclampsia temporalmente y se relacione con la reducción de internaciones (Tabla 1). La estratificación de riesgo se propone diferenciada para preeclampsia temprana y tardía con puntos de corte para diagnóstico o riesgo alto de desarrollar eventos adversos materno fetoneonatales desde 85 y 110, respectivamente.

A su vez, los expertos consensuaron sugerir la repetición de la determinación ante cambios clínicos notorios. Por último, también como recomendación de expertos, el panel sugirió extender la determinación a mujeres sin sospecha pero que presentan factores clínicos de alto riesgo de desarrollar preeclampsia como el haber padecido la patología previamente.

La revisión externa remarcó que el presente Consenso fue desarrollado con una metodología transparente y reproducible, y que las recomendaciones cuentan con respaldo científico, a la vez que son claras y aplicables. Tabla 1.

Tabla 1.

Resumen de las recomendaciones ante sospecha de preeclampsia según semanas de gestación (temprana o tardía) y ante factores de riesgo alto.

Población de embarazos únicos	Semanas de gestación	sFlt-1/PIGF (pg/ml)	Recomendación	Certeza global (*)
Sospecha de preeclampsia	20 a 36,6		Se sugiere realizar el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF porque probablemente mejore la precisión diagnóstica de preeclampsia y la estratificación del riesgo de desarrollo de eventos adversos materno fetoneonatales. (Recomendación 1)	MODERADA ⊕⊕⊕○
		≤38	El resultado del cociente descartaría preeclampsia temporalmente y así podría reducir internaciones. (Recomendación 2)	BAJA ⊕○○○
	Temprana			
		39 a 84	El resultado del cociente probablemente sugiera moderado riesgo de desarrollar preeclampsia con desenlaces adversos materno fetoneonatales. (Recomendación 3)	MODERADA ⊕⊕⊕○
		≥85	El resultado del cociente, probablemente establezca el diagnóstico de preeclampsia con alto riesgo de desenlaces adversos materno fetoneonatales. (Recomendación 4)	MODERADA ⊕⊕⊕○
	Tardía			
		39 a 109	El resultado del cociente probablemente sugiera moderado riesgo de desarrollar preeclampsia con desenlaces adversos materno fetoneonatales. (Recomendación 5)	MODERADA ⊕⊕⊕○
		≥110	El resultado del cociente probablemente establezca el diagnóstico de preeclampsia con alto riesgo de desenlaces adversos materno fetoneonatales. (Recomendación 6)	MODERADA ⊕⊕⊕○
	El panel sugiere repetir el cociente ante cambios clínicos y/o bioquímicos notorios relacionados con la preeclampsia/eclampsia/HELLP. (Recomendación 7)		OPINION DE EXPERTOS	
Factores de riesgo alto de preeclampsia		El panel sugiere considerar la determinación del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF a partir de la semana 20 de gestación ante factores de alto riesgo porque podría contribuir a la predicción de preeclampsia. (Recomendación 8)		OPINION DE EXPERTOS

(*) Certeza: ⊕⊕⊕○ moderada (probablemente); ⊕⊕○○ baja (podría); y ⊕○○○ muy baja (hay incertidumbre).

Preguntas clínicas y marco de traspaso

Preguntas clínicas

En línea con los alcances y objetivos se elaboraron las preguntas con formato población, intervención, comparador y medidas de desenlaces (*outcomes*) (PICO; Tabla 2).

Tabla 2.
Preguntas clínicas

Población	Intervención	Comparador	Outcomes o medidas de desenlaces
1. Embarazos únicos con sospecha de preeclampsia : 1. a. 20 a 33,6 semanas 1. b. 34 a 36,6 semanas	Cociente sFlt-1/PIGF inmunoensayo Elecsys® con evaluación clínica	Evaluación clínica de preeclampsia con o sin estudio Doppler de arterias uterinas en el momento de la sospecha	Precisión diagnóstica para estratificación del riesgo de preeclampsia y desenlaces adversos maternos y fetoneonatales: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), <i>likelihood ratio</i> positivo (LR+) y negativo (LR-), área bajo la curva (ABC) de la ROC (puntaje=6) Descartar preeclampsia (puntaje=7). Desenlaces clínicos: Desenlaces adversos maternos (puntaje=7 a 9) [#] Desenlaces adversos fetoneonatales (puntaje=8 a 9) ^{##} Efectos adversos (puntaje=6)
2. Embarazos únicos entre las semanas 20 a 36,6, con factores de alto riesgo para preeclampsia			
3. Resultado del cociente que estratifica en riesgo bajo, moderado o alto	Repetir el cociente sFlt-1/PIGF	No repetir el cociente sFlt-1/PIGF	

Referencias: Los desenlaces críticos son considerados con puntajes entre 7 y 9.

#Desenlaces adversos maternos:

Puntaje 9: mortalidad, preeclampsia severa, desprendimiento placentario (*abruptio placentae*), eclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y reducción del recuento de plaquetas), hemorragia cerebral, insuficiencia renal aguda, edema agudo de pulmón, trombosis cerebral, coagulación intravascular diseminada (CID) o combinaciones;

Puntaje 8: reducción de ingresos o de días de internación en unidad de cuidados intensivos.

Puntaje 7: reducción de ingresos o de días de internación en sala.

Desenlaces adversos fetoneonatales:

Puntaje 9: mortalidad fetal intrauterina y mortalidad neonatal precoz (en 1^a semana posnatal); nacimiento pretérmino hasta las 34 semanas.

Puntaje 8: nacimiento pretérmino entre 34 a 36,6 semanas; ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

En lo que se refiere a **factores clínicos de alto riesgo** en personas embarazadas sin signos ni síntomas de preeclampsia, se revisaron los propuestos por asociaciones de referencia^{2,6-8} y el panel orientativamente acordó en proponer al antecedente personal de preeclampsia (ej. restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) severo en embarazos anteriores no asociado a trastornos infecciosos, genéticos o congénitos), HELLP, eclamp-

sia), enfermedad autoinmune (ej. síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico). También seleccionó a la obesidad (índice de masa corporal (IMC=peso/talla²) igual o mayor a 35) en el primer control prenatal por su alta prevalencia.

Criterio sobre la calidad de la evidencia. Resumen de hallazgos

- Numerosos estudios vinculan valores crecientes del sFlt-1/PIGF a mayor riesgo de eventos adversos maternos y fetoneonatales por preeclampsia⁹⁻¹¹. Los resultados más frecuentemente reportados en los estudios, están referidos a la precisión diagnóstica (S, E, VPP, VPN). Zeisler et al. en una cohorte de 500 embarazos únicos (semanas 24 a 36,6), informó para el punto de corte 38 una S=88% (intervalo de confianza del 95% -IC95%- 73% a 97%) y E=80% (IC95% 76% a 84%)¹². Así, para descartar preeclampsia por una semana el VPN fue de 98,9% (IC95% 97,3 a 99,7). Para predicción de preeclampsia en las siguientes cuatro semanas el VPP fue de 40,7% (IC95% 31,9 a 49,9). Este mismo estudio analizó el punto de corte de 38 en una cohorte de validación (n=550), en el que para descartar preeclampsia/HELLP por una semana el VPN fue del 99,3% (IC95% 97,9 a 99,9) y para pronóstico de preeclampsia/HELLP o eclampsia en las siguientes cuatro semanas el VPP fue del 36,7% (IC95% 28,4 a 45,7) (ver SoF). *Calidad de evidencia moderada para VPN para descartar preeclampsia. Calidad de evidencia baja para la S para diagnóstico.*
- En cuanto a las internaciones, el uso del cociente <38 reduciría las internaciones en embarazos con sospecha de preeclampsia por su bajo riesgo de desarrollarla (ver SoF). La cohorte de Wojcik et al., (n=236) incluyó a mujeres con sospecha de preeclampsia en un protocolo de implementación del cociente¹³. De los 284 test sFlt-1/PIGF realizados, sólo 48 fueron repetición. En el grupo de bajo riesgo (sFlt-1/PIGF <38), se internaron 28,5% durante la peri implementación comparado con 11,3% post implementación del cociente (p=0,006), con S=95% y E=77%.
- El ensayo clínico aleatorizado (ECA) publicado por Cerdeira et al., mostró que el uso del cociente con punto de corte 38 como determinante de internaciones por encima de dicho valor, probablemente aumente las internaciones ante sospecha de preeclampsia (RR 1,24 IC95% 0,98 a 1,60)¹⁴. El grupo de la intervención internó a todos los casos que desarrollaron preeclampsia dentro de los 7 días (S=100%), mientras que el grupo control al 83% (p=0,038) (ver SoF).
- Para precisión diagnóstica para el punto de corte 85, en la cohorte publicada por Verlhoren et al., este punto de corte para preeclampsia/HELLP, presentó un ABC-ROC de 0,94 (IC95% 0,92 a 0,96)¹⁵. Para todas las semanas gestacionales (20 hasta el parto), el cociente sFlt-1/PIGF mayor o igual a 85 tuvo una S global del 75,6% (IC95% 10,6 a 100) y E global del 95,5% (IC95% 93,6 al 100). Para la etapa temprana (20 a 33,6 semanas) los LR fueron: LR+ 176 IC95% 24,9 a 1245 y LR- 0,12 IC95% 0,07 a 0,21 (ver SoF).
- Respecto a eventos adversos críticos maternos y fetoneonatales, Soundararajan et al., mostraron que el hallazgo de un valor de cociente elevado (>85 en embarazos

- de menos de 34 semanas y >110 en 34 o más semanas) podría estratificar un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia severa¹⁶ (ver SoF). *Calidad de evidencia baja.*
- En la misma línea, la cohorte publicada por Dröge et al., evidenció que el sFlt-1/PIGF >85 (alto riesgo) probablemente estratifique mayor riesgo de eventos adversos materno fetoneonatales comparado con sFlt-1/PIGF <38 (bajo riesgo)¹⁷ (ver SoF). *Calidad de evidencia moderada.* De igual manera, pero en menor magnitud, el sFlt-1/PIGF entre 38 y 85 (moderado riesgo) estratificaría mayor riesgo de eventos adversos materno fetoneonatales comparado con sFlt-1/PIGF <38 (bajo riesgo). *Calidad de evidencia baja.* A partir de la semana 34 de gestación, la misma cohorte encontró que para el sFlt-1/PIGF >85 probablemente estratifique mayor riesgo para partos prematuros comparado con sFlt-1/PIGF <38. *Calidad de evidencia moderada.* Por último, el uso aislado del cociente sería algo inferior a un modelo que integre clínica y estudios complementarios (ej. índices alterados del Doppler de arterias uterinas/umbilicales) para predecir preeclampsia: ABC-ROC para el sFlt-1/PIGF de forma aislada fue de 85,7% y para el modelo de ajuste completo el ABC-ROC fue 87,6%, ($p < 0,001$). *Calidad de evidencia baja.*
 - Respecto al uso secuencial del cociente sFlt-1/PIGF, se describe que en las mujeres con sospecha que desarrollaron preeclampsia, la diferencia de la mediana del sFlt-1/PIGF fue significativamente mayor después de 2 semanas ($\Delta=31,22$; rango intercuartilo (RIC) 6,48 a 62,36) ($n=42$; $p < 0,001$) y después de 3 semanas ($\Delta=48,97$; RIC 25,01 a 69,67) ($n=10$; $p < 0,001$) respecto a las que presentaron solo sospecha y no la desarrollaron¹⁸ (ver SoF). *Calidad de evidencia muy baja.*
 - El cociente sFlt-1/PIGF 38 o menos descartó la necesidad de parto por preeclampsia en la semana siguiente con un VPN del 99,1%; S=97,1% y E=67,5% ante sospecha de preeclampsia. Ninguno de los 76 embarazos con primera determinación del sFlt-1/PIGF de 38 o menos entre las 24 y 34 semanas de gestación requirió parto debido a preeclampsia de inicio temprano¹⁹. Entre las 24 y 34 semanas de gestación, no se necesitó una determinación posterior para descartar por completo preeclampsia de inicio temprano cuando el primer sFlt-1/PIGF fue de 38 o menos en embarazos únicos con signos o síntomas de este síndrome (ver SoF).
 - El panel acordó con el análisis de evidencia realizado ante sospecha de preeclampsia. Este resultó de calidad moderada para descartar preeclampsia y baja para reducir internaciones; de calidad moderada para la estratificación del riesgo; y de calidad muy baja para la repetición del cociente sFlt-1/PIGF. El panel remarcó en distintas instancias la necesidad de más estudios sobre los desenlaces más críticos, que el criterio del profesional es lo más importante y que el cociente sFlt-1/PIGF sería una herramienta de apoyo a la toma de decisiones. También acordó que cuando el embarazo solo describe factores de alto riesgo, constituye evidencia indirecta porque los estudios mayoritariamente reclutaron embarazadas con sospecha de preeclampsia por lo cual la certeza desciende un punto.
 - Respecto de los puntos de corte correspondientes a riesgo intermedio (>38 y <85 entre las semanas 20 a 33,6 y >38 y <110 entre las semanas 34 a 36,6) en mujeres con

sospecha de preeclampsia, el panel expresó que las zonas intermedias permanecen algo inciertas respecto de la precisión de la prueba tanto para incluir a los casos verdaderos positivos como para descartar a los verdaderos negativos.

- En cuanto a repetir el cociente, los estudios no permiten establecer claramente su oportunidad de realización. El panel interpretó que el contexto más claro para no repetir la prueba es con cociente sFlt-1/PIGF igual o menor a 38. También se expresaron quienes presentaban mayor experiencia en el uso del cociente sFlt-1/PIGF que la repetición del mismo podría ser útil para reclasificar a las pacientes y contribuir a la toma de decisiones. Por otro lado, también se mencionó que no estaría justificada su repetición si no hay cambios sustanciales en el estado clínico o en otros marcadores bioquímicos de rutina. Algunos panelistas sumaron como experiencia en el uso del cociente, que este les resultó de utilidad para realizar diagnóstico diferencial por ejemplo entre la sospecha de preeclampsia y la infección por Sars-CoV-2 productora de la COVID-19.

Criterio sobre el balance beneficio/riesgo

El panel estimó con amplia mayoría que el balance beneficio/riesgo es a favor de la intervención y que el estudio no es riesgoso. A su vez señaló que es más claro el beneficio para los resultados ≤ 38 entre las semanas 20 a 36,6 de gestación ante sospecha de preeclampsia ya que resulta útil para descartar la entidad y se reducirían las internaciones en embarazos de bajo riesgo. Mayoritariamente se señaló como principal limitación del test la capacidad operativa en riesgo intermedio (sFlt-1/PIGF 39 a 84 pg/ml o 39 a 109 pg/ml según edad gestacional).

El panel también remarcó la alta probabilidad de que las pacientes con resultados elevados del cociente (≥ 85 o 110 según preeclampsia temprana o tardía) presenten características clínicas y/o de laboratorio que acompañen la estratificación del riesgo. A su vez, las y los panelistas con experiencia en el uso del cociente remarcaron que podría resultar de utilidad contar con el resultado del marcador ante cambios clínicos significativos. El panel también planteó que con la evidencia disponible actualmente resulta complejo recomendar cuál sería el momento más oportuno dentro del lapso entre las semanas 20 y 36,6 para la realización del cociente sFlt-1/PIGF en términos de eficiencia.

Criterio sobre las preferencias de las pacientes

Para contribuir a la valoración de este criterio, se realizó una búsqueda bibliográfica específica y se brindó al panel un resumen de los hallazgos²⁰⁻²². Estos estudios resultaron evidencia indirecta por no tratarse de la determinación del cociente, pero resultó de utilidad para conocer las preferencias de las pacientes en circunstancias equiparables.

El 75% de los miembros del panel consideró que las pacientes de Argentina y Uruguay con sospecha o factores de riesgo de preeclampsia, aceptarían realizar el cociente sFlt-1/PIGF porque son cada vez más receptivas a hacerse estudios no invasivos, aunque en al-

gunos casos podría aumentar la angustia ante resultados no esperados. También se opinó que, aunque constituyan evidencia indirecta, en otros estudios de tamizaje obstétrico hay disposición materna a conocer su estado de riesgo y que, si bien cuando el riesgo se asocia a la salud fetal produce mayor ansiedad, también las embarazadas manifiestan interés y voluntad para adherir a conductas personales que disminuyan el propio. A su vez, el cociente sFlt-1/PIGF es una prueba que se utiliza principalmente para descartar preeclampsia y que las personas gestantes y sus familias valoran la presencia de datos objetivos. En relación con la embarazada que presenta cociente con valores de moderado riesgo y se encuentra en seguimiento ambulatorio, el estudio contribuiría a sensibilizar sobre la importancia de reconocer signos y síntomas, preparando tanto a la madre como a su entorno para asistir al hospital si se observa alguna modificación y/o agravamiento de los mismos.

Criterio sobre el uso de recursos económicos

El panel estimó que, si bien el realizar una prueba diagnóstica acarrea un costo adicional, este fue valorado como accesible al considerar los desenlaces en los que podría ser de utilidad. En personas embarazadas con sospecha de preeclampsia la mayoría de los miembros del panel estuvo de acuerdo que el beneficio del uso del cociente merece la utilización de recursos particularmente en preeclampsia temprana. El panel destacó que el costo de la determinación es ampliamente menor que el costo de un día de internación en sala, UTI o UCIN. El panel también señaló que, si bien las evaluaciones económicas realizadas en otros países constituyen evidencia indirecta, estas muestran resultados de ahorro y/o de costo efectividad que brindan confianza en el empleo de recursos económicos. El panel consideró que el uso del cociente sFlt-1/PIGF podría también orientar los traslados a centros de mayor complejidad por lo cual sería de interés en zonas donde estos centros especializados están a gran distancia.

Recomendaciones

En todas las recomendaciones del presente consenso, la realización del cociente de biomarcadores sFlt-1/ PIGF se refiere a su uso complementario a la evaluación clínico obstétrica.

Se presentan ocho recomendaciones a favor de la intervención, seis condicionales y dos opinión de expertos. Una recomendación condicional orienta a los equipos que atienden a personas embarazadas, a que reconozcan qué opciones diferentes serían apropiadas para distintas pacientes y a ayudar a que cada paciente alcance una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias.

Embarazos entre semanas 20 y 36,6

Recomendación 1

En embarazos únicos ante **sospecha de preeclampsia entre las semanas 20 a 36,6 de gestación**, se sugiere realizar el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF porque probablemente mejore la precisión diagnóstica de preeclampsia y la estratificación del riesgo de desarrollo de eventos adversos materno fetoneonatales.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL A FAVOR.

Certeza global de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○

Información complementaria a la recomendación

Sospecha de preeclampsia: hipertensión arterial (HTA) o algún signo/síntoma compatible con daño de órgano blanco (cefalea, escotomas, vómitos y/o hinchazón rápida de la cara, manos o pies, hiperreflexia, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho, RCIU, etc.); o bien alguna alteración del laboratorio compatible con alteración en la función renal (ej. proteinuria), hepática o coagulación, que no sea concluyente para el diagnóstico de preeclampsia.

Ambos biomarcadores (sFlt-1 y PIGF) se realizan en plasma materno. La tecnología disponible en nuestro medio es el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) para los equipos de Roche Elecsys®. Los valores se expresan en unidades pg/ml.

Recomendación 2

En embarazos únicos con **sospecha de preeclampsia entre las semanas 20 a 36,6 de gestación**, un resultado del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF igual o menor a 38, podría descartar preeclampsia temporalmente y así se reducirían internaciones en embarazos con bajo riesgo de desarrollarla.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL A FAVOR.

Certeza global de la evidencia BAJA ⊕⊕○○

Información complementaria a la recomendación

Se considera que el cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38 probablemente descarta la existencia de preeclampsia por las siguientes cuatro semanas con buen valor predictivo negativo (VPN) en embarazos con sospecha de preeclampsia.

Preeclampsia temprana

Recomendación 3

En embarazos únicos con **sospecha de preeclampsia entre las semanas 20 a 33,6 de gestación**, un resultado del cociente de biomarcadores **sFlt-1/PIGF entre 39 y 84**, probablemente sugiera moderado riesgo de desarrollar preeclampsia con desenlaces adversos materno fetoneonatales.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL A FAVOR.

Certeza global de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○.

Información complementaria a la recomendación

El desarrollo de preeclampsia entre las semanas 20 a 33,6 se conoce como preeclampsia temprana. El panel observó que el rango del cociente es amplio y el riesgo podría no ser igual para todos los valores dentro del mismo y que conocer este moderado riesgo de desarrollar preeclampsia, puede contribuir a estrechar la vigilancia por parte de los equipos de salud.

Recomendación 4

En embarazos únicos con **sospecha de preeclampsia entre las semanas 20 a 33,6 de gestación**, un resultado del cociente de biomarcadores **sFlt-1/PIGF igual o mayor a 85**, probablemente establezca el diagnóstico de preeclampsia con alto riesgo de desenlaces adversos materno fetoneonatales.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL A FAVOR.

Certeza global de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○.

Información complementaria a la recomendación

Para punto de corte ≥ 85 , se observó una S=88% (intervalos de confianza -IC95%- 81% a 100%) y una E=99 (IC95% 98% a 100%) para el diagnóstico de preeclampsia.

Desenlaces adversos materno fetoneonatales asociados a preeclampsia:

Maternos: mortalidad, preeclampsia severa, desprendimiento placentario (*abruptio placentae*), eclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y reducción del recuento de plaquetas), hemorragia cerebral, insuficiencia renal aguda, edema agudo de pulmón, trombosis cerebral y coagulación intravascular diseminada (CID). Fetoneonatales: RCIU, complicaciones inherentes a la prematurez, mortalidad fetal intrauterina y mortalidad neonatal precoz (en 1^a semana postnatal), entre otros.

Preeclampsia tardía

Recomendación 5

En embarazos únicos con **sospecha de preeclampsia entre las semanas 34 a 36,6 de gestación**, un resultado del cociente de biomarcadores **sFlt-1/PIGF entre 39 y 109**, probablemente sugiera moderado riesgo de desarrollar preeclampsia con desenlaces adversos materno fetoneonatales.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL A FAVOR.

Certeza global de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○.

Información complementaria a la recomendación:

El desarrollo de preeclampsia a partir de la semana 34 se conoce como preeclampsia tardía. El panel observó que el rango es amplio y el riesgo podría no ser el mismo para todos los valores dentro del mismo y que conocer este moderado riesgo de desarrollar preeclampsia puede contribuir a estrechar la vigilancia por parte de los equipos de salud.

Recomendación 6

En embarazos únicos con **sospecha de preeclampsia entre las semanas 34 y 36,6 de gestación**, un resultado del cociente de biomarcadores **sFlt-1/PIGF igual o mayor a 110**, probablemente establezca el diagnóstico de preeclampsia con alto riesgo de desenlaces adversos materno fetoneonatales.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL A FAVOR.

Certeza global de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○.

Recomendación 7

Dada la baja calidad de la evidencia sobre la frecuencia y el beneficio de repetir el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF en embarazos únicos con sospecha de preeclampsia, el panel sugiere **repetir el cociente ante cambios clínicos y/o bioquímicos notorios** relacionados con la preeclampsia/eclampsia/HELLP.

RECOMENDACIÓN DE EXPERTOS.

Recomendación 8

Dada la baja representación en los estudios de embarazos únicos sin sospecha de preeclampsia, el panel sugiere considerar la determinación del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF a partir de la semana 20 de gestación ante **factores de alto riesgo** porque podría contribuir a la predicción de preeclampsia.

RECOMENDACIÓN DE EXPERTOS.

Información complementaria a la recomendación:

El panel valoró la dificultad de establecer el momento de realizar el cociente al no contar con la orientación de signos y síntomas de sospecha. Por un lado, el estudio PROGNOSIS ante sospecha determinó el cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF desde la semana 24 de



gestación. Por otro lado, apoyándose en datos fisiopatológicos el panel pone a consideración su realización a partir de la semana 20 de gestación.

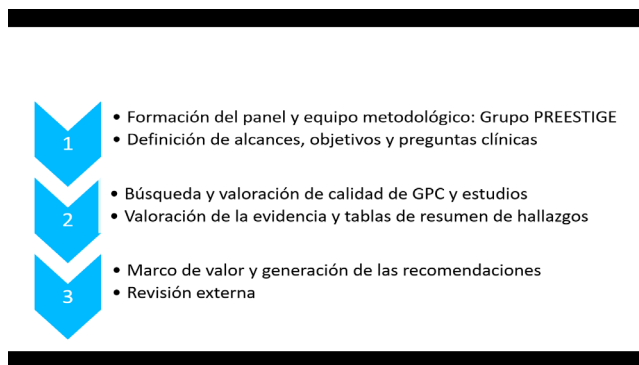
Ejemplos de **factores de alto riesgo**: antecedente personal de preeclampsia (ej. RCIU severo en embarazo/s anterior/es no asociado a trastornos infecciosos, genéticos o congénitos), síndrome HELLP o eclampsia; diabetes mellitus pregestacional (Tipo 1 o Tipo 2); diabetes mellitus gestacional; enfermedad renal preexistente; enfermedad autoinmune (síndrome antifosfolipídico y lupus eritematoso sistémico); obesidad (IMC igual o mayor a 35). El panel consideró que con un resultado de sFlt-1/PIGF igual o menor a 38, temporalmente el riesgo de desarrollar preeclampsia disminuye mucho o no hay riesgo.

Proceso de elaboración

El presente Consenso se realizó entre marzo y septiembre de 2022 (Figura 1). Se emplearon sesiones en una plataforma virtual con configuración de preguntas ciegas (cada panelista podía ver sólo su respuesta) tanto para la valoración de las preguntas clínicas y desenlaces, como para la valoración de los criterios de la metodología GRADE respecto a la calidad de evidencia, balance beneficio/riesgo, preferencia de las pacientes y utilización de recursos. Las devoluciones formales de los resultados de las valoraciones a los doce panelistas se transmitieron a través de la plataforma y en las reuniones virtuales. La reunión de elaboración de las recomendaciones finales contó con una sesión sincrónica en la plataforma para determinación de la dirección y la fuerza de las mismas. La revisión externa tuvo lugar entre octubre y noviembre de 2022.

Figura 1.

Gráfico de flujo del proceso de elaboración



Grupo PREESTIGE

Conformación del equipo metodológico

Brunilda Casetta. Médica. Magister de la Universidad de Buenos Aires (UBA) en Efectividad Clínica con orientación en Investigación y Gestión.

Ximena López Mujica. Médica. Especialista Medicina Interna (UBA). Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UBA). Realización de la maestría en Efectividad Clínica (UBA).

Ambas profesionales cuentan con vasta experiencia en desarrollo de guías de práctica clínica (GPC).

Conformación del panel

Se convocó prestigioso panel multidisciplinar binacional de Argentina y Uruguay de 12 profesionales (Tabla 3). Se realizaron reuniones por medios virtuales para bienvenida, acuerdo de la metodología de trabajo, intercambio de experiencias y capacitación, como también para el plenario de intercambio del panel como parte del proceso de consenso formal.

Tabla 3.

Panel del Consenso (*orden alfabético*).

Apellido	Nombre	País	Profesión/Especialidad médica (*)
Basualdo	María Natalia	Argentina	Médica Tocoginecóloga
Brenzoni	Pablo	Argentina	Bioquímico
Casale	Roberto	Argentina	Médico Tocoginecólogo
Di Marco	Ingrid	Argentina	Médica Tocoginecóloga
Morán	Rosario	Uruguay	Médica Tocoginecóloga
Ojeda	Leticia I	Argentina	Médica Tocoginecóloga
Olea	Carlos	Argentina	Médico Tocoginecólogo
Pérez	Mario	Uruguay	Médico Tocoginecólogo
Sosa	Leonardo	Uruguay	Médico Clínico
Vitureira	Gerardo	Uruguay	Médico Tocoginecólogo
Voto	Liliana	Argentina	Médica Tocoginecóloga
Zamory	Silvia	Argentina	Bioquímica

(*) Ver CV en el anexo

Búsqueda y valoración de guías y estudios

Sitios y estrategia de búsqueda

Se realizó búsqueda de GPC en inglés y español.

Google Académico <http://scholar.google.com.ar/>, Pubmed www.ncbi.nlm.nih.gov, Trip Database <http://www.tripdatabase.com/>, The Community Guide <https://www.thecommunityguide.org>, Agency for Healthcare of Research and Quality <https://www.ahrq.gov/>, Excelencia Clínica <http://www.excelenciaclinica.net/index.php/search>, Centre for Evidence Based Medicine, <http://www.cebm.net>, Guías de Práctica Clínica en el Centro Nacional de Salud (España), <http://www.guiasalud.es/home.asp>, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/>, Atención Primaria en la Red <http://www.fisterra.com/>, Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net>, International Network of Agencies for Health Technology Assessment <http://www.inahta.org/>, Evaluación de Tecnologías de la Salud (Chile), http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_temas/g_evaluacionde_tecnologias_delasalud/guias_170_metodologicas.html, Ministerio de Salud de la Nación de Chile, DIPRESE, <https://diprece.minsal.cl/leinformamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-auge/> Base Internacional de Guías GRADE OPS/OMSsites. bvsalud.org/biggo/biblio/.

Se realizó búsqueda de RS con términos de búsqueda "Placenta Growth Factor", "preeclampsia", "Soluble fms-like tyrosine kinase-1", "sFlt-1/PLGF", "systematic review", "factor de crecimiento placentario", "cociente sFlt-1/PIGF", "revisión sistemática" de documentos en inglés o español. Los sitios de búsqueda fueron Pubmed, Cochrane, Epistemonikos. El panel además aportó bibliografía que consideró de relevancia.

Valoración de guías y estudios

El equipo metodológico identificó 17 guías internacionales para el período 2015 a abril 2022. En 10 de ellas, había al menos alguna referencia a los biomarcadores basados en el PIGF y fueron evaluadas con el instrumento *The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument* AGREE II²³ (Tabla 4).

Tabla 4.

Valoración de las GPC con instrumento AGREE II

Nombre abreviado	Alcance y Objetivo	Participación de los Implicados	Rigor en la Elaboración	Claridad de Presentación	Aplicabilidad	Independencia Editorial
ACOG 222 ⁶	57,14%	21,43%	25,89%	42,86%	25,00%	42,86%
NICE NG 133 ⁷	92,86%	85,71%	91,96%	71,43%	92,86%	92,86%
NIC DG 23 ^{24/} 49 ²⁵	64,29%	69,05%	62,50%	61,90%	66,07%	57,14%
BARCELONA ²⁶	38,10%	21,43%	20,54%	26,19%	28,57%	14,29%
AUSTRALIA ²⁷	92,86%	85,71%	60,71%	60,71%	37,50%	14,29%
ISSHP ²⁸	54,76%	45,24%	19,64%	38,10%	32,14%	21,43%
EUROPEA ²⁹	57,14%	42,86%	56,25%	66,67%	48,21%	56,25%
ISUOG ³⁰	40,48%	42,86%	35,71%	59,52%	41,07%	14,29%
MÉXICO ³¹	88,10%	73,81%	74,11%	69,05%	41,07%	82,14%
ECUADOR MSP ³²	100,00%	73,81%	53,57%	45,24%	41,07%	78,57%

Se identificó con al menos un 60% en el dominio de rigor en la elaboración a cuatro de ellas: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido, NG133 2019⁷, NICE DG23 2016²⁴ y su actualización DG49²⁵ en 2022, la guía del Ministerio de Salud de Australia 2020²⁷ y la GPC del Instituto Mexicano del Seguro Social 2017³¹. Estas dos últimas no emitieron recomendaciones. Las restantes GPC evaluadas presentaron un puntaje bajo en el dominio de rigor en la elaboración (entre 19,64% y 56,25%)^{6,26,28-30,32}.

NICE NG133 2019⁷. Esta guía sobre diagnóstico y manejo de HTA y embarazo, recomendación (1.4.4.) ofrecer pruebas basadas en el PIGF para ayudar a descartar la preeclampsia en mujeres con hipertensión crónica y remite a la guía de diagnóstico NICE DG23.

NICE DG23 2016^{24/} DG49 2022²⁵. Es una GPC de diagnóstico específica para biomarcadores en preeclampsia y se enfoca en el segundo y tercer trimestre de embarazo. Recomienda el factor PIGF y el cociente sFlt-1/PIGF (Elecsys inmunoensayo ROCHE diagnóstica), junto a la evaluación clínica y seguimiento, para descartar preeclampsia en mujeres que presentan sospecha según signos y síntomas entre las semanas 20 y las 34,6 de gestación. Sin embargo, cuando un resultado basado en PIGF no descarta la preeclampsia, no por ello se establece el diagnóstico.

Los desenlaces esperados de la incorporación de PIGF y cociente son un diagnóstico más rápido y preciso de preeclampsia, una mejor evaluación del riesgo de desenlaces adversos en embarazadas con sospecha de preeclampsia y que al ser descartada, regresen a la atención comunitaria en lugar de ser internadas para observación. El comparador fue el estándar clínico de atención (combinación de: hipertensión materna (severa o sin criterios de severidad), prueba cuantitativa de proteinuria, síntomas clínicos sugestivos de preeclampsia (ej. cefalea, edema, alteraciones visuales), RCIU). Propone los puntos de corte del cociente sFlt-1/PIGF (Elecsys) para diagnóstico, entre las semanas 20 a 33,6, el cociente sFlt-1/PIGF 33 pg/ml ayuda a descartar y 85 pg/ml ayuda a confirmar. A partir de la semana 34, el cociente sFlt-1/PIGF 33 pg/ml descarta y 110 pg/ml confirma. Propone también puntos de corte para predicción a corto plazo entre 24 a 36,6 semanas: 38 descarta por 1 semana y >38 confirma preeclampsia para las siguientes 4 semanas.

De los cuatro estudios primarios que analiza, dos fueron sobre el cociente sFlt-1/PIGF

con inmunoensayo Elecsys: los estudios de Zeisler et al. (PROGNOSIS) y de Álvarez-Fernández et al. El estudio PROGNOSIS (2016) fue un estudio multicéntrico internacional prospectivo del cociente sFlt-1/PIGF. Contó con dos cohortes de mujeres con sospecha de preeclampsia entre las semanas 24 y 36,6 semanas de gestación: una de derivación (n=500) para un modelo de predicción y otra cohorte de “validación” (n=550). Definió los trastornos hipertensivos según la ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecology*, 2002). Esto brinda una definición más amplia de preeclampsia que la guía NICE sobre hipertensión en el embarazo (incluyen preeclampsia superpuesta a la hipertensión arterial crónica y preeclampsia atípica). El estudio de Álvarez-Fernández et al. (2014) fue un estudio retrospectivo sobre el cociente de inmunoensayo Elecsys sFlt-1/PIGF en una única cohorte de pacientes en España que incluyó a 62 mujeres con sospecha de preeclampsia entre las semanas 20 y 34 de gestación. Usó una definición simple de preeclampsia, al incluir proteinuria preexistente con preeclampsia superpuesta.

La DG49 realiza un análisis de costo efectividad y concluye en que el uso del sFlt-1/PIGF en el Reino Unido no ha generado aumentos de partos prematuros y que los especialistas utilizan generalmente el cociente para decidir internaciones o bien derivaciones a centros especializados²⁵.

Tanto la GPC del gobierno de Australia 2020 como la del Instituto Mexicano del Seguro Social en 2017 realizaron un breve análisis de evidencias, pero no emitieron recomendaciones sobre el uso del cociente de biomarcadores^{27,31}.

Respecto a los estudios revisiones sistemáticas (RS), destaca la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) en la que se basa la GPC-NICE la cual no realizó metaanálisis³³. Se identificaron otras cuatro RS para el período 2018 a 2022^{9-11,34}. Tres RS con metaanálisis (RS-MA) no distinguieron en su medida de resumen entre tecnologías y puntos de corte, por lo que reportan, sin análisis *ad hoc*, alta heterogeneidad e imprecisión y no permiten una interpretación adecuada⁹⁻¹¹. La restante RS no realizó metaanálisis³⁴. Por ello, se seleccionaron artículos individuales con la tecnología evaluada Elecsys inmunoensayo y con puntos de corte que orientaran a la estratificación del riesgo.

Tablas Resumen de hallazgos (SoF)

SL085.004 –
Versión: 20230421.1400



SoF m. ¿Debería usarse sFlt-1/PlGF + control clínico obstétrico para descartar preeclampsia en embarazos únicos con sospecha de preeclampsia (24 a 36,6 semanas)?

Paciente o población: embarazos únicos con sospecha de preeclampsia (24 a 36,6 semanas). Configuración: ambulatoria.

Nuevo test: sFlt-1/PlGF (s/P). Valor de puntaje de corte: ≤ 38 .

Prueba de referencia: control clínico obstétrico.

Sensibilidad de un estudio único: 0,88 (IC95% 0,73 a 0,97) ¹².

Especificidad de un estudio único: 0,80 (IC95% 0,76 a 0,84) ¹².

Resultado del test	Número de resultados por 1.000 pacientes evaluados (IC95%)			Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 16,7% [#] Visto típicamente en Uruguay	Prevalencia 17,8% ^{##} Visto típicamente en estudio multicéntrico europeo	Prevalencia 15% ^{###} Visto típicamente en Argentina			
Verdaderos positivos	147 (122 a 162)	157 (130 a 173)	132 (110 a 146)	500 (1) [†]	⊕⊕○○ Baja ^a	Cohorte de desarrollo (n=500) y validación (n=550): Para descartar preeclampsia por una semana el VPP fue de 98,9% (IC95% 97,3 a 99,7) y 99,3% (IC95% 97,9 a 99,9) respectivamente.
Falsos negativos	20 (5 a 45)	21 (5 a 48)	18 (4 a 40)	500 (1) [†]		
Verdaderos negativos	666 (633 a 700)	658 (625 a 690)	680 (646 a 714)			
Falsos positivos	167 (133 a 200)	164 (132 a 197)	170 (136 a 204)			

Explicaciones

Para test diagnósticos: los estudios observacionales en el sistema GRADE parten de la valoración de alta calidad.

a. Imprecisión muy seria: intervalos de confianza muy amplios.

b. Imprecisión seria: intervalos de confianza amplios.

[#]Datos del Centro Hospitalario Pereira Rosselli, Hospital de la Mujer, Montevideo, Uruguay, Promedio de prevalencia de los años 2018 a 2021 (no publicados).

^{##}Dato de la cohorte de validación del estudio PROGNOSIS.

^{###}Dato estimado basado en causas de mortalidad materna 2020 de la publicación de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS-MSAL), Serie 5, Nro. 64. Buenos Aires, marzo de 2022. ISSN: 1688-9054.



SL085.004 –
Versión: 20230421.1400

SoF n. sFlt/PIGF <38 + control clínico obstétrico en embarazos con sospecha preeclampsia (a partir de la semana 20)

Paciente o población: embarazos con sospecha preeclampsia (a partir de la semana 20).
Configuración: ambulatoria.
Intervención: sFlt/PIGF <38 + control clínico obstétrico.
Comparación: control clínico obstétrico.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
		Sin conocimiento del sFlt/PIGF	Con conocimiento del sFlt/PIGF		
Internaciones Seguimiento: 5 meses Nº de participantes: 236 (1 estudio observacional) ¹³	A 236 mujeres con sospecha de preeclampsia se las incluyó en un protocolo de implementación del cociente (284 test sFlt/PIGF, sólo repitieron el test en 48 casos). En el grupo de bajo riesgo sFlt/PIGF <38, se internaron 28,5% durante la perí implementación vs 11,3% post implementación (p=0,006), con S=95% y E=77%.			⊕⊕○○ Baja	El uso del cociente sFlt/PIGF con punto de corte <38, reduciría las internaciones en embarazos con sospecha de preeclampsia de bajo riesgo.
Internaciones Seguimiento: 13 semanas Nº de participantes: 370 (1 ECA) ¹⁴	RR 1,24 (0,98 a 1,60)	26,1%	32,3% (25,6 a 41,7)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	El uso del cociente sFlt/PIGF con punto de corte >38 probablemente aumente las internaciones ante sospecha de preeclampsia

Explicaciones

Para intervenciones, los estudios observacionales en el sistema GRADE parten de la valoración de baja calidad, en cambio los ECA parten de alta calidad.

a. Imprecisión seria: al IC95% incluye tanto la posibilidad de daño y beneficio.

Documentación CONFIDENCIAL

Plantilla :: 3EFF :: Consenso (Versión: N/A)
Página 22 de 37

SL085.004 –
Versión: 20230421.1400



SoF n. ¿Debería usarse sFlt/PIGF ≥ 38 + control clínico obstétrico para necesidad de parto por preeclampsia dentro de la semana en embarazos con sospecha temprana (24 a 33,6 semanas)?

Paciente o población: embarazos con sospecha de preeclampsia temprana (24 a 33,6 semanas).
 Nuevo test: sFlt/PIGF | Valor de puntaje de corte: ≥ 38 .
 Prueba de referencia: Control clínico obstétrico.
 Sensibilidad de un estudio único: 0,97 (IC95% 0,92 a 1) *.
 Especificidad de un estudio único: 0,68 (IC95% 0,60 a 0,75) **.

Resultado del test	Número de resultados por 1.000 pacientes evaluados (IC95%)		Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 17,9% Visto típicamente en cohorte en España ¹⁹	Prevalencia 2,7% Visto típicamente en estudio europeo ¹²			
Verdaderos positivos	174 (166 a 179)	26 (25 a 27)	195 (1) ¹⁹	⊕⊕⊕⊕ Moderada ^a	El punto de corte de 38 o menos del cociente sFlt/PIGF en mujeres con sospecha de preeclampsia temprana presentó un VPP de 99,1% (IC95% 97% a 100%) y un LR- 0,04 (IC95% 0,01 a 0,29**), para descartar necesidad de parto dentro de la semana siguiente a la determinación. El punto de corte de más de 38 del cociente sFlt/PIGF en mujeres con sospecha de preeclampsia temprana presentó un VPP 40%, IC95% 29% a 50% con un LR+ 2,99 IC95% 2,37 a 3,76** para predecir necesidad de parto dentro de la siguiente semana a la determinación.
Falsos negativos	5 (0 a 14)	1 (0 a 2)	195 (1) ¹⁹	⊕⊕⊕⊕ Baja ^b	
Verdaderos negativos	588 (493 a 616)	662 (684 a 730)			
Falsos positivos	263 (206 a 328)	311 (243 a 389)			

Explicaciones

Para test diagnósticos, los estudios observacionales en el sistema GRADE parten de la valoración de alta calidad.

a. Imprecisión seria: IC95% amplios.

b. Imprecisión muy seria: IC95% muy amplios.

* IC95% calculados por el equipo metodológico.

** LR e IC95% calculados por el equipo metodológico.



SL085.004 –
Versión: 20230421.1400

SoF o. ¿Debería usarse sFlt-1/PIGF \geq 85 y control clínico obstétrico para diagnosticar preeclampsia en mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia temprana (20 a 33,6 semanas)?

Paciente o población: mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia temprana (20 a 33,6 semanas).



Configuración: ambulatoria.

Nuevo test: sFlt-1/PIGF. Valor de puntaje de corte: \geq 85.

Prueba de referencia: control clínico obstétrico.

Sensibilidad de un estudio único: 0,88 (IC95% 0,81 a 1).

Especificidad de un estudio único: 0,99 (IC95% 0,98 a 1).

Resultado del test	Número de resultados por 1.000 pacientes evaluados (IC95%)			Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 16,7% ^a Visto típicamente en Uruguay	Prevalencia 20,24% ^{##} Visto típicamente una cohorte europea ¹²	Prevalencia 15% ^{###} Visto típicamente en Argentina			
Verdaderos positivos	136 (125 a 154)	178 (164 a 202)	132 (122 a 150)	1149 (1) ¹⁵	 Moderada^a	Para todas las pacientes con preeclampsia/HELLP, el ABC-ROC fue 0,94 (IC95% 0,92 a 0,96). Para las semanas gestacionales 20 hasta el parto, el sFlt-1/PIGF 85 tuvo una S=75,6% (IC95% 10,6 a 100) y E=95,5% (IC95% 93,6 al 100) Punto de corte sFlt-1/PIGF 85 20 a 33,6 semanas LR+ 176 IC95% 24,9 a 1245 LR- 0,12 IC95% 0,07 a 0,21
Falsos negativos	18 (0 a 29)	24 (0 a 38)	18 (0 a 28)	1149 (1) ¹⁵	 Alta	
Verdaderos negativos	838 (829 a 846)	790 (782 a 798)	842 (833 a 850)			
Falsos positivos	8 (0 a 17)	8 (0 a 16)	8 (0 a 17)			

Explicaciones

Para test diagnósticos, los estudios observacionales en el sistema GRADE parten de la valoración de alta calidad.

a. Imprecisión seria. IC95% amplio.

Datos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Hospital de la Mujer. Promedio de prevalencia de los años 2018 a 2021 (no publicados).

Dato de la cohorte de desarrollo del estudio PROGNOSIS¹⁴.

Dato estimado basado en causas de mortalidad materna 2020 de la publicación de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS-MSAL). Serie 5, Nro 64. Buenos Aires, marzo de 2022. ISSN: 1668-9054.

Documentación CONFIDENCIAL

Plantilla : 3EFF :: Consenso (Versión: N/A)
Página 24 de 37

SoF p. Estratificación de riesgo con sFlt-1/PIGF >85 (alto) en embarazadas con sospecha de preeclampsia

Paciente o población: sospecha de preeclampsia.
Configuración: ambulatoria.
Intervención: estratificación de riesgo con sFlt-1/PIGF >85 (alto).
Comparación: <38 (bajo riesgo).

Desenlace Ne de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
		sFlt-1/PIGF <38	sFlt-1/PIGF entre 38 y 85 o mayor		
Eventos adversos materno fetoneonatales Evaluado con: eventos ^{a,b} Ne de participantes: 955 (1 estudio observacional) ¹⁷	RR 5,09 (4,45 a 5,69) ^c	12,2%	62,3% (54,4 a 69,6)	50,0% más (42,2 más a 57,4 más) ^c	>85 probablemente estratifique mayor riesgo de eventos materno feto neonatales adversos comparado con <38
Parto prematuro (<34 semanas) Evaluado con: eventos ^{a,b} Ne de participantes: 955 (1 estudio observacional) ¹⁷	RR 13,09 (9,77 a 16,55) ^c	3,5%	45,4% (33,9 a 57,4)	42,0% más (30,4 más a 54 más) ^c	>85 estratifica mayor riesgo para partos prematuros (<34 semanas) comparado con <38

Explicaciones

Para pronóstico, los estudios observacionales en el sistema GRADE parten de la valoración de alta calidad:

- Eventos adversos maternos (muerte, IR, HELLP, AP, CID, hemorragia cerebral o eclampsia) o fetales (parto <34 s, RCIU, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, desprendimiento de placenta, muerte fetal intrauterina o neonatal).
- Se describe como estudio de la vida real (n=1117) donde los resultados del cociente s/IF estaban disponibles para el manejo clínico pero ciegos los datos clínicos para los bioquímicos. Se comparan en los desenlaces: bajo riesgo (n=605), riesgo intermedio (n=162) y alto riesgo (n=350).
- Medida de efecto calculada por el equipo metodológico, elaborador del perfil de evidencia comparando cociente >85 con <38.
- Imprecisión: no cumple con el criterio de tamaño óptimo de la información.

SoF q. Estratificación de riesgo con sFlt-1/PIGF entre 38 y 85 (moderado) en embarazadas con sospecha de preeclampsia

Paciente o población: sospecha de preeclampsia.
Configuración: ambulatoria.
Intervención: estratificación de riesgo con sFlt-1/PIGF entre 38 y 85 (moderado).

Documentación CONFIDENCIAL

SL085.004 –
Versión: 20230421.1400



Comparación: <38 (bajo riesgo).

Desenlace Ne de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
		sFlt-1/PIGF <38	sFlt-1/PIGF entre 38 y 85 o mayor		
Eventos adversos materno fetoneonatales Evaluado con: eventos ^{ab} Ne de participantes: 767 (1 estudio observacional) ¹⁷	RR 1,51 (1,02 a 2,17) ^c	12,2%	18,5% (12,5 a 26,5)	6,2% más (0,2 más a 14,3 más) ^d	Moderada ^e Entre 38 y 85 probablemente estratifique mayor riesgo de eventos materno fetoneonatales adversos comparado con <38
Parto prematuro (<34 semanas) Evaluado con: eventos ^{ab} Ne de participantes: 767 (1 estudio observacional) ¹⁷	RR 2,76 (1,46 a 5,23) ^c	3,5%	9,6% (5,1 a 18,2)	6,1% más (1,6 más a 14,7 más) ^d	Moderada ^e Entre 38 y 85 probablemente estratifique mayor riesgo para partos prematuros (<34 semanas) comparado con <38

Explicaciones

Para pronóstico, los estudios observacionales en el sistema GRADE parten de la valoración de alta calidad.

- a. Eventos adversos maternos (muerte, IR, HELLP, EAP, CID, hemorragia cerebral o eclampsia) o fetales (parto <34 s, RCIU, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, desprendimiento de placenta, muerte fetal intrauterina o neonatal).
- b. Se describe como estudio de la vida real (n=1117) donde los resultados del cociente s/Pl comparan en los desenlaces: bajo riesgo (n=605), riesgo intermedio (n=162) y alto riesgo (n=350).
- c. Medida de efecto calculada por el equipo metodológico, elaborador del perfil de evidencia comparando cociente >85 con <38.
- d. Imprecisión: no cumple con el criterio de tamaño óptimo de la información.



SL085.004 –
Versión: 20230421.1400

SoF r. ¿Debería usarse sFlt/PIGF con punto de corte de 38 + control clínico obstétrico para diagnosticar/descartar necesidad de parto por preeclampsia dentro de la semana en embarazadas con sospecha de preeclampsia tardía (34 a 36,6 semanas)?

Paciente o población: embarazadas con sospecha de preeclampsia tardía (34 a 36,6 semanas).
Nuevo test: sFlt/PIGF (sIP). Valor de puntaje de corte: 38.
Prueba de referencia: control clínico obstétrico.
Sensibilidad de un estudio único: 0,98 (IC95% 0,94 a 1).
Especificidad de un estudio único: 0,74 (IC95% 0,67 a 0,82).

Resultado del test	Número de resultados por 1.000 pacientes evaluados (IC95%)		Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 17,9% Visto típicamente en una cohorte de España ¹⁹	Prevalencia 2,7% Visto típicamente en una cohorte europea ²			
Verdaderos positivos	175 (168 a 179)	26 (25 a 27)	195 (1) ¹⁹	⊕⊕⊕⊕ Moderada ^a	El punto de corte del cociente sFlt/PIGF de 38 o menor en mujeres con sospecha de preeclampsia tardía presentó un VPN de 99% IC95% 97% a 100%, con un LR- 0,03 IC95% 0,00 a 0,19 para descartar necesidad de parto dentro de la semana siguiente a la determinación
Falsos negativos	4 (0 a 11)	1 (0 a 2)			
Verdaderos negativos	608 (550 a 673)	720 (652 a 798)	195 (1) ¹⁹	⊕⊕⊕⊕ Baja ^b	El punto de corte del cociente sFlt/PIGF mayor a 38 presentó un VPP 57% IC95% 47% a 67%, con un LR+ 3,84 IC95% 2,90 a 5,09 para predecir necesidad de parto dentro de la semana siguiente a la determinación
Falsos positivos	213 (148 a 271)	253 (175 a 321)			

Explicaciones

Para test diagnósticos, los estudios observacionales en la metodología GRADE parten de la valoración de alta calidad.

a. Imprecisión seria: IC95% amplios.
b. Imprecisión muy seria: IC95% muy amplios.

Documentación CONFIDENCIAL

Plantilla : 3EFF :: Consenso (Versión: N/A)
Página 27 de 37



SL085.004 –
Versión: 20230421.1400

SoF s. ¿Debería usarse sFlt-1/PIGF \geq 110 + control clínico obstétrico para diagnosticar preeclampsia en mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia tardía (>34 semanas)?

Paciente o población: mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia tardía (>34 semanas).
Configuración: ambulatoria. Nuevo test: sFlt-1/PIGF (s/P) Valor de puntaje de corte: \geq 110.
Prueba de referencia: control clínico obstétrico.
Sensibilidad de un estudio único: 0.58 (IC95% 0.51 a 1)¹⁵
Especificidad de un estudio único: 0.96 (IC95% 0.93 a 1)¹⁵.

Resultado del test	Número de resultados por 1.000 pacientes evaluados (IC95%)			Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 16,7% ^a Visto típicamente en Uruguay	Prevalencia 20,2% ^a Visto típicamente una cohorte europea	Prevalencia 15% ^a Visto típicamente en sospecha Argentina			
Verdaderos positivos	97 (85 a 167)	117 (103 a 202)	87 (77 a 150)	1149 (1) ¹	⊕⊕○○ Baja ^a	Para todas las pacientes con preeclampsia/HELLP, el ABC-ROC fue 0.94 (IC95% 0.92 a 0.96). Para puntos de corte combinados \geq 33/ \leq 110, la S=89, 6% y la E=95, 5%. >34 semanas hasta el parto con punto de corte 110: LR+ 13 IC95% 7,34 a 23.0 LR- 0.44 IC95% 0.36 a 0.54
Falsos negativos	70 (0 a 82)	85 (0 a 99)	63 (0 a 73)			
Verdaderos negativos	800 (775 a 833)	766 (742 a 798)	816 (791 a 850)	1149 (1) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Falsos positivos	33 (0 a 58)	32 (0 a 56)	34 (0 a 59)			

Explicaciones

Para test diagnósticos, los estudios observacionales en el sistema GRADE parten de la valoración de alta calidad.

a. Imprecisión muy seria: el intervalo de confianza de la sensibilidad es muy amplio.

Datos del Centro Hospitalario Pereira Rossetti, Hospital de la Mujer. Promedio de prevalencia de los años 2018 a 2021 (no publicados).

Dato de la cohorte de desarrollo del estudio PROGNOSIS¹².

Dato estimado basado en causas de mortalidad materna 2020 de la publicación de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS-MSAL), Serie 5, Nro. 64, Buenos Aires, marzo de 2022. ISSN: 1668-9054.

Documentación CONFIDENCIAL

Plantilla ...3EFF :: Consenso (Versión: N/A)

Página 28 de 37

SL085.004 –
Versión: 20230421.1400



SoF t. ¿Debería usarse repetición de sFlt/PlGF + control clínico obstétrico para evolución desfavorable en embarazadas con sospecha de preeclampsia?

Paciente o población: sospecha de preeclampsia.
Intervención: repetición de sFlt/PlGF + control clínico obstétrico.
Comparación: control clínico obstétrico.

Desenlaces	Impacto	Certeza de la evidencia (GRADE)
<p>Desarrollo de preeclampsia Evaluado con: sFlt/PlGF a las 2, 3 y 4 semanas (<38) Nº de participantes: 1050 (1 estudio observacional)¹⁸</p>	<p>Las mujeres que no desarrollaron preeclampsia tuvieron un aumento menor del sFlt-1/PlGF después de 2 semanas ($\Delta=1,45$; RIC -0,12 a 9,41) (n=610). Y 3 semanas ($\Delta=2,39$; RIC 0,04 a 12,49) (n=518). Por el contrario, en las mujeres que desarrollaron preeclampsia la diferencia de la mediana del sFlt-1/PlGF fue mayor después de 2 semanas ($\Delta=31,22$; RIC 6,48 a 62,36) (n=42; p<0,001) y 3 semanas ($\Delta=48,97$; RIC 25,01 a 69,67) (n=10; p<0,001).</p>	<p>⊕○○○ Muy baja^{a,b}</p>
<p>Necesidad de parto Evaluado con: sFlt/PlGF <38 Nº de participantes: 195 (1 estudio observacional)¹⁸</p>	<p>Ninguno de los 76 embarazos con primera determinación del sFlt-1/PlGF de 38 o menos entre las 24 y 34 semanas de gestación requirió parto debido a preeclampsia de inicio temprano. Entre las 24 y 34 semanas de gestación, no se necesitó una determinación posterior para descartar por completo preeclampsia de inicio temprano cuando el primer sFlt-1/PlGF fue de 38 o menos.</p>	<p>⊕○○○ Muy baja^{a,b}</p>
<p>Internación Evaluado con: sFlt/PlGF 38 y 85 Nº de participantes: 236 (1 estudio observacional)¹³</p>	<p>La decisión sobre el alta o la admisión se basó en el resultado del cociente, a menos que hubiera evidencia de compromiso materno o fetal. A un total de 236 mujeres se les realizó la prueba del cociente sFlt-1/PlGF (284 test, 48 repeticiones). Hubo una significativa disminución de las internaciones en la fase post implementación en el grupo de bajo riesgo: 28,5% durante la implementación vs 11,3% post implementación (p=0,006)</p>	<p>⊕○○○ Muy baja^{a,b}</p>

Explicaciones

- a. La evidencia es muy indirecta acerca del impacto del dosaje secuencial del cociente en el efecto sobre el desenlace.
- b. Imprecisión: no cumple con el criterio de tamaño óptimo de la información

Documentación CONFIDENCIAL

Plantilla : 3EFF :: Consenso (Versión: N/A)
Página 29 de 37

Revisión externa

Durante octubre y noviembre de 2022 se procedió a la revisión externa del documento. Se solicitó esta tarea a la Dra. Karin Kopitowski. La Dra. Kopitowski es especialista en Medicina Familiar. Jefa del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Directora del Departamento de Investigación Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA). Docente de grado y posgrado en el IUHIBA, UBA y Universidad Nacional de la Matanza (UNLaM). Coordinadora del Comité de ética de protocolos de investigación universitario (IUHIBA).

Kopitowski señaló que el presente Consenso es un valioso documento que ayudará en la toma de decisiones a los/las profesionales que asisten a personas gestantes. Está desarrollado con una metodología transparente y reproducible, las recomendaciones cuentan con respaldo científico, son claras y aplicables. Los comentarios luego de cada recomendación son coherentes con el enunciado, amplían y complementan la afirmación de la recomendación.

También señaló que el documento está estructurado en un orden adecuado y lógico, que las recomendaciones surgen de preguntas PICO adecuadamente formuladas y no presentan ambigüedades acerca de en qué grupo de pacientes debe ser aplicada. Las tablas SoF aportadas son útiles y aportan transparencia en el análisis de la evidencia científica analizada. Señaló además que están claramente descritos la definición del problema, los objetivos y los criterios de manejo clínico en cada situación.

Remarco entre las fortalezas del Consenso: la constitución de un panel multidisciplinario altamente calificado, la búsqueda bibliográfica y evaluación con AGREE II de las GPC existentes (algunas de altísima calidad). La búsqueda de revisiones sistemáticas impresionó adecuada. Otra fortaleza es el uso de metodología GRADE que transparenta el mecanismo de evaluación de calidad de evidencia y guía (pero no determina por sí) la fuerza de la recomendación.

En este mismo sentido señaló que la presencia de dos expertas en metodología guiando el proceso aportó solidez a la confección de este documento como también que en la constitución del panel podría haberse incluido algún/a obstétrica/o y representante de pacientes. En este sentido, sugirió traducir este material técnico en lenguaje sencillo explicitando los alcances y limitaciones de la determinación de estos biomarcadores para que las personas gestantes puedan decidir lo mejor para sí con información neutra y balanceada basada en la mejor evidencia disponible.

La revisora externa, declaró no ha recibido en los últimos 5 años aportes de la industria farmacéutica ni de biotecnología, que todos sus ingresos provienen de su actividad profesional en el Hospital Italiano de Buenos Aires, IUHIBA y UNLaM y que cobró honorarios por este trabajo de revisión.

Información complementaria surgida en el período de Revisión externa

Por otra parte, en este periodo de revisión externa, se tomó conocimiento de un análisis presupuestario del uso del cociente de biomarcadores en Argentina (en prensa)³⁵. Este modelo económico estimó que el uso de la relación sFlt-1/PIGF permitiría al sistema de sa-



lud en general ahorrar miles de millones de pesos argentinos anuales y una reducción de costos del 39,1% comparado con la atención estándar, principalmente debido a la reducción de las hospitalizaciones de mujeres con sospecha.

Anexo

CV resumido del panel

Basualdo María, Natalia. Médica Tocoginecóloga. Experta en Medicina Materna. Directora Médica del Centro de Referencia de Embarazo de Alto Riesgo CREAR (Ciudad Autónoma de Buenos Aires –CABA-). Staff del Sanatorio Finochietto (CABA). Autora de publicaciones científicas.

Brenzoni, Pablo Germán. Bioquímico especialista en Bioquímica Endocrinológica. Jefe del Servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Austral, Provincia de Buenos Aires (PBA). Autor de publicaciones científicas.

Casale, Roberto Antonio. Médico especialista en Obstetricia, Ginecología y Salud Pública. Doctor en Medicina, UBA. Maestría en Sistemas de Salud Universidad ISALUD. Jefe del Departamento Perinatal del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Jefe de Servicio de Tocoginecología del Sanatorio de La Trinidad de Ramos Mejía (PBA). Director de Publicaciones de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA). Coordinador del Comité de Salud Materna de la Federación de Sociedades de Obstetricia y Ginecología de la República Argentina (FASGO). Autor de libros, capítulos y trabajos de investigación.

Di Marco, Ingrid. Médica especialista en Tocoginecología. Exjefa del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil Ramón Sarda (CABA). Staff del Centro de Referencia de Embarazo de Alto Riesgo CREAR (CABA). Autora de publicaciones científicas.

Morán, María del Rosario. Médica especialista en Ginecología. Maestría en hallazgo histopatológicos en placentas de pretérmino y término precoz (en curso). Staff de Alto riesgo Obstétrico Sanidad Policial. Docente de la Universidad Católica del Uruguay. Staff del Sanatorio Maternidad CASMU IAMP (Montevideo). Staff del Círculo Católico Sanatorio Central Dr. Luis Pedro Lenguas (Montevideo). Staff del Mutualista Hospital Evangélico (Montevideo). Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Ginecológica del Uruguay 2022-2024.

Ojeda, Leticia Irma. Médica especialista en Tocoginecología y en Emergentología Obstétrica. Magister en Salud Reproductiva y Perinatología. Magister en Docencia Universitaria. Jefa de Servicio Guardia Obstétrica-Sala de Partos del Hospital Luis Lagomaggiore (Mendoza). Profesora Adjunta efectiva de la Universidad Nacional de Cuyo. Profesora Titular de la Universidad del Aconcagua. Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad

de Obstetricia y Ginecología de Mendoza, del Consejo Académico Nacional (FASGO) y del Comité de Salud Materna (FASGO).

Olea, Carlos. Médico especialista en Tocoginecología y en Auditoría Médica. Ex staff del Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Señora de las Mercedes (Tucumán). Jefe del Servicio de Obstetricia de la Clínica Mayo U.M.C.B (Tucumán). Autor de publicaciones científicas.

Pérez Fernández, Aquilino Mario. Médico Ginecólogo. Coordinador de Dependencia Obstétrica Progresiva del Centro Hospitalario Pereira Rossell (Montevideo). Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad de Ginecología del Uruguay. Autor de publicaciones científicas.

Sosa, Leonardo. Médico Internista. Staff del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Staff de las asistencias médicas Medicina Personalizada y CO-SEM (Uruguay).

Vitureira Liard, Gerardo. Médico Ginecotocólogo. Ex Profesor Adjunto de Ginecotocología de la Universidad de la República del Uruguay (UdelaR). Experto en Salud Materno Neonatal. Staff del Hospital Británico y del Hospital Evangélico. Ex responsable del Área de Alto Riesgo Obstétrico – Clínica Ginecotocología B del Hospital de Clínicas UdelaR (2012-2018). Ex presidente de la Sociedad de Ginecotocología del Uruguay. Presidente del XIX Congreso Uruguayo de Ginecotocología del Uruguay (2022). Autor de publicaciones científicas.

Voto, Liliana Susana. Doctora en Medicina. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Salud Pública. Integrante de la Fundación Prof. Dra. Liliana S. Voto para la Prevención, Protección y Promoción de la Salud de la Mujer y el Niño. Docente de la UBA Hospital Juan A. Fernández (CABA). Docente del Instituto Universitario de la Fundación Héctor Barceló. Autora de publicaciones científicas.

Zamory, Estrella Silvia. Bioquímica. Especialista en Citología y en Perinatología. Jefa del Servicio de Bioquímica del Hospital Maternidad Provincial de Córdoba Raúl F. Lucini. Presidente del Colegio de profesionales de Ciencias Bioquímicas de Córdoba (2015-2022). Miembro del Comité Regional para la Estandarización de laboratorios Bioquímicos de Córdoba (CRELAB, 2014-2022). Docente de la Facultad de Ciencias Químicas Universidad Nacional de Córdoba. Autora de publicaciones científicas.

Declaración de conflictos de interés

El consenso fue llevado a cabo por la Consultora en salud 3Eff S.A. financiado por Productos Roche S.A.Q.e I..

Las dos expertas en metodología lideraron el proceso de elaboración, realizaron las búsquedas y análisis de la evidencia, moderaron las sesiones de consenso y redactaron el documento final. Sus honorarios fueron abonados por la Consultora en salud 3Eff S.A. No presentan relación alguna con el laboratorio propietario de la tecnología evaluada.

Los doce miembros del panel realizaron una declaración de potenciales conflictos de interés. Las mismas están a resguardo de la Consultora en salud 3Eff S.A. Los miembros del panel recibieron remuneración por sus horas protegidas para participación por parte de Productos Roche S.A.Q.e I.. Las sesiones en la plataforma virtual Within3 Exchange fueron financiadas por Productos Roche S.A.Q.e I. y no hubo participación del laboratorio propietario de la tecnología evaluada.

Respecto a los doce panelistas, seis no presentaban ninguna relación previa con el laboratorio propietario de la tecnología evaluada. En cambio, cinco declararon haber recibido en los últimos cinco años honorarios para conferencias, clases o asesoramiento respecto al tema evaluado como expertos consultores y uno comunicó beca/subsidio de investigación.

Asimismo, declaramos que Productos Roche S.A.Q.e I. no participó en ninguna de las instancias de elaboración del consenso y que las recomendaciones resultantes fueron realizadas con independencia editorial.

Referencias

1. World Health Organization. The World health report 2005: make every mother and child count. Geneva 2005.
2. WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2021. .
3. Sperling JD, Gossett DR. Screening for Preeclampsia and the USPSTF Recommendations. *Jama* 2017;317:1629-30.
4. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2020;75:918-26.
5. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
6. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 222. *Obstetrics and gynecology* 2020;135:e237-e60.
7. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management, NG 133. www.nice.org.uk/guidance/ng133 ©. 2019.
8. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2019;144:325-9.
9. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 2021;137:72-81.
10. 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 (Dallas, Tex : 1979)* 2018;71:306-16.
11. Hendrix M, Bons J, van Haren A, et al. Role of sFlt-1 and PlGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: A systematic review. *Annals of clinical biochemistry* 2020;57:44-58.
12. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.
13. Wojcik M, Karouni F, Jindal S, Kapaya H. Implementing placental-growth-factor (PLGF) measurements in suspected pre-eclampsia----Challenges in clinical practice. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2021;266:157-62.
14. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2019;74:983-90.
15. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, 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 (Dallas, Tex : 1979)* 2014;63:346-52.
16. Soundararajan R, Suresh SC, Mueller A, et al. Real life outpatient biomarker use in management of hypertensive pregnancies in third trimester in a low resource SeTting: ROBUST study. *Pregnancy hypertension* 2021;23:97-103.
17. Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2021;77:461-71.

18. Zeisler H, Llorba E, Chantraine FJ, 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;53:367-75.
19. Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, et al. Use of the sFlt-1/PIGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2018;56:303-11.
20. Harris JM, Franck L, Michie S. Assessing the psychological effects of prenatal screening tests for maternal and foetal conditions:a systematic review. *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 2012;30 222-46.
21. Crombag NM, Lamain-de Ruiten M, Kwee A, et al. Perspectives, preferences and needs regarding early prediction of preeclampsia in Dutch pregnant women: a qualitative study. *BMC pregnancy and childbirth* 2017;17:12.
22. Harris JM, Franck L, Green B, Michie S. The psychological impact of providing women with risk information for pre-eclampsia: a qualitative study. *Midwifery* 2014;30:1187-95.
23. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal* 2010;182:E839-E42.
24. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence). PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). *Diagnostics guidance DG 23*. 2016.
25. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence). PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. *Diagnostics guidance 492022*.
26. Hospital Clínic- Hospital Sant Joan de Déu- Universitat de Barcelona. Protocolo de hipertensión y gestación. www.medicinafetalbarcelona.org 2021.
27. Pregnancy Care Guidelines. 2019. at <https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-d-clinical-assessments/risk-of-pre-eclampsia>.)
28. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2018;72:24-43.
29. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2018;39:3165-241.
30. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2019;53:7-22.
31. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica de Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. *Evidencias y recomendaciones 2017*.
32. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Trastornos hipertensivos del embarazo. (Actualización 2016). Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización - MSP; 2016.
33. 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 (Winchester, England)* 2016;20:1-160.



34. Maesa JM, Romero-Tabares A, Benot-López S. Validez diagnóstica del ratio sFlt-1/PIGF en la identificación de la preeclampsia: una revisión sistemática. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 2020;47:30-7.
35. Garay OU, Guiñazú GG, Basualdo N, Di Marco I, Zilberman J, Voto L. Economic Impact Analysis of Incorporation of Elecsys sFlt-1/PIGF Ratio Into Routine Practice for the Diagnosis and Follow-Up of Pregnant Women With Suspected Preeclampsia in Argentina. *Value in Health Regional Issues* 2023;34:1-8.