

## Rentabilidad de la ratio angiogénica en el seguimiento de gestantes de alto riesgo de preeclampsia precoz tratadas con ácido acetilsalicílico

 Luis Carlos Moya Jiménez,<sup>1</sup>  Juan Bautista Martínez Uriarte,<sup>1</sup>  Álvaro López Soto,<sup>1</sup>  
 Ana Moreno Fuentes.<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el valor predictivo negativo de la ratio antigénica y conocer su rentabilidad para descartar preeclampsia precoz en pacientes de alto riesgo de desarrollarla, con profilaxis de ácido acetilsalicílico.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal que recogió a las gestantes con cribado de preeclampsia precoz de alto riesgo (384 gestantes) en el Hospital Santa Lucía durante el año 2021, para lo que se usó test Elecsys® tabulado a un riesgo mayor a 1/150 en primer trimestre, y que tomaran ácido acetilsalicílico antes de la semana 16, quedando en 368 gestantes vistas en las semanas 20, 26, 31 y 36. Se realizó biometría, ratio angiogénica y doppler.

**Resultados:** La incidencia de preeclampsia precoz en la población fue 4 casos (incidencia 1,08 %). Son significativos por su alto valor predictivo negativo del 100 % de preeclampsia precoz: la ratio angiogénica mayor a 38 en la semana 26 y el doppler de las uterinas en semana 20 y 26.

**Conclusión:** En gestaciones con cribado de alto riesgo de preeclampsia que tomen ácido acetilsalicílico, una ratio angiogénica menor a 38 en la semana 26, además de un doppler uterino normal en semana 20 y 26 permite reducir el seguimiento gestacional.

**Palabras clave:** Aspirina, Insuficiencia placentaria, Factor de Crecimiento placentario, Preeclampsia precoz, Valor predictivo de las pruebas.

### Profitability of the angiogenic ratio in the follow-up of pregnant women at high risk of early preeclampsia treated with acetylsalicylic acid

### SUMMARY

**Objective:** Our main objective was to evaluate the negative predictive value of the angiogenic ratio and to know its profitability to rule out early preeclampsia in patients at high risk of early preeclampsia with acetylsalicylic acid prophylaxis.

**Methods:** A cross-sectional descriptive study was carried out that included pregnant women with high-risk early preeclampsia screening (384 pregnant women) at the Santa Lucía Hospital during the year 2021, for which the Elecsys® test tabulated at a risk >1/ was used. 150 in the first trimester, and who take acetylsalicylic acid before week 16, leaving 368 pregnant women seen in weeks 20, 26, 31 and 36, with biometry, angiogenic ratio and Doppler performed.

**Results:** The incidence of early preeclampsia in the population was 4 cases (incidence 1.08%). They are significant due to their high negative predictive value of 100% of early preeclampsia: Angiogenic ratio > 38 in week 26, uterine Doppler in weeks 20 and 26.

**Conclusion:** Pregnancies with high risk screening for preeclampsia who take acid acetylsalicylic acid, an angiogenic ratio < 38 at week 26 in addition to a normal uterine Doppler at weeks 20 and 26 allows for reduced gestational follow-up.

**Keywords:** Aspirin, Placental insufficiency, Placental growth factor, early preeclampsia, Predictive value of tests.

<sup>1</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Región de Murcia. España. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Región de Murcia. España. Correo para correspondencia: luiscarlosmoya@hotmail.com.

**Forma de citar este artículo:** Moya Jiménez LC, Martínez Uriarte JB, López Soto A, Moreno Fuentes A. Rentabilidad de la ratio angiogénica en el seguimiento de gestantes de alto riesgo de preeclampsia precoz tratadas con ácido acetilsalicílico. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(3): xx-xx. DOI: 10.51288/00840307

En la realización del presente trabajo se ha cumplido con los preceptos de la Declaración de Helsinki así como los protocolos del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena. (Región de Murcia, España) sobre la publicación de trabajos científicos con uso de datos de pacientes y se cuenta con el consentimiento escrito de las pacientes para la publicación del presente trabajo.

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un síndrome que parece ser originado de manera primaria en la placenta entre factores angiogénicos y antiangiogénicos por un desbalance de los mismos. De los dos factores más estudiados, se balancean el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el receptor 1 del factor de crecimiento vascular (sFlt-1).

El debut preclínico de la preeclampsia comienza con el desequilibrio antes comentado en el que preponderan los factores antiangiogénicos sobre los angiogénicos; por esto mismo, el uso de la ratio angiogénica elevada ayuda a descartar la incidencia de insuficiencia placentaria por el alto valor predictivo negativo que presenta (1).

El PIGF se sintetiza en la placenta, con importantes funciones angiogénicas, por lo que será en gestaciones preeclámpicas o previas a su aparición clínica que dicho factor se presente disminuido en suero (2, 3).

El sFlt-1 es un factor antiangiogénico clave en la patogénesis de la PE, el cual se eleva y sus niveles séricos se ven incrementados de manera precedente al desarrollo de la insuficiencia placentaria (3).

En los últimos años, los modelos predictivos de riesgo han permitido, concretamente en la preeclampsia, estratificar la población para poder implementar estrategias de prevención secundaria, como por ejemplo el estudio ASPRE (4) que determinó que la administración precoz de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas reducía la incidencia de PE.

El objetivo del cribado entre las semanas 11 y 13 permite la identificación de gestantes a las que la administración de AAS a dosis bajas permite la reducción del riesgo de PE pretérmino en más de un 60 %. En dicho cribado se combinan factores maternos como la presión arterial media (PAM), el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas (IPAU) y el PIGF con una capacidad predictiva de un 90 % de PE precoces y tasa de falsos positivos de un 10 % (5).

Asimismo, el estudio PROGNOSIS (6) revolucionó el diagnóstico de PE, al obtener valores determinados de sFlt-1/PIGF que permiten hacer tanto un despistaje como un diagnóstico certero de PE, aún en un estadio presintomático de enfermedad, con

unos valores predeterminados de  $\leq 38$ , con un valor predictivo negativo del 99,1 % que permite descartar preeclampsia y hacer una valoración predictiva de que en una semana al menos no se desarrollará. En gestaciones menores a 34 semanas se diagnostica PE ante gestantes sintomáticas y ratio angiogénica  $> 85$ . En caso de gestantes de más o igual a 34 semanas, se diagnostica PE si son sintomáticas con ratio angiogénica  $> 110$ . Será en los valores intermedios de la ratio angiogénica, es decir, entre 38 y 85-110, donde la predicción es variable, en función de diversos parámetros gestacionales que permiten hacer una monitorización del cociente angiogénico para diagnosticar una eventual preeclampsia (6,7).

El manejo de la gestante asintomática y catalogada de alto riesgo de PE precoz, en la que se ha implementado medidas de profilaxis con AAS a dosis bajas (75-150 mg/día) es controvertido a fecha actual.

Existen distintos algoritmos de manejo propuestos sobre todo por Herráiz y cols. (8) en los que se incluye, por un lado, la evaluación *doppler* de las arterias uterinas a partir de la semana 18-22 en población de alto riesgo de disfunción placentaria, cribada previamente en el primer trimestre por criterios poblacionales; será, por tanto, en gestantes con *doppler* de arterias uterinas elevado persistente en semana 20 y 26 donde se lleve a cabo un seguimiento más exhaustivo.

Por otro lado, se establece que, en las semanas 24-28 de gestación, la medición de la ratio angiogénica resulta más sensible, al ser cuando la invasión trofoblástica se encuentra finalizada.

Si la ratio angiogénica es  $< 38$  se propone nueva medición entre semana 30-33.

El alto número de gestantes incluidas como población de alto riesgo de PE, a partir de modelos predictivos, hace que, una vez instaurado y mantenido el tratamiento

## RENTABILIDAD DE LA RATIO ANGIOGÉNICA EN EL SEGUIMIENTO DE GESTANTES DE ALTO RIESGO DE PREECLAMPSIA PRECOZ TRATADAS CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

profiláctico con AAS hasta la semana 36 de gestación, con base en la experiencia clínica en el uso repetido de la ratio angiogénica, sea probablemente una cantidad mucho menor de gestantes con alto riesgo de PE en las que persista elevado dicho riesgo, y, por consiguiente, no precisen de un seguimiento tan estricto.

Se plantea que, una vez se haga tratamiento sobre la población a riesgo, se pueda contar con una prueba que ayude al descarte de la PE precoz, evitando la reiteración de visitas médicas y pruebas complementarias sin comprometer el diagnóstico de PE.

En el Hospital General Universitario Santa Lucía se realiza un cribado contingente de PE precoz en primera visita (11-14 semanas) con el test Elecsys® que incluye medición *doppler* del índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas, PIGF, presión arterial media y factores epidemiológicos maternos, momento en que se establece el tratamiento con AAS a dosis bajas si el resultado del test es de alto riesgo de PE precoz. En semana 20-22, se realiza reevaluación de *doppler* de arterias uterinas. En semana 26, 31 y 36 se realiza medición de ratio angiogénica y *doppler* de arterias uterinas. Se debe recordar que no existen modelos validados acerca del seguimiento gestacional en estas gestantes.

La hipótesis de estudio es que, en gestantes cribadas y catalogadas con alto riesgo de PE precoz, y que mantengan profilaxis con AAS, es suficiente un resultado normal en semana 26 de ambos marcadores (ratio angiogénica y *doppler* de uterinas) para poder reducir la frecuencia de las visitas.

Los objetivos del trabajo son: evaluar el valor predictivo negativo de la ratio angiogénica como elemento de descarte de PE precoz en gestantes con alto riesgo de PE precoz y con profilaxis instaurada y evaluar el valor predictivo negativo del *doppler* de uterinas como elemento de descarte de PE precoz en

gestantes con alto riesgo de PE precoz y con profilaxis instaurada.

### MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal que recogió a todas las gestantes vistas en semana 11-14 en su primera visita en el servicio de Obstetricia y Ginecología durante el año 2021 y que, al realizárseles el cribado de preeclampsia precoz con test Elecsys® se obtuvo un resultado de alto riesgo.

Para la realización de dicho cribado se usó la determinación de PIGF incluido en la analítica de cribado de primer trimestre realizada en torno a la semana 10 en su centro de salud de manera universal.

La determinación de la presión arterial media y *doppler* de arterias uterinas se realizó en la consulta de manera sincrónica en la que se obtiene los resultados del cribado de aneuploidías en semana 11-14.

Para el cálculo del riesgo, el test fue tabulado a un riesgo de más de 1/150 para determinar a la gestante de alto riesgo de padecer PE precoz (por debajo de la semana 34) e indicativo para la toma profiláctica de 100-150 mg/día de AAS.

Toda la población de gestantes de alto riesgo de PE fue vista en visitas seriadas en semana 20, 26, 31 y 36, independientemente de cualquier control adicional que hubiera requerido por otro motivo. En estas visitas se realizó biometría, ratio angiogénica y *doppler* materno-fetal en los casos que lo requiriesen.

Los criterios de inclusión fueron: gestación datada en semana 11-14. Resultado de alto riesgo de PE precoz obtenido con el test Elecsys® validado para la población. Inicio de la toma de AAS por debajo de la

semana 16 y no abandono de dicho tratamiento. Fueron excluidos del análisis las gestaciones gemelares, los óbitos fetales o con alteración genética conocida y gestantes que padezcan patología que contraindique la toma de AAS.

La población total de gestantes diagnosticadas como de alto riesgo de PE precoz, durante el año natural de 2021 fue de 384 gestantes (12 se excluyeron), finalmente fueron analizados los datos de 368 gestantes.

La prueba *gold standard* que se usó para diagnosticar los casos de PE precoz fue la ratio angiogénica con valor  $> 85$  entre la semana 20 y 34 de gestación.

El estudio obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma protocolizada, y anonimizados, cumpliendo con los preceptos establecidos por la Declaración de Helsinki. También se obtuvo el consentimiento oral y por escrito de las gestantes (Número de registro CEI 23/66).

Para evaluar las diferencias significativas entre las variables dicotómicas se usó Test de Chi-Cuadrado y Test de Fisher. El nivel de significancia se prefijó en 0,05 para todos los análisis y el programa estadístico usado fue SPSS 21.0 de IBM.

## RESULTADOS

La incidencia de PE precoz en la población de 368 gestantes fue de 4 casos (incidencia de 1,08 %), estos casos tuvieron un riesgo *a priori* de PE precoz de: 1/1, 1/3, 1/6 y 1/104. Sesenta y tres gestantes tuvieron un riesgo de PE precoz superior a 1/10, (17,1 % de la población), lo que da una incidencia de PE precoz en este subgrupo de 4,76 %, por tanto 4,4 veces más.

Tabla 1. Relación de gestantes con *doppler* de uterinas  $> p95$  en semana 20

	PE precoz	No PE precoz	Total
Uterinas 2T $> p95$	4	53	57
Uterinas 2T $< p95$	0	310	310
Total	4	363	367 gestantes

(*p-value*: 0,0083)

Se analizó de manera independiente la razón de probabilidad de cada una de las cinco variables que fueron medidas (*doppler* de uterinas en 1º trimestre  $> p95$ ; *doppler* de uterinas en semana 20  $> p95$ ; *doppler* de uterinas en semana 26  $> p95$ ; ratio angiogénica en semana 26  $> 38$ ; ratio angiogénica en semana 31 de  $> 38$ ).

El *doppler* de uterinas en primer trimestre  $> p95$  no presenta una relación estadísticamente significativa acerca de la predicción de la PE precoz; mientras que si presenta significación estadística el *doppler* de uterinas en semana 20 con una Odds Ratio de 52 [2,77 - 984] y *p*: 0,0083; valor predictivo positivo: 7 % y valor predictivo negativo: 100 %.

Tabla 2. Relación de gestantes con *doppler* de uterinas  $> p95$  en semana 26

	PE precoz	No PE precoz	Total
Uterinas 26s $> p95$	4	30	34
Uterinas 26s $< p95$	0	196	196
Total	4	226	230 gestantes

(*p-value*: 0,0069)

*RENTABILIDAD DE LA RATIO ANGIOGÉNICA EN EL SEGUIMIENTO DE GESTANTES DE ALTO RIESGO DE PREECLAMPSIA PRECOZ TRATADAS CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO*

Tabla 3. Relación de gestantes con cociente angiogénico > 38 en semana 26

	PE precoz	No PE precoz	Total
Ratio angiogénica > 38	4	1	5
Ratio angiogénica < 38	0	222	222
Total	4	223	227 gestantes

*(p-value: < 0,0001)*

El *doppler* de uterinas en semana 26 > p95 también resulta significativo con una Odds Ratio de 57 [3 - 110] y *p*: 0,0069; valor predictivo positivo: 11,7 % y valor predictivo negativo: 100 %.

La ratio angiogénica > 38 en semana 26 resulta muy significativo con Odds Ratio de 1335 [47,6 - 37445] y *p* < 0,0001; valor predictivo positivo: 80 % y valor predictivo negativo: 100 %).

La ratio angiogénica > 38 en semana 31 como valor de cribado de PE precoz no resulta significativo.

## DISCUSIÓN

Ya es conocida la utilidad que muestran los factores angiogénicos en la predicción, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con PE instaurada, ya lo sea de manera clínica o subclínica (9). Por otro lado, también se ha comprobado la utilidad que muestra una estrategia de cribado de PE precoz en el primer trimestre del embarazo entre la semana 11 y 14 de gestación, que presenta una alta capacidad de detección, de aproximadamente un 80 % en la PE precoz, aunque como factor limitante presenta también a priori una

alta tasa de falsos positivos (10 %) que obliga en esta casuística a catalogar de alto riesgo de PE precoz a 384 gestantes de un total de 2400 gestantes, lo que supone administrar al 16 % de la población total de gestantes, AAS a dosis de 100-150 mg/día y la realización de un seguimiento a dichas mujeres, que varía dependiendo el centro que lo haga.

Según la literatura, de la población catalogada de alto riesgo de PE precoz, únicamente el 10 % padecerá PE precoz, incluso si no son tratadas con AAS (10). En este caso, esta incidencia fue mucho más baja (4 casos de 368), quizá dada por la alta adherencia al tratamiento con AAS de la población.

El estudio STOP-PRE analiza de manera análoga en un ensayo clínico el valor predictivo negativo de la ratio angiogénica < 38 entre la semana 24-28; a gestantes catalogadas de alto riesgo de PE precoz tratadas con AAS, retiran la administración de ácido acetilsalicílico sin aumentar la incidencia de PE precoz, respecto de gestantes que continúan tomándola hasta la semana 36; con tasas de incidencia de PE precoz respectivamente de 1,48 % vs. 1,72 %; RR 0,86 [0,31 - 2,34] (11).

El presente estudio es novedoso por la ausencia de otros estudios realizados de manera poblacional en los que se haya hecho medición seriada en el tiempo a todas las mujeres cribadas de igual manera, de la ratio angiogénica, biometría y *doppler* a lo largo de varias fechas determinadas de la edad gestacional que permita analizar qué variable sería más interesante medir, ya sea de manera aislada o conjunta; y reducir la frecuencia de visitas.

Según los datos obtenidos, el primer factor evaluado que condiciona la aparición de una PE precoz es tener un IP de las arterias uterinas elevado en semana 20, por lo que gestantes con alto riesgo de PE precoz y uterinas normalizadas en semana 20 sería el primer grupo a descartar para realizar seguimiento seriado.

El segundo factor condicionante de PE precoz, es la persistencia del *doppler* de uterinas  $> p95$  en semana 26, que se combinaría en dicha edad gestacional con la medición sérica de la ratio angiogénica (resulta el marcador aislado más potente para predecir una PE precoz) por lo que, gestantes de alto riesgo de PE precoz con uterinas en semana 26  $< p95$  y ratio angiogénica  $< 38$ , no precisaría más seguimiento.

Por todo lo anteriormente comentado, en este centro se ha realizado, con base en datos propios, una reducción en las visitas que se programan a la población de gestantes de alto riesgo de PE precoz. Únicamente se controlan estrechamente a aquellas con *doppler* de arterias uterinas persistente elevadas en semana 26 (34 gestantes de una población inicial estudiada de 368) y se les realiza un único cociente en semana 26 (5 gestantes de una población inicial de 368), pasando, las que no cumplen con dicho algoritmo, a control gestacional habitual, simplemente insistiéndoles en la necesidad de toma de AAS.

Se puede concluir que:

El alto valor predictivo negativo del *doppler* de las arterias uterinas en semana 20 consigue que, centrándose en la subpoblación ya cribada de alto riesgo de PE y con profilaxis de AAS instaurada, sea únicamente necesario controlar a las pacientes con *doppler* de uterinas  $> p95$ .

Será por tanto útil para realizar un “segundo cribado” y poner el foco de atención en aquellas gestantes que tengan, bien un *doppler* de arterias uterinas alto en semana 26, o una ratio angiogénica  $>38$  en dicha semana.

Esta estrategia permite realizar un seguimiento más costo efectivo y por tanto rentabilizar las visitas de la población, sin perder eficacia en el diagnóstico precoz de PE precoz.

## REFERENCIAS

1. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838. PMID: 26735990.
2. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83. DOI: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923.
3. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):591-598. DOI: 10.1002/uog.14811. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25653039.
4. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, *et al.* ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-495. DOI: 10.1002/uog.18816. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(6):807.
5. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.034.
6. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:324. DOI: 10.1186/1471-2393-14-324.
7. 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):346-352. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
8. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EA, *et al.* Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):19009-26. DOI: 10.3390/ijms160819009.
9. Martínez V, González C, Vázquez GT. Valor predictivo del test angiogénico (ratio sFlt/PIGF) en los trastornos hipertensivos del embarazo. Resultados perinatales en Cienfuegos. 1 de agosto de 2020;18:665-674.

*RENTABILIDAD DE LA RATIO ANGIOGÉNICA EN EL SEGUIMIENTO DE GESTANTES DE ALTO RIESGO DE PREECLAMPSIA PRECOZ TRATADAS CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO*

10. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
11. Mendoza M, Bonacina E, Garcia-Manau P, López M, Caamiña S, Vives À, *et al.* Aspirin discontinuation at 24 to 28 Weeks’ Gestation in Pregnancies at High Risk of Preterm Preeclampsia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(7):542-550. DOI: 10.1001/jama.2023.0691.

Recibido 18 de junio de 2024  
Aprobado 15 de julio de 2024