



# Asociación de los cocientes Soluble *fms-like tyrosine kinase 1/Placental Growing Factor* + Recuento de plaquetas/volumen plaquetario medio como predictor de resultados adversos en la preeclampsia

Association of Soluble *fms-like tyrosine kinase 1/Placental Growing Factor* + Platelet count/mean platelet volume ratios as a predictor of adverse outcomes in preeclampsia

Associação da relação soluble *fms-like tyrosine kinase 1/Placental Growing Factor* + Contagem de plaquetas/volume médio de plaquetas como preditor de desfechos adversos na pré-eclâmpsia

Jessica Juve Gallardo Ramírez,\* José Antonio Hernández Pacheco,\* Miguel Ángel Nares Torices,\* Samuel Vargas Trujillo\*

## RESUMEN

**Introducción:** el uso de la detección del cociente de desequilibrio entre los factores proangiogénicos/antiangiogénicos (sFlt-1/PIGF) en la sangre materna ha sido una herramienta útil para el diagnóstico de la preeclampsia. La agregación plaquetaria también tiene un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad, los parámetros plaquetarios como el cociente recuento de plaquetas/volumen plaquetario medio (PC/MPV) tiene la ventaja de ser fácil, rápido y de bajo costo en la detección de preeclampsia, si sumamos estos cocientes se puede mejorar la capacidad de predicción de la preeclampsia; sin embargo, no hay evidencia sobre el pronóstico y predicción de resultados adversos.

**Objetivo:** evaluar la asociación de los cocientes receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular soluble/factor de crecimiento de la placenta + Recuento de plaquetas/volumen plaquetario medio (sFlt-1/PIGF + PC/MPV) como predictor de resultados adversos en la preeclampsia.

**Material y métodos:** estudio de descriptivo, retroelectivo, analítico, transversal, unicéntrico, donde se obtuvo información de expedientes electrónicos de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia que contaban con mediciones séricas de sFlt-1, PIGF, PC y VPM, se realizó el análisis estadístico de asociación del resultado de la suma de cocientes sFlt-1/PIGF + PC/MPV y los resultados maternos adversos tomando en cuenta lesión renal aguda, eclampsia, complicaciones neurológicas, edema pulmonar, HELLP, lesión hepática, días de estancia en UCIA, uso de terapia sustitutiva de función renal, obito y muerte materna. Se calculó el punto de corte y se utilizó la curva de características operativas del receptor (ROC) para calcular la sensibilidad y especificidad.

**Resultados:** se analizaron 57 expedientes de edad entre 15 a 43 años con una media 32 años, encontrando un área bajo la curva (AUC) de 0.768 (IC95%: 0.63-0.90) para el punto de corte de 62.4, sensibilidad de 97.2% y especificidad de 86.7% ( $p = 0.001$ ) y un riesgo estimado de 4.7 (IC95% 0.40-56.1).

**Conclusiones:** la suma de los cocientes sFlt-1/PIGF + PC/MPV, no predice eventos adversos relacionados a complicaciones por preeclampsia.

**Palabras clave:** preeclampsia, sFlt1, PIGF, angiogénicos, volumen plaquetario medio.

## ABSTRACT

**Introduction:** the use of detection of the ratio of imbalance between proangiogenic/antiangiogenic factors (sFlt-1/PIGF) in maternal blood has been a useful tool for the diagnosis of preeclampsia. Platelet aggregation also plays a crucial role in the development of the disease, platelet parameters such as the ratio platelet count/mean platelet volume (PC/MPV) have the advantage of being easy, fast and low cost in the detection of preeclampsia, if we add these ratios the ability to predict preeclampsia can be improved, however there is no evidence on the prognosis and prediction of adverse outcomes.

**Objective:** to evaluate the association of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1/placental growth factor + Platelet Count/Mean Platelet

Volume (sFlt-1/PIGF + PC/MPV) ratios as a predictor of adverse outcomes in preeclampsia.

**Material and methods:** descriptive, retrospective, analytical, cross-sectional, single-center study, where information was obtained from electronic records of patients diagnosed with preeclampsia who had serum measurements of sFlt-1, PIGF, PC and MPV. Statistical analysis of the association of the result of the sum of sFlt-1/PIGF + PC/MPV ratios and adverse maternal outcomes was performed taking into account Acute Kidney Injury, Eclampsia, Neurological Complications, Pulmonary Edema, HELLP, Liver Injury, ICU stay days, use of renal function replacement therapy, Obito and Maternal Death. The cut-off point was calculated and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to calculate sensitivity and specificity.

**Results:** 57 records were analyzed, with ages ranging from 15 to 43 years with a mean of 32 years, finding an area under the curve (AUC) of 0.768 (95% CI: 0.63-0.90) for the cut-off point of 62.4, sensitivity of 97.2% and specificity of 86.7%,  $P < 0.001$  and an estimated risk of 4.7 (95% CI: 0.40-56.1).

**Conclusions:** the addition of the sFlt 1/PIGF + PC/MPV ratios does not predict adverse events related to complications from preeclampsia.

**Keywords:** preeclampsia, sFlt1, PIGF, angiogenic, mean platelet volume.

## RESUMO

**Introdução:** o uso da detecção da relação de desequilíbrio entre fatores pró-angiogénicos/antiangiogénicos (sFlt1/PIGF) no sangue materno tem sido uma ferramenta útil para o diagnóstico de pré-eclâmpsia. A agregação plaquetária também tem um papel crucial no desenvolvimento da doença. Os parâmetros plaquetários, como a relação contagem de plaquetas/volume médio de plaquetas (PC/VPM), têm a vantagem de serem fáceis, rápidos e de baixo custo na detecção da pré-eclâmpsia, se somarmos essas proporções podemos melhorar a capacidade de prever a pré-eclâmpsia, porém não há evidências sobre o prognóstico e predição de resultados adversos.

**Objetivo:** avaliar a associação das relações receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular solúvel/fator de crescimento placentário + contagem de plaquetas/volume plaquetário médio (sFlt1/PIGF + PC/VPM) como preditor de desfechos adversos na pré-eclâmpsia.

**Material e métodos:** estudo descritivo, retroeletivo, analítico, transversal, unicéntrico, onde foram obtidas informações de prontuários eletrônicos de pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia que realizaram dosagens séricas de sFlt-1, PIGF, PC e VPM, a análise foi realizada estatística de associação do resultado da soma das razões sFlt-1/PIGF + PC/VPM e os resultados maternos adversos, tendo em conta a Lesão Renal Aguda, Eclâmpsia, Complicações Neurológicas, Edema Pulmonar, HELLP, Lesão Hepática, Dias na UTI, utilização de terapêutica de substituição da função renal, Obito e Morte Materna. O ponto de corte foi calculado e a curva ROC (receiver operating characteristic) foi utilizada para calcular a sensibilidade e a especificidade.

**Resultados:** foram analisados 57 prontuários com idade entre 15 e 43 anos com média de 32 anos, encontrando-se área sob a curva (AUC) de 0.768 (IC95%: 0.63-0.90) para o ponto de corte de 62.4, sensibilidade de 97.2% e especificidade de 86.7% ( $p = 0.001$ ) e risco estimado de 4.7 (IC95% 0.40-56.1).

**Conclusões:** a soma das razões sFlt1/PIGF + PC/VPM não prediz eventos adversos relacionados a complicações decorrentes da pré-eclâmpsia.

**Palavras-chave:** pré-eclâmpsia, sFlt1, PIGF, angiogénico, volume plaquetário médio.

## Abreviaturas:

AUC = área bajo la curva

PC/MPV = cociente recuento de plaquetas/volumen plaquetario medio

\* Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes». Ciudad de México, México.

Recibido: 20-09-2024. Aceptado: 25-09-2024.

**Citar como:** Gallardo RJJ, Hernández PJA, Nares TMÁ, Vargas TS. Asociación de los cocientes Soluble *fms-like tyrosine kinase 1/Placental Growing Factor* + Recuento de plaquetas/volumen plaquetario medio como predictor de resultados adversos en la preeclampsia. Med Crit. 2024;38(7):568-571. <https://dx.doi.org/10.35366/119528>

ROC = característica operativa del receptor (*Receiver Operating Characteristic*)

SDG = semanas de gestación

sFlt-1/PlGF = factores proangiogénicos/antiangiogénicos

UCIA = unidad de cuidados intensivos adultos

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia se encuentra dentro de la clasificación de las enfermedades hipertensivas que afectan hasta 10% del embarazo, parto y puerperio.<sup>1</sup> La importancia de la detección temprana radica en que es la de mayor morbilidad (complicando de 2 a 4% de los embarazos en todo el mundo) y mortalidad llegando a crear en las madres supervivientes discapacidad crónica.<sup>2</sup>

Se manifiesta como un síndrome de etiología heterogénea con espectro de afección fetal y materna en donde los cambios fisiopatológicos se desarrollan desde el momento de la fecundación y culminan con la resolución del embarazo.<sup>3</sup> En este trastorno existe una respuesta vascular anormal a la placentación asociada al aumento de las resistencias vasculares periféricas, estimulación de la agregación plaquetaria, activación del sistema de coagulación y disfunción endotelial.<sup>4</sup>

A lo largo de los años la definición ha evolucionado llegando a ser la elevación de cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mmHg en la gestante mayor a 20.0 semanas, acompañada de:

1. Proteinuria (presencia mayor o igual de dos cruces medidas en tira reactiva, relación proteína: creatinina  $\geq 30$  mg/mmol, relación albúmina: creatinina  $\geq 8$  mg/mmol, o  $\geq 300$  mg de proteína en 24 horas).
2. U otras disfunciones de órganos diana maternas:
  - a. Complicaciones neurológicas (eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, *clonus*, dolores de cabeza intensos o escotomas visuales).
  - b. Edema agudo pulmonar.
  - c. Complicaciones hematológicas (plaquetas  $< 150,000/\mu\text{L}$ , CID, hemólisis).
  - d. Lesión renal aguda (creatinina  $\geq 90$   $\mu\text{mol/litro}$  o  $\geq 1$  mg/dL).
  - e. Afectación hepática (aspartato aminotransferasa o alanino aminotransferasa mayor a 40 UI/litro) con o sin dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o epigástrico.
  - f. Disfunción uteroplacentaria que incluye desprendimiento de placenta, desequilibrio angiogénico, restricción del crecimiento fetal, anormalidad de la forma de onda Doppler de la arteria umbilical o muerte fetal intrauterina.<sup>5</sup>

La preeclampsia por el tiempo de aparición se clasifica en preeclampsia temprana (menor de 34 semanas

de gestación) y tardía (mayor a 34 semanas), de las cuales en las de inicio temprano se observan resultados desfavorables con mayores complicaciones, de ahí se deriva la importancia del diagnóstico precoz.<sup>6</sup>

Dentro de la identificación de disfunción útero-placentaria se utilizan las determinaciones analíticas que determinan el desbalance proangiogénicos/antiangiogénicos (sFLT1 y PlGF), las cuales son de gran utilidad en la monitorización y evaluación en el riesgo de desarrollo de complicaciones en la preeclampsia.<sup>7</sup>

La porción soluble del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) actúa como ligando al unirse a factores angiogénicos, en el embarazo normal se van incrementando para permitir la invasión citotrofoblástica. Sin embargo, los niveles elevados pueden conducir a una invasión defectuosa del citotrofoblasto, reflejando una enfermedad y se asocia a resultados clínicos adversos.<sup>8</sup>

En las embarazadas con sospecha de preeclampsia, la relación sFlt1/PlGF tiene un valor predictivo negativo muy alto para descartar el desarrollo de preeclampsia dentro de los siete días,<sup>9</sup> y con resultados adversos maternos en los siguientes 14 días, siendo un beneficio materno para identificar a las embarazadas con mayor morbilidad.<sup>10</sup>

Esta predicción de resultados adversos puede mejorarse combinando marcadores angiogénicos con otros datos clínicos, de laboratorio de rutina.<sup>11</sup>

Uno de los eventos que se observa en la preeclampsia es la trombocitopenia, el papel que desempeñan las plaquetas en la fisiopatología puede ser crucial para la comprensión de los daños y facilitar el diagnóstico.<sup>12</sup>

La agregación plaquetaria juega un papel crucial, el contacto de las plaquetas con el endotelio lesionado activa el sistema de coagulación, lo que resulta en un aumento del consumo de plaquetas y de la producción de médula ósea, como resultado, la médula ósea libera plaquetas provocando un aumento en los parámetros plaquetarios y estos parámetros se encuentran en estudio para ayudar a la predicción de la preeclampsia.<sup>13</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Previo autorización de los comités de Investigación y Ética del Hospital se realizó un estudio descriptivo, retroelectivo, analítico, transversal, en donde se realizó muestreo no probabilístico por cuotas con los criterios de inclusión de expedientes de pacientes, se encontraron 57 embarazadas que ingresaron al Hospital con diagnóstico de preeclampsia, con edad materna mayor a 15 años de edad con la finalidad de detectar las pacientes que desarrollaron eventos adversos en quienes se les realizó determinación de balance angiogénico, también con los valores reportados de la biometría hemática completa al momento del diagnóstico se calculó

el cociente recuento de plaquetas/volumen plaquetario medio (PC/MPV). La información recabada se capturó en una base de datos de Excel y se realizó el análisis estadístico de asociación del resultado de la suma de cocientes sFlt-1/PIGF + PC/MPV y los resultados maternos adversos tomando en cuenta lesión renal aguda, eclampsia, complicaciones neurológicas, edema pulmonar, HELLP, lesión hepática, días de estancia en unidad de cuidados intensivos adultos (UCIA), uso de terapia sustitutiva de función renal, obito y muerte materna, utilizando la curva de características operativas del receptor (ROC) para calcular la sensibilidad y especificidad, donde a través de la prueba diagnóstica se calculó un punto de corte de 62.4, las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y porcentaje.

## RESULTADOS

El presente estudio se realizó en un hospital público de tercer nivel que tiene como característica ser centro de referencia para atención de embarazadas, se analizaron expedientes de pacientes desde el año enero 2016 hasta junio 2024 encontrando un total de 57 casos de preeclampsia que cumplieron con los criterios de inclusión.

La edad materna media fue de 32 años  $\pm$  7 con una mínima de 15 y máxima de 43 años, de las cuales la mayoría de los casos (31) con 54.3% fueron menores de 35 años.

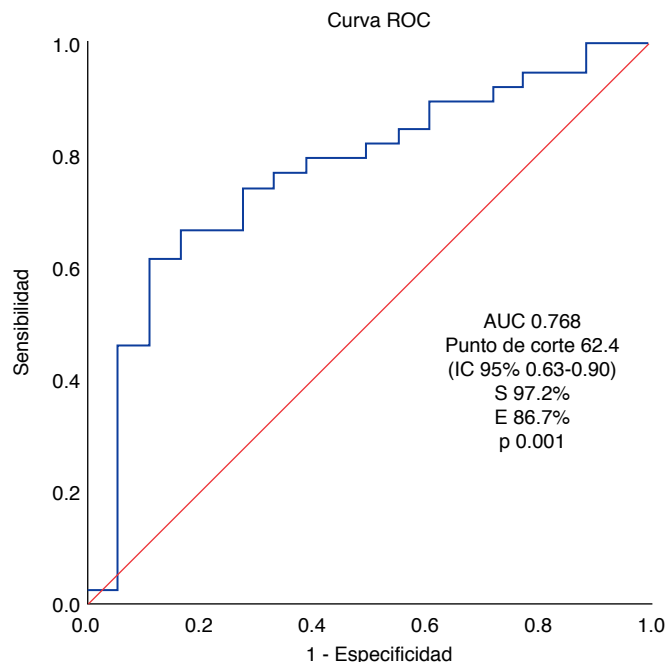
La edad gestacional más temprana fue de 20.5 y la más tardía de 38.2 con una media de semanas de gestación (SDG)  $30.3 \pm 4$ , de las cuales 40 (70%) cursaron con preeclampsia temprana y 17 (30%) con preeclampsia tardía. La media de gestaciones reportadas fue de  $2 \pm 1$  de las cuales 17 fueron primigestas y 27 multigestas.

De los resultados adversos el de mayor prevalencia fue la lesión renal aguda en 37 pacientes, seguido eclampsia (5), HELLP (5), complicaciones neurológicas (2), lesión hepática (2), uso de terapia sustitutiva de función renal (1) y obito (1). No hubo complicaciones de tipo edema agudo pulmonar y no se registró ninguna muerte materna, la media de días de estancia en UCIA fue de  $2 \pm 1$ . En 17 casos no se reportaron eventos adversos.

El punto de corte obtenido para determinar los resultados adversos fue de 62.4 con área bajo la curva (AUC) de 0.768 (IC95%: 0.63-0.90), sensibilidad de 97.2% y especificidad de 86.7% ( $p = 0.001$ ) (Figura 1). y un riesgo estimado de 4.7 (IC95% 0.40-56.1).

## DISCUSIÓN

Gracias a que múltiples investigaciones se han enfocado en el estudio del balance angiogénico, sabemos que



**Figura 1:** Curva ROC del ratio sFlt-1/PIGF + PC/VPM para predecir resultados maternos adversos, el cual muestra un rendimiento adecuado para el punto de corte de 62.4.

se puede utilizar para la predicción de la preeclampsia y sobre todo en detecciones de preeclampsia temprana o las que se presentan en pacientes con patologías como hipertensión arterial sistémica crónica o enfermedad renal crónica, durante esta trayectoria se han intentado incluir otros parámetros de laboratorio entre ellos la concentración de plaquetas y el volumen plaquetario medio que se pueden obtener de manera fácil, rápida y a un bajo costo.<sup>14</sup> Sin embargo, son pocas las publicaciones que se han enfocado en predecir el pronóstico de la preeclampsia.

Estudios reportados por Cui y colaboradores demostraron que la relación sFlt-1/PIGF es una herramienta de clasificación útil para el resultado del embarazo de pacientes con preeclampsia y su rendimiento predictivo es mejor que el marcador individual.<sup>15</sup>

Lecarpentier y su grupo publicaron la relación sFlt-1/PIGF para predecir resultados adversos del embarazo, con un AUC de 0.76.<sup>16</sup>

AlSheeha y su equipo reportaron que las mujeres que desarrollaron preeclampsia tuvieron una disminución significativa en PC/MPV entre las 20 a 24 semanas de gestación.<sup>17</sup>

Li Y y su grupo citan que el AUC de PC/MPV combinado con sFlt-1/PIGF fue más alto, lo que significa que la combinación de PC/MPV y sFlt-1/PIGF tiene la mejor capacidad predictiva de preeclampsia en donde utilizaron curvas ROC para derivar los puntos de corte para los parámetros plaquetarios, mostrando que el área bajo la curva (AUC) para PC/MPV, 0.663 (IC95%:

0.569-0.754) con una sensibilidad de 83.7% y una especificidad de 86.2%; El área bajo la curva de sFlt-1/PIGF fue de 0.825 (IC95%, 0.744-0.879) y después de combinarse con PC/MPV, el AUC de sFlt-1/PIGF + PC/MPV fue 0.87.<sup>18</sup> En este estudio se obtuvieron resultados similares.

En México, Diego I y colaboradores publicaron un estudio realizado en León en donde se reportó que el VPM fue un factor asociado independiente con la presencia de datos de severidad (razón de momios: 2.584; IC95%: 1.17-5.66) concluyendo que es un posible predictor y se asocia con la presencia de datos de severidad en pacientes con preeclampsia.<sup>19</sup>

Se han intentado realizar estudios con parámetros de laboratorio como comparativos al balance angiogénico, sin embargo, no se ha logrado establecer asociación con el pronóstico de la preeclampsia.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se logró comprobar que a pesar de que la elevación del balance angiogénico en la preeclampsia nos puede ayudar a la predicción de preeclampsia, la suma de los cocientes sFlt-1/PIGF + PC/MPV no predice eventos adversos relacionados a complicaciones por preeclampsia.

## REFERENCIAS

1. Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017.
2. World Health Organization. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization; 2011: 1-38. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548335>
3. Hernández-Pacheco JA, Espino-y Sosa S, Figueroa-Damián R. Preeclampsia-eclampsia, hemorragia postparto y sepsis obstétrica. 2da edición. México: Intersistemas. 2019. p. 7.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-799. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2.
5. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1817-1832. doi: 10.1056/NEJMra2109523.
6. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabria E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):608.e1-608.e18.
7. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primer*. 2023;9(1):8.
8. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation*. 2015;132(18):1726-1733.
9. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom 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.
10. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*. 2019;74(4):983-990.
11. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):73-77. doi: 10.1002/uog.17301.
12. Campello E, Spiezia L, Radu CM, Dhima S, Visentin S, Valle FD, et al. Circulating microparticles in umbilical cord blood in normal pregnancy and pregnancy with preeclampsia. *Thromb Res*. 2015;136(2):427-431.
13. Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome. *Hypertension*. 2020;75(4):918-926.
14. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):507-518.
15. Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W, Cui M, Wei C, et al. The expression of serum sEGFR, sFlt-1, sEndoglin and PLGF in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:127-132.
16. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PIGF) and preeclampsia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):97-100.
17. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:477-480.
18. Li Y, Sun L, Zheng X, Liu J, Zheng R, Lv Y. The clinical value of platelet parameters combined with sFlt-1/PIGF in predicting preeclampsia. *Ann Palliat Med*. 2021;10(7):7619-7626. doi: 10.21037/apm-21-1244.
19. González D, Castaldi L, Bravo E, Acuña A. Marcadores hematológicos predictores de preeclampsia con datos de severidad. *Perinatol Reprod Hum*. 2022;36(2):33-39.

**Patrocinio:** el presente trabajo de investigación no recibió ningún patrocinio

**Conflicto de intereses:** sin conflicto de intereses.

*Correspondencia:*

**Esp. MEEC Jessica Juve Gallardo Ramírez**

**E-mail:** jessyjuvr\_56@hotmail.com