



REF			SYSTEM
09015353190	09015353500	100	<b>cobas e 411</b> <b>cobas e 601</b> <b>cobas e 602</b>

## Español

### Información del sistema

Analizador **cobas e 411**: número de prueba 830

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: Código de aplicación 096

### Uso previsto

Inmunoanálisis para la determinación cuantitativa in vitro de la quinasa de tirosina 1 soluble similar al FMS (sFlt-1) en suero humano. El ensayo Elecsys sFlt-1 se emplea conjuntamente con el ensayo Elecsys PIGF para determinar el cociente sFlt-1/PIGF.

Junto con otras informaciones diagnósticas y clínicas, la determinación del cociente sFlt-1/PIGF constituye una ayuda en el diagnóstico de la preeclampsia.

El cociente sFlt-1/PIGF se ha concebido para ser utilizado como ayuda para la predicción a corto plazo de la preeclampsia (diagnóstico de inclusión y exclusión) en mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia, en combinación con otras informaciones diagnósticas y clínicas.

El cociente sFlt-1/PIGF está indicado como ayuda en la evaluación del riesgo de mujeres embarazadas con un embarazo único (23 + 0 a 34 + 6/7 semanas de gestación) y con un trastorno hipertensivo del embarazo (preeclampsia, hipertensión crónica con o sin preeclampsia superpuesta o hipertensión gestacional) a efectos de desarrollar preeclampsia con características graves durante las 2 semanas posteriores al test preeclampsia con características severas según se define en la guía clínica del ACOG (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, *The American College of Obstetricians and Gynecologists*).

El cociente sFlt-1/PIGF se ha desarrollado como ayuda en el diagnóstico de la restricción del crecimiento fetal en mujeres con un embarazo único con un feto pequeño para la edad gestacional (peso fetal estimado < percentil 10), junto con otra información diagnóstica y clínica.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

### Características

La preeclampsia (PE) es una complicación multisistémica grave del embarazo que se presenta en el 2-4 % de los embarazos y sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. La preeclampsia también puede tener efectos negativos en el feto y el recién nacido y provocar complicaciones como la restricción del crecimiento fetal, el bajo peso al nacer y la muerte fetal. Estas complicaciones a menudo requieren una inducción temprana del trabajo de parto o un parto por cesárea, lo que implica un nacimiento pretérmino. La presentación clínica de la preeclampsia y el curso clínico posterior del trastorno pueden variar enormemente, lo que dificulta la predicción, el diagnóstico y la evaluación de la progresión.<sup>1</sup> El único tratamiento definitivo para la preeclampsia es la extracción de la placenta en el momento del parto.

*Preeclampsia según las directrices de la ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo)*<sup>2</sup>

Según las directrices de la ISSHP, la preeclampsia (de novo) se define como la hipertensión gestacional acompañada de una o más de las siguientes condiciones de aparición reciente a las  $\geq 20$  semanas de gestación:

1. Proteinuria

2. Otras disfunciones orgánicas terminales maternas, incluidas complicaciones neurológicas como eclampsia, alteración del estado mental, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, cefaleas intensas o escotomas visuales persistentes, edema pulmonar, complicaciones hematológicas (p. ej., recuento de plaquetas < 150000/ $\mu$ L, coagulación intravascular diseminada, hemólisis), insuficiencia renal aguda (como creatinina  $\geq 90$   $\mu$ mol/L o 1 mg/dL), afectación hepática (p. ej., transaminasas elevadas como la alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST > 40 UI/L) con o sin dolor en el cuadrante superior o dolor epigástrico/abdominal
3. Disfunción uteroplacentaria, como desprendimiento de placenta, desequilibrio angiogénico entre sFlt-1 (tirosina quinasa similar a FMS soluble-1) y PIGF (factor de crecimiento placentario), evaluados por el cociente sFlt-1/PIGF, restricción del crecimiento fetal, análisis anormal de la forma de onda Doppler de la arteria umbilical o muerte fetal intrauterina. La definición de preeclampsia según la ISSHP no recomienda clasificar la preeclampsia como preeclampsia no grave o grave.

### Factores angiogénicos y preeclampsia

La preeclampsia parece deberse a la liberación de factores angiogénicos de la placenta. Esta liberación induce una disfunción endotelial. Los niveles séricos de PIGF y sFlt-1 (también conocido como receptor soluble VEGF-1) están alterados en mujeres con preeclampsia. Además, las concentraciones circulantes de PIGF y sFlt-1 permiten diferenciar un embarazo normal de otro con preeclampsia incluso antes de que aparezcan los síntomas clínicos. En gestaciones normales, el factor proangiogénico PIGF aumenta durante los primeros 2 trimestres para reducirse posteriormente a medida que el embarazo alcanza su término. Por el contrario, los niveles del factor antiangiogénico sFlt-1 permanecen estables durante las etapas temprana y media de la gestación y aumentan constantemente hasta el término.<sup>3,4,5</sup> En mujeres que desarrollan preeclampsia, los niveles de sFlt-1 son más altos y los niveles de PIGF son más bajos que en un embarazo normal. El cociente sFlt-1/PIGF ha demostrado ser un mejor predictor de preeclampsia que cualquiera de las dos mediciones por separado.<sup>6,7,8</sup> En pacientes con signos y síntomas de preeclampsia, el cociente sFlt-1/PIGF resultó útil para predecir la enfermedad a corto plazo.<sup>9,10,11,12</sup> El cociente sFlt-1/PIGF también puede mejorar la predicción de la preeclampsia de inicio temprano en mujeres con factores de riesgo. Estos factores de riesgo incluyen antecedentes de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU); preeclampsia; eclampsia; síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas (HELLP); diabetes pregestacional; ecografía Doppler anormal de la arteria uterina.<sup>13</sup>

Se ha demostrado que el uso del cociente sFlt-1/PIGF influye en la toma de decisiones clínicas sobre la hospitalización adecuada en una proporción considerable de mujeres con sospecha de preeclampsia.<sup>14</sup> Un estudio económico demostró que la integración de la prueba sFlt-1/PIGF en la práctica clínica en el Reino Unido ha permitido ahorrar los gastos sanitarios reduciendo la hospitalización innecesaria de mujeres que presentaron un bajo riesgo de preeclampsia.<sup>15</sup> El NICE (Instituto Nacional para la Calidad Clínica, *National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido recomienda el uso del cociente del ensayo Elecsys sFlt-1/PIGF, junto con la evaluación clínica estándar y el seguimiento clínico posterior, para ayudar a confirmar y descartar la preeclampsia en mujeres con sospecha de preeclampsia entre las semanas 20 y las semanas 34 + 6 de gestación.<sup>16</sup>

En el primer trimestre del embarazo, se han propuesto diferentes modelos de cribado que utilizan PIGF como uno de los componentes para predecir el riesgo de preeclampsia de inicio temprano.<sup>17,18</sup> Los valores de sFlt-1 y PIGF determinados en muestras de pacientes con ensayos de otros fabricantes pueden dar lugar a cocientes sFlt-1/PIGF ligeramente distintos, lo que podría llevar a conclusiones diagnósticas erróneas.<sup>19,20</sup>

*Preeclampsia con características graves según la guía clínica del ACOG*<sup>21</sup>  
Teniendo en cuenta específicamente la preeclampsia con características graves, el cociente sFlt-1/PIGF ha demostrado ser eficaz en la estratificación del riesgo de pacientes embarazadas con un trastorno hipertensivo del embarazo diagnosticado de desarrollar preeclampsia con características graves según los criterios del ACOG.<sup>22,23</sup>

# Elecsys sFlt-1

La guía clínica del ACOG define la PE con características graves de la siguiente manera:<sup>21</sup>

- Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más en 2 ocasiones con un intervalo de al menos 4 horas (a menos que el tratamiento antihipertensivo se inicie antes de este tiempo)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a  $100 \times 10^9/L$ )
- Deterioro de la función hepática que no se explica por diagnósticos alternativos y que está indicado por concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (más del doble del límite superior de concentraciones normales) o por dolor intenso persistente en el cuadrante superior derecho o epigástrico que no responde a los medicamentos
- Insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica superior a 1.1 mg/dL o duplicación de la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal)
- Edema pulmonar
- Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos
- Alteraciones visuales

El diagnóstico de PE y PE con características graves se basa en parámetros clínicos definidos como hipertensión de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación y proteinuria o hipertensión de nueva aparición con evidencia de daño orgánico terminal. Sin embargo, la presentación clínica puede variar y las condiciones pueden progresar muy rápidamente y requerir el parto urgente de un neonato prematuro. En particular, las mujeres con PE con características graves, que no son aptas para la conducta expectante según los criterios del ACOG, tienen 5 veces más riesgo de morbilidad materna a pesar del parto inmediato en un centro de atención terciaria. Por lo tanto, la intensificación de la atención y el parto inmediato son esenciales en estas mujeres con PE con características graves para reducir la morbilidad y la mortalidad maternas.<sup>24</sup>

El cociente sFlt-1/PIGF puede utilizarse como ayuda para que los médicos puedan realizar la evaluación, además del estándar de atención, del riesgo de que una paciente desarrolle PE con características graves según la clasificación del ACOG, lo que permite a las pacientes en riesgo recibir una vigilancia adecuada y oportuna y cuidados intensivos.<sup>22</sup>

## Pequeño para la edad gestacional (PEG) y restricción del crecimiento fetal (RCF)

PEG se refiere a un feto con una circunferencia abdominal obtenida por ecografía o con un peso fetal estimado inferior al percentil 10, tal como se traza en una tabla de referencia apropiada, o a un lactante con un peso al nacer inferior al percentil 10, tal como se traza en una tabla de referencia apropiada.<sup>25</sup>

RCF describe el crecimiento fetal que no sigue una trayectoria de crecimiento normal. También describe la incapacidad de un feto para alcanzar su potencial de crecimiento biológico completo debido a una o más condiciones patológicas subyacentes. La causa más común de RCF es la disfunción placentaria.<sup>25</sup> La RCF es una de las principales causas de muertes fetales evitables en países de ingresos altos y medios y está asociada con un tercio de las muertes neonatales en áreas de ingresos bajos.<sup>26</sup>

El aumento del cociente del ensayo Elecsys sFlt-1/PIGF en sangre circulante materna resulta útil clínicamente para detectar la RCF de fetos en embarazos de feto único PEG y peso fetal estimado (PFE) < percentil 10, independientemente de la preeclampsia.<sup>25,26,27</sup> El estudio de Rajiv et al. (2024)<sup>26</sup> demostró que el cociente del ensayo Elecsys sFlt-1/PIGF distinguió los fetos con RCF de los fetos constitucionalmente pequeños (fetos PEG sin RCF). En el estudio de Garcia-Manau et al. (2025),<sup>28</sup> la RCF de fetos se definió en embarazos PEG en combinación con un cociente del ensayo Elecsys sFlt-1/PIGF  $\geq 38$ . El estudio mostró que un cociente sFlt-1/PIGF  $\geq 38$  en embarazos PEG no fue inferior a la ecografía Doppler en embarazos PEG, lo cual ayuda a evitar la acidosis neonatal o el parto por cesárea después de las 36 semanas de gestación.<sup>28</sup>

## Embarazo gemelar

El embarazo gemelar es un factor de riesgo para la preeclampsia. Los intervalos de referencia específicos de la semana gestacional de los factores angiogénicos sFlt-1 y PIGF y el cociente sFlt-1/PIGF en suero sanguíneo materno son diferentes en los embarazos gemelares en comparación con los embarazos de feto único.<sup>29,30</sup> Los puntos de corte de sFlt-1/PIGF derivados y validados en embarazos de feto único como ayuda en el diagnóstico de la preeclampsia en mujeres con sospecha de

preeclampsia, la predicción a corto plazo de la preeclampsia (confirmación y exclusión) y la estratificación del riesgo de preeclampsia para desarrollar preeclampsia con características graves no pueden transferirse a embarazos gemelares.<sup>30</sup> Los datos clínicos sugieren que los valores altos de sFlt-1 como biomarcador único en mujeres con embarazos múltiples se asocian con resultados maternos, fetales y neonatales adversos.<sup>31</sup>

## Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del ensayo: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 20  $\mu L$  de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-sFlt-1 y un anticuerpo monoclonal anti-sFlt-1 marcado con quelato de rutenio<sup>3)</sup> forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio(II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como SFLT-1.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpo anti-sFlt-1 marcado con biotina (tapa gris), 1 frasco, 9 mL:  
Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-sFlt-1 (ratón) 0.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.2; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-sFlt-1~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tapa negra), 1 frasco, 9 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-sFlt-1 (ratón) marcado con quelato de rutenio 1.0 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.2; conservante.

## Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico in vitro por profesionales de laboratorio. Observar las precauciones habituales de manejo de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbianos:

Advertencia: manipule los residuos como material potencialmente biopeligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros medioambientales:

Aplique todos los reglamentos locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Atención

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

## Prevención:

P261 Evitar respirar la niebla o el vapor.

P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

P280 Llevar guantes de protección.

## Respuesta:

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

## Eliminación:

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

## Compuestos peligrosos:

- clorhidrato de 2-metil-2H-isotiazol-3-ona

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

## Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	12 semanas
en los analizadores	12 semanas

## Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Después de la centrifugación, la muestra de suero separada debe conservarse a 15-25 °C durante un máximo de 6 días o a 2-8 °C durante un máximo de 15 días, incluido el envío de la muestra a 2-8 °C. Mida las muestras inmediatamente o congélelas a -20 °C ( $\pm 5$  °C) o a una temperatura inferior durante un máximo de 6 meses. Congelar solo una vez.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF](#) 05109531190, sFit-1 CalSet, para 4 x 1.0 mL
- [REF](#) 05341787190, PreciControl Multimarker, para 6 x 2.0 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e**

Material adicional para el analizador **cobas e** 411:

- [REF](#) 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF](#) 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF](#) 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
- [REF](#) 11933159001, Adaptador para SysClean
- [REF](#) 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
- [REF](#) 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- [REF](#) 11800507001, Clean-Liner

Material adicional para los analizadores **cobas e** 601 y **cobas e** 602:

- [REF](#) 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF](#) 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF](#) 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- [REF](#) 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y enjuagar tras cambio de reactivos
- [REF](#) 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solución detergente de detección
- [REF](#) 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos
- [REF](#) 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- [REF](#) 03027651001, SysClean Adapter M

Materiales adicionales para todos los analizadores:

- [REF](#) 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Analizadores **cobas e** 601 y **cobas e** 602: Se necesita la solución PreClean M.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

## Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a un ensayo comercial de sFit-1.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

*Intervalo de calibraciones:* efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con reactivos frescos de un kit de reactivos registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

# Elecsys sFit-1

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- cada 1 mes (28 días) si se utiliza el mismo lote de reactivo
- cada 7 días si se utiliza el mismo kit de reactivos en el analizador
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

## Control de calidad

Utilice PreciControl Multimarker u otros controles adecuados para los procedimientos rutinarios de control de calidad.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

## Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en pg/mL.

## Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

### Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 451 μmol/L o ≤ 26.4 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 4912 nmol/L o ≤ 1200 ng/mL
Factores reumatoideos	≤ 1200 UI/mL

Criterio: Para concentraciones de entre 10 y 25 pg/mL se obtuvo una desviación de ≤ 5 pg/mL. Para las concentraciones > 25 pg/mL se obtuvo una desviación de ≤ 10 %.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de sFit-1 de hasta 200000 pg/mL.

### Compuestos farmacéuticos

Se analizaron *in vitro* 17 fármacos de uso extendido. No se encontraron interferencias con el presente ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

10-85000 pg/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores a 10 pg/mL se indican como < 10 pg/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 85000 pg/mL.

### Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 6 pg/mL

Límite de Detección = 10 pg/mL

Límite de Cuantificación = 15 pg/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de  $n \geq 60$  mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un CV de precisión intermedia de ≤ 20 %.

Se ha determinado utilizando muestras de baja concentración de anticuerpos anti-sFit-1.

## Dilución

No es necesaria debido al amplio intervalo de medición.

### Nota

Para efectuar estudios de linealidad dentro del intervalo de medición, se recomienda diluir las muestras con suero humano. La concentración final de la muestra diluida debe ser > 5000 pg/mL.

El analito sFit-1 es heterogéneo, por lo cual se pueden producir fenómenos de dilución no lineal en ciertas muestras en particular.

## Valores teóricos

### Embarazos simples

Los resultados se obtuvieron del estudio multicéntrico prospectivo: *Diagnosis of Preeclampsia by means of the Elecsys sFit-1 assay and the Elecsys PIGF assay* (Estudio de Roche No. CIM RD000556/X06P006).<sup>7,8</sup>

Para definir los intervalos de referencia para el embarazo normal, se analizaron las muestras de 877 embarazadas normotensas obtenidas en 1685 consultas por 9 laboratorios europeos (Alemania, España, Austria, República Checa, Suiza). En todos los casos se trató de embarazos simples con resultados normales (p.ej. sin preeclampsia/síndrome HELLP, sin RCIU). Para cada muestra se determinaron paralelamente las concentraciones de sFit-1 y PIGF y se calculó el cociente sFit-1/PIGF.

Semanas de gestación: definidas como semanas completas de embarazo desde el primer día de la última menstruación.

### Percentiles del ensayo Elecsys sFit-1 (pg/mL)

	Semanas de gestación						
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- parto
Percentil 5	652	708	572	618	773	992	1533
Percentil 50	1328	1355	1299	1355	1742	2552	3485
Percentil 95	2501	2807	2997	3205	5165	7363	9184
N (consultas)	246	157	217	346	319	224	176

### Percentiles del ensayo Elecsys PIGF (pg/mL)

	Semanas de gestación						
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- parto
Percentil 5	28.8	66.2	119	169	114	78.0	54.4
Percentil 50	52.6	135	264	465	471	284	191
Percentil 95	122	289	605	1117	1297	984	862
N (consultas)	246	157	217	346	319	224	176

## Percentil del cociente del ensayo Elecsys sFit-1/PIGF

Semanas de gestación							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- parto
Percentil 5	9.27	3.51	1.82	0.945	0.941	1.23	2.18
Percentil 50	24.8	10.5	4.92	3.06	3.75	9.03	19.6
Percentil 95	54.6	25.7	14.6	10.0	33.9	66.4	112
N (consultas)	246	157	217	346	319	224	176

### Embarazo gemelar

Se obtuvieron los siguientes resultados de la publicación: "Rangos de referencia específicos de la edad gestacional para el cociente del inmunoensayo sFit-1/PIGF en embarazos gemelares" (*Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFit-1/PIGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies*) en el que se analizaron los datos de 3 estudios prospectivos (estudio PROGNOSIS, estudio STEPS, estudio de casos y controles de Roche).<sup>29</sup> La publicación se centró en establecer intervalos de referencia para el ensayo Elecsys sFit-1, el ensayo Elecsys PIGF y el cociente sFLT-1/PIGF en embarazos gemelares. En el análisis del intervalo de referencia se incluyeron 269 mujeres con embarazos gemelares normales (sin preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, restricción del crecimiento intrauterino) (22 mujeres del estudio PROGNOSIS, 222 mujeres del estudio STEPS y 25 mujeres del estudio de casos y controles). Para cada muestra se determinaron paralelamente las concentraciones de sFit-1 y PIGF y se calculó el cociente sFit-1/PIGF.

Semanas de gestación: definidas como semanas completas de embarazo desde el primer día de la última menstruación.

## Percentiles del ensayo Elecsys sFit-1 (pg/mL)

Semanas de gestación							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- parto
Percentil 5	524	1373	1269	1316	514	624	519
Percentil 50	1549	2461	2600	2729	4448	8408	7279
Percentil 95	1873	5278	5144	6103	10073	29009	17602
N (consultas)	5	71	208	335	65	60	49

## Percentiles del ensayo Elecsys PIGF (pg/mL)

Semanas de gestación							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- parto
Percentil 5	37.9	166	231	218	98.3	20.1	17.4
Percentil 50	50.7	376	455	657	495	260	1804
Percentil 95	93.1	1017	1264	1727	2919	3919	6545
N (consultas)	5	71	208	335	65	60	49

## Percentil del cociente del ensayo Elecsys sFit-1/PIGF

Semanas de gestación							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- parto
Percentil 5	9.59	2.33	1.95	1.33	1.49	9.80	9.69

Semanas de gestación							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- parto
Percentil 50	21.6	6.69	4.92	3.88	10.2	38.7	38.7
Percentil 95	39.1	15.6	12.5	19.0	69.2	165	176
N (consultas)	5	71	208	335	65	60	49

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

### Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador <b>cobas e 411</b>					
Muestra	Media pg/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE pg/mL	CV %	DE pg/mL	CV %
Suero humano 1	89.2	2.01	2.2	3.22	3.6
Suero humano 2	632	6.45	1.0	11.1	1.8
Suero humano 3	18037	246	1.4	405	2.2
Suero humano 4	36992	682	1.8	1287	3.5
Suero humano 5	76873	1870	2.4	2842	3.7
PC <sup>b)</sup> Multimarker 1	106	2.13	2.0	2.98	2.8
PC Multimarker 2	1044	9.46	0.9	17.3	1.7

b) PC = PreciControl

Analizadores <b>cobas e 601 y cobas e 602</b>					
Muestra	Media pg/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE pg/mL	CV %	DE pg/mL	CV %
Suero humano 1	86.8	1.11	1.3	1.33	1.5
Suero humano 2	585	4.78	0.8	8.60	1.5
Suero humano 3	16774	229	1.4	288	1.7
Suero humano 4	35593	475	1.3	692	1.9
Suero humano 5	78362	1584	2.0	2954	3.8
PC Multimarker 1	98.3	1.15	1.2	1.87	1.9
PC Multimarker 2	1001	8.10	0.8	14.0	1.4

### Sensibilidad y especificidad clínicas

#### Ayuda en el diagnóstico de la preeclampsia

Se obtuvieron los siguientes resultados del estudio multicéntrico prospectivo: *Diagnosis of Preeclampsia by means of the Elecsys sFit-1 assay and the Elecsys PIGF assay* (estudio de Roche No. CIM RD000556/X06P006).<sup>7,8</sup>

En este estudio de casos y controles, los ensayos Elecsys sFit-1 y Elecsys PIGF se analizaron de forma paralela en las muestras de 468 embarazadas con resultados normales (sin preeclampsia/síndrome HELLP o RCIU) y 234 pacientes con preeclampsia/síndrome HELLP. Se tuvieron en cuenta exclusivamente embarazos simples. La preeclampsia se define como nueva aparición de hipertensión (presión sistólica sanguínea  $\geq$  140 mmHg

o presión diastólica sanguínea  $\geq 90$  mmHg) y de proteinuria ( $> 0.3$  g/24 horas o tira reactiva  $\geq 1+$  si no se obtuvo orina de 24 horas) pasada la 20.<sup>a</sup> semana de gestación. Un embarazo con preeclampsia de inicio precoz está definido por la aparición de los signos clínicos de la PE antes de la 34.<sup>a</sup> semana de gestación. Se sugieren diferentes puntos de corte para la preeclampsia precoz y tardía.

Fase temprana de la gestación (semana 20+0 - semana 33+6)

Diagnóstico de la preeclampsia			
	Cociente sFlt-1/PIGF	Sensibilidad	Especificidad
Corte de exclusión	33	95.0 %	94.0 %
Corte de inclusión	85	88.0 %	99.5 %

Fase tardía de la gestación (semanas 34+0 - parto)

Diagnóstico de la preeclampsia			
	Cociente sFlt-1/PIGF	Sensibilidad	Especificidad
Corte de exclusión	33	89.6 %	73.1 %
Corte de inclusión	110	58.2 %	95.5 %

*Ayuda a la predicción a corto plazo de la preeclampsia*

Los resultados se obtuvieron del estudio multicéntrico prospectivo: PROGNOSIS - un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego no intervencionista que evalúa la predicción a corto plazo de preeclampsia/eclampsia/HELLP en gestantes con sospecha de preeclampsia (estudio de Roche, No. CIM RD000817).<sup>9</sup> La obtención de muestras y resultados se efectuó por 30 laboratorios internacionales entre Diciembre de 2010 y Enero de 2014. En el estudio participaron 1273 embarazadas (semanas 24+0 días - 36+6 días) con sospecha clínica de preeclampsia y de ellas, 1050 mujeres se consideraron para los objetivos primarios del estudio (500 mujeres en la cohorte de desarrollo y 550 mujeres en la cohorte de validación). El único punto de corte establecido por el estudio PROGNOSIS para el cociente sFlt-1/PIGF fue 38:

- Cociente sFlt-1/PIGF  $\leq 38$ : descarte de preeclampsia durante 1 semana
- Cociente sFlt-1/PIGF  $> 38$ : confirmación de preeclampsia en 4 semanas

En la cohorte de validación se obtuvieron los resultados indicados en las tablas siguientes:

Predicción a corto plazo de la preeclampsia - exclusión	
Cociente sFlt-1/PIGF	$\leq 38$
VPN <sup>c)</sup> (IC del 95 %) <sup>d)</sup>	99.3 % (97.9-99.9 %)
Sensibilidad (IC del 95 %)	80.0 % (51.9-95.7 %)
Especificidad (IC del 95 %)	78.3 % (74.6-81.7 %)

c) VPN = valor predictivo negativo

d) IC = intervalo de confianza

Predicción a corto plazo de la preeclampsia - inclusión	
Cociente sFlt-1/PIGF	$> 38$
VPP <sup>e)</sup> (IC del 95 %)	36.7 % (28.4-45.7 %)
Sensibilidad (IC del 95 %)	66.2 % (54.0-77.0 %)
Especificidad (IC del 95 %)	83.1 % (79.4-86.3 %)

e) VPP = valor predictivo positivo

El valor predictivo negativo ha sido calculado también para descartar la preeclampsia a 2, 3 y 4 semanas después del análisis como criterio secundario del estudio PROGNOSIS.<sup>11</sup>

	Exclusión a 1 semana IC del 95 %	Exclusión a 2 semanas IC del 95 %	Exclusión a 3 semanas IC del 95 %	Exclusión a 4 semanas IC del 95 %
VPN	99.3 % (97.9-99.9 %)	97.9 % (96.0-99.0 %)	95.7 % (93.3-97.5 %)	94.4 % (91.7-96.3 %)
Sensibilidad	80.0 % (51.9-95.7 %)	78.0 % (62.4-89.4 %)	70.0 % (56.8-81.2 %)	66.2 % (54.0-77.0 %)
Especificidad	78.3 % (74.6-81.7 %)	81.1 % (77.5-84.4 %)	82.4 % (78.8-85.7 %)	83.1 % (79.4-86.3 %)

*Cociente sFlt-1/PIGF y trastornos maternofetales relacionados*

Los resultados del análisis a posteriori del estudio PROGNOSIS demostraron que un punto de corte de 38 para el cociente sFlt-1/PIGF permite predecir un acontecimiento clínico combinado de preeclampsia, eclampsia o síndrome HELLP o resultados adversos para la madre o el feto.<sup>9</sup>

En la cohorte de validación se obtuvieron los resultados indicados en las tablas siguientes:

Predicción de un acontecimiento clínico combinado a 1 semana	
VPN (IC del 95 %)	98.5 % (96.9-99.5 %)
VPP (IC del 95 %)	18.5 % (12.0-26.6 %)
Sensibilidad (IC del 95 %)	78.6 % (59.0-91.7 %)
Especificidad (IC del 95 %)	80.8 % (77.0-84.1 %)

Predicción de un acontecimiento clínico combinado a 4 semanas	
VPN (IC del 95 %)	90.1 % (86.8-92.8 %)
VPP (IC del 95 %)	65.5 % (56.3-74.0 %)
Sensibilidad (IC del 95 %)	65.5 % (56.3-74.0 %)
Especificidad (IC del 95 %)	90.1 % (86.8-92.8 %)

*Relación del cociente sFlt-1/PIGF y tiempo hasta el parto*

Un análisis secundario del estudio PROGNOSIS demostró que un cociente sFlt-1/PIGF  $> 38$  se asocia con un embarazo más corto y un mayor riesgo de parto prematuro en la fase gestacional precoz y tardía sin y con preeclampsia.<sup>10</sup>

Las mujeres con un cociente sFlt-1/PIGF  $> 38$  (n = 250) tenían una probabilidad 2.9 veces mayor de parto inminente (parto en el día de la prueba) y un embarazo más corto que las mujeres con un cociente sFlt-1/PIGF igual o inferior a 38, independientemente de si desarrollaron o no preeclampsia.<sup>10</sup>

El número de días restantes del embarazo desde el día de la prueba fue de 17 días (mediana; rango intercuartílico (RIC)): 10-26 días) para mujeres con un cociente sFlt-1/PIGF  $> 38$  frente a 51 días (mediana; RIC: 30-75 días) para mujeres con un cociente sFlt-1/PIGF  $\leq 38$ .<sup>10</sup>

La tasa de nacimientos prematuros en el grupo de mujeres con un cociente sFlt-1/PIGF  $> 38$  fue del 71.2 % (131/184 mujeres) frente al 17.8 % en el grupo con un cociente sFlt-1/PIGF  $\leq 38$  (118/664 mujeres).

*Ayuda en la evaluación del riesgo de desarrollar preeclampsia con características graves (según la guía clínica del ACOG)*

Para evaluar el funcionamiento clínico de los ensayos Elecsys PIGF y Elecsys sFlt-1, se analizaron muestras y datos clínicos obtenidos del ensayo CSMC PRAECIS (Evaluación del riesgo de preeclampsia: evaluación de puntos de corte para mejorar la estratificación, *Preeclampsia Risk Assessment: Evaluation of Cut-offs to Improve Stratification*).<sup>22</sup> Este análisis se realizó en un estudio no intervencionista prospectivo multicéntrico basado en la población realizado en 18 centros de los EE. UU. entre los años 2019 y 2021.<sup>32</sup> Consulte [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT03815110.

Se ha completado el análisis estadístico para validar el funcionamiento del cociente del ensayo Elecsys sFlt-1/PIGF, en el punto de corte de 38, para la evaluación del riesgo de PE con características graves. 556 sujetos de PRAECIS resultaron evaluables y las muestras se analizaron en 1 centro de análisis de EE. UU. con un analizador **cobas e 411**.<sup>22</sup> Los sujetos incluidos eran mujeres embarazadas ( $\geq 18$  años de edad), con una edad gestacional comprendida entre 23 + 0 a 34 + 6/7 semanas, con un embarazo de feto único (23 + 0 a 34 + 6/7 semanas de gestación) y un trastorno hipertensivo de embarazo. De las mujeres incluidas, el 54 % eran

caucásicas, el 30 % afroamericanas, el 6 % asiáticas y el 10 %, de otro tipo. Un estudio estadounidense realizado por Rana et al. (2018)<sup>23</sup> indicó un cociente sFit-1/PIGF de 38 como punto de corte del ensayo para la predicción de PE con características graves. Por este motivo se ha elegido este punto de corte para la validación. Se compararon los resultados medidos del cociente del ensayo con el diagnóstico clínicamente adjudicado de PE con características graves, según el historial del paciente y las directrices del ACOG, asignado como parte del estudio PRAECIS. Un comité de adjudicación de expertos en medicina materno-fetal que desconoce el diagnóstico local y los resultados de sFit-1/PIGF revisaron de forma independiente los datos clínicos y de laboratorio de cada participante para evaluar si las pacientes cumplían los criterios de PE con características graves en el momento del reclutamiento o en el plazo de 2 semanas. 2 miembros del comité revisaron los registros de forma independiente y luego se consensuó el resultado. En caso de desacuerdo, un tercer miembro revisaba el caso de forma independiente para ejercer el desempate. Para evaluar el funcionamiento clínico del cociente del ensayo Elecsys sFit-1/PIGF en el punto de corte de 38, se calcularon la prevalencia, la sensibilidad, la especificidad, el VPN, el VPP, la exactitud, la razón de probabilidad negativa y la razón de probabilidad positiva. Para todas las proporciones se calcularon intervalos de confianza del 95 % bilaterales utilizando el método de Clopper-Pearson a partir de la distribución binomial.

A continuación se muestran los resultados del funcionamiento del cociente del ensayo Elecsys sFit-1/PIGF.

Co-ciente	N sPE*	N no sPE	Total	Prevalencia %	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPN (IC del 95 %)
> 38	170	84	254	33.45	91.40 (86.41-95.00)	77.30 (72.68-81.47)	94.70 (91.54-96.94)
≤ 38	16	286	302				
Total	186	370	556				

\* sPE = preeclampsia con características graves

Co-ciente	N sPE	N no sPE	Total	VPP (IC del 95 %)	Exactitud (IC del 95 %)	LR-** (IC del 95 %)	LR+*** (IC del 95 %)
> 38	170	84	254	66.93 (60.77-72.68)	82.01 (78.56-85.12)	0.11 (0.07-0.18)	4.03 (3.32-4.88)
≤ 38	16	286	302				
Total	186	370	556				

\*\* LR- = razón de probabilidad negativa

\*\*\* LR+ = razón de probabilidad positiva

Impacto del trastorno hipertensivo en el momento de la presentación en el funcionamiento pronóstico del cociente sFit-1/PIGF calculado a partir del ensayo Elecsys sFit-1 y del ensayo Elecsys PIGF en el punto de corte del ensayo de 38

Trastornos hipertensivos	N	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPP (IC del 95 %)	VPN (IC del 95 %)
Preeclampsia	142	95.06 (87.84-98.64)	72.13 (59.17-82.85)	81.91 (72.63-89.10)	91.67 (80.02-97.68)
Preeclampsia superpuesta	68	93.75 (79.19-99.23)	55.56 (38.10-72.06)	65.22 (49.75-78.65)	90.91 (70.84-98.88)
Hipertensión crónica	232	87.76 (75.23-95.37)	82.51 (76.22-87.72)	57.33 (45.38-68.69)	96.18 (91.87-98.58)
Hipertensión gestacional	114	83.33 (62.62-95.26)	78.89 (69.01-86.79)	51.28 (34.78-67.58)	94.67 (86.90-98.53)

Impacto de la edad materna en el momento de la presentación en el funcionamiento pronóstico del cociente del ensayo Elecsys sFit-1/PIGF en el punto de corte de 38

Edad materna	N	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPP (IC del 95 %)	VPN (IC del 95 %)
< 35 años de edad	370	90.91 (84.66-95.21)	81.51 (75.99-86.23)	73.17 (65.70-79.78)	94.17 (90.05-96.95)
≥ 35 años de edad	186	92.59 (82.11-97.94)	69.70 (61.10-77.39)	55.56 (44.70-66.04)	95.83 (89.67-98.85)

Impacto de la edad gestacional en el momento de la presentación en el funcionamiento pronóstico del cociente del ensayo Elecsys sFit-1 y en el punto de corte de 38

Edad gestacional	N	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPP (IC del 95 %)	VPN (IC del 95 %)
< 30 semanas	188	100.00 (95.14-100.00)	81.58 (73.23-88.22)	77.89 (68.22-85.77)	100.00 (96.11-100.00)
≥ 30 semanas	368	85.71 (77.84-91.61)	75.39 (69.64-80.54)	60.38 (52.33-68.04)	92.34 (87.87-95.56)

*Ayuda en el diagnóstico de la restricción del crecimiento fetal*

El estudio de Gaccioli (2018)<sup>27</sup> evaluó la eficacia diagnóstica de una combinación de biometría fetal ultrasónica ciega y medición prenatal del cociente sFit-1/PIGF en suero materno para la predicción de resultados adversos del embarazo asociados con el parto de un lactante PEG. Se definió PEG como la sospecha ultrasónica de PEG < peso fetal estimado del percentil 10 a las 36 semanas de edad gestacional en embarazos de feto único. A las 36 semanas de gestación, 102 (3 %) de 3747 mujeres obtuvieron una combinación de resultado ultrasónico correspondiente a pequeño para la edad gestacional y un cociente sFit-1/PIGF elevado. En la semana 36 de gestación, las mujeres con una combinación de resultado ecográfico de pequeño para la edad gestacional y un cociente sFit-1/PIGF > 38 presentaban una razón de probabilidad positiva de parto de un lactante pequeño para la edad gestacional asociado con preeclampsia materna o morbilidad o mortalidad perinatal del 17.5 (IC del 95 %: 11.8-25.9 %). Por el contrario, en la semana 36 de gestación, las mujeres con solamente un resultado ecográfico de pequeño para la edad gestacional únicamente (peso fetal estimado por ecografía < percentil 10) presentaban una razón de probabilidad positiva de parto de un lactante pequeño para la edad gestacional asociado con preeclampsia materna o morbilidad o mortalidad perinatal del 5.1 (IC del 95 %: 4.2-6.3 %). Los resultados se muestran a continuación:

Eficacia diagnóstica de métodos ecográficos y bioquímicos (cociente sFit-1/PIGF) a las 36 semanas de gestación para el parto posterior de un lactante pequeño para la edad gestacional combinado con preeclampsia materna o morbilidad o mortalidad perinatal (n = 3747)<sup>27</sup>

	Verdadero positivo/ falso positivo	Verdadero negativo/ falso negativo	Razón de probabilidad positiva (IC del 95 %)	Razón de probabilidad negativa (IC del 95 %)	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)
Peso fetal estimado por ecografía < percentil 10	39/482	3207/19	5.1 (4.2-6.3)	0.38 (0.26-0.54)	67.2 (53.8-78.3)	86.9 (85.8-88.0)
Cociente sFit1/PIGF > 38	31/532	3157/27	3.7 (2.9-4.8)	0.54 (0.41-0.72)	53.4 (40.3-66.1)	85.6 (84.4-86.7)

	Verdadero positivo/ falso positivo	Verdadero negativo/ falso negativo	Razón de probabilidad positiva (IC del 95 %)	Razón de probabilidad negativa (IC del 95 %)	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)
Peso fetal estimado por ecografía < percentil 10 y cociente sFit-1/PIGF > 38	22/80	3609/36	17.5 (11.8-25.9)	0.63 (0.52-0.78)	37.9 (26.1-51.4)	97.8 (97.3-98.3)

El estudio de Rajiv et al. (2024)<sup>26</sup>, que incluía 233 embarazos de feto único, investigó la relación entre el parto de un lactante con un peso al nacer ≤ percentil 10 corregido para la edad gestacional y la medición prenatal del cociente sFit-1/PIGF aumentado en sangre materna, es decir, el potencial de este biomarcador para diferenciar los casos de RCF del número total de fetos PEG. El estudio reveló que el cociente sFit-1/PIGF en suero materno a las 36 semanas de gestación aumentó significativamente en los casos confirmados de RCF en comparación con los controles de PEG sin RCF (234.3 ± 25.0 frente a 67.4 ± 7.7, respectivamente; P < 0.0001). El cociente sFit-1/PIGF fue significativamente superior en fetos PEG que en fetos PEG sin RCF, independientemente de la preeclampsia. El cociente sFit-1/PIGF se correlacionó negativamente con percentiles de peso al nacer de RCF, lo que sugiere que puede ser una medida clínica de la gravedad de la RCF. Por lo tanto, el cociente sFit-1/PIGF puede ser útil para distinguir la RCF de fetos constitucionalmente pequeños, pero por lo demás sanos, antes del parto, lo que permite intervenciones oportunas en casos de PEG con RCF.<sup>26</sup>

En el estudio publicado de García-Manau (2025)<sup>28</sup> del ensayo GRAFD (*Fetal Growth Restriction at Term Managed by Angiogenic Factors Versus Feto-Maternal Doppler*, Restricción de crecimiento fetal a término gestionada con factores angiogénicos vs ecografía Doppler materno-fetal), un ensayo aleatorizado y controlado, se analizaron 2 enfoques para clasificar fetos pequeños para la edad gestacional como casos RCF con el objetivo de evaluar su no inferioridad. Se comparó el uso de parámetros bioquímicos basados en el aumento del cociente de los factores angiogénicos sFit-1/PIGF de ≥ 38 (grupo de intervención) con el enfoque clínico estándar (grupo de control) basado en el peso fetal estimado y los percentiles de ecografía Doppler. Se demostró que el cociente sFit-1/PIGF en embarazos PEG no fue inferior a la ecografía Doppler en embarazos PEG, lo cual evita la acidosis neonatal o el parto por cesárea después de las 36 semanas de gestación.<sup>28</sup>

#### Comparación de métodos

a) Una comparación entre el ensayo Elecsys sFit-1 [REF] 09015353190 (analizador **cobas e** 601; y) y el ensayo Elecsys sFit-1 [REF] 05109523190 (analizador **cobas e** 601; x) basada en muestras clínicas generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 182

Passing/Bablok<sup>33</sup>                      Regresión lineal  
 $y = 1.010x + 56.4$                        $y = 0.984x + 509$   
 $\tau = 0.985$                                    $r = 0.998$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 648 y 84207 pg/mL.

b) Una comparación entre el ensayo Elecsys sFit-1, [REF] 09015353190 (analizador **cobas e** 601; y), y el ensayo Elecsys sFit-1, [REF] 09015353190 (analizador **cobas e** 411; x), basada en muestras clínicas generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 166

Passing/Bablok<sup>33</sup>                      Regresión lineal  
 $y = 0.935x + 0.094$                        $y = 0.899x + 359$   
 $\tau = 0.970$                                    $r = 0.994$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 738 y 83560 pg/mL.

#### Referencias bibliográficas

1 Magee LA, Nicolaidis KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med* 2022;386(19):1817-1832. doi: 10.1056/NEJMra2109523

- Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
- Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2S):S1019-S1034. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
- Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFit-1 and PIGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61(2):168-180. doi: 10.1002/uog.26032.
- Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension* 2020;75(4):918-926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFit-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem* 2010;43(9):768-770.
- Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFit-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(2):161.e1-161.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.016.
- 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* 2014;63(2):346-352. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
- Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFit-1: PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
- Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):261-269.
- Zeisler H, Llorca 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 Obstet Gynecol* 2019;53(3):367-375. doi: 10.1002/uog.19178.
- Bian X, Biswas A, Huang X, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFit-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension* 2019;74(1):164-172. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760.
- Perales A, Delgado JL, de La Calle M, et al. sFit-1/PIGF for early-onset pre-eclampsia prediction: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(3):373-382. doi: 10.1002/uog.1737
- Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al. Influence of the sFit-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One* 2016;31:11(5):e0156013.
- Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, et al. sFit-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(6):765-771.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm preeclampsia (NICE Diagnostics guidance [DG49]). 2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49>
- Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, et al. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(4):472-477. doi: 10.1002/uog.15816.
- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15.

- 19 Stepan H, Hund M, Dilba P, et al. Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFit-1 and PIGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? *Clin Chem Lab Med* 2019;57(9):1339-1348. doi: 10.1515/ccim-2018-1228.
- 20 Lefèvre G, Hertig A, Guibourdenche J, et al. Decision-making based on sFit-1/PIGF ratios: are immunoassay results interchangeable for diagnosis or prognosis of preeclampsia? *Clin Chem Lab Med* 2020;59(3):e87-e89.
- 21 American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135(6):1492-1495. doi: 10.1097/AOG.0000000000003892.
- 22 Berg A, Bautista M, Guo G, et al. Circulating angiogenic factors for stratifying the risk of preeclampsia with severe features. 2024 SMFM Global Congress. Abstracts. *Pregnancy* 2025;1:e12045. <https://doi.org/10.1002/pmf2.12045>.
- 23 Rana S, Salahuddin S, Mueller A, et al. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:100-106. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.008.
- 24 Sinkey R, Jauk VC, Sanjanwala AR, et al. Do ACOG criteria for expectant management predict maternal morbidity in women with severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(1): S104.
- 25 Kingdom J, Ashwal E, Lausman A, et al. Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2023;45(10):102154. doi: 10.1016/j.jogc.2023.05.022.
- 26 Rajiv P, Cade T, Dean J, et al. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio distinguishes growth-restricted from non-growth-restricted small-for-gestational-age fetuses. *AJOG Glob Rep* 2024;4(1):100302. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100302
- 27 Gaccioli F, Sovio U, Cook E, et al. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFit-1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(8):569-581. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30129-9.
- 28 Garcia-Manau P, Bonacina E, Martin-Alonso R, et al. Angiogenic factors versus fetomaternal Doppler for fetal growth restriction at term: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med* 2025;31(3):1008-1015. doi: 10.1038/s41591-024-03421-9.
- 29 De La Calle M, Delgado JL, Verlohren S, et al. Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFit-1/PIGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2021;48(4):288-296. doi: 10.1159/000514378.
- 30 Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, et al. Maternal serum sFit-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):286-93. doi: 10.1002/uog.14760.
- 31 Giardini V, Grilli L, Terzaghi A, et al. sFit-1 Levels as a Predicting Tool in Placental Dysfunction Complications in Multiple Pregnancies. *Biomedicines* 2023;11(11):2917. doi: 10.3390/biomedicines11112917.
- 32 Thadhani R, Lemoine E, Rana S, et al. Circulating angiogenic factor levels in hypertensive disorders of pregnancy. *NEJM Evid* 2022;1(12):EVIDoA2200161.
- 33 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del usuario o el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación y las metodías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

## Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2025, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Alemania  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

+800 5505 6606

