

REF			SYSTEM
07027818190	07027818500	100	cobas e 402 cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
SFLT1	10046

Uso previsto

Inmunoanálisis para la determinación cuantitativa *in vitro* de la quinasa de tirosina soluble similar al FMS (sFlt-1) en suero humano.

El test Elecsys sFlt-1 se emplea conjuntamente con el test 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.

Además, en combinación con otras informaciones diagnósticas y clínicas, la determinación del cociente sFlt-1/PIGF ayuda en la predicción a corto plazo de la preeclampsia (diagnóstico de inclusión y exclusión) en embarazadas con sospecha de preeclampsia.

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

Características

La preeclampsia (PE) es una complicación grave del embarazo caracterizada por hipertensión y proteinuria después de la 20.^a semana de gestación. Ocurre en el 3 al 5 % de los embarazos y produce morbimortalidad substancial en la madre, el feto o el neonato. Las manifestaciones clínicas van desde formas ligeras hasta severas; la preeclampsia sigue siendo una de las causas principales de morbimortalidad maternofetal.^{1,2,3,4,5,6}

Parece que la preeclampsia se debe a la liberación placentaria de factores angiogénicos que inducen una disfunción endotelial. En las mujeres con preeclampsia están alteradas las concentraciones séricas del PIGF (factor de crecimiento placentario) y sFlt-1 (quinasa de tirosina soluble similar al FMS, también conocida como receptor-1 de VEGF (factor de crecimiento vascular)). 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 dos trimestres para reducirse posteriormente a medida que el embarazo alcanza su término. Las concentraciones del factor antiangiogénico sFlt-1, en contra, permanecen estables durante las fases inicial e intermedia pero incrementan permanentemente hasta el término de la gestación. En las mujeres que desarrollan preeclampsia, las concentraciones de sFlt-1 son más altas y las concentraciones de PIGF más bajas que en un embarazo normal.^{7,8,9,10}

El cociente sFlt-1/PIGF ha demostrado tener un mayor valor predictivo para la preeclampsia que la medición de cada parámetro por separado. Además, parece constituir una herramienta fiable para distinguir entre diferentes tipos de hipertensión durante el embarazo. Adicionalmente, el cociente sFlt-1/PIGF tiene el potencial de convertirse en un parámetro pronóstico de la preeclampsia y de eventuales complicaciones de la madre y el feto relacionadas a esta enfermedad además de ser útil en la estratificación de riesgo y el manejo de la PE.^{5,11,12,13,14,15,16,17,18,19}

En pacientes con signos y síntomas de preeclampsia, el cociente sFlt-1/PIGF resultó útil en la predicción a corto plazo de la enfermedad.^{17,18} Asimismo, el cociente sFlt-1/PIGF puede mejorar la predicción de la preeclampsia precoz en las mujeres que tengan factores de riesgo (entre ellos, antecedentes de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU); preeclampsia; eclampsia; el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia); diabetes gestacional; ecografía Doppler anormal de la arteria uterina).²⁰ En las mujeres nulíparas no seleccionadas con un embarazo único, un cribado efectuado en las semanas gestacionales ≈ 20 , ≈ 28 y ≈ 36 con el cociente sFlt-1/PIGF ha permitido predecir el riesgo clínico de las manifestaciones más importantes de la preeclampsia (un cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38 a las 36 semanas gestacionales ha dado un valor predictivo negativo de preeclampsia severa de más del 99 %).²¹

Un cociente elevado de sFlt 1/PIGF se asocia a un embarazo más corto y un mayor riesgo de parto prematuro.²² El uso del cociente sFlt-1/PIGF influye en la decisión clínica sobre la hospitalización en una proporción considerable de mujeres con sospecha de preeclampsia.²³ 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.²⁴ El instituto británico NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomienda integrar el test Elecsys sFlt-1/PIGF en la evaluación clínica estándar y en el seguimiento clínico para ayudar a excluir el diagnóstico de preeclampsia en las mujeres con sospecha de preeclampsia entre las semanas gestacionales 20 y 34+6.²⁵

Parece que la expresión del factor antiangiogénico sFlt-1 se correlaciona con una disfunción cardíaca subclínica con valores elevados en las mujeres con una miocardiopatía periparto.²⁶ La eliminación de sFlt-1 puede beneficiar a las mujeres con PE muy precoz: en un estudio piloto, una aféresis con columnas de celulosa de sulfato de dextrano podía reducir los niveles de sFlt-1 circulante permitiendo una prolongación del embarazo sin consecuencias adversas para la madre y el feto.^{27,28}

En resumen, la determinación de las concentraciones de PIGF y sFlt-1 por inmunoanálisis en sangre materna amplía las posibilidades diagnósticas de la preeclampsia que son la evaluación de los síntomas clínicos, la proteinuria y la ecografía Doppler de las arterias uterinas.^{5,6,13,15,16,28,29,30}

Principio del test

Principio sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.^a incubación: 12 μ L de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-sFlt-1 y un anticuerpo monoclonal anti-sFlt-1 marcado con quelato de rutenio^{a)} 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 suministrada a través de **cobas link**.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como SFLT1.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 5.8 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL,
conservante.
- R1 Anticuerpo anti-sFlt-1~biotina, 1 frasco, 9.9 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)₃²⁺, 1 frasco, 9.9 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 los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

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

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas 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 el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

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.

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 está disponible a través de **cobas** link.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack **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
En los analizadores	16 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, conservar la muestra de suero separada a 2-8 °C como máximo 48 horas, también en caso de transportarla. Analizar las muestras enseguida o congelarlas a -20 °C (± 5 °C) o a temperaturas inferiores durante como máximo 6 meses. Congelar sólo 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 y calibradores.

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**

Materiales adicionales para los analizadores **cobas e** 402 y **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema

- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida

- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M

- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado

- REF 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos

- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit

- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit

- 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.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibración

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

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

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

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

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos

- después de 28 días (si se emplea el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Multimarker.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

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 **cobas e** pack 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

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	$\leq 427 \mu\text{mol/L}$ o $\leq 25 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.311 \text{ mmol/L}$ o $\leq 500 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 123 \text{ nmol/L}$ o $\leq 30 \text{ ng/mL}$
Factores reumatoides	$\leq 600 \text{ UI/mL}$

Criterio: Para concentraciones de entre 10-25 pg/mL se obtuvo una desviación de $\leq \pm 5 \text{ pg/mL}$. Para concentraciones $> 25 \text{ pg/mL}$ se obtuvo una desviación de $\leq \pm 15 \%$.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina ($> 5 \text{ mg/día}$), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

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 16 fármacos de uso extendido sin encontrar 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 al límite de detección se indican como $< 10 \text{ pg/mL}$. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como $> 85000 \text{ pg/mL}$.

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 coeficiente de variación intermedio para la precisión de $\leq 20 \%$.

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 superar los 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

Los resultados siguientes se obtuvieron del estudio multicéntrico prospectivo: Diagnosis of Preeclampsia by means of the Elecsys sFit-1 assay and the Elecsys PIGF assay (Roche study No. CIM RD000556/X06P006).¹⁶

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/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.

Se obtuvieron los resultados siguientes:

Percentiles del test 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

Cociente Elecsys sFit-1/PIGF (percentiles)

	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

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	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

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:

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
Muestra	Media pg/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE pg/mL	CV %	DE pg/mL	CV %
Suero humano 1	15.8	1.47	9.3	1.62	10.2
Suero humano 2	53.2	2.03	3.8	2.14	4.0
Suero humano 3	614	11.9	1.9	19.0	3.1
Suero humano 4	38858	953	2.5	1687	4.3
Suero humano 5	70552	2979	4.2	4279	6.1
PC ^{b)} Multimarker 1	133	3.24	2.4	4.62	3.5
PC Multimarker 2	1062	21.3	2.0	38.2	3.6

b) PC = PreciControl

Sensibilidad y especificidad clínicas

Ayuda en el diagnóstico de la preeclampsia:

Los resultados se obtuvieron del estudio multicéntrico prospectivo: Diagnosis of Preeclampsia by means of the Elecsys sFit-1 assay and the Elecsys PIGF assay (Roche study No. CIM RD000556/X06P006).¹⁶

En este estudio de casos y controles, las pruebas 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.^a semana de gestación. Un embarazo con preeclampsia de inicio precoz está definido por la aparición de los signos clínicos antes de la semana 34 de embarazo. 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 sFit-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 sFit-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).¹⁷

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 sFit-1/PIGF fue 38:

- Cociente sFit-1/PIGF \leq 38: exclusión de preeclampsia para 1 semana
- Cociente sFit-1/PIGF $>$ 38: inclusión de preeclampsia para 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 sFit-1/PIGF	\leq 38
VPN ^{c)} (IC ^{d)} del 95 %)	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 sFit-1/PIGF	$>$ 38
VPP ^{e)} (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.¹⁸

% (IC 95 %)	Exclusión a 1 semana	Exclusión a 2 semanas	Exclusión a 3 semanas	Exclusión a 4 semanas
VPN	99.3 97.9-99.9	97.9 96.0-99.0	95.7 93.3-97.5	94.3 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 sFit-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 sFit-1/PIGF permite predecir un acontecimiento clínico combinado de preeclampsia, eclampsia o síndrome HELLP o resultados adversos para la madre o el feto.¹⁷

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 sFit-1/PIGF y tiempo hasta el parto

Un análisis secundario del estudio PROGNOSIS demostró que un cociente sFit-1/PIGF superior a 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.²²

Las mujeres con un cociente sFit-1/PIGF superior a 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 sFit-1/PIGF igual o inferior a 38, independientemente de si desarrollaron o no preeclampsia.²²

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 sFit-1/PIGF > 38 frente a 51 días (mediana; RIC: 30-75 días) para mujeres con un cociente sFit-1/PIGF ≤ 38.²²

La tasa de nacimientos prematuros en el grupo de mujeres con un cociente sFit-1/PIGF > 38 fue del 71.2 % (131/184 mujeres) frente al 17.8 % en el grupo con un cociente sFit-1/PIGF ≤ 38 (118/664 mujeres).²²

Comparación de métodos

a) Una comparación entre el ensayo Elecsys sFit-1, [REF](#) 07027818190 (analizador **cobas e** 801; y) y el test Elecsys sFit-1, [REF](#) 05109523190 (analizador **cobas e** 601; x) generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 160

Passing/Bablok³¹ Regresión lineal
 $y = 0.964x + 10.5$ $y = 0.977x - 33.8$
 $\tau = 0.992$ $r = 1.000$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 10.5 y 79907 pg/mL.

b) Una comparación entre el ensayo Elecsys sFit-1, [REF](#) 07027818190 (analizador **cobas e** 402; y) y el test Elecsys sFit-1, [REF](#) 07027818190 (analizador **cobas e** 801; x) generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 153

Passing/Bablok³¹ Regresión lineal
 $y = 1.01x + 4.60$ $y = 0.991x + 74.1$
 $\tau = 0.988$ $r = 1.000$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 19.7 y 83013 pg/mL.

Referencias bibliográficas

- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX-XIV.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-474.
- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-56.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-799.
- 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:(161):e1-11.
- Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci* 2012;122(2):43-52.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFit1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658.
- Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85.
- Molvarec A, Szarka A, Walentin S, et al. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. *Hypertens Res* 2010;33:892-898.
- 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, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFit-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1-8.
- Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125(7):911-919.
- Moore AG, Young H, Keller JM, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(12):2651-2657.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:287.e1-15.
- Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013;32(2):189-201.
- 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.
- Zeisler H, Llorba 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.
- Verlohren S, Llorba E, Chantraine F, et al. The sFit-1/PLGF ratio can rule out preeclampsia for up to four weeks in women with suspected preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 2016;6(3):140-141.
- Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFit-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):241-246.
- 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.
- Sovio U, Gaccioli F, Cook E, et al. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension* 2017;69(4):731-738.
- Zeisler H, Llorba 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.
- 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.

- 25 Diagnostics guidance [DG23] PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFit-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFit-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). May 2016
- 26 Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peri-partum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485(7398):333-338.
- 27 Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011;124(8):940-950.
- 28 Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, et al. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012;58(5):837-845.
- 29 Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(11),pii:a006585.
- 30 Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:643-650.
- 31 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.

En los EE.UU. las patentes se encuentran en trámite.

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

En la presente metodía 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 utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606

