

EL PAPEL DE LOS MARCADORES ANGIOGÉNICOS EN EL MANEJO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO

THE ROLE OF ANGIOGENIC MARKERS IN THE MANAGEMENT OF FETAL GROWTH RESTRICTION

Trabajo de fin de grado
(TFG)

Grado en Medicina

Convocatoria Mayo 2023



Universidad de Oviedo

Alumna: Cristina Martínez García

Tutora: Dra. Celia Noemí García Riera

Cotutora: Dra. María del Carmen Sánchez Blanco

A mis padres, si he llegado hasta aquí ha sido gracias a vosotros.

RESUMEN:

La detección temprana y el tratamiento adecuado del CIR son cruciales para garantizar la supervivencia y la salud a largo plazo del feto. Sin embargo, el diagnóstico del CIR puede ser difícil, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad, cuando los síntomas pueden ser sutiles o ausentes. Además, la capacidad para predecir la evolución del CIR es limitada, lo que dificulta la identificación de los fetos que requieren intervención médica.

El manejo y diagnóstico del CIR pueden verse favorecidos por la utilización de marcadores angiogénicos, en concreto del ratio **sFtl-1/PIGF**. La utilización del ratio sFtl-1/PIGF es una herramienta muy útil que refleja el grado de severidad de la disfunción placentaria y el CIR y supone una técnica objetiva y reproducible que ayuda, no solo al manejo de esta patología, sino también a un correcto asesoramiento.

Hoy en día los marcadores no permiten diferenciar entre CIR o preeclampsia, pero es interesante el hecho de poder utilizar los puntos de corte del ratio establecidos para la PE (<38, 38-84 y ≥85) a la hora de tomar decisiones terapéuticas en caso de CIR.

El objetivo principal de este estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico será clarificar el papel que juegan dichos marcadores en esta patología, además de establecer si los marcadores angiogénicos presentan diferente comportamiento en el CIR precoz que en el CIR tardío. Para ello, se realizará una revisión de las historias clínicas de distintas gestantes diagnosticadas de CIR en el HUSA entre 2018-2022.

Palabras clave: marcadores angiogénicos, crecimiento intrauterino retardado, preeclampsia, ratio, doppler.

ABSTRACT:

Early detection and proper treatment of FGR are crucial to ensure the survival and long-term health of the fetus. However, the diagnosis of FGR can be difficult, especially in the early stages of the disease, when symptoms may be subtle or absent. In addition, the ability to predict the course of FGR is limited, making it difficult to identify fetuses that require medical intervention.

The management and diagnosis of FGR can be favored by the use of angiogenic markers, specifically the **sFtl-1/PIGF ratio**. The use of the sFtl-1/PIGF ratio is a very useful tool that reflects the degree of severity of the placental dysfunction and the FGR and represents an objective and reproducible technique that helps not only with the management of this pathology, but also with the proper follow up.

Nowadays, the markers employed do not allow differentiating between FGR or preeclampsia, but it is useful to be able to use the cut-off points of the ratio established for PE (<38, 38-84 and ≥85) when making therapeutic decisions in IRC cases.

The main objective of this observational, longitudinal, retrospective and analytical study will be to clarify the role that these markers play in this pathology, in addition to establishing whether the angiogenic markers behave differently in early FGR than in late FGR. For this, a review of the medical records of different pregnant women diagnosed with CIR in the HUSA between 2018-2022 will be carried out.

Keywords: angiogenic markers, fetal growth restriction, preeclampsia, ratio, doppler.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Concepto de disfunción placentaria	1
1.2 Fisiopatología	1
1.3 Concepto de CIR.....	2
1.4 Estadiaje del CIR.....	4
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	4
2.1 Puntos de corte.....	6
2.2 Resultados adversos perinatales	6
2.3 Correlación entre la relación sFlt-1/PIGF y los parámetros ecográficos	7
2.5 Tratamiento	8
3. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	8
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	10
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	11
5.1 Participantes	11
5.2 Métodos.....	12
5.3 Análisis estadístico	13
6. RESULTADOS	14
6.1 Valor medio del ratio al diagnóstico	14
6.2 Análisis de la evolución del ratio en el tiempo y correlación con resultados perinatales	14

6.2.1 Inspección visual de los datos	14
6.2.2 Correlación de la evolución del ratio con los resultados perinatales	14
6.3 Establecer si los marcadores angiogénicos presentan diferente comportamiento en CIR precoz y tardío	16
6.4 Describir los valores del ratio en diferentes estadios del CIR	17
6.5 Establecer puntos de corte con el objetivo de poder diferenciar los distintos estadios del CIR	17
6.6 Correlacionar el valor del ratio más próximo al parto con el peso del recién nacido y resultados perinatales	17
6.6.1 Peso RN.....	17
6.6.2 Bajo peso del RN.....	18
6.6.3 Ingreso en neonatología.....	18
6.6.4 Ph fetal	19
6.6.5 Apgar	19
6.6.7 Parto inducido	20
7. DISCUSIÓN.....	20
7.1 Determinar el valor medio del ratio sFtl-1/PIGF en el momento del diagnóstico clínico del CIR.	20
7.2 Analizar la evolución del del ratio sFtl-1/PIGF en el tiempo (en meseta versus en ascenso) y correlacionarlo con los resultados perinatales.....	20

7.3 Establecer si los marcadores angiogénicos presentan diferente comportamiento en el CIR precoz que en el CIR tardío.....	21
7.4 Describir los valores del ratio en los diferentes estadíos de CIR (I, II, III, IV) con el objetivo de establecer puntos de corte que nos permitan diferenciar los diferentes estadíos.....	22
7.5 Correlacionar el valor del ratio más próximo al parto con el peso del recién nacido y con los resultados perinatales.....	22
8. CONCLUSIONES	24
ANEXO 1 IMÁGENES	26
ANEXO 2 TABLAS.....	29
ANEXO 3 GRÁFICOS.....	32
9. BIBLIOGRAFIA.....	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto de disfunción placentaria

La disfunción placentaria¹ es la base de una serie de patologías perinatales, entre las que se encuentra la preeclampsia (PE) y la restricción de crecimiento fetal (CIR).

Existen **dos tipos principales** de disfunción placentaria²: insuficiencia placentaria **aguda** (puede provocar hipoxia fetal intra o anteparto, y muerte intraútero por la hipoxia) e insuficiencia placentaria **crónica**, que es la que estará presente durante todo el embarazo, privando al feto del aporte de nutrientes que necesita y comprometiendo su correcto desarrollo. La muerte fetal puede producirse en los casos más graves, mientras que en los más leves se puede dar lugar a un síndrome de **crecimiento intrauterino retardado** (CIR) entidad íntimamente ligada a la insuficiencia placentaria que provoca el nacimiento de un niño inmaduro, cuyo peso, talla y potencial fisiológico son inferiores a lo normal, teniendo en cuenta la edad gestacional.

1.2 Fisiopatología

La **Tirosina Quinasa-1 soluble tipo FMS** (sFlt-1, también conocida como receptor 1 del factor de crecimiento vascular) y el **factor de crecimiento placentario** (PlGF), son factores relacionados con la angiogénesis y juegan un papel clave en la disfunción placentaria. La alteración de los niveles de estos factores puede ser detectable varias semanas antes del inicio de las complicaciones del embarazo. El equilibrio entre estos factores es crucial para el desarrollo normal del embarazo y si este equilibrio se ve comprometido, puede conducir a una disfunción endotelial en el sistema vascular materno.

El **receptor de tirosin-quinasa tipo 1 en su forma soluble**, también llamado receptor del factor de crecimiento endotelial vascular soluble (sFlt-1 o sVEGFR-1) es un factor anti-angiogénico que se expresa en una variante splice alternativa del VEGFR-1 donde pierde los dominios transmembrana y citoplasmático. El sFlt-1 se une al VEGF y al PlGF en la circulación e inhibe su acción sobre los receptores en la superficie celular. También puede formar un heterodímero con los receptores de superficie e inhibir cualquier acción de señalización que ellos puedan promover. El **factor de crecimiento placentario** (PlGF) es un factor pro-angiogénico que se une al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-1 (VEGFR-1) y aumenta los efectos angiogénicos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El PlGF tiene sólo un décimo de la afinidad por el VEGFR-1 comparado con el VEGF, pero los niveles son 40 veces más altos que el VEGF durante el embarazo normal. El PlGF dilata los vasos uterinos y promueve el crecimiento de las células endoteliales, la vasculogénesis y el desarrollo de la placenta.³ (Ver figura 1)

La relación sFlt-1/PlGF aumenta significativamente antes de que aparezca la manifestación clínica de PE y, por lo tanto, sFlt-1/PlGF se utiliza para predecir su aparición. Además, los niveles de sFlt-1 / PlGF se correlacionan con la gravedad de la PE.

Según la evidencia científica actual el uso de estos biomarcadores, combinados o no con otras mediciones clínicas, predicen la PE y se correlacionan con los resultados obstétricos. Menos estudiado está el papel de estos marcadores en caso de CIR.

1.3 Concepto de CIR

El CIR consiste en un feto que presenta una desaceleración de la velocidad normal de crecimiento, y que, por tanto, no logrará alcanzar su potencial de crecimiento completo. La insuficiencia uteroplacentaria, que conduce a la deficiencia de oxígeno para el feto,

parece ser la causa más común de CIR. Podemos distinguir dos tipos: El **CIR precoz** (<34 semanas de gestación) representa entre el 20-30% de los casos de CIR y suele asociarse con patología placentaria subyacente. El **CIR tardío** (>34 semanas de gestación) representa el 70% y se relaciona con menos frecuencia con los trastornos hipertensivos.⁴

Entre sus principales diferencias también destacan⁵:

- **CIR precoz:** severo de debut precoz, suele ser infrecuente, existirá principalmente un problema en el manejo, insuficiencia placentaria severa, hipoxia severa (con adaptación CV) y alta morbimortalidad.
- **CIR tardío:** no severo, bastante frecuente, el principal problema que se nos presenta en esta entidad es su diagnóstico. Insuficiencia placentaria moderada, moderada hipoxia (sin adaptación CV), baja mortalidad; moderada morbilidad.

Clínicamente un CIR se caracteriza por la presencia de un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3; o la presencia de un peso fetal estimado inferior al percentil 10 con alteración del flujo cerebroumbilical o de las arterias uterinas, así como complicaciones asociadas, incluido el parto prematuro, la preeclampsia, la muerte fetal, la asfixia perinatal y la morbilidad neonatal. Los biomarcadores, que se encuentran alterados en el CIR son, normales en los fetos pequeños para su edad gestacional (PEG). Por tanto, esto nos ofrece un medio adicional para poder diferenciar una entidad de la otra.⁶

La combinación de un PIGf bajo o una relación sFtl-1/PIGF aumentada junto con la realización de una ecografía, puede ser de ayuda a la hora de diagnosticar el CIR.

1.4 Estadiaje del CIR

El estadiaje del CIR en función de parámetros ecográficos y del registro cardiotocográfico puede resumirse en los siguientes puntos⁷:

- **Estadio I:** PFE <p3 o p>10 ó ICP <p5 en dos ocasiones separadas más de 12h ó IP Art. Cerebral Media <p5 en dos ocasiones separadas más de 12h ó IP medio AUt> p95.

- **Estadio II:** PFE <p10 + UA-AEDV (Ausencia de flujo diastólico en las Arterias Uterinas en más de la mitad de ciclos y en dos ocasiones separadas más de 12h).

- **Estadio III:** PFE <p10 + alguno de los siguientes:

- o Presencia de flujo diastólico reverso en las Arterias Uterinas en más de la mitad de los ciclos y en dos ocasiones separadas más de 6-12h.

- o Índice pulsátil de ductus venoso (IP DV)> p95 ó ausencia de flujo diastólico en DV ó pulsaciones venosas dícrotas y persistentes en dos ocasiones separadas más de 6- 12h.

- **Estadio IV:** PFE <p10 + Flujo diastólico reverso en el DV en dos ocasiones separadas más de 6-12h ó Variabilidad Registro cardiotocográfico (RCTG) patológica.

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El aumento de los valores de sFlt-1/PIGF es consecuencia de la **insuficiencia placentaria**; que se puede detectar varias semanas antes de la aparición de la enfermedad clínica.

Los valores mayores de sFlt-1/PIGF no solo están presentes en la Preeclampsia (PE), sino que también se han encontrado en el CIR (con y sin PE).⁸

Estudios previos han demostrado que el **63,3%** de los embarazos que involucran CIR con anomalías Doppler graves (Etapa II y III) tienen muchas probabilidades de desarrollar PE

más adelante. Como los valores altos de sFlt-1/PIGF y el Doppler fetal anormal son consecuencia de la disfunción placentaria subyacente, se pensó que las etapas más graves de CIR tenían anomalías Doppler más graves, así como sFlt-1 / PIGF más altos, lo que puede explicar por qué tienen un mayor riesgo de PE. La evaluación del Doppler fetoplacentario predice resultados adversos del embarazo y se utiliza con frecuencia para adaptar el seguimiento. Sin embargo, las mediciones Doppler precisas requieren un entrenamiento intensivo y pueden estar influenciadas por la variabilidad intra e inter observador. ⁹ (Ver figura 2)

Por el contrario, las concentraciones **FMS (sFlt-1)** y el **factor de crecimiento placentario (PIGF)**, se pueden medir con precisión en plataformas de ensayo automatizadas. Estos biomarcadores placentarios se han relacionado consistentemente con peores resultados en mujeres con disfunción placentaria como preeclampsia (PE) y/o CIR. Por esta razón, se han establecido diferentes valores de corte (<38, 38-84 y ≥85) en la PE ya que han demostrado estar asociados a la gravedad y el pronóstico de la enfermedad (ver figura 3). Estudios recientes proporcionan evidencia de que las etapas de gravedad del **CIR de inicio temprano** evaluadas por Doppler pueden identificarse por el perfil angiogénico en el momento del diagnóstico porque tienen valores de sFlt-1/PIGF significativamente diferentes, siendo **mayores en las formas más graves** (que presentarán, además, un tiempo más corto hasta el parto y otras complicaciones obstétricas). Proporcionando así, puntos de corte sFlt-1/PIGF al igual que en la PE, que distinguen las diferentes etapas de gravedad de CIR con buena sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. ¹⁰

2.1 Puntos de corte

Uno de los principales desafíos en la interpretación de estos marcadores en la práctica clínica es **determinar los niveles de referencia adecuados para cada marcador**.

Un estudio más amplio mostró que **sFlt-1/PIGF <85** en el momento del diagnóstico identifica embarazos CIR de inicio temprano estadio I con un menor riesgo de necesidad de dar a luz. También se demuestra que más del 93% de los embarazos PEG y no complicados tienen valores de **sFlt-1/PIGF <38**, mientras que en el CIR estadio II-III el ratio **sFlt-1/PIGF ≥85** en más del 88% de los casos. En cuanto al manejo, los casos de CIR con valores de **sFlt-1/PIGF >85** deben ser estrechamente monitorizados para la detección precoz de complicaciones fetales o maternas. Por el contrario, en embarazos con un valor de **sFlt-1/PIGF <38** podría ser posible extender el intervalo entre exploraciones hasta 3 semanas para PEG y hasta 2 semanas para CIR, lo que reduciría significativamente el número de ecografías fetales, reduciendo así la ansiedad de los padres y la carga sobre el sistema de salud.¹¹ (Ver figura 4)

Los valores extremadamente altos de la relación **sFlt-1/PIGF (>655)** se asocian invariablemente con la PE, generalmente de inicio temprano y empeoramiento rápido. La mediana de tiempo hasta el parto es de 4 o 7 días, dependiendo de la presencia o ausencia, respectivamente, de preeclampsia cuando se obtiene el resultado¹² (Ver fig. 5).

Por lo tanto, los factores angiogénicos podrían ayudar en la clasificación del CIR cuando la evaluación Doppler o los examinadores calificados no están disponibles.

2.2 Resultados adversos perinatales

Estos se pueden predecir desde el momento de los diagnósticos de CIR y PEG de inicio temprano.

Se construyeron **dos modelos multivariantes**¹³ y su capacidad predictiva se comparó con la del sFlt-1/PIGF solo, sin que se encontraran diferencias significativas entre el modelo con sFlt-1/PIGF y el sFlt-1/PIGF solo para la predicción de cualquier resultado adverso del embarazo. Sin embargo, el modelo sin sFlt-1/PIGF tuvo un rendimiento significativamente peor en comparación con el modelo multivariable con sFlt-1/PIGF para predecir el parto a las <30 semanas, el parto a las <37 semanas y la APO.

Siguiendo el principio estadístico de parsimonia, se prefiere el uso de **sFlt-1/PIGF solo** para la evaluación individual del riesgo, por ser el más simple. El uso del modelo multivariable sin razón mostró un buen desempeño general en la predicción de resultados adversos del embarazo y, por lo tanto, podría ser útil cuando sFlt-1/PIGF no está disponible.

2.3 Correlación entre la relación sFlt-1/PIGF y los parámetros ecográficos

Existe una **correlación negativa** entre el "tiempo hasta el parto" y el aumento porcentual diario de sFlt-1/PIGF: cuanto mayor es el aumento porcentual diario de los marcadores angiogénicos, más urgente es el nacimiento, mostrado por un corto "tiempo hasta el parto". Mientras que se observó una **correlación positiva** entre el aumento absoluto total y el aumento porcentual total de la relación sFlt-1/PIGF y el "tiempo hasta el parto", ya que las pacientes que ingresaron con niveles bastante más bajos de la relación sFlt-1/PIGF y, por lo tanto, no nacieron inmediatamente, mostraron un mayor aumento de la relación durante el curso del embarazo.¹⁴

La fuerte asociación entre los marcadores angiogénicos y el ICP (índice cerebro placentario) y los datos actualmente disponibles indican que el ICP podría clasificarse

como el **parámetro Doppler que más se correlaciona con el perfil de expresión antiangiogénica de la placenta.**

El aumento aislado de la relación sFlt-1/PlGF no se puede utilizar actualmente para llegar a decisiones clínicas basadas exclusivamente en este aumento. El parto en pacientes con CIR debe basarse además en la **edad gestacional** y ciertos **criterios ecográficos y cardiotocográficos.**

2.5 Tratamiento

En cuanto al **tratamiento** del CIR, todavía no existe un enfoque estándar que se base en la regulación de los marcadores angiogénicos. Sin embargo, algunos estudios preclínicos han explorado la posibilidad de utilizar terapias basadas en la administración de factores angiogénicos, como el PlGF, para mejorar la perfusión placentaria y mejorar el pronóstico del CIR¹⁵, aunque todavía se necesitan más investigaciones para determinar su eficacia y seguridad. En resumen, aunque los marcadores angiogénicos se han identificado como una herramienta prometedora para mejorar el diagnóstico y tratamiento del CIR, todavía existen muchos desafíos en su utilización en la práctica clínica.

3. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La **preeclampsia** y la **restricción del crecimiento fetal** se consideran síndromes importantes del embarazo que contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad perinatal. En muchos casos, el CIR ocurre junto con la preeclampsia.

Actualmente comparten el desafío de que no existe un tratamiento efectivo para detener el progreso del deterioro clínico, y sigue siendo el parto el que elimina definitivamente la amenaza directa para la madre y el feto durante el embarazo.

Existe una superposición significativa en la incidencia de PE y CIR, pero la asociación es particularmente fuerte en la enfermedad de **inicio temprano**, con evidencia que sugiere que hasta el 75% de los embarazos **preeclámpticos** se complicarán aún más por la presencia de **restricción del crecimiento fetal**.¹⁶

El **ultrasonido** es de gran utilidad como prueba diagnóstica y de monitorización, donde además de evaluar el peso fetal, se utiliza para medir los flujos Doppler en las arterias uterina, umbilical y cerebral media. Sin embargo, los resultados de los estudios Doppler pueden retrasarse un poco en relación con la aparición de la insuficiencia, ya que algunos estudios han mostrado lesiones placentarias isquémicas bastante graves a pesar del diagnóstico de flujos normales de AUt. Parece que, combinada con ultrasonido, la relación **sFlt-1/PIGF** puede ser útil como criterio complementario no solo para la detección de CIR sino también para la predicción del intervalo de tiempo hasta el parto y los resultados adversos asociados en casos aislados de CIR¹⁷. En este estudio mostramos que los valores de sFlt-1/PIGF podrían ser útiles para individualizar la vigilancia fetal, ya que han demostrado estar altamente asociados con el intervalo hasta el parto.

Aunque CIR y PE difieren en su asociación con la enfermedad materna, comparten una patología placentaria similar responsable de los cambios en el perfil angiogénico y, por lo tanto, comparten una patogénesis común. A pesar de la heterogeneidad en la clasificación fenotípica, la función desordenada de la circulación de la unidad materno-fetal es su característica distintiva, lo que lleva a la idea de considerar la PE y el CIR como una sola patología denominada "**síndrome isquémico placentario**". Se ha planteado la

hipótesis de que el desarrollo de la disfunción endotelial materna en la preeclampsia ocurre después de que se alcanza un cierto **umbral de desequilibrio**.¹⁸

La aplicación potencial de biomarcadores de angiogénesis tanto en CIR como en PE para detectar o predecir pacientes con riesgo de resultados adversos sería valiosa para mejorar las estrategias de estratificación del riesgo y así evitar complicaciones graves de la enfermedad placentaria isquémica. Además, desde un punto de vista práctico, el hecho de que al final del embarazo patológico complicado por CIR y PE, las alteraciones en el perfil angiogénico en sangre materna alcancen niveles similares, apunta a su posible uso en CIR ya que finalmente comienzan a ser aplicables en el manejo de la PE.

Por estas razones, nuestro estudio tiene importantes implicaciones clínicas ya que lo que buscamos es encontrar formas más precisas y efectivas de predecir la evolución de esta enfermedad, implementando el uso de marcadores angiogénicos en el diagnóstico y seguimiento, los cuales también podrían formar parte del tratamiento a largo plazo.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El **objetivo principal** de este Trabajo de Fin de grado es evaluar el papel de los marcadores angiogénicos en el diagnóstico y manejo del CIR apoyándonos en estos objetivos secundarios:

- ✓ Determinar el valor medio del ratio sFtl-1/PIGF en el momento del diagnóstico clínico del CIR.
- ✓ Analizar la evolución del del ratio sFtl-1/PIGF en el tiempo (en meseta versus en ascenso) y correlacionarlo con los resultados perinatales.
- ✓ Establecer si los marcadores angiogénicos presentan diferente comportamiento en el CIR precoz que en el CIR tardío.

- ✓ Describir los valores del ratio en los diferentes estadios de CIR (I, II, III o IV) con el objetivo de establecer puntos de corte que nos permitan diferenciar los diferentes estadios.
- ✓ Correlacionar el valor del ratio más próximo al parto con el peso del recién nacido y con los resultados perinatales.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se plantea la realización de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico tras la aprobación por parte del Comité de ética del Principado de Asturias.

5.1 Participantes

Para determinar la población de estudio, se realizó un muestreo secuencial, añadiendo a nuestra cohorte a todas aquellas gestantes en cuya historia clínica constaba diagnóstico de CIR en el Hospital San Agustín (HUSA) entre los años 2017 y 2022. En dichas historias clínicas, en ningún caso, se revisarán datos de carácter personal y los datos referentes a las variables a estudio se tratarán con anonimización.

Así, se partió de una población de estudio inicial de 147 pacientes, de la que se descartaron 92 pacientes, debido a los criterios de exclusión expuestos a continuación:

- Diagnóstico de feto pequeño para su edad gestacional (PEG): en muchos casos existía en principio un diagnóstico de CIR que en mediciones posteriores resultaban ser fetos pequeños.
- No se solicitaron marcadores angiogénicos.
- Imposibilidad de determinar el ratio debido a peticiones incorrectamente solicitadas o muestras inadecuadas.

- Imposibilidad de acceso a la historia clínica por traslado de la historia a otras comunidades autónomas.
- Gestaciones gemelares: se decidió excluir a los embarazos gemelares para evitar la posibilidad de que los datos, al ser casos duplicados, pudieran sesgar los resultados del estudio al estar sobrerrepresentados. Es decir, al incluir los datos de ambos gemelos en la misma cohorte de embarazos, podrían generar confusión en los análisis estadísticos y dificultar la interpretación correcta de los resultados. Además, los embarazos gemelares a menudo presentan complicaciones diferentes a las de los embarazos únicos, lo que podría dificultar aún más la interpretación de los resultados.

Finalmente, nuestro estudio se compuso de **53 pacientes** que cumplían los criterios de inclusión.

5.2 Métodos

Para diseñar la base de datos se recogieron de cada una de las pacientes que cumplían los criterios de inclusión, así como de los recién nacidos, las siguientes variables:

Maternas:

- Edad gestacional al diagnóstico de CIR.
- Cribado de PE del 1º trimestre: Alto/bajo riesgo/No realizado.
- Presencia o ausencia de factores de riesgo para insuficiencia placentaria.
- Valor del ratio en el momento del diagnóstico del CIR.
- Valor del ratio en la 1ª determinación (28 SEM), en la 2ª determinación (33 SEM), en la 3ª determinación (37 SEM).
- Tendencia evolutiva del ratio (en meseta versus en ascenso).

- Valor del ratio más próximo al parto.
- Presencia o ausencia de PE/HELLP/Abruptio placentae (DPPNI).
- Valor determinación cociente sFlt-1/PIGF.

Fetales:

- Peso fetal estimado en el momento del diagnóstico del CIR.
- Tipo de CR: Precoz/tardío.
- Clasificación: CIR I, II, III.
- Ipm AUt en el momento del diagnóstico.
- ICP patológico: SI/NO
- Valor del ratio cuando ICP patológico.
- Tiempo transcurrido desde ICP patológico y parto.

Neonatales:

- Tipo de parto: Eutócico, instrumental o cesárea.
- Parto inducido: Si/no
- Peso del recién nacido.
- Apgar del recién nacido.
- pH del recién nacido.
- Ingreso en neonatología: Si/no
- Causa de ingreso en neonatología: No procede, hipoglucemia, distrés respiratorio, infección, otras causas.

5.3 Análisis estadístico

Para el estudio estadístico se empleó el programa R. Se dispuso de una base de datos correspondientes a casos de retraso de crecimiento intrauterino (CIR), de los que se han

recogido marcadores angiogénicos medidos en diferentes puntos de la gestación, y variables relacionadas con los outcomes clínicos perinatales.

Se proporciona un análisis univariante descriptivo donde se aportan las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas y la media, desviación estándar, mediana, máximo y mínimo de las variables cuantitativas.

Los valores del marcador no seguían una distribución normal y por tanto se usaron test no paramétricos. Los valores P de significación estadística se obtuvieron mediante el test de la U de Man-Whitney para comparar variables cuantitativas y el test de Fisher para variables categóricas. El nivel de significación estadística se consideró en 0,05.

6. RESULTADOS

6.1 Valor medio del ratio al diagnóstico

Se observó que la media del ratio al diagnóstico del CIR fue de 101, con una mediana de 50,5.

sFlt-1/PIGF al Dx	Muestra (N=53)
Media	101
Mediana [Min, Max]	50.5 [5.20, 372]

6.2 Análisis de la evolución del ratio en el tiempo y correlación con resultados perinatales

Se utilizaron aquellos casos en los que existían al menos dos o tres determinaciones del ratio a lo largo del tiempo y se correlacionó la evolución del ratio con los resultados perinatales del bebé al nacimiento.

6.2.1 Inspección visual de los datos

(Ver Anexo 3, gráficas 1 y 2).

6.2.2 Correlación de la evolución del ratio con los resultados perinatales

(Ver Anexo 2, tablas 1-4).

6.2.2.1 Ingreso en neonatos

Se ajustó un modelo de regresión logística para evaluar la relación entre la evolución del marcador y el ingreso en neonatología. La odds ratio (OR) de ingreso en neonatología para los pacientes que presenta una evolución del marcador en ascenso es de 1,20, lo que significa que estos pacientes tienen un 20% más de riesgo de ingresar en la unidad de cuidados intensivos neonatales en comparación con los pacientes cuya evolución del marcador no está en ascenso. *(Ver anexo 3, Gráfico 5)*

Sin embargo, esta diferencia **no es estadísticamente significativa**, ya que el intervalo de confianza (IC) de la OR incluye el valor de la no diferencia, que para las OR es 1.

6.2.2.2 Peso al nacer

Se llevó a cabo un modelo de regresión lineal para examinar la relación entre la evolución del marcador y el peso al nacer. El coeficiente de la variable independiente (evolución del marcador) indica que los neonatos con evolución del marcador en ascenso tienen un peso promedio de 68,75 gramos más que aquellos con evolución en meseta. Sin embargo, este resultado **no es estadísticamente significativo** ya que el intervalo de confianza del 95% (de -512 gr a +649 gr), incluye el valor de no diferencia (0). Es decir, no se puede afirmar con certeza que haya una relación significativa entre la evolución del marcador y el peso al nacer. *(Ver Anexo 3, Gráfico 6).*

6.2.2.3 Ph al nacer

La regresión lineal realizada sugiere que existe una relación entre la evolución del marcador y el pH al nacer.

En promedio, los neonatos con una evolución del marcador en ascenso tienen 0,03 unidades de pH menos al nacer que los neonatos con una evolución en meseta. Sin

embargo, este resultado **no es estadísticamente significativo**, lo que significa que la diferencia observada en los pH entre los grupos podría deberse al azar en el lugar de una verdadera relación causal. El intervalo de confianza del 95% (-0,13 a 0,06) para la diferencia de pH entre los grupos incluye 0, lo que sugiere que no podemos estar seguros de que la diferencia observada no es simplemente un artefacto de la variación aleatoria en los datos.

6.2.2.4 Apgar

Se realiza una regresión lineal que sugiere que **no** hay una **asociación estadísticamente significativa** entre la evolución del marcador y la puntuación Apgar del recién nacido. Aunque en promedio, los neonatos con marcador en ascenso tienen una puntuación Apgar más baja en 0,73 puntos en comparación con aquellos con evolución del marcador en meseta, el intervalo de confianza del 95% (-2,62 a 1,16) para esta diferencia incluye cero y, por lo tanto, no hay evidencia estadística para afirmar que existe una diferencia significativa en la puntuación Apgar entre los dos grupos.

6.3 Establecer si los marcadores angiogénicos presentan diferente comportamiento en CIR precoz y tardío

En todas las variables que miden el ratio, las diferencias entre la media y la mediana son muy grandes. Esto nos indica que las distribuciones son muy asimétricas y en este caso conviene comparar medianas y no medias. Para hacer inferencia sobre las diferencias entre medianas en función del tipo de CIR se usó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Comparando las medianas [Min, Max] del **último valor del ratio** en cada caso, se puede observar que en el CIR precoz el valor es de 59.0 [0.700, 835], mientras que en el CIR tardío es de 36.0 [6.90, 625]. Esto supone una diferencia de 23 unidades de ratio

entre uno y otro, pero teniendo en cuenta que el P valor es 0.891 **no supone una diferencia estadísticamente significativa.** (Ver anexo 2, tablas 5-10/ Anexo 3, Gráfico 7)

6.4 Describir los valores del ratio en diferentes estadíos del CIR

Igual que antes, se realizó la comparación de medianas mediante el test no paramétrico de la U de Man-Whitney donde se observó que en ninguno de los casos las diferencias entre estadío I o II entre las distintas determinaciones a lo largo del tiempo son estadísticamente significativas. (Ver Anexo 2, tablas 11-16/ Anexo 3, Gráfico 8)

6.5 Establecer puntos de corte con el objetivo de poder diferenciar los distintos estadíos del CIR

El punto de corte óptimo se calculó mediante las coordenadas de Youden. Estas coordenadas se basan en la métrica de Youden, que es una medida de la capacidad de un test para identificar verdaderos positivos y verdaderos negativos.

Al utilizar las coordenadas de Youden se busca encontrar el valor de la variable predictora (en este caso, el valor de UV) que maximiza la capacidad del modelo para predecir correctamente la variable objetivo (en este caso, la variable clasificación CIR). El punto con el valor máximo de Youden corresponde a un valor de **UV de 160,1** que tendría una **sensibilidad del 44,4%** y una **especificidad del 81,6%**. (Ver anexo 3, Gráfico 3).

6.6 Correlacionar el valor del ratio más próximo al parto con el peso del recién nacido y resultados perinatales

6.6.1 Peso RN

Se ajustó un modelo de regresión lineal donde la variable dependiente es el peso al nacer en gramos y la independiente el valor del ratio más cercano al parto: El modelo muestra que por cada unidad más del valor del ratio, el peso del recién nacido disminuye en **1,7**

gramos. Además, el valor de "p" es menor que 0,001, lo que indica que esta relación es **estadísticamente significativa.**

La R cuadrado-ajustada del modelo (el % de variabilidad en el peso al nacer que es explicado por los valores del ratio) es de 0,54. (Ver anexo 3, Gráfico 4).

6.6.2 Bajo peso del RN

Los resultados estadísticos que se presentan se refieren a un modelo de regresión logística que busca establecer una relación entre dos variables: el estado de estar por debajo del percentil 10 al nacer (variable dependiente) y el último valor del marcador (variable independiente): El modelo muestra que cada unidad adicional del marcador aumenta el riesgo de estar por debajo del percentil 10 al nacer en un 0,1%. Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% de este aumento **no es estadísticamente significativo** y está entre 1 y 1,01.

Esto significa que los resultados no son concluyentes sobre si hay una relación significativa entre el último valor del marcador y el riesgo de estar por debajo del percentil 10 al nacer. Es posible que la variable del marcador no tenga una relación significativa con el bajo peso del recién nacido en este modelo en particular, pero se necesitan más datos y análisis para llegar a una conclusión más precisa. (Ver anexo 2, Tabla 17).

6.6.3 Ingreso en neonatología

Ajustando un modelo de regresión logística univariante que busca establecer una relación entre dos variables: el ingreso en neonatología (variable dependiente) y el valor del ratio más próximo al nacimiento (variable independiente), se muestra que cada

unidad adicional del ratio se asocia con un aumento del 0,4% de las probabilidades de ingreso en neonatología. El valor de la odds ratio (OR) es 1.004 y el intervalo de confianza del 95% es de 1,001 a 1,01.

Esto significa que hay una asociación **estadísticamente significativa** entre el valor del ratio y el ingreso en neonatología, lo que sugiere que los pacientes con un valor de ratio más alto tienen un mayor riesgo de ingreso. *(Ver anexo 2, Tabla 18)*

6.6.4 Ph fetal

Se realizó una regresión lineal univariante donde la variable dependiente es el pH fetal y la independiente el valor del ratio: El modelo muestra que el coeficiente del ratio es negativo, lo que sugiere que al aumentar el valor del ratio, el pH fetal disminuye. Sin embargo, el valor de "p" es de 0,07, lo que indica que la relación entre estas dos variables **no es estadísticamente significativa**. Además, el coeficiente de determinación ajustado (r^2 configurado) del modelo es muy bajo (0,06), lo que indica que solo el 6% de la adición en el pH fetal se puede explicar por el valor del ratio utilizado en el modelo.

6.6.5 Apgar

Se ajustó una regresión lineal donde la variable dependiente es la puntuación de Apgar y la independiente el ratio: El modelo muestra que por cada aumento de una unidad en el ratio, la puntuación de Apgar disminuye en 0,004 puntos. Además, el valor de "p" es menor que 0,001, lo que indica que esta relación es **estadísticamente significativa y negativa**. La r^2 configurada del modelo es 0,25, lo que indica que aproximadamente el 25% de la ventaja en la puntuación de Apgar se puede explicar por el valor de la relación utilizada en el modelo.

6.6.7 Parto inducido

Los resultados estadísticos que presentan sugieren que **no hay diferencias significativas** en la distribución del ratio según si el parto fue o no inducido. Además, al ajustar un modelo de regresión logística donde el tipo de parto es la variable independiente y el ratio es la variable dependiente, la odds ratio (OR) no resultó significativa. Por lo tanto, el valor del ratio no parece ser un factor importante a considerar al evaluar si un parto fue inducido o no. (Ver Anexo 2, Tabla 19).

7. DISCUSIÓN

7.1 Determinar el valor medio del ratio sFtl-1/PIGF en el momento del diagnóstico clínico del CIR.

En nuestra cohorte, el valor medio del ratio en el momento del diagnóstico ecográfico del CIR fue de **101**, independientemente de la edad gestacional. Un ratio sFtl-1/PIGF de 101 en el momento del diagnóstico implica, según la evidencia científica actual, un **seguimiento clínico y analítico semanal**, con una probabilidad de parto a las cuatro semanas de un 60%. Por lo tanto, el papel del ratio sFtl-1/PIGF de 101 en el momento del diagnóstico ecográfico de CIR, nos permite no sólo asegurar el diagnóstico, sino establecer la secuencia de seguimiento y poder aportarles a los padres un pronóstico a corto y medio plazo.

7.2 Analizar la evolución del del ratio sFtl-1/PIGF en el tiempo (en meseta versus en ascenso) y correlacionarlo con los resultados perinatales.

En nuestro centro, para el diagnóstico y seguimiento del CIR se aboga por **determinaciones seriadas versus una única determinación**. El 60% de los CIR tenían dos o más determinaciones antes de finalizar la gestación. No sólo el valor inicial del ratio

sino también la evolución del mismo en el tiempo de seguimiento nos ayuda en la toma de decisiones. El incremento progresivo del valor del ratio en sucesivas determinaciones implica una progresión de la insuficiencia placentaria, más rápida cuanto mayor sea el aumento del ratio. En cambio, cuando el valor del ratio se mantiene en meseta con el paso del tiempo, como ocurre en cinco de nuestras gestantes la evolución de la insuficiencia placentaria es mucho más lenta lo que nos permite mantener la gestación. Pero no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los resultados perinatales (valorados en ingreso en neonatología, peso al nacer, Ph fetal, test de Apgar) de las gestantes donde el ratio sFtl-1/PIGF se mantiene en meseta o asciende progresivamente.

7.3 Establecer si los marcadores angiogénicos presentan diferente comportamiento en el CIR precoz que en el CIR tardío.

Tras la realización de nuestro análisis estadístico se pudo observar que, en líneas generales, haciendo una comparación de las medianas en los diferentes momentos de medición del ratio, los valores del ratio en el CIR precoz fueron más altos que en el CIR tardío. Esto nos puede indicar que el ratio **sFtl-1/PIGF** aumenta de manera más agresiva en los CIR detectados antes de las 34 semanas.

No obstante, los resultados **no fueron estadísticamente significativos**, por lo que sería necesario llevar a cabo más estudios y, sobre todo, utilizar una cohorte más grande para establecer si esto nos puede ser de utilidad a la hora de diagnosticar de manera temprana la aparición de un CIR precoz vs un CIR tardío.

7.4 Describir los valores del ratio en los diferentes estadios de CIR (I, II, III, IV) con el objetivo de establecer puntos de corte que nos permitan diferenciar los diferentes estadios.

Tras llevar a cabo un estudio de comparación de medianas se observó que en ninguno de los casos las diferencias entre estadio I o II entre las distintas determinaciones a lo largo del tiempo son estadísticamente significativas. Para llevar a cabo el cálculo de un **punto de corte** que nos permitiera distinguir entre el estadio I y II, ya que en nuestro estudio no se encontraron pacientes que presentasen los estadios III y IV, se utilizaron las coordenadas de Youden a través de las cuales se obtuvo que el punto con el valor máximo de Youden correspondía a un valor de **UV (última determinación más cercana al parto) de 160,1** que tendría una **sensibilidad del 44,4%** y una **especificidad del 81,6%**. Esto quiere decir que en nuestra cohorte el punto que nos serviría para poder diferenciar un caso de CIR en estadio I sería $<160,1$ y un estadio II $>160,1$.

El establecer unos puntos de corte válidos para poder diferenciar los diferentes estadios del CIR podría ser de gran utilidad en la práctica clínica ya que así se podría mejorar tanto el manejo como el diagnóstico de nuestras pacientes.

7.5 Correlacionar el valor del ratio más próximo al parto con el peso del recién nacido y con los resultados perinatales

Hemos examinado la asociación entre el valor del ratio y diversas variables perinatales como el peso al nacer, el pH fetal, la puntuación de Apgar, el ingreso en neonatología y el bajo peso al nacer, así como la influencia del parto inducido en esta relación.

Nuestros resultados indican que hay una relación **significativa y negativa** entre el valor del ratio y el **peso del recién nacido**. Es decir, a medida que aumenta el valor del ratio,

disminuye el peso del recién nacido en **1,7 gramos**. Además, el valor de R cuadrado ajustado es de 0,54, lo que significa que aproximadamente el 54% de la adquisición en el peso al nacer puede explicarse por los valores del ratio utilizados en el modelo. Esto sugiere que el valor del ratio es un predictor **moderadamente fuerte** del peso al nacer.

En cuanto al pH fetal, nuestros resultados indican que, aunque la relación entre el pH fetal y el ratio es negativa, esta **no resultó estadísticamente significativa**. De manera similar, no encontramos una relación significativa entre el parto inducido o no y el valor del ratio.

Sin embargo, sí encontramos una relación **significativa y positiva** entre el valor del ratio y el riesgo de **ingreso en neonatología**. Cada unidad adicional del ratio se asocia con un 0,4% más de probabilidad de ingresar en neonatología. En cuanto al bajo peso al nacer, aunque cada unidad adicional del marcador aumenta el riesgo de estar por debajo del percentil 10 al nacer en un **0,1%**, esta relación no fue estadísticamente significativa.

Finalmente, también encontramos una relación **significativa y negativa** entre el valor del ratio y la puntuación de Apgar. Cada aumento de una unidad en el ratio disminuyendo el Apgar en 0,004 puntos. Sin embargo, la r cuadrado-ajustada de este modelo es relativamente baja (0,25).

En conclusión, nuestros resultados sugieren que el valor del ratio se asocia de manera significativa con diferentes variables perinatales, como el peso al nacer, el ingreso en neonatología y la puntuación de Apgar. Estos hallazgos pueden ser útiles para la toma de decisiones clínicas y la identificación temprana de recién nacidos que pueden requerir de atención especializada en la unidad de neonatología.

8. CONCLUSIONES

- El **crecimiento intrauterino retardado** (CIR) es un trastorno obstétrico que afecta al 8% de todos los embarazos y contribuye al 30% de los mortinatos. Hoy en día, sigue siendo el parto el que elimina la amenaza directa para madre y feto durante el embarazo, lo que da lugar a consecuencias asociadas a la prematuridad para el recién nacido, por lo que sería interesante encontrar nuevas líneas de tratamiento.

- La relación sFlt-1/PIGF es útil como criterio complementario para la detección de CIR y **la predicción del intervalo de tiempo hasta el parto** y los **resultados adversos** asociados.

- El aumento de la relación sFlt-1/PIGF en el CIR de inicio temprano está relacionado con **formas más graves de la enfermedad** y con un **tiempo más corto hasta el parto** y otras complicaciones obstétricas, como el desprendimiento prematuro de la placenta y la muerte fetal.

- Se pueden establecer **puntos de corte** del ratio sFlt-1/PIGF que permiten distinguir las diferentes etapas de gravedad de CIR con buena sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

- En cuánto a los **resultados** de nuestro estudio, se puede concluir que:

- De media, el valor del ratio al diagnóstico del CIR fue de 101, con una mediana de 50,5.
- Según los resultados presentados, no hay suficiente evidencia estadística para concluir que hay una diferencia significativa en el riesgo de ingreso en neonatología, el peso al nacer y la puntuación Apgar entre los neonatos con evolución del marcador en **ascenso** y aquellos con evolución en **meseta**. Sin

embargo, se observa una tendencia hacia un mayor riesgo de ingreso en neonatología y una puntuación Apgar más baja en los neonatos con marcador en ascenso, lo que podría justificar una mayor vigilancia y seguimiento de estos casos.

- Un **aumento en el valor del ratio** se asocia de manera estadísticamente significativa con una disminución del peso del recién nacido y un aumento en la probabilidad de ingreso en neonatología, así como con una disminución en la puntuación de Apgar del recién nacido mientras que la relación con el pH fetal no es estadísticamente significativa.
- Tampoco existen diferencias significativas en la distribución del ratio según si el parto fue o no inducido.
- Aunque cada unidad adicional del marcador aumenta el riesgo de estar por debajo del percentil 10 al nacer en un 0,1%, este aumento no es estadísticamente significativo.
- No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los últimos valores del ratio más cercanos al parto entre el CIR precoz y el CIR tardío tampoco existen entre estadio I o II entre las distintas determinaciones a lo largo del tiempo.
- Establecimos como punto de corte que nos permita distinguir entre el estadio I y II, un valor del ratio de 160,1 con una sensibilidad del 44,4% y una especificidad del 81,6%.
 - ✓ CIR en estadio I <160,1
 - ✓ CIR en estadio II >160,1.

ANEXO 1 IMÁGENES

Figura 1: Fisiopatología de la preeclampsia.

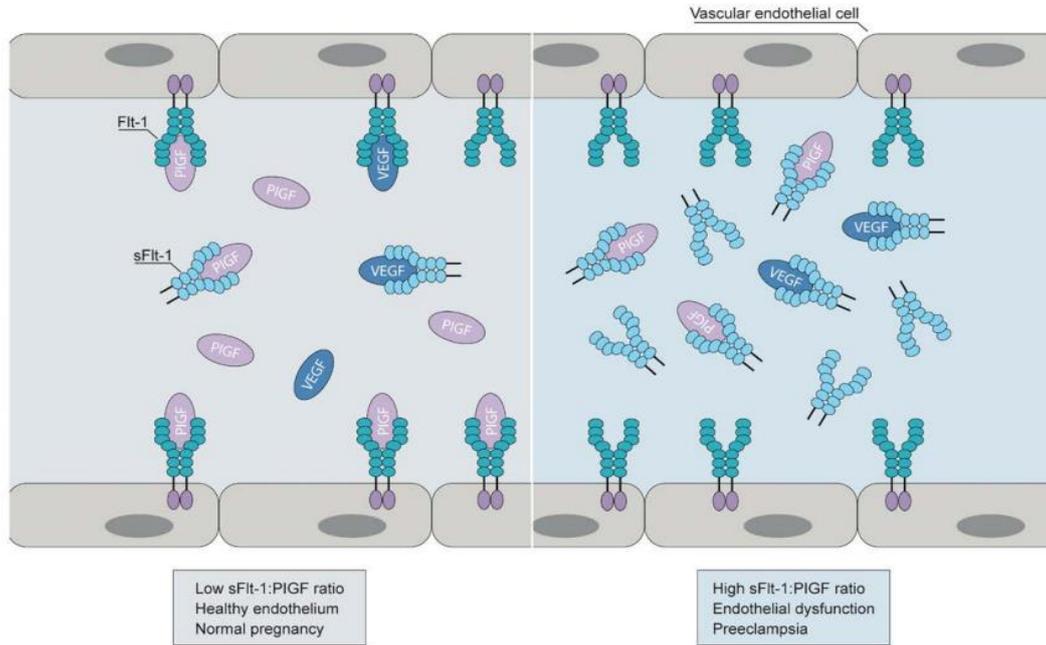


Figura 1. Papel de sFlt1 y PIGF en el desarrollo de la preeclampsia. Imagen tomada de Stepan y cols¹.

Figura 2: Valor del ratio y puntos de corte.

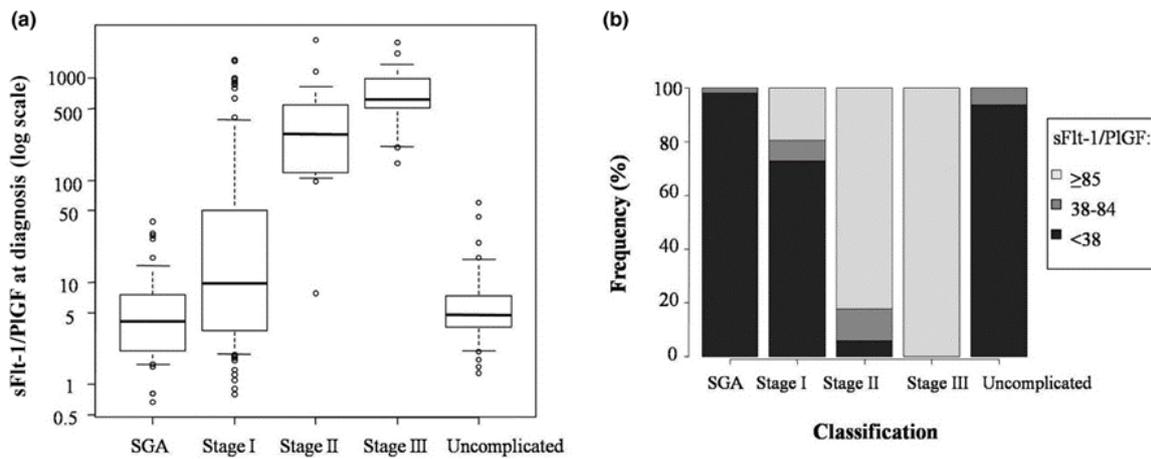


Figura 2: Valores del ratio (sFlt-1/PIGF) (A) y frecuencia de los puntos de corte de sFlt-1/PIGF (B) en pequeños para la edad gestacional (PEG), restricción del crecimiento fetal estadio I, II, III y mujeres de referencia. Imagen tomada de García Manau y cols⁹.

Figura 3: Recomendaciones de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) en casos de PE en relación con el valor del ratio sFlt-1/PIGF.

Ratio sFlt-1/PIGF (FP/FT)	Interpretación	Tiempo hasta parto (FP)	Conducta obstétrica
Bajo: < 38	Descartar PE: 1 sem.: VPN = 99% 4 sem.: VPN = 95%	Sin modificar	<ul style="list-style-type: none"> • Tranquilizar a la paciente • No se necesitan más determinaciones (a menos que aparezca una nueva sospecha)
Intermedio: 38-85/38-110	Riesgo de PE: 4 sem.: VPP = 40%	El 20% de las mujeres siguen embarazadas después de 1 mes	<ul style="list-style-type: none"> • Visita de seguimiento y repetición de la prueba en 1-2 sem. • Educación de la madre sobre signos y síntomas de la PE
Alto: > 85/> 110	Muy probable diagnóstico de PE (o trastorno relacionado con la insuficiencia placentaria)	El 15% de las mujeres siguen embarazadas después de 2 sem.	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento intensivo materno-fetal • < 34 sem.: considerar la remisión a un centro especializado y maduración fetal • ≥ 37 sem.; considerar disminuir los criterios clínicos necesarios para indicar la finalización del embarazo
Muy alto: > 655/> 201	Muy probables complicaciones a corto plazo y la necesidad del parto	El 30% de las mujeres siguen embarazadas después de 2 días	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar ingreso hospitalario • Vigilancia estrecha; aumentar frecuencia de controles • < 34 sem.: maduración fetal

Figura 5: Resumen de las recomendaciones para el uso del ratio sFlt-1/PIGF en mujeres con signos y síntomas de PE. Tabla obtenida de la revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2020;63(4):244-72.¹⁹

Figura 4: Curvas de Kaplan Meier de tiempo hasta el parto en relación con el ratio.

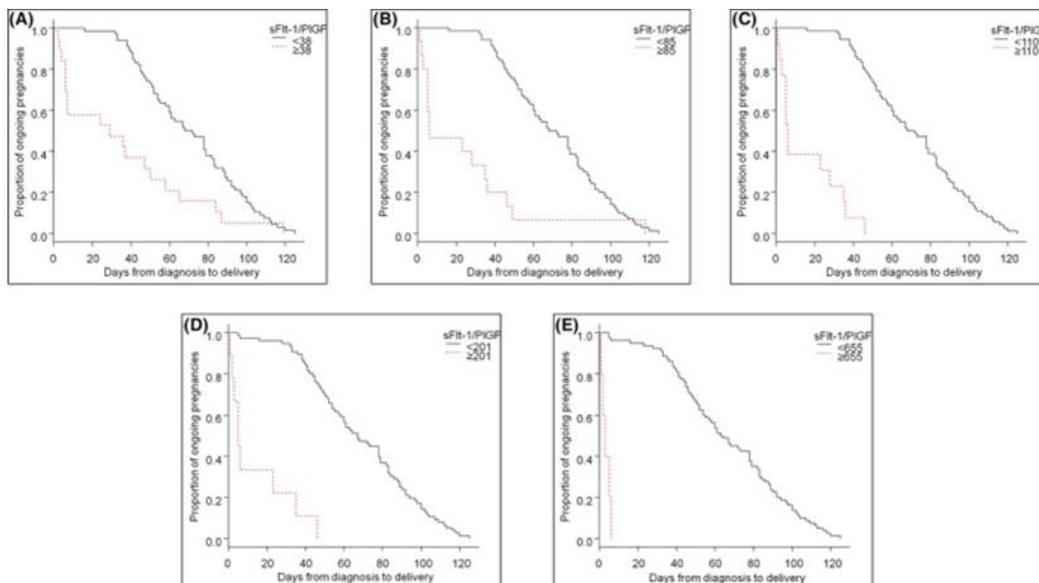


Figura 3: Tiempo desde el diagnóstico hasta el parto en embarazos CIR temprano, de acuerdo con valores del ratio de <38 o ≥38 (A), ≤85 o >85 (B), ≤110 o >110 (C), ≤201 o >201 (D) y ≤655 o >655. Imagen tomada de Bonacina y cols¹¹.

Figura 5: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia hasta parto.

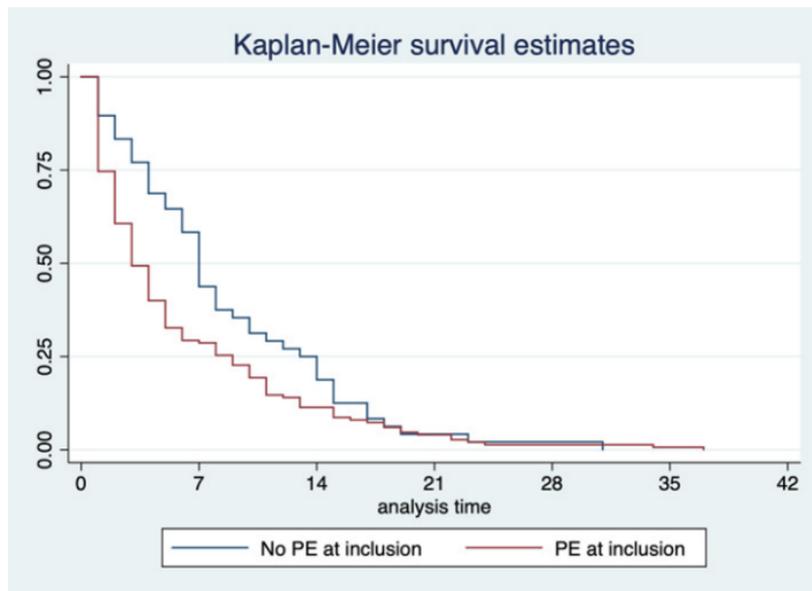


Figura 4: Estimaciones de supervivencia del tiempo hasta el parto desde la con un valor sFlt-1/ PIGF >655, estratificada por la presencia o no de preeclampsia. Imagen tomada de Villalaín y cols.¹²

ANEXO 2 TABLAS

Tablas 1-4: Correlación de la evolución del ratio con los resultados perinatales.

Ingreso en neonatología	En ascenso (N=28)	En meseta (N=5)	P valor
No	10 (35.7%)	2 (40.0%)	1
Si	18 (64.3%)	3 (60.0%)	

Tabla 1: correlación del ratio con ingreso en neonatología.

Peso al nacer	En ascenso (N=28)	En meseta (N=5)	P valor
Media (DE)	2000 (595)	1930 (526)	1
Mediana [Min, Max]	2160 [448, 2830]	1920 [1270, 2450]	

Tabla 2: correlación del ratio con el peso al nacimiento.

Ph Fetal	En ascenso (N=28)	En meseta (N=5)	P valor
Media (DE)	7.23 (0.0992)	7.26 (0.0303)	0.63
Mediana [Min, Max]	7.26 [6.87, 7.35]	7.26 [7.22, 7.30]	

Tabla 3: correlación del ratio con el pH fetal.

Apgar	En ascenso (N=28)	En meseta (N=5)	P valor
Media (DE)	9.07 (2.04)	9.80 (0.447)	0.418
Mediana [Min, Max]	10.0 [0, 10.0]	10.0 [9.00, 10.0]	

Tabla 4: correlación del ratio con el Apgar.

Tablas 5-10: medias y medianas del ratio en los distintos momentos de medición en CIR precoz y tardío.

sFlt-1/PIGF en V1	Precoz (N=32)	Tardío (N=21)	P valor
Media (DE)	70.3 (99.4)	57.4 (112)	0.751
Mediana [Min, Max]	10.2 [1.10, 360]	6.30 [3.50, 348]	

Tabla 5: medias y medianas de la determinación del ratio en la semana 28 en CIR precoz y tardío.

sFlt-1/PIGF en V2	Precoz (N=32)	Tardío (N=21)	P valor
Media (DE)	107 (125)	125 (174)	0.683
Mediana [Min, Max]	51.3 [1.90, 456]	23.6 [6.50, 473]	

Tabla 6: medias y medianas de la determinación del ratio en la semana 33 en CIR precoz y tardío.

sFlt-1/PIGF en V3	Precoz (N=32)	Tardío (N=21)	P valor
Media (DE)	132 (133)	246 (261)	0.606
Mediana [Min, Max]	86.6 [7.80, 393]	86.0 [6.90, 625]	

Tabla 7: medias y medianas de la determinación del ratio en la semana 37 en CIR precoz y tardío.

Último sFlt-1/PIGF	Precoz (N=32)	Tardío (N=21)	P valor
Media (DE)	134 (207)	127 (191)	0.891
Mediana [Min, Max]	59.0 [0.700, 835]	36.0 [6.90, 625]	

Tabla 8: medias y medianas de la última determinación del ratio más cercana al parto en CIR precoz y tardío.

sFlt-1/PIGF al Dx	Precoz (N=32)	Tardío (N=21)	P valor
Media (DE)	85.0 (90.2)	119 (150)	0.974
Mediana [Min, Max]	57.6 [6.60, 322]	40.4 [5.20, 372]	

Tabla 9: medias y medianas de la determinación del ratio al diagnóstico del CIR.

sFlt-1/PIGF cuando ICP patológico	Precoz (N=32)	Tardío (N=21)	P valor
Media (DE)	197 (291)	173 (244)	0.667
Mediana [Min, Max]	100 [11.1, 835]	57.4 [8.30, 453]	

Tabla 10: medias y medianas de la determinación del ratio cuando el índice cerebro-placentario era patológico en CIR precoz y tardío.

Tablas 11-16: medias y medianas del ratio en los distintos momentos de medición en CIR estadio I y II.

sFlt-1/PIGF en V1	Estadio I (N=42)	Estadio II (N=10)	P valor
Media (DE)	51.3 (89.2)	90.4 (129)	0.688
Mediana [Min, Max]	6.80 [1.10, 348]	35.1 [2.40, 360]	

Tabla 11: medias y medianas de la determinación del ratio en la semana 28 en estadios I y II.

sFlt-1/PIGF en V2	Estadio I (N=42)	Estadio II (N=10)	P valor
Media (DE)	106 (142)	92.0 (101)	0.624
Mediana [Min, Max]	30.7 [1.90, 473]	38.0 [29.2, 209]	

Tabla 12: medias y medianas de la determinación del ratio en la semana 33 en estadios I y II.

sFlt-1/PIGF en V3	Estadio I (N=42)	Estadio II (N=10)	P valor
Media (DE)	168 (211)	164 (148)	0.686
Mediana [Min, Max]	86.0 [6.90, 625]	164 [59.8, 269]	

Tabla 13: medias y medianas de la determinación del ratio en la semana 37 en estadios I y II.

Último sFlt-1/PIGF	Estadio I (N=42)	Estadio II (N=10)	P valor
Media (DE)	97.5 (143)	253 (333)	0.279
Mediana [Min, Max]	36.0 [0.700, 625]	59.8 [2.40, 835]	

Tabla 14: medias y medianas de la última determinación del ratio más cercana al parto en estadios I y II.

sFlt-1/PIGF al Dx	Estadio I (N=42)	Estadio II (N=10)	P valor
Media (DE)	96.8 (123)	68.2 (63.5)	1
Mediana [Min, Max]	44.6 [5.20, 372]	57.4 [8.20, 154]	

Tabla 15: medias y medianas de la determinación del ratio al diagnóstico del CIR.

sFlt-1/PIGF cuando ICP patológico	Estadio I (N=42)	Estadio II (N=10)	P valor
Media (DE)	160 (186)	219 (347)	1
Mediana [Min, Max]	100 [8.30, 453]	59.8 [11.1, 835]	

Tabla 16: medias y medianas de la determinación del ratio cuando el índice cerebro-placentario era patológico en estadios I y II.

Tabla 17: Bajo peso del RN.

Último sFlt-1/PIGF	Mayor de p10 (N=21)	Menor de p10 (N=30)	P valor
Media (DE)	97.1 (194)	128 (159)	0.124
Mediana [Min, Max]	20.7 [2.10, 792]	58.1 [0.700, 625]	

Correlación del valor del ratio más próximo al parto con el peso del recién nacido teniendo en cuenta si se encuentra por encima o por debajo del p10.

Tabla 18: Ingreso en neonatología.

Último sFlt-1/PIGF	No (N=20)	Sí (N=33)	P valor
Media (DE)	69.8 (199)	165 (194)	0.00102
Mediana [Min, Max]	11.8 [1.90, 835]	86.6 [0.700, 792]	

Correlación del valor del ratio más próximo al parto con el hecho de haber necesitado o no ingreso en neonatología al nacimiento.

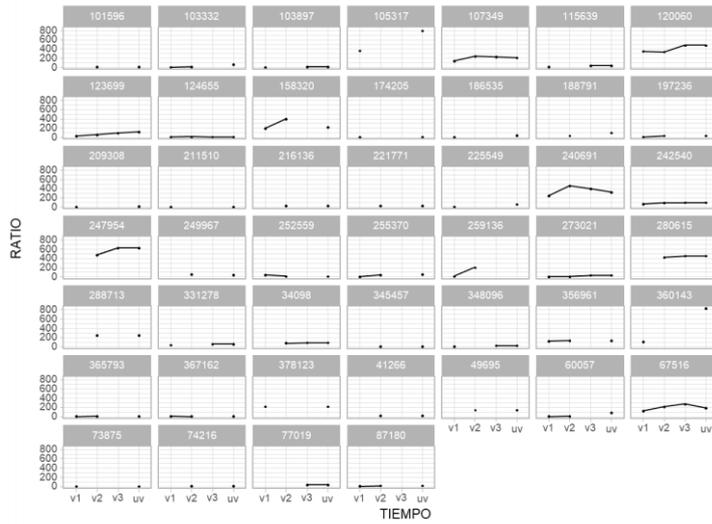
Tabla 19: Parto inducido.

Último sFlt-1/PIGF	No (N=6)	Sí (N=46)	P valor
Media (DE)	114 (135)	134 (208)	0.939
Mediana [Min, Max]	50.5 [9.40, 317]	43.9 [0.700, 835]	

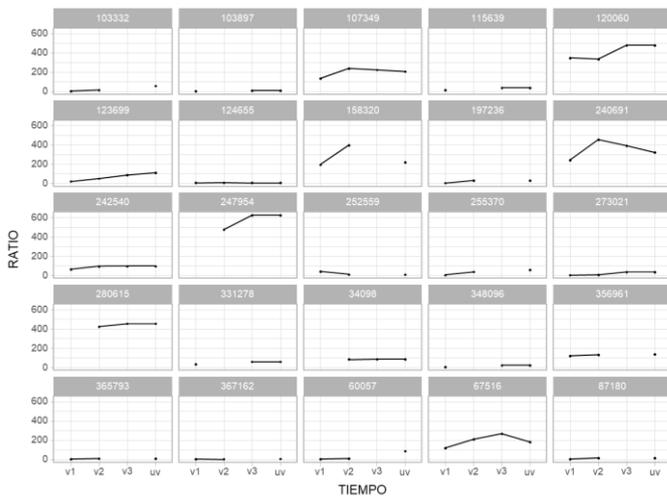
Correlación del valor del ratio más próximo al parto con el hecho de haber necesitado o no que se llevara a cabo un parto inducido.

ANEXO 3 GRÁFICOS

Gráficos 1 y 2: Análisis de la evolución del ratio en el tiempo, inspección visual de los datos

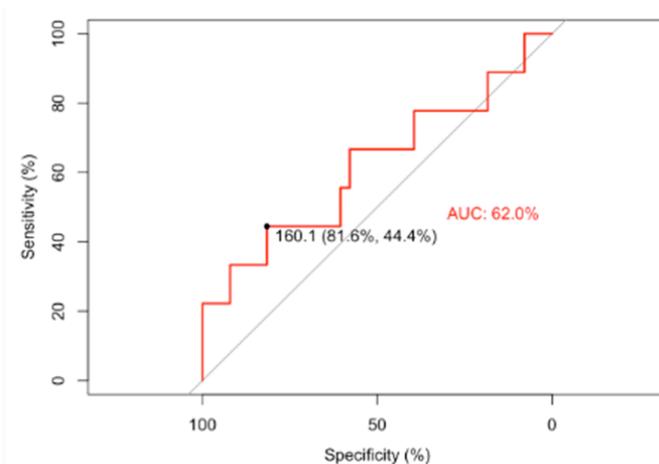


Gráfica con los que tienen al menos dos determinaciones



Gráfica con los que tienen al menos tres determinaciones

Gráfico 3: Punto de corte para diferenciar estadio I y II de CIR.



Punto de corte obtenido utilizando un estudio de curvas ROC a través de las coordenadas de Youden, que nos indica que el punto de corte para diferenciar estadio I y II del CIR en nuestro estudio es 160.1.

Gráfico 4: Diagrama de dispersión del peso al nacer.

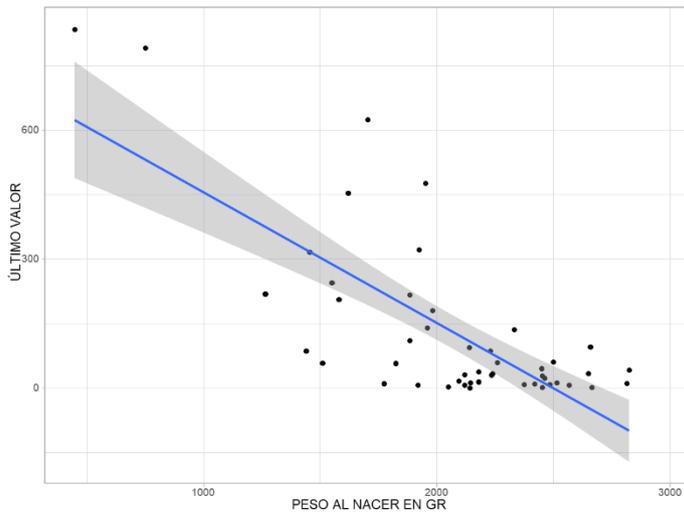


Diagrama de dispersión del valor del ratio más próximo al parto en relación con el peso del recién nacido.

Gráfico 5: relación entre la evolución del marcador (meseta vs ascenso) y el ingreso en neonatología.

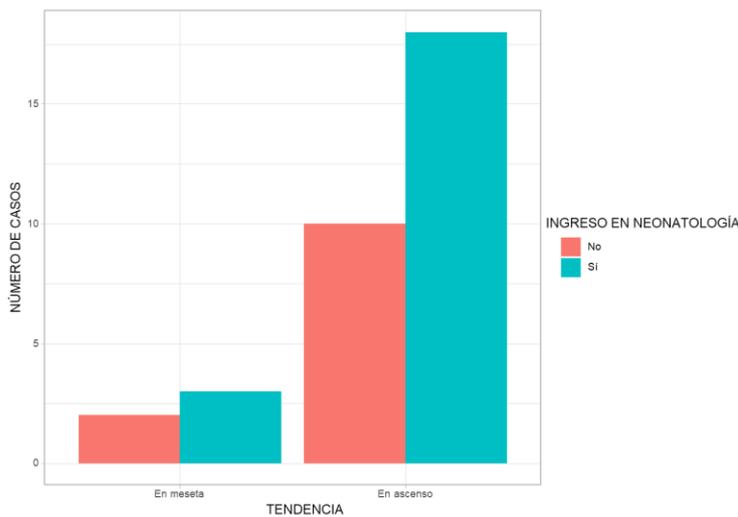


Gráfico 6: relación entre la evolución del marcador y el peso al nacer.

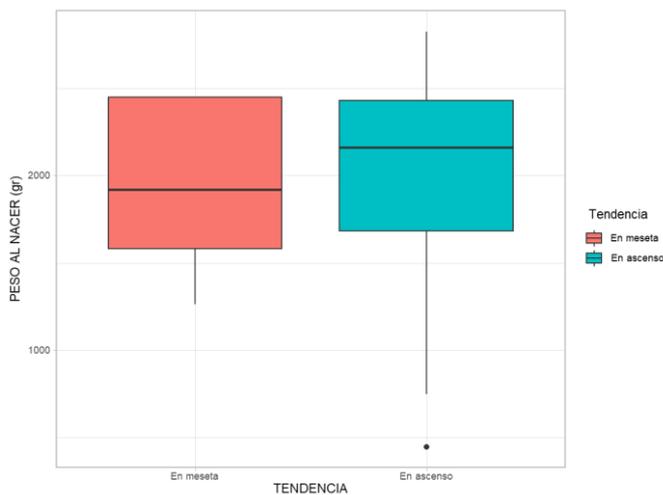


Diagrama de cajas que relaciona la tendencia en meseta vs en ascenso con el peso al nacer (gr).

Gráfico 7: Valores del ratio en los diferentes momentos de medición en CIR precoz o tardío.

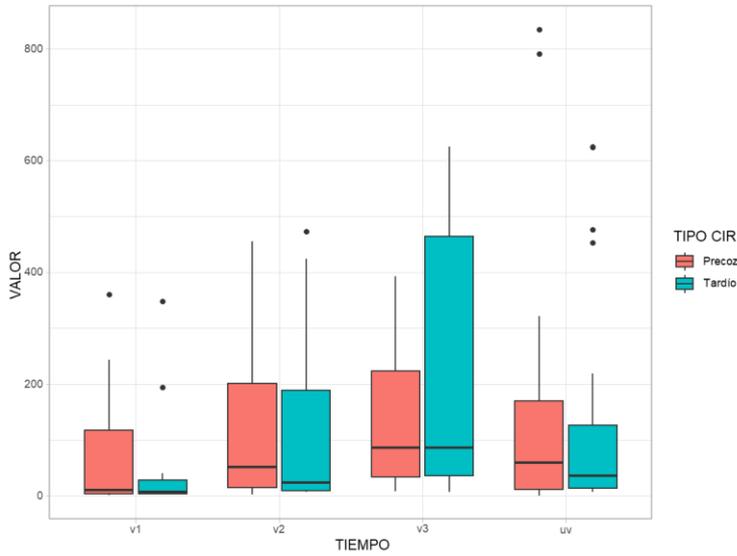


Diagrama de cajas de los distintos valores del ratio en las determinaciones v1, v2, v3 y uv en CIR precoz y tardío.

Gráfico 8: Valores del ratio en los diferentes momentos de medición en estadio I o II.

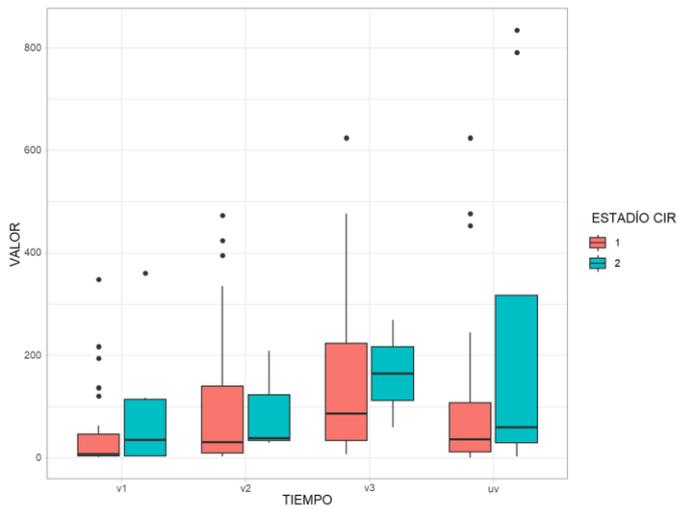


Diagrama de cajas de los distintos valores del ratio en las determinaciones v1, v2, v3 y uv en CIR estadio I y II.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia. *Hypertension*. abril de 2020;75(4):918-26.
2. Barber MA, Reyes C, Eguiluz I, Alonso L, Hijano JV, Narbona I, et al. Insuficiencia placentaria: concepto y causas. Visión actual. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 1 de enero de 2001;28(3):107-9.
3. Guglielmone R, Elías RD, Kiener O, Elías (h) RD, Kiener G, Maldonado V. Importancia clínica y diagnóstica de la relación receptor de tirosin-quinasa tipo 1 en su forma soluble y el factor de crecimiento placentario. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2020;54(2):125-33.
4. Eduardo Sepúlveda S, Fátima Crispi B, Andrés Pons G, Eduard Gratacos S. Restricción de crecimiento intrauterino. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 1 de noviembre de 2014;25(6):958-63.
5. Pimiento Infante LM, Beltrán Avendaño MA. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. *Rev chil obstet ginecol*. diciembre de 2015;80(6):493-502.
6. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. febrero de 2018;218(2S):S725-37.
7. Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. Defectos del crecimiento fetal [Internet]. [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/defectos-del-crecimiento-fetal.html>

8. Camacho-Méndez K, Ventura-Arizmendi E, Zárate A, Hernández-Valencia M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. *Perinatología y Reproducción Humana*. 1 de marzo de 2018;32(1):39-42.
9. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Garrido-Gimenez C, Fernandez-Oliva A, Zanini J, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2021;100(1):119-28.
10. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018;52(5):631-8.
11. Bonacina E, Mendoza M, Farràs A, Garcia-Manau P, Serrano B, Hurtado I, et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2022;129(11):1870-7.
12. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc*. 4 de abril de 2020;9(7):e015548.
13. Mendoza M, Hurtado I, Bonacina E, Garcia-Manau P, Serrano B, Tur H, et al. Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-

- restricted and small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021;100(3):504-12.
14. Andrikos A, Andrikos D, Schmidt B, Birdir C, Kimmig R, Gellhaus A, et al. Course of the sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction and correlation with biometric measurements, feto-maternal Doppler parameters and time to delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(3):597-605.
 15. Wang, Y., Gu, Y., Zhang, Y., Lewis, D. F., & Gu, H. (2015). Placental growth factor enhances angiogenesis in a rat model of intrauterine growth restriction. *Placenta*, 36(2), 191-197.
 16. Dymara-Konopka W, Laskowska M, Grywalska E, Hymos A, Błażewicz A, Leszczyńska-Gorzela B. Similar Pro- and Antiangiogenic Profiles Close to Delivery in Different Clinical Presentations of Two Pregnancy Syndromes: Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci*. 4 de enero de 2023;24(2):972.
 17. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Perello M, Peguero A, Crovetto F, et al. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. mayo de 2014;43(5):533-40.
 18. Ananth C. Ischemic placental disease: A unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Seminars in Perinatology*. 1 de abril de 2014;38:131-2.
 19. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos en la gestación. *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. 2020;63(4):244-72.