



PRESENTE Y FUTURO DEL RATIO **SFLT-1/PLGF EN GESTACIONES** **GEMELARES Y PREECLAMPSIA**

AUTORA: SANDRA DE ARRIBA MARTÍN

TUTORA: DRA CRISTINA ÁLVAREZ COLOMO

COTUTORA: DRA SONIA DE MIGUEL MANSO

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA

CURSO 2022-2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Definición de preeclampsia	3
1.2 Categorías de hipertensión durante el embarazo.....	3
1.3 Ratio sFlt-1/ PIGF en la preeclampsia.....	4
1.4 Preeclampsia en embarazos gemelares	8
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIALES Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS	13
4.1 Ratio sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares normales	13
4.2 Ratio sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares con sospecha de preeclampsia	17
4.3 Ratio sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares con diagnóstico de preeclampsia	18
4.4 Otras aplicaciones de sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares	18
5. DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIÓN	22
7. BIBLIOGRAFÍA	23

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de preeclampsia

La preeclampsia (PE), según las guías actuales (1)(2), se define como hipertensión arterial de nueva aparición (presión arterial sistólica \geq 140 mmHg o presión arterial diastólica \geq 90 mmHg, en al menos dos tomas separadas), a partir de las 20 semanas de gestación y que se acompaña de al menos una de las siguientes:

- Proteinuria: definida por un ratio proteína/creatinina \geq 0.3 o $>$ 300 mg de proteínas en orina de 24 horas, en ausencia de otra causa que lo justifique.
- Disfunción orgánica materna: se puede manifestar de diversas formas; plaquetopenia, elevación de LDH superior a dos veces el límite superior de referencia, elevación de AST y/o ALT superiores a dos veces el límite superior de referencia, creatinina $>$ 1.2 mg/dL, alteración de las pruebas de coagulación, presencia de dolor epigástrico o vómitos, signos o síntomas de edema agudo de pulmón, sintomatología neurológica (cefalea, miodesopsias, fotopsias, acúfenos...).
- Disfunción útero placentaria: crecimiento intraútero retardado (CIR) (peso estimado fetal $<$ p3 para la edad gestacional) y/o aumento de resistencia en la arteria umbilical, y/o aumento de resistencia en las arterias uterinas (índice de pulsatilidad Doppler $>$ p95).

Afecta al 2-7% de los embarazos y asocia gran morbimortalidad, tanto materna como fetal.

1.2 Categorías de hipertensión durante el embarazo

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) asume los criterios de la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)(2) .

-Hipertensión crónica: HTA presente antes de la gestación o diagnosticada antes de la semana 20.

-Hipertensión gestacional: HTA de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación que no asocia proteinuria, disfunción orgánica materna, o disfunción útero placentaria.

-Preeclampsia: definida en el apartado 1.1.

-Eclampsia: asociación de convulsiones a PE, descartadas otras causas.

-Síndrome HELLP: tipo de PE grave que se define por criterios analíticos: anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia.

1.3 Ratio sFlt-1/ PIGF en la preeclampsia

A lo largo del embarazo de manera rutinaria se mide tanto la presión sanguínea como la proteinuria. El descubrimiento de factores angiogénicos circulantes relacionados con el desarrollo de la PE, ha supuesto un importante avance a la hora de diagnosticar y valorar el pronóstico de la patología. Los niveles elevados de tirosina quinasa 1 soluble tipo FMS (sFlt-1); una biomolécula con propiedades antiangiogénicas, la reducción del factor de crecimiento placentario (PIGF); una proteína angiogénica, y por lo tanto, un aumento del ratio sFlt-1/PIGF, se han detectado tanto en mujeres con PE establecida como previamente al desarrollo de la enfermedad (Figura 1). Así pues, los niveles de estos marcadores son útiles para descartar la PE, y se ha propuesto su uso para el diagnóstico de mujeres con sospecha de la misma. Además de un aumento en el riesgo de preeclampsia, la elevación del ratio se correlaciona con otras alteraciones relacionadas con la disfunción placentaria, como el crecimiento intraútero retardado, el desprendimiento de placenta o la muerte fetal.

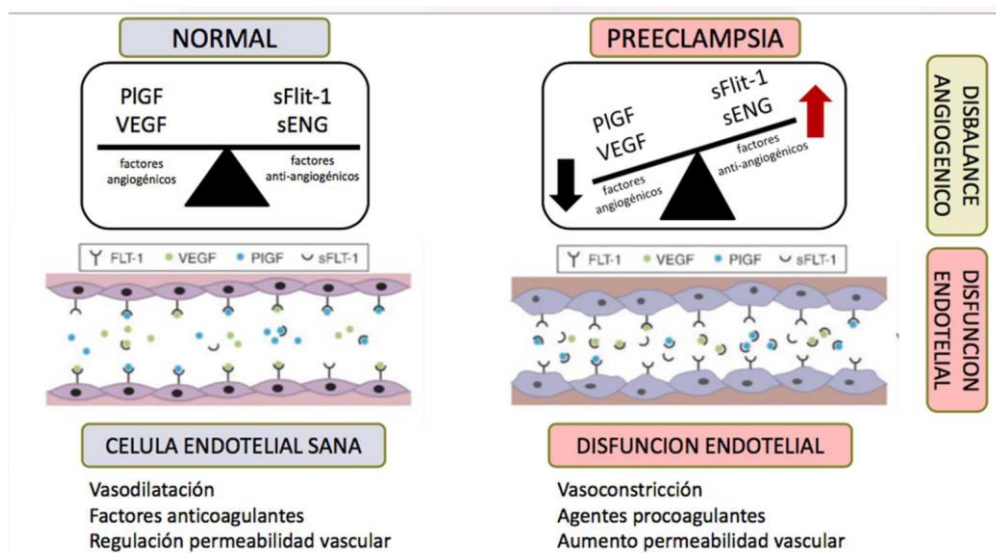


Figura 1: Esquema factores angiogénicos y anti-angiogénicos en relación con la patología de la preeclampsia (3).

1.3.1 Uso del ratio sFlt-1/ PIGF para el diagnóstico de preeclampsia

Diagnóstico de la enfermedad en mujeres con sospecha de preeclampsia

Según el estudio PROGNOSIS un ratio sFlt-1/ PIGF <38 descarta preeclampsia dentro de un plazo de 1 semana con un VPN del 99,3%, mientras que un valor superior a 38 determina preeclampsia en un plazo de 4 semanas con un VPP >36% (4).

Utilidad en el descarte de la enfermedad (Rule Out)

Si el ratio sFlt-1/PIGF es inferior a 38, se descarta la posibilidad de desarrollar preeclampsia en un plazo de una semana con un VPN del 99,3% con una sensibilidad del 80,0% y una especificidad del 78,3%. La posibilidad de descartar PE en las siguientes 4 semanas es del 94,3%. De esta manera, la implementación del ratio sFlt-1/PIGF a la práctica clínica habitual, ha permitido una mayor precisión a la hora de diagnosticar la enfermedad y con ello una reducción de ingresos hospitalarios innecesarios. La guía NICE la recomienda dentro del arsenal diagnóstico de la enfermedad, por ser una opción coste-efectiva en pacientes con sospecha clínica de PE (2).

Utilidad en el diagnóstico de la enfermedad (Rule In)

Actualmente, al contrario que en el caso del despistaje de la preeclampsia, la medición de factores angiogénicos circulantes no se considera una opción coste efectiva para el diagnóstico de la enfermedad, dado su bajo valor predictivo positivo. No obstante, en la práctica habitual se usa con frecuencia como herramienta de apoyo, además de para la estadificación de los pacientes en función del valor del ratio (2).

La incorporación de estos marcadores a la definición de la enfermedad logrará una predicción más precisa en mujeres en las que se sospecha preeclampsia. Sin embargo, aunque estos marcadores son de utilidad, en la práctica el diagnóstico de la PE sigue siendo fundamentalmente clínico.

Predicción de preeclampsia en mujeres asintomáticas de alto riesgo

Mientras que el ratio es ampliamente utilizado en mujeres que presentan características clínicas de preeclampsia, hay pocos estudios sobre su uso en mujeres asintomáticas de alto riesgo.

Dentro de este grupo se incluyen aquellas que hayan padecido complicaciones placentarias en embarazos anteriores, obesas, diabéticas, que padezcan enfermedad renal, enfermedades autoinmunes, un estudio Doppler de arterias uterinas anormal, restricción del crecimiento fetal, o que sean de raza africana entre otras.

En el estudio ROBUST, en el que se estudió a este grupo de mujeres, se concluyó que aquellas con un ratio más alto, eran más proclives a padecer preeclampsia severa, complicaciones maternas y partos prematuros (4).

En la figura 2 (5) se resume el modelo propuesto para el screening, predicción y seguimiento de mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia. El algoritmo

combinado de la Fetal Medicine Foundation (FMF) para la identificación temprana de mujeres con un alto riesgo de desarrollar PE, que utiliza una combinación de factores maternos, índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtA-PI), presión arterial media y factores angiogénicos para crear un riesgo individualizado.

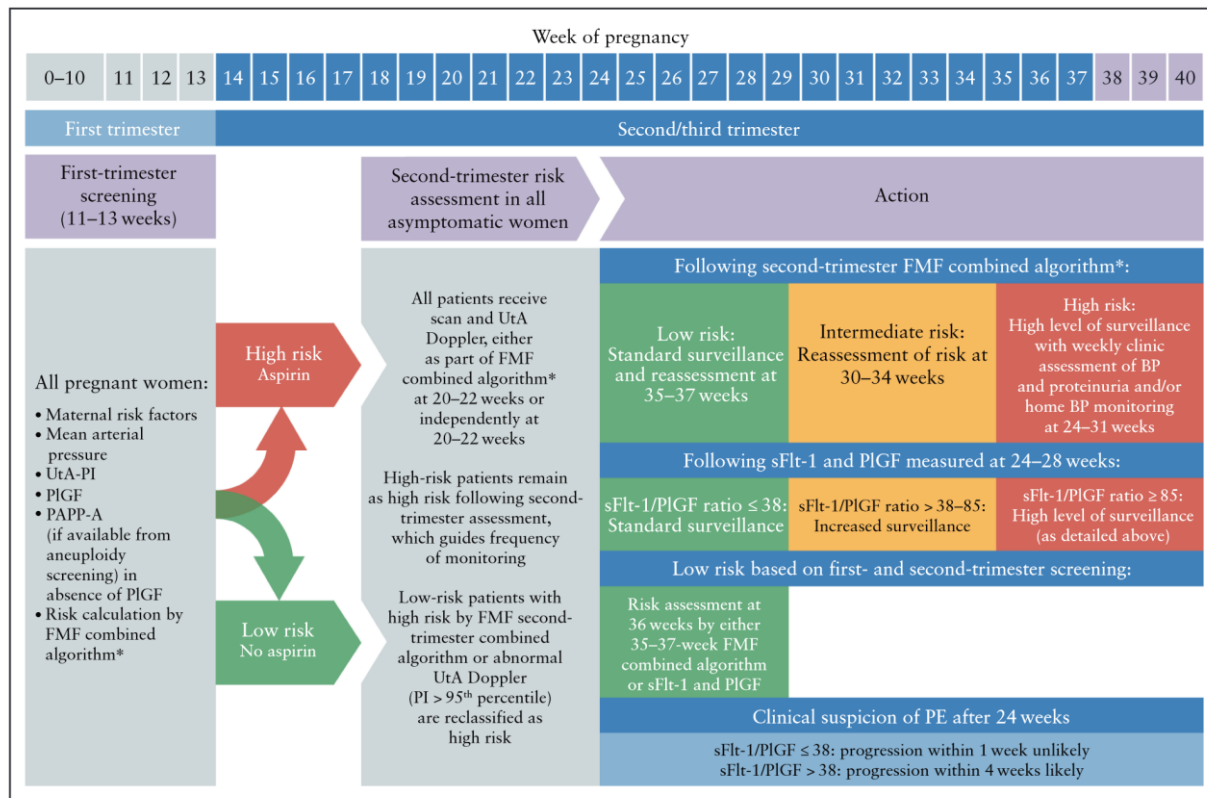


Figura 2: modelo propuesto para el screening, predicción y seguimiento de la preeclampsia (5).

Uso del ratio en el diagnóstico diferencial

Enfermedad hipertensiva

Los biomarcadores angiogénicos pueden ser de ayuda para descartar patología hipertensiva diferente a la preeclampsia (apartado 1.2), como el síndrome HELLP, o la hipertensión crónica.

Patología autoinmune

En mujeres embarazadas que padecen enfermedades de tipo autoinmune, como el Lupus, ante ciertas situaciones durante la gestación, como la aparición de proteinuria, HTA, o nefropatía, el ratio puede ser de utilidad para determinar si se debe a una complicación de la enfermedad de base o si se trata de una disfunción placentaria propiamente dicha.

COVID-19

Se ha observado, que algunas mujeres embarazadas con COVID-19, desarrollan un síndrome preeclampsia-like, que cursa con alteraciones analíticas similares a las de la PE. La medición en estas mujeres del ratio sFlt-1/ PIGF, puede ser de ayuda para realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

1.3.2 Uso del ratio para el manejo de la preeclampsia

Manejo de mujeres asintomáticas con un ratio <38

El test no debe ser usado en mujeres asintomáticas, a no ser que se encuentren en algún grupo de alto riesgo. Un valor del ratio <38 permite descartar preeclampsia en el momento actual y con una alta probabilidad en un plazo de 4 semanas como explicamos anteriormente. Por lo tanto, en este caso se deberá realizar un seguimiento de la paciente con un test del ratio sFlt-1/ PIGF mensual.

Manejo de mujeres con clínica sugestiva de preeclampsia pero ratio <38

A pesar de la clínica sugestiva, un valor del ratio <38 permite descartar preeclampsia en el momento actual, y con una alta probabilidad en un plazo de 4 semanas. No obstante, se recomienda un seguimiento más estrecho en este caso, reevaluando a la gestante cada 2-4 semanas.

Manejo de mujeres con resultado de un ratio 38-85

En estas mujeres es necesaria una mayor vigilancia, repitiendo el test cada 1-2 semanas, o antes si la situación clínica varía.

Manejo de mujeres con un resultado > 85

El estudio INSPIRE, demostró que un resultado de 85 en el ratio sFlt-1/ PIGF, posee un VPP del 71,7 % para desarrollar preeclampsia en 4 semanas (4). Algo parecido corroboró el estudio ROPE, en el que mujeres con sospecha de preeclampsia y un valor del ratio > 85, desarrollaron con un VPP del 74% la enfermedad en un plazo de 2 semanas (4).

Las pacientes que se encuentren en este grupo, deberán por lo tanto ser sometidas a monitorización intensa, con controles periódicos, probablemente hospitalizadas.

Además del valor del ratio, es importante tener en cuenta la tasa de cambio entre las mediciones (delta). Zeisler et al. (4) demostraron en su estudio la importancia de esta variación. Mujeres con un elevado incremento del ratio entre mediciones, desarrollaron preeclampsia; mientras que aquellas con una tendencia estable o pequeñas

variaciones, tuvieron un pronóstico favorable. Por lo tanto, es recomendable reevaluar a las pacientes periódicamente para determinar esta tasa de cambio.

Uso del ratio para la finalización del embarazo

Aunque la decisión de la finalización del embarazo se basa en la clínica de la paciente, nos podemos apoyar en la medida del ratio para tomar una decisión.

Mujeres con preeclampsia de bajo riesgo

En mujeres con preeclampsia sin criterios de gravedad se recomienda la determinación del ratio sFlt-1/PIGF entre las semanas 34 y 36. Si el valor es <110 , se seguirá a la paciente con controles semanales hasta la semana 37, en la cual está indicada la finalización de la gestación. Si en algún momento el valor es >110 , se recomienda su término de manera inmediata (1).

Mujeres con preeclampsia de alto riesgo

Para tomar una decisión acerca de la finalización del embarazo en mujeres con preeclampsia de alto riesgo, nos basaremos en criterios clínicos, no obstante, se puede utilizar la determinación del ratio de manera secundaria como herramienta de apoyo. En general, se recomienda que si la paciente presenta un ratio sFlt-1/PIGF >655 a las 32 semanas, se finalice la gestación (previa maduración pulmonar con corticoides) ya que en estos casos el riesgo de presentar una complicación en la semana siguiente es del 90% (1).

1.4 Preeclampsia en embarazos gemelares

Los embarazos gemelares representan el 3 % de los nacidos vivos y se asocian con un incremento del riesgo de todas las complicaciones tanto maternas como neonatales, incluidas además de los trastornos hipertensivos, las anomalías congénitas, la restricción del crecimiento fetal, el parto prematuro, la muerte perinatal o la diabetes gestacional.

Si nos centramos en los trastornos hipertensivos que pueden aparecer durante el embarazo (detallados en el apartado 1.2), la prevalencia es proporcional al número total de fetos. Se han descrito prevalencias en fetos únicos del 6,5%, en gemelos del 12,7% y en trillizos del 20,0% (6). Además, en embarazos múltiples, la enfermedad suele ser más grave y precoz, y en muchas ocasiones se presenta de manera atípica, lo que puede dificultar su diagnóstico y aumentar el número de complicaciones.

La preeclampsia complica del 10 al 20% de las gestaciones múltiples, lo que representa una incidencia de dos a cinco veces mayor que la de los embarazos únicos (7).

Un estudio reciente que incluye 929 963 embarazos, con 16 174 gemelares (8) concluye que la prevalencia de PE fue un 71,2 % mayor en los embarazos gemelares en comparación con los únicos. La hipertensión gestacional también fue más frecuente entre las mujeres con embarazos gemelares, pero la diferencia fue de menor magnitud.

Varios mecanismos han sido propuestos como explicación para esta observación (7).

En primer lugar, se plantea la hipótesis de que la presencia de más de un feto se asocia con un aumento de las demandas uteroplacentarias, y que, como consecuencia, se desarrolle una insuficiencia placentaria relativa que se manifiesta como preeclampsia.

También se propone que este exceso de demanda uteroplacentaria, supera las adaptaciones cardiovasculares normales del organismo, lo que acaba desembocando en una disfunción endotelial, que se presenta clínicamente como preeclampsia.

Otra posible hipótesis que se ha planteado, es que el aumento de la presión intraabdominal contribuye a la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Este aumento de presión, produce un aumento de la compresión venosa y una reducción del flujo sanguíneo. De esta insuficiencia podrían aparecer las manifestaciones de la preeclampsia, como la isquemia placentaria, la glomerulopatía, la isquemia hepática y la trombocitopenia.

Los estudios también han sugerido que la corionicidad puede aumentar el riesgo de desarrollar preeclampsia. Una posible explicación sería la inmunológica, ya que dos placentas implican una mayor variabilidad genética, exponiendo a la embarazada a una mayor carga de antígenos fetales, desencadenándose así una mayor respuesta inmunológica, que podría estar detrás del desarrollo de la enfermedad. Otros sugieren que el aumento de la masa placentaria, se correlaciona con una mayor producción de factores antiangiogénicos como sFlt-1(6).

En un estudio observacional prospectivo reciente (9), se estudió la relación entre la corionicidad y el desarrollo de preeclampsia, analizando las concentraciones circulantes de factores angiogénicos. Se incluyeron 43 gestaciones gemelares monocoriónicas y 36 dicoriónicas. Se realizaron mediciones en el primer y en el tercer trimestre de embarazo. En ambos períodos de tiempo se encontraron niveles significativamente mayores de sFlt-1 en embarazos dicoriónicos, en comparación con monocoriónicos. No obstante, los niveles de PlGF, no difirieron entre ambos grupos en ninguna de las mediciones. Si analizamos estos datos según el período de tiempo estudiado, en el primer trimestre, a pesar de ser la concentración sérica de sFlt-1 superior en embarazos dicoriónicos, si examinamos la relación sFlt-1/PlGF, no se observan diferencias significativas entre

ambos grupos. Por otra parte, en el tercer trimestre, estas diferencias fueron mucho más evidentes, siendo el valor del ratio sFlt-1/PIGF más elevado en gestaciones dicorónicas que en monocorónicas. Por lo tanto, podríamos deducir, que el nivel de sFlt-1 se relaciona con la corionicidad, mientras que la expresión de PIGF no, y que este hecho se hace especialmente evidente a partir del último trimestre de gestación. Esta hipótesis podría ayudar a explicar las mayores tasas de preeclampsia en embarazos dicoriónicos.

Dado que la incidencia de embarazos gemelares ha aumentado hasta en un 70% en los últimos 30 años, paralelo al uso de tecnología de reproducción asistida y a la elevada edad de maternidad, la predicción y prevención de la preeclampsia en este grupo poblacional son de suma importancia.

2. OBJETIVOS

Nuestro objetivo es realizar una revisión narrativa de la literatura de todos los artículos publicados que evalúan la proporción sFlt-1/PIGF en la preeclampsia en gestaciones gemelares. Nuestra hipótesis es, por tanto, que existen diferencias significativas en la relación sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares en comparación con los únicos. Con todo esto pretendemos averiguar si la implantación de puntos de corte específicos para el ratio sFlt-1/PIGF, y diferentes a los usados para gestaciones únicas, podría ser de utilidad para permitir un diagnóstico más preciso, y un manejo más adecuado de la preeclampsia, en mujeres con gestaciones gemelares.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo realizado consiste en una revisión bibliográfica narrativa de la literatura existente sobre la relación de los marcadores sFlt-1/PIGF y el desarrollo de preeclampsia en embarazos gemelares.

Para ello, se llevó a cabo una búsqueda de bibliografía en la base de datos de PubMed utilizando las palabras clave (*keywords*) y términos MeSH: “*sFlt-1/PIGF*”, “*preeclampsia*”, “*twin*”. Además, los términos anteriores se combinan mediante el marcador Booleano ‘*AND*’, para optimizar y limitar la búsqueda a los artículos de interés. De esta búsqueda obtuvimos 17 artículos.

Aplicamos el filtro de la fecha de publicación para artículos de los 10 últimos años, con lo que nos quedaron 15 resultados que se detallan en la Tabla 1.

Autor	Fecha	Tipo de estudio	Inclusión
De La Calle et al.	2021	Estudio multicéntrico	
Drögue et al.	2015	Estudio multicéntrico	
Kozlowski et al.	2021	Estudio observacional prospectivo	Descartado
Shinohara et al.	2021	Estudio retrospectivo	
Faupel-Badger et al.	2015	Estudio comparativo	
Martínez Varea et al.	2022	Estudio prospectivo	
Karge et al.	2021	Estudio retrospectivo	Descartado
Saleh et al.	2018	Estudio multicéntrico prospectivo	Descartado
Hoffmann et al.	2017	Estudio retrospectivo	Descartado
Choi et al.	2020	Estudio retrospectivo	Descartado
Boucoiran et al.	2013	Cohorte prospectiva anidada en un ensayo controlado aleatorizado de suplementos antioxidantes para la prevención de la EP	Descartado
Stepan et al.	2023	Revisión bibliográfica	Descartado
Binder et al.	2020	Estudio retrospectivo	

Romanenko et al.	2020	Estudio prospectivo	Descartado
Dias-Junior et al.	2017	Estudio con animales	Descartado

Tabla 1: Artículos de la búsqueda en PubMed aplicando criterios de inclusión/exclusión

Inicialmente, se realizó una primera selección según la lectura del “abstract” de cada uno, tras la cual se procedió a una lectura completa para la selección final. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos se seleccionaron finalmente 6 artículos de la búsqueda que se detallan en la Tabla 1. En la Figura 3 se detalla el proceso de selección que hemos llevado a cabo.

Los criterios de inclusión y exclusión que seguimos para seleccionar los artículos fueron:

Criterios de inclusión

- Estudio sobre el desarrollo de preeclampsia en relación con el ratio sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares
- Estudios que sigan criterios actuales para el diagnóstico de preeclampsia (apartado 1.1)
- Muestra representativa

Criterios de exclusión

- Pequeño tamaño muestral (N <25) (N: mujeres con embarazos gemelares estudiadas)
- Caso clínico aislado
- Muestra poco representativa (ejemplo: cohorte de mujeres coreanas)
- Estudios con animales

Por último, se completó la elaboración de esta revisión con la búsqueda manual de otros artículos relacionados para aportar detalles y realizar una interpretación de los resultados adecuada. Además de información sobre protocolos actuales de preeclampsia de la SEGO (2) y la clínica de medicina fetal de Barcelona (1).

Al ser una revisión de tipo narrativo, y por tanto no existir la recogida de datos confidenciales, la aprobación ética no fue necesaria.

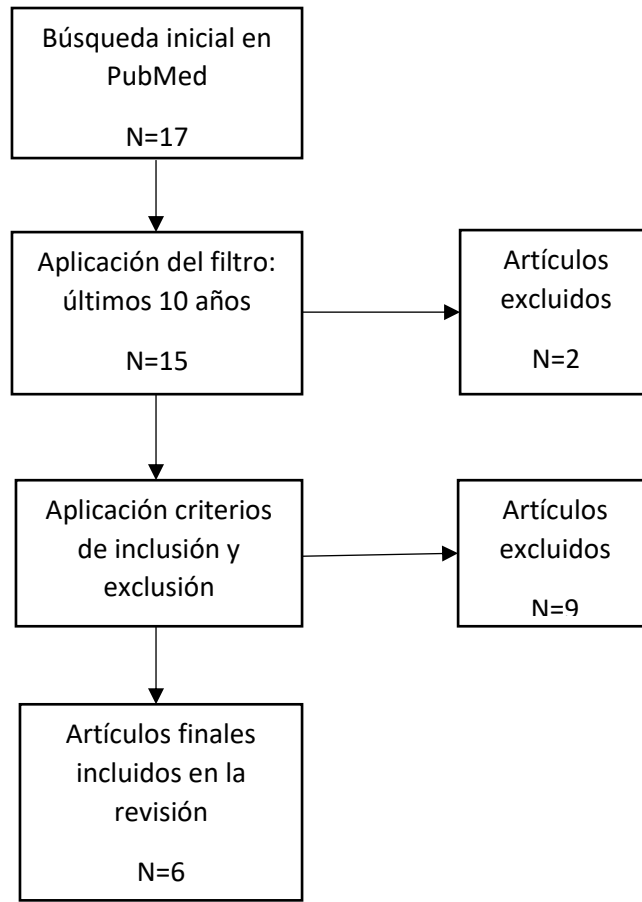


Figura 3: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda bibliográfica

4. **RESULTADOS**

A partir de los artículos preseleccionados, analizamos sus resultados y los clasificamos según la cohorte de mujeres que se estudia.

4.1 Ratio sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares normales

El estudio español de De La Calle et al. (10) es uno de los más completos en este sentido hasta la fecha. En él se analizan tres estudios: PROGNOSIS, que fue un estudio observacional prospectivo en mujeres embarazadas con sospecha de PE, que estableció un punto de corte en la relación sFlt-1/PIGF para la predicción a corto plazo de la enfermedad, del que ya hemos hablado previamente. STEPS, un estudio español prospectivo, que evaluó la relación sFlt-1/PIGF como marcador predictivo precoz de PE en mujeres embarazadas con riesgo de esta afección. Y por último, el estudio prospectivo, multicéntrico, de casos y controles del índice de inmunoensayo Elecsys sFlt-1/PIGF, que estudió a mujeres con un resultado normal del embarazo y PE, y tuvo

como objetivo establecer un valor de corte del índice sFlt-1/PIGF adaptado a la fase gestacional para el diagnóstico de la enfermedad.

Uno de los objetivos de este estudio fue realizar un análisis de los valores de sFlt-1, PIGF y del ratio sFlt-1/PIGF, y compararlos en gestaciones gemelares y únicas. Para ello, se incluyeron un total de 269 mujeres con embarazos gemelares normales.

Se observó que los valores de sFlt-1 eran superiores durante toda la gestación; en todas las ventanas de edad gestacional, la mediana, el percentil 5 y el percentil 95, fueron más altos en embarazos gemelares que en embarazos únicos, con un aumento más pronunciado de las mismas después de la semana 29 de gestación.

Por otra parte, los valores de PIGF, no siguieron un patrón tan claro, sino que fueron generalmente más elevados en gestaciones gemelares, pero en determinados momentos de la gestación no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Analizando los valores del ratio sFlt-1/PIGF (Figura 4), se concluyó que los rangos de referencia para la relación sFlt-1/PIGF son similares en mujeres con embarazos gemelares y únicos hasta las 29 semanas de gestación, pero que a partir de este momento parecen más elevados en embarazos gemelares. Esto se debe principalmente a la diferencia en los valores de sFlt-1, que se hace especialmente evidente a partir de la semana 29.

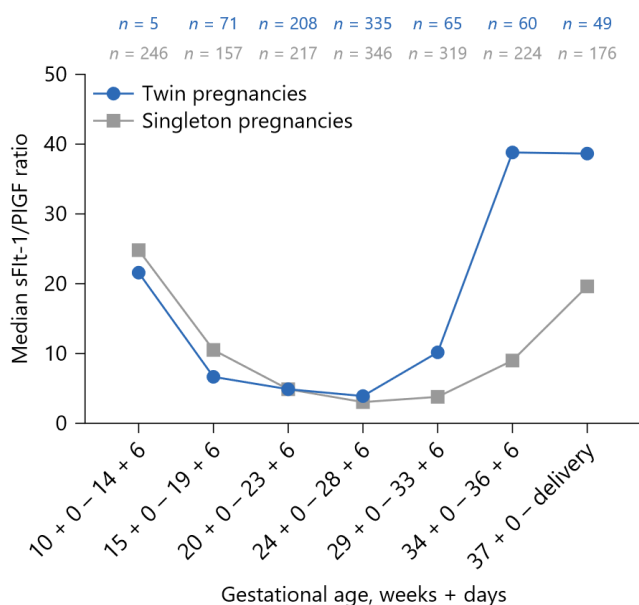


Figura 4: Comparación entre la media de los valores del ratio en embarazos únicos vs gemelares, en el cual se observan diferencias a partir de la semana 29 en el estudio de De la Calle et al. (10)

Estos datos serían concordantes con los resultados de Drögue et al. (11) . Se trata de un estudio multicéntrico europeo de casos y controles, en el que se inscribieron 49 mujeres con embarazo gemelar.

Este estudio constó de dos partes. En una de ellas se compararon los niveles de factores angiogénicos en embarazos gemelares con únicos, todos ellos normales. Se observó una mediana del nivel de sFlt-1 y una relación sFlt-1/PIGF, significativamente mayores en gestaciones gemelares que en únicas. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la mediana de los niveles séricos de PIGF. Este hallazgo es importante en cuanto a la fiabilidad del uso de marcadores únicos versus combinaciones de marcadores en el diagnóstico de la PE. Mientras que algunos investigadores sugieren que la determinación de PIGF por sí sola es suficiente para diagnosticar la PE, en la mayoría de los estudios se ha demostrado una clara ventaja en la combinación de un factor angiogénico y un antiangiogénico. Los resultados de este estudio, respaldan el uso combinado de marcadores para diagnosticar la PE con precisión, ya que la determinación aislada de PIGF, solo daría lugar a resultados falsos positivos en mujeres embarazadas sanas.

En el estudio comparativo de Faupel-Badger et al.(12), el objetivo fue comparar proteínas angiogénicas maternas medidas longitudinalmente en embarazos únicos y gemelares. Demostraron que las concentraciones maternas de sFlt-1 y la relación sFlt-1/PIGF fueron más altas en los embarazos de gemelos que en los únicos durante el embarazo y el parto, con las mayores diferencias en el tercer trimestre, concretamente, en la semana 35 (figura 5). No obstante, en los embarazos gemelares, las concentraciones maternas de PIGF no tuvieron un patrón tan constante; fueron más altas que en los embarazos únicos hasta el tercer trimestre, y a partir de este momento, los valores disminuyeron.

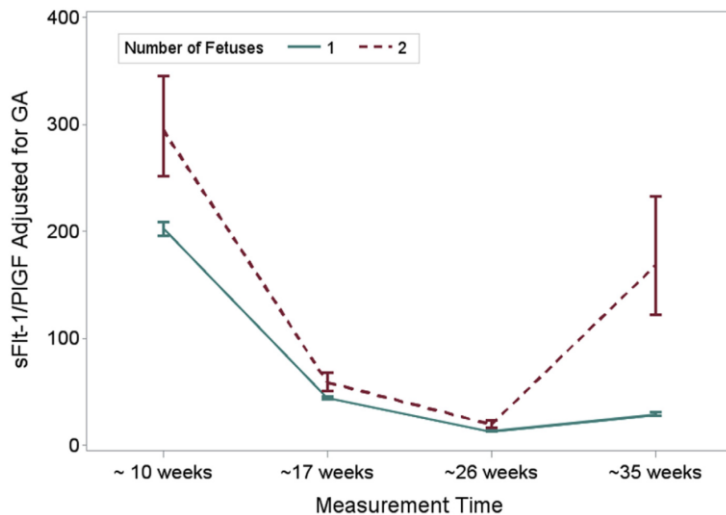


Figura 5: Resultados del estudio de Faupel-Badger et al. en el que las mayores diferencias en el ratio se observan en la semana 35.

Con el objetivo de investigar el valor predictivo de la relación sFlt-1/PlGF para predecir PE en un plazo de 4 semanas a principios del tercer trimestre, Shinohara et al. (13) estudiaron retrospectivamente a una cohorte de 78 mujeres con embarazos gemelares que tenían medidas de marcadores angiogénicos desde las 28 a las 30 semanas de gestación e información sobre los resultados del embarazo.

Estos resultados, no serían completamente comparables con los del estudio PROGNOSIS, ya que además de mujeres con riesgo de PE, se incluyeron mujeres asintomáticas.

Basándose en el análisis ROC de estos datos; con una sensibilidad de 100,0%, una especificidad del 88,2%, valor predictivo positivo de 58,8% y valor predictivo negativo de 100,0%, el valor de corte óptimo de la relación sFlt-1/PlGF para predecir PE en un plazo de 4 semanas fue 22,2. El 38,9% de las mujeres con una relación sFlt-1/PlGF superior a este valor, desarrollaron preeclampsia. Ninguna mujer con un valor inferior al corte padeció la enfermedad.

Además, en este estudio se observó que mujeres con una relación sFlt-1/PlGF inferior a este punto de corte (22,2), dieron a luz más tarde que las que lo superaban.

Por lo tanto, en gestaciones gemelares, un valor de corte de 22.2 para el sFlt-1/ PlGF a las 28–30 semanas de gestación, puede ser útil para excluir el desarrollo de PE dentro de las 4 semanas posteriores. Además, este valor, se correlaciona inversamente con la duración restante de embarazo.

Martínez-Varea et al. (14) estudiaron los niveles de sFlt-1/PIGF de 108 mujeres con embarazos gemelares a las 24 semanas.

Se observó que aquellas mujeres que desarrollaron preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, mostraron una proporción significativamente mayor de sFlt-1/PIGF, en comparación con aquellas que no desarrollaron estas enfermedades. Concretamente, se estableció un punto de corte de 17 para la relación sFlt-1/PIGF, la cual ofreció una sensibilidad de 60%, especificidad del 96%, VPN del 98% y VPP de 43% para el desarrollo de preeclampsia. Este mismo punto de corte, determinó la restricción del crecimiento fetal con una sensibilidad del 45%, especificidad del 98%, VPN del 94% y VPP del 71%.

Este estudio demostró que la adición de la relación sFlt-1/PIGF a las 24 semanas, a las características maternas y al índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, ayuda a mejorar la identificación de pacientes que desarrollan RCF o preeclampsia.

4.2 Ratio sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares con sospecha de preeclampsia

El estudio de predicción de resultados a corto plazo en mujeres embarazadas con sospecha de PE (PROGNOSIS) estableció un valor de corte de la relación sFlt-1/PIGF de 38 para predecir el desarrollo de PE en mujeres con sospecha de esta afección; no obstante, no está claro como estos datos se traducen en embarazos gemelares.

Otro de los objetivos del estudio de De La Calle et al.(10) fue realizar un análisis exploratorio del rendimiento de esta proporción, aplicándolo a embarazos gemelares con sospecha de PE. Para ello se incluyeron 62 mujeres del estudio PROGNOSIS con embarazo gemelar y sospecha de esta afección.

Se aplicó en este grupo de mujeres el valor de sFlt-1/PIGF de 38 que se había establecido para embarazos únicos. Se determinó que, en mujeres con valores inferiores, se descarta preeclampsia con un VPN de 91% en 1 semana, y del 84% en 4 semanas. En mujeres con valores superiores a este corte, se diagnostica preeclampsia con un VPP del 20% en 1 semana, y del 44% en 4 semanas.

En el estudio de Binder et al.(15) se analizaron retrospectivamente 164 embarazos gemelares con sospecha de PE. Con el mismo objetivo que en el estudio de De la Calle et al., se determinó que un punto de corte de 38 para la relación sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares con sospecha de preeclampsia, tiene un VPN de 98,8 y 96,4 % para descartar la enfermedad en 1 y 2 semanas, respectivamente. En ambos estudios los valores predictivos fueron inferiores a los que se obtuvieron en el estudio PROGNOSIS para gestaciones únicas con sospecha de PE.

Otro resultado interesante en este estudio, fue que analizando por separado los valores de PIGF, y la relación sFlt-1/PIGF para determinar preeclampsia, los modelos de PIGF tenían una menor área bajo la curva en comparación con la combinación de sFlt-1/PIGF. Por lo tanto, en este estudio, también se apoyaría la teoría de que el uso de la proporción de ambos marcadores tiene más utilidad que su uso por separado.

4.3 Ratio sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares con diagnóstico de preeclampsia

En la segunda parte del estudio de Drögue et al. (11), se estudiaron los valores de los factores angiogénicos en mujeres con embarazos gemelares y diagnóstico de preeclampsia.

En primer lugar, estos datos se compararon con los de mujeres con embarazo gemelar normal. En este caso, los valores de la mediana de sFlt-1, fueron más de cuatro veces superiores en mujeres con PE. Por el contrario, los niveles de PIGF, se redujeron significativamente en las mujeres enfermas. Como resultado, la relación sFlt-1/PIGF, fue significativamente mayor en aquellas con PE comparado con las sanas.

Por otra parte, al comparar embarazos gemelares y únicos, ambos con preeclampsia, se mostró un nivel significativamente mayor de sFlt-1 en embarazos gemelares. En este caso, los niveles de PIGF también fueron superiores en las gestaciones múltiples. Por lo tanto, la mediana de la relación sFlt-1/PIGF, no difirió en los embarazos gemelares con PE en comparación con los embarazos únicos con PE.

Para evaluar la validez en el uso clínico de estos hallazgos, se realizó un análisis ROC utilizando la relación sFlt-1/PIGF para el diagnóstico de PE. Como resultado se determinó un punto de corte óptimo de 53 en la relación sFlt-1/PIGF para identificar embarazos gemelares con PE, con una sensibilidad del 94,4 % y una especificidad del 74,2%.

4.4 Otras aplicaciones de sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares

Durante nuestra búsqueda bibliográfica, observamos que la relación sFlt-1/PIGF, se ha investigado como predictor de múltiples procesos, no solo de la preeclampsia.

Con el fin de evaluar las distintas aplicaciones del ratio sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares, se estudió retrospectivamente un grupo de embarazos gemelares con sospecha de PE, cuyos niveles de sFlt-1 y PIGF habían sido medidos a lo largo del embarazo (16).

Se estudió la relación del ratio con el desarrollo de resultados adversos perinatales, tales como: la necesidad de ingreso de uno o ambos de los recién nacidos en una unidad de

cuidados intensivos, intubación o la aparición de síndrome de distrés respiratorio. En este caso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de la relación sFlt-1/PIGF, ni se pudo establecer mediante el análisis ROC ningún valor predictivo para la aparición de estos resultados adversos.

Por otra parte, cuando se estudió la restricción del crecimiento fetal, en este caso si que se pudo deducir que la relación sFlt-1/PIGF podría servir como predictor. El análisis ROC, reveló una asociación significativa para sFlt-1/PIGF y la restricción del crecimiento fetal.

Otra variable que se estudió en relación con el valor del ratio, fue el tiempo medio hasta el parto. El tiempo medio hasta el parto fue significativamente mayor en el grupo con una proporción normal de sFlt-1/PIGF en comparación con el grupo con una proporción significativamente elevada de sFlt-1/PIGF.

En este estudio, por lo tanto, no encontramos un valor predictivo de la relación sFlt-1/PIGF y el desarrollo de resultados adversos perinatales en embarazos gemelares con sospecha de PE. Sin embargo, sFlt-1/PIGF podría predecir la restricción del crecimiento fetal. Además, el tiempo medio hasta el parto se relacionó negativamente con la relación sFlt-1/PIGF.

En el estudio de Binder et al. (15), del que ya hemos hablado, se analizó a mujeres con sospecha de preeclampsia y se evaluó la capacidad de los marcadores angiogénicos para predecir el parto.

La relación sFlt-1/PIGF, fue significativamente mayor en las mujeres que parieron en 1 y 2 semanas en comparación con las que no. También se analizaron los niveles séricos de PIGF aislados, que fueron más bajos en este grupo (figura 6). En este estudio también se corroboró que la adición de sFlt-1 a PIGF mejora el rendimiento de la predicción.

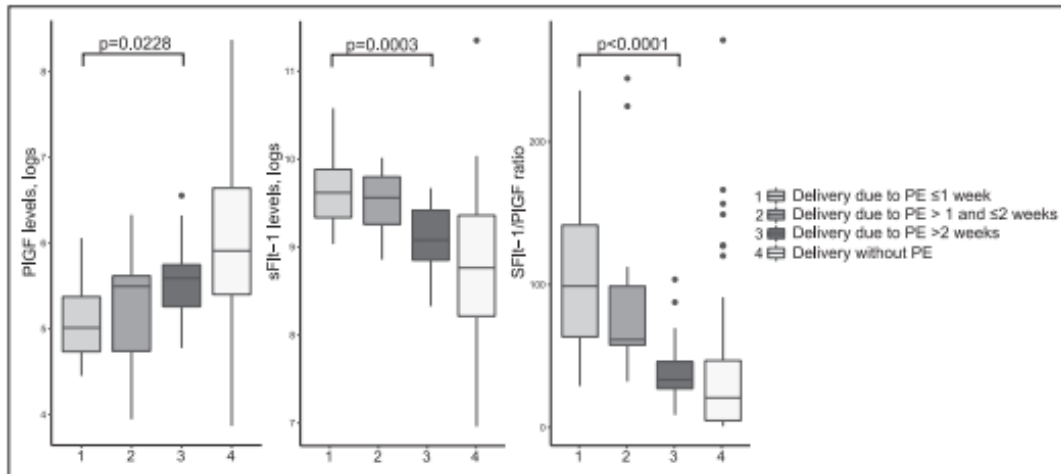


Figura 6: valores de factores angiogénicos y relación con el tiempo hasta el parto.(15)

5. DISCUSIÓN

Mientras el uso de la relación sFlt-1/PIGF está ampliamente estudiado para embarazos únicos, se carece de estudios concluyentes sobre su uso en embarazos gemelares. La estratificación del riesgo de desarrollo de preeclampsia en las mujeres con embarazos gemelares basándonos en el ratio sFlt-1/PIGF, podría facilitar las decisiones clínicas con respecto a la hospitalización y monitorización de estas pacientes. Por lo tanto, es particularmente importante incorporar la relación sFlt-1/PIGF en el estándar actual de atención para el manejo de embarazos gemelares.

En múltiples estudios, se ha observado una concentración mayor de sFlt-1 en embarazos gemelares en comparación con los únicos. El valor del ratio sFlt-1/PIGF también se eleva en gestaciones gemelares, con diferencias significativas a partir del tercer trimestre.

Hayes-Ryan et al. (17) estudió 275 mujeres con embarazo gemelar, con el fin de desarrollar un rango de referencia para los valores de PIGF de manera aislada. Se concluyó que las mujeres con embarazos gemelares que desarrollaron PE, tienen niveles más bajos de PIGF en comparación con los controles en todos los intervalos gestacionales. Además, esta diferencia se puede observar varias semanas antes del inicio de la clínica de PE.

A pesar de esto, en otros estudios, PIGF sigue unos valores menos constantes, lo cual apoya el uso de la relación de ambos factores para diagnosticar PE, ya que la medida aislada de PIGF podría dar lugar a falsos positivos.

A partir del estudio PROGNOSIS, se especificaron unos puntos de corte concretos para clasificar a mujeres embarazadas con riesgo de PE en embarazos únicos. Estos datos

posteriormente se han aplicado en embarazos gemelares. Un punto de corte de 38 en gestaciones múltiples, posee un alto VPN para descartar preeclampsia, no obstante, un bajo VPP.

Como se demostró en el estudio de De la Calle et al.(10), hasta las 29 semanas de gestación los rangos de referencia para la relación sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares y únicos son similares; por lo tanto, los puntos de corte de la relación entre factores angiogénicos y antiangiogénicos establecidos para embarazos únicos, serían aplicables para predecir preeclampsia en embarazos gemelares hasta este momento.

Sin embargo, a partir de las 29 semanas de gestación, la mediana y los valores del percentil 95 de la relación sFlt-1/PIGF en mujeres con embarazos gemelares fueron sustancialmente más altos que en mujeres con embarazos únicos, no siendo útiles en este caso. Por lo tanto, el punto de corte de la relación sFlt-1/PIGF de 38 para la predicción a corto plazo de PE no sería útil en embarazos gemelares desde las 29 semanas de gestación hasta el parto.

Dado que el fallo en la detección de PE puede tener implicaciones clínicas graves, unos valores predictivos altos son cruciales cuando se evalúan pacientes con sospecha de PE. Por esta razón, se requieren más estudios para determinar los puntos de corte óptimos de la relación sFlt-1/PIGF para la predicción de PE en mujeres con embarazos gemelares, y aún no está claro si estos valores deberían ser diferentes a los puntos de corte para embarazos de feto único.

En un estudio de mujeres con embarazos gemelares y sospecha de preeclampsia (18), se evaluaron distintos modelos para la predicción de resultados adversos en un plazo de 2 semanas. Al evaluar los predictores individualmente, el área bajo la curva fue mayor para la relación sFlt-1/PIGF y la edad gestacional. No obstante, otros parámetros como la presión arterial sistólica elevada, la proteinuria y la alanina transaminasa no fueron mejores que una suposición aleatoria para predecir resultados adversos en estas mujeres.

Esto nos sirve para reafirmarnos en la necesidad del establecimiento de unos parámetros específicos para la proporción sFlt-1/PIGF en embarazos gemelares, ya que debido a su gran sensibilidad como predictor de preeclampsia, sería de gran ayuda, además de para el diagnóstico, para la estratificación del riesgo en mujeres con sospecha de preeclampsia y su posterior abordaje. De este modo, mujeres con una proporción elevada, deberían ser atendidas en centros de atención terciaria, bajo monitorización y seguimiento de manera estrecha, así como la aplicación en este grupo de corticoides de manera precoz para la madurez pulmonar de feto ante un posible parto

prematureo. Por otra parte, las pacientes con una proporción baja de sFlt-1/PIGF, podrían manejarse de manera expectante y evitar el parto prematuro iatrogénico, realizando un correcto uso de los recursos.

En múltiples estudios, se ha podido observar, que el uso del ratio no solo tiene utilidad para predecir el desarrollo de preeclampsia, sino que también es útil para la predicción de otras variables de interés como la restricción del crecimiento fetal o el tiempo hasta el parto. Se disponen de muy pocos estudios en gemelos sobre la relación sFlt-1/PIGF y sus implicaciones pronósticas y diagnósticas en diferentes patologías. No obstante, investigar más sobre este campo, podría ayudar a detectar precozmente estos problemas, para poder tratarlos y vigilarlos.

6. CONCLUSIÓN

Claramente, existe potencial para el uso de PIGF y sFlt-1 como biomarcadores para la predicción de preeclampsia en embarazos gemelares.

PIGF, sFlt-1 y la relación sFlt-1/PIGF muestran un buen rendimiento para el diagnóstico de PE, para predecir su desarrollo a corto plazo, para controlar la preeclampsia establecida mediante la clasificación de las pacientes según su riesgo, así como para predecir otros trastornos relacionados con la placenta. En particular, la relación sFlt-1/PIGF, debido a su alto valor predictivo negativo, es de utilidad para descartar la PE en las siguientes 4 semanas.

Además, se ha visto, que la combinación entre ambos factores, es más fiable que la medición aislada de PIGF, la cual sigue niveles menos constantes en gestaciones gemelares, pudiendo dar falsos positivos en el diagnóstico de PE.

Sin embargo, antes de que estos biomarcadores se introduzcan en el uso clínico para gemelos, es importante que se desarrollen y validen unos puntos de corte relevantes específicos para este grupo, ya que se han visto diferencias sustanciales en los niveles séricos de estos factores en comparación con los embarazos únicos. El mayor riesgo de preeclampsia que tienen estas mujeres, y el gran incremento de la prevalencia de gestaciones gemelares en los últimos años, hacen que sea de gran importancia estudiar a este grupo en concreto.

Aunque algunos autores han establecido puntos de corte para el diagnóstico de preeclampsia en gestaciones gemelares, no se llega a una conclusión común. No obstante, su elevada potencia como prueba diagnóstica, sostiene la importancia de realizar más estudios en este grupo de pacientes.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Hipertensión y gestación [Internet]. [citado 16 de enero de 2023]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/hipertension-y-gestacion.html>
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Trastornos hipertensivos en la gestación. Prog Obstet Ginecol. 2020;63(4):244-72.
3. CI_91._Preeclamsia.pdf [Internet]. [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.catlab.cat/uploads/20180615/CI_91._Preeclamsia.pdf
4. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. Pregnancy Hypertens. marzo de 2022;27:42-50.
5. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PIGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 11 de julio de 2022;
6. Narang K, Szymanski LM. Multiple Gestations and Hypertensive Disorders of Pregnancy: What Do We Know? Curr Hypertens Rep. 18 de noviembre de 2020;23(1):1.
7. Francisco C, Gamito M, Reddy M, Rolnik DL. Screening for preeclampsia in twin pregnancies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. noviembre de 2022;84:55-65.
8. Laine K, Murzakanova G, Sole KB, Pay AD, Heradstveit S, Räisänen S. Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies: a population-based register study. BMJ Open. 4 de julio de 2019;9(7):e029908.
9. Kozłowski S, Stelmaszczyk-Emmel A, Szymusik I, Saletra-Bielińska A, Brawura-Biskupski-Samaha R, Pietruski P, et al. sFlt-1, Not PIGF, Is Related to Twin Gestation Chronicity in the First and Third Trimesters of Pregnancy. Diagn Basel Switz. 29 de junio de 2021;11(7):1181.
10. De La Calle M, Delgado JL, Verlohren S, Escudero AI, Bartha JL, Campillos JM, et al. Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFlt-1/PIGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 2021;48(4):288-96.
11. Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Küssel L, et al. Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in

comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. marzo de 2015;45(3):286-93.

12. Faupel-Badger JM, McElrath TF, Lauria M, Houghton LC, Lim KH, Parry S, et al. Maternal circulating angiogenic factors in twin and singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. mayo de 2015;212(5):636.e1-8.

13. Shinohara S, Sunami R, Kasai M, Yasuda G, Uchida Y. Predictive value of the sFlt-1/PIGF ratio for preeclampsia in twin pregnancies: a retrospective study. *Hypertens Pregnancy*. noviembre de 2021;40(4):330-5.

14. Martínez-Varea A, Martínez-Sáez C, Domenech J, Desco-Blay J, Monfort-Pitarch S, Hueso M, et al. sFlt-1/PIGF Ratio at 24 Weeks Gestation in Twin Pregnancies as a Predictor of Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2022;49(4):206-14.

15. Binder J, Palmrich P, Pateisky P, Kalafat E, Kuessel L, Zeisler H, et al. The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. julio de 2020;76(1):176-83.

16. Karge A, Seiler A, Flechsenhar S, Haller B, Ortiz JU, Lobmaier SM, et al. Prediction of adverse perinatal outcome and the mean time until delivery in twin pregnancies with suspected pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio. *Pregnancy Hypertens*. junio de 2021;24:37-43.

17. Hayes-Ryan D, Meaney S, Fitzgerald AP, O'Mahony E, Normile C, Kenny LC, et al. A prospective study of placental growth factor in twin pregnancy and development of a dichorionic twin pregnancy specific reference range. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. enero de 2021;128(2):411-9.

18. Rana S, Hacker MR, Modest AM, Salahuddin S, Lim KH, Verlohren S, et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. agosto de 2012;60(2):451-8.

PRESENTE Y FUTURO DEL RATIO sFlt-1/PLGF EN GESTACIONES GEMELARES Y PREECLAMPSIA

AUTORA: SANDRA DE ARRIBA MARTÍN

TUTORAS: DRA. ÁLVAREZ COLOMO y DRA DE MIGUEL MANSO



1. INTRODUCCIÓN

El ratio sFlt-1/PLGF, se encuentra elevado en mujeres con preeclampsia, y se han establecido unos parámetros, a partir de los cuales, la medida de esta proporción nos ayuda al diagnóstico de la enfermedad. En gestaciones gemelares, la preeclampsia es hasta cinco veces más prevalente que en gestaciones únicas. Por lo tanto, el establecimiento de unos parámetros específicos para la detección de PE en este grupo de mujeres, supondría un gran avance tanto para el diagnóstico como para el posterior manejo de la enfermedad.

2. OBJETIVOS

Bajo la hipótesis de que existen diferencias significativas en la relación sFlt-1/PLGF en embarazos gemelares en comparación con los únicos; pretendemos averiguar si la implantación de puntos de corte específicos para el ratio sFlt-1/PLGF en gestaciones gemelares, podría ser de utilidad para permitir un diagnóstico más preciso, y un manejo más adecuado de la preeclampsia en este grupo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura existente mediante la utilización de operadores booleanos en PubMed. El proceso de selección se resume en la Figura 1.

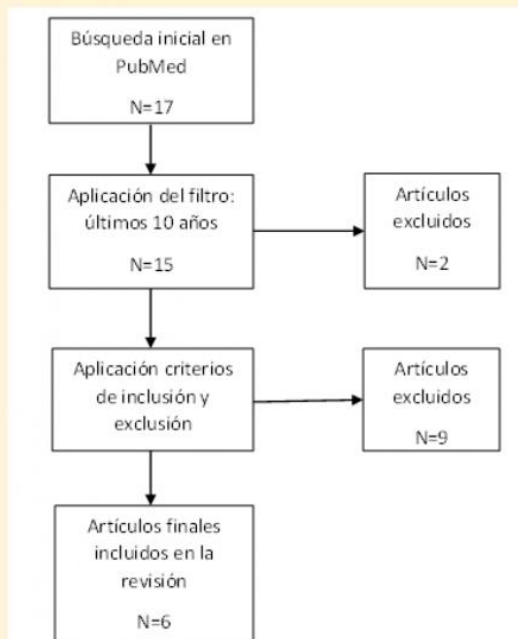


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos

8. BIBLIOGRAFÍA

- De La Calle M, Delgado JL, Verloren S, Escudero AI, Bartha JL, Campillos JM, et al. Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFlt-1/PLGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(4):288-96.
- Binder J, Palmrich P, Pateisky P, Kalafat E, Kuessel L, Zeisler H, et al. The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. julio de 2020;76(1):176-83.
- Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Küssel L, et al. Maternal serum sFlt-1/PLGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* marzo de 2015;45(3):286-93.

4. RESULTADOS

En múltiples estudios se han observado niveles superiores de sFlt-1 en gestaciones gemelares normales en comparación con las únicas. Las concentraciones de PLGF siguen niveles menos constantes. En el estudio de De La Calle et al. (1), se concluyó que estas diferencias aparecían a partir de la semana 29 de gestación (Figura 2). Si se aplica el punto de corte de 38 para la relación sFlt-1/PLGF, establecido para gestaciones únicas, en mujeres con embarazos gemelares y sospecha de PE, los valores predictivos, especificidad y sensibilidad son más bajos en este caso (1), (3). En el estudio de Drögue et al. (4), se realizó un análisis ROC en el que se determinó un punto de corte óptimo de 53 en la relación sFlt-1/PLGF para identificar embarazos gemelares con PE.

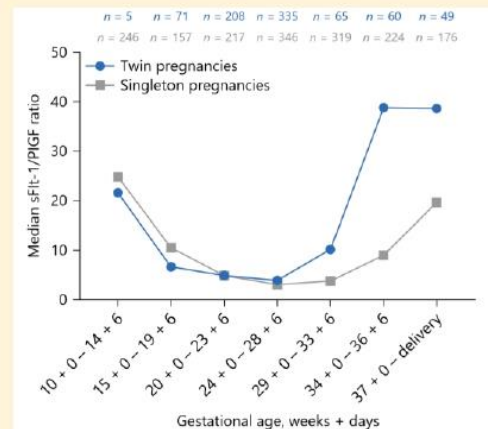


Figura 2: estudio de De La Calle et al. (1)

5. DISCUSIÓN

Los parámetros establecidos para la relación sFlt-1/PLGF en gestaciones únicas, no serían aplicables a gestaciones gemelares a partir de la semana 29 de embarazo. Aunque algunos autores han estudiado el uso del marcador PLGF de manera aislada como predictor de preeclampsia, se ha visto que este marcador no sigue un patrón constante en gestaciones gemelares, y podría dar lugar a falsos positivos. La combinación de ambos factores por lo tanto, es mucho más eficaz a la hora de diagnosticar la enfermedad.

6. CONCLUSIÓN

Actualmente se carece de unos puntos de corte concretos para los valores de sFlt-1/PLGF en este grupo de mujeres. Debido al aumento de gestaciones gemelares en los últimos años, y a la mayor prevalencia de preeclampsia que existe en este grupo, es de vital importancia realizar más estudios centrados en estas pacientes, y establecer unos rangos específicos para los valores de sFlt-1/PLGF, ya que se ha visto que los establecidos para gestaciones únicas no serían totalmente aplicables en este caso. De esta forma lograríamos un diagnóstico más preciso y una gestión más adecuada de los recursos.