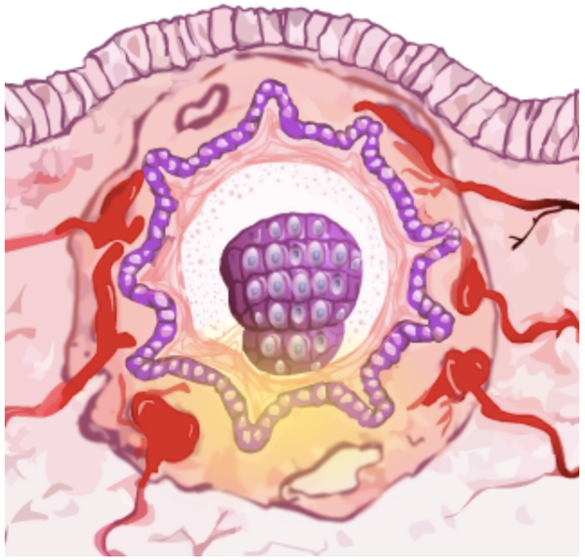
Ratio sFlt-1/PlGF en CIR

Dr. Pablo Garcia Manau
Dr. Ignasi Montoro Pacha

SANT PAU
Campus Salut
Barcelona

Introducció

PREECLÀMPSIA

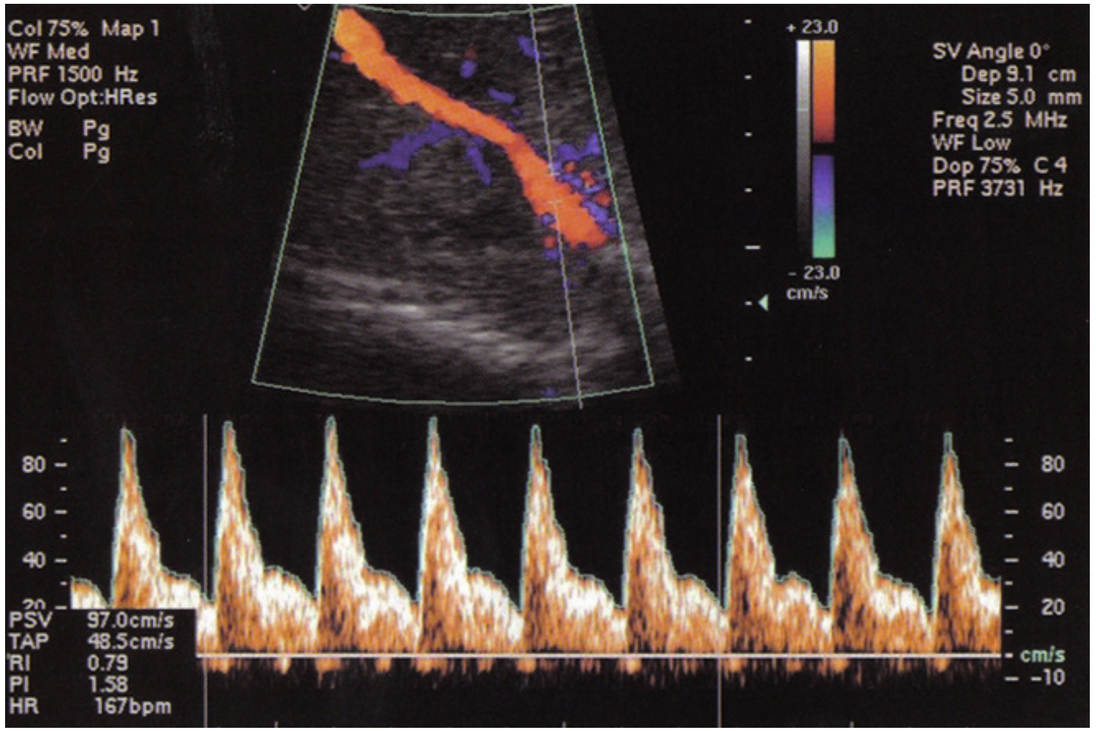


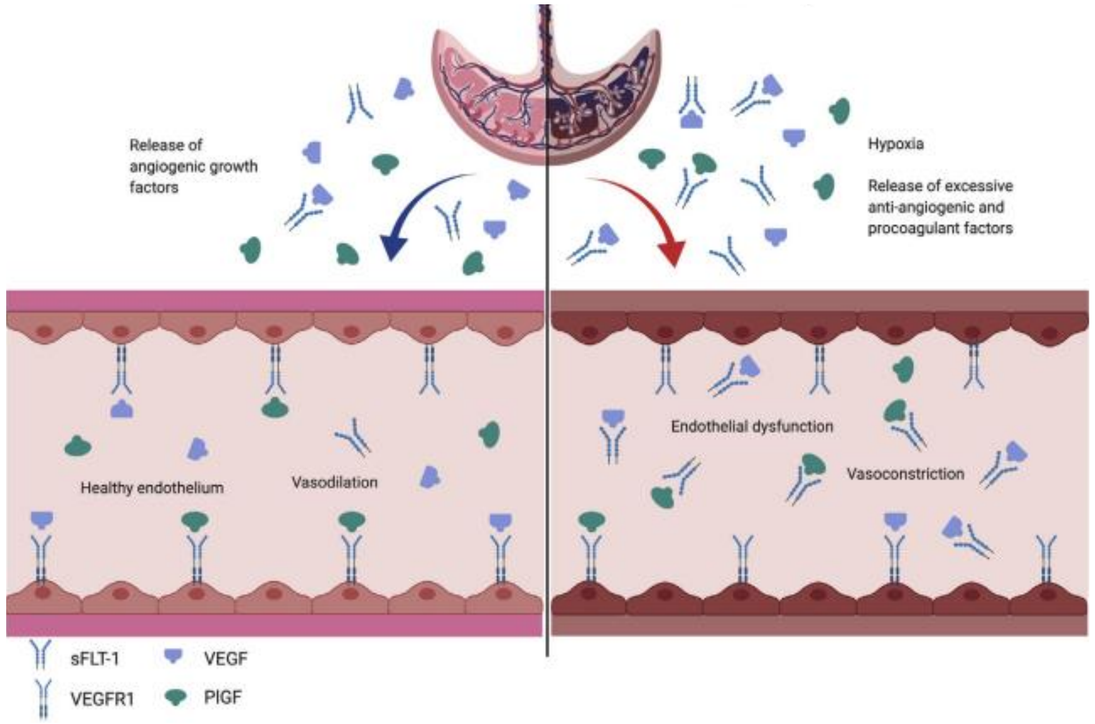
ÒBIT

CIR

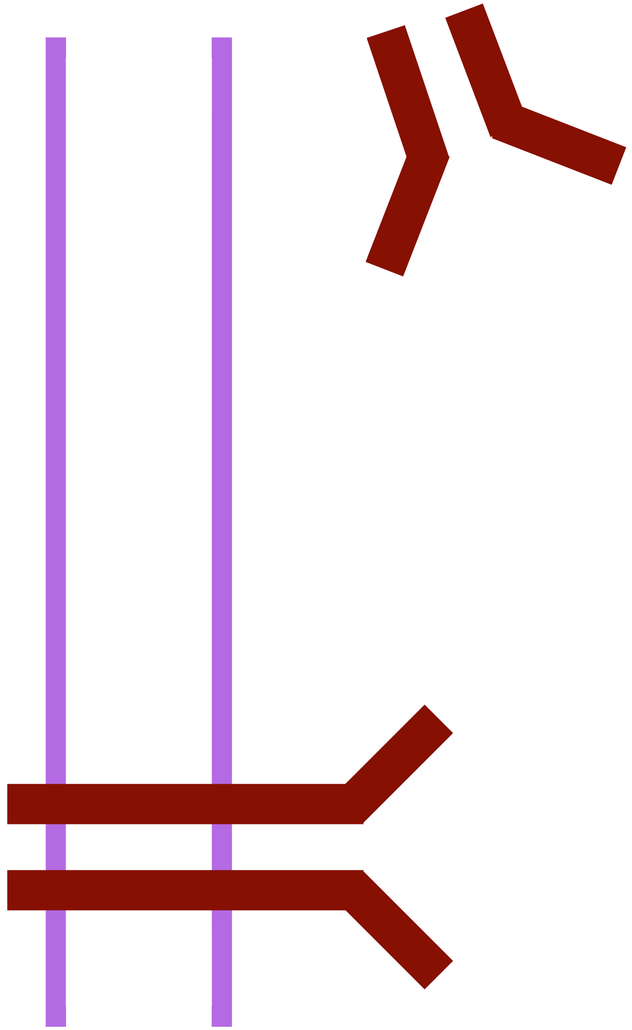
DPPNI

Introducció



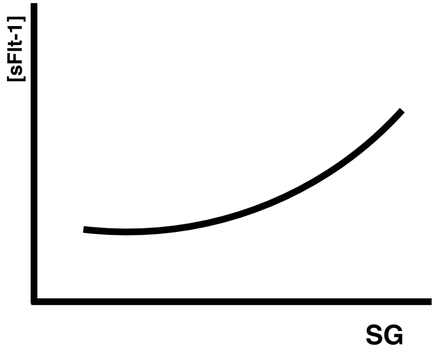


Introducció

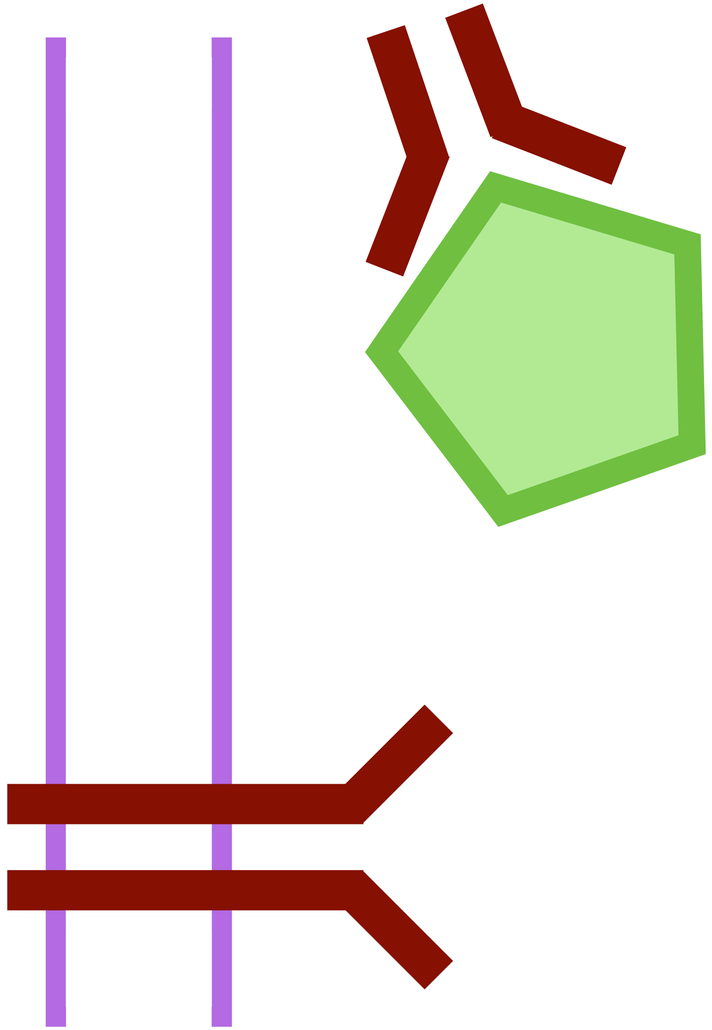


sFlt-1

- Porció soluble del receptor del VEGF-R1
- Receptor “señuelo”
- Vasoconstricció
- Dany endotelial

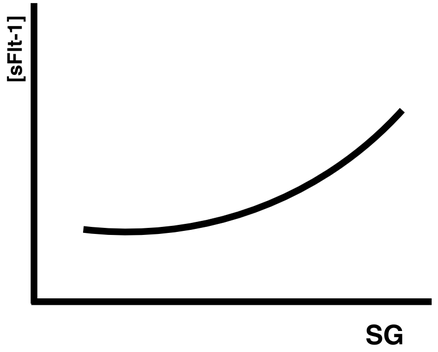


Introducció

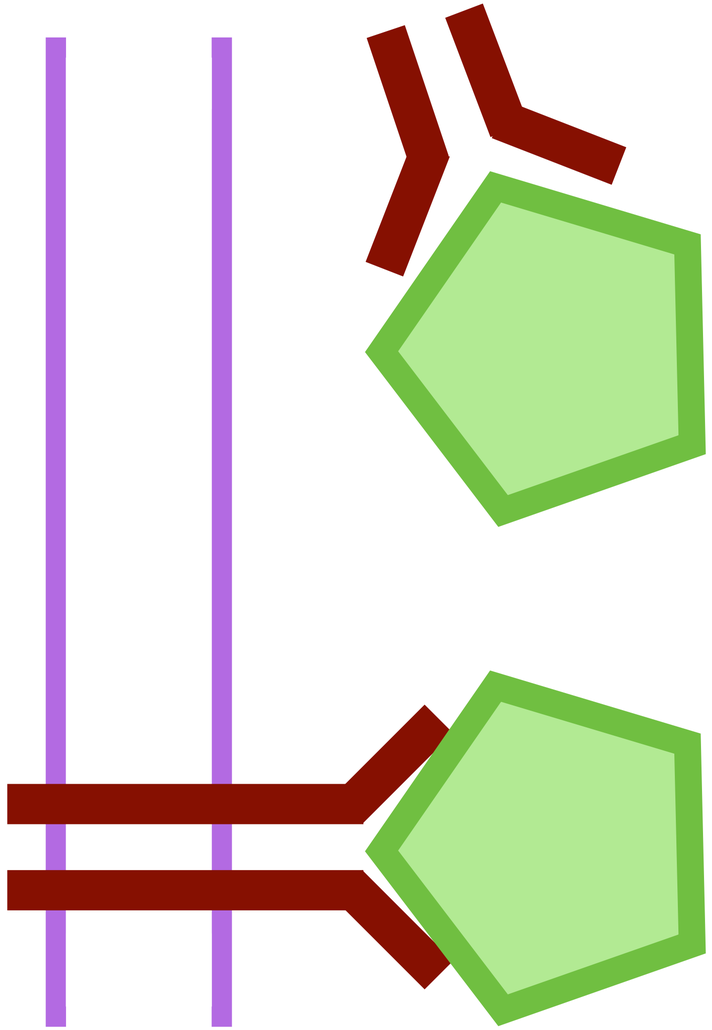


sFlt-1

- Porció soluble del receptor del VEGF-R1
- Receptor “señuelo”
- Vasoconstricció
- Dany endotelial

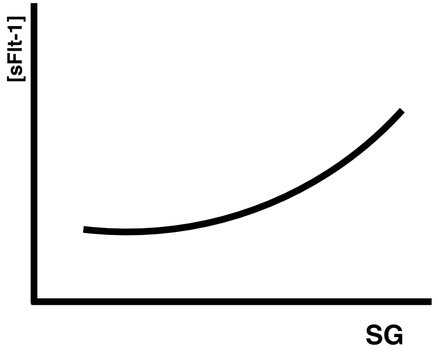


Introducció



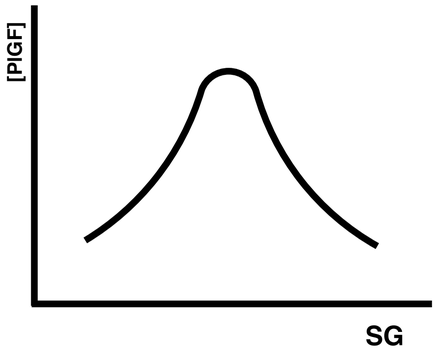
sFlt-1

- Porció soluble del receptor del VEGF-R1
- Receptor “señuelo”
- Vasoconstricció
- Dany endotelial

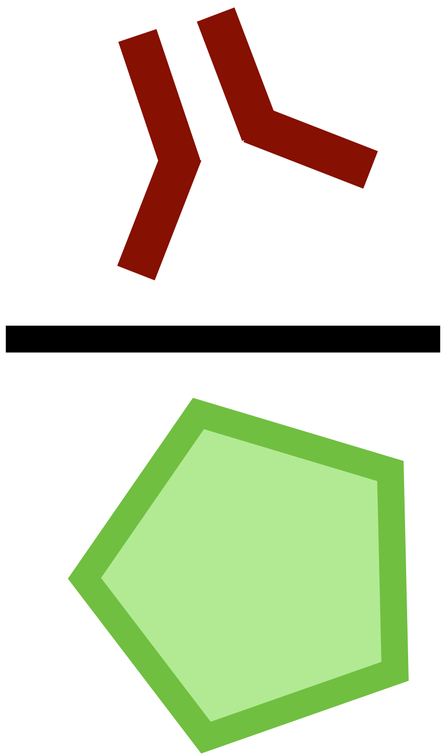


PIGF

- Factor de creixement
- Proangiogènic
- Millora l’acció del VEGF-A

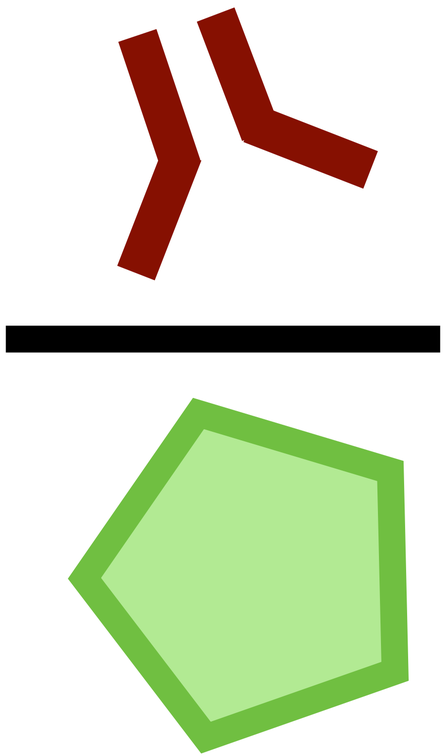


Introducció



$$\frac{\text{sFlt-1} \uparrow}{\text{PlGF} \downarrow}$$

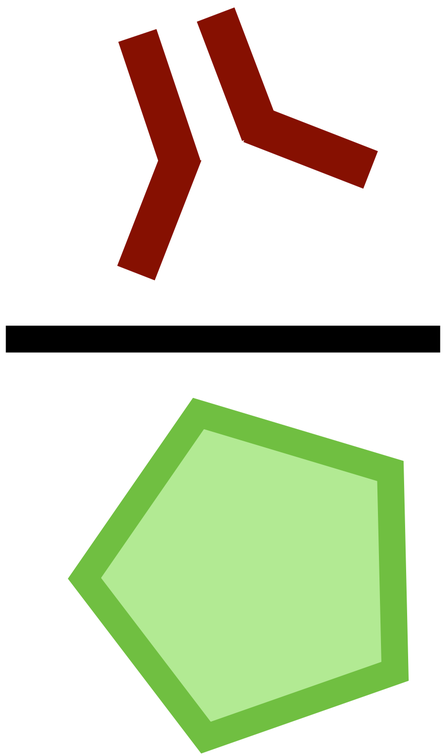
Introducció



$$\frac{\text{sFlt-1} \uparrow}{\text{PlGF} \downarrow}$$

$$\frac{\text{sFlt-1}}{\text{PlGF} \downarrow}$$

Introducció



$$\frac{\text{sFlt-1} \uparrow}{\text{PIGF} \downarrow}$$

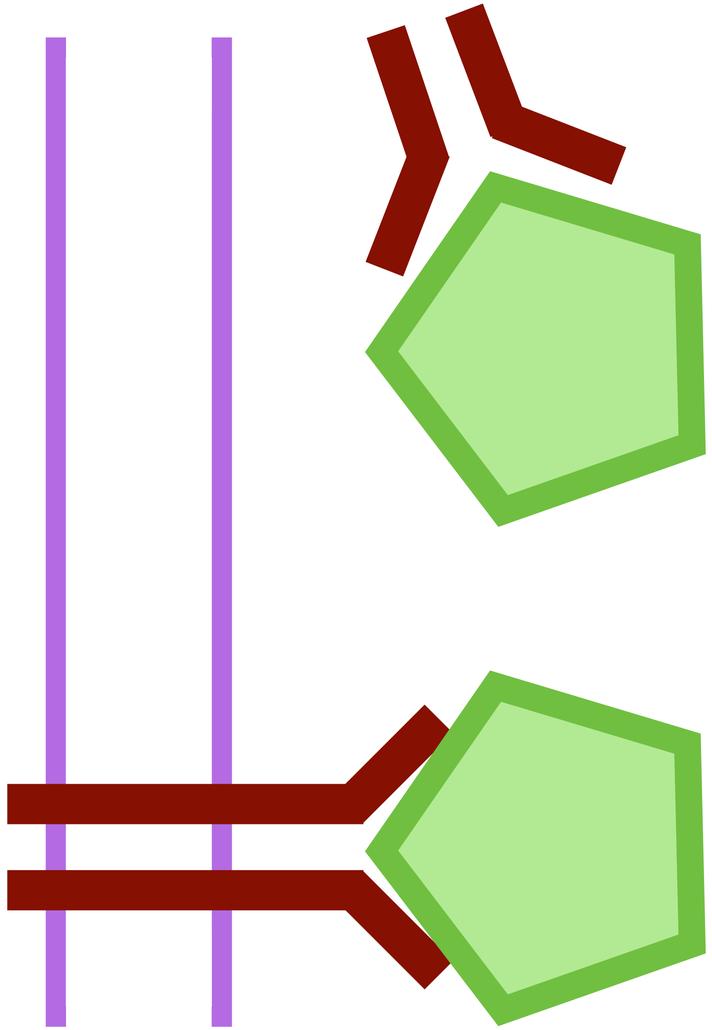
PREECLÀMPSIA

$$\frac{\text{sFlt-1}}{\text{PIGF} \downarrow}$$

CIR

Romero R et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008 Jan;21(1):9-23.

Introducció



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

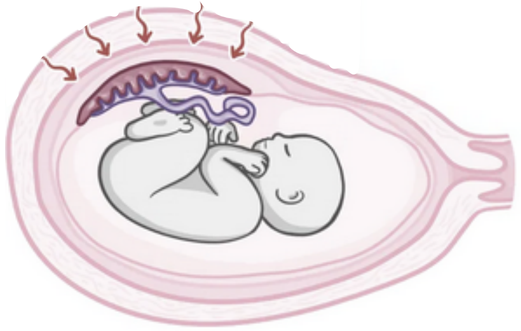
ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 7, 2016 VOL. 374 NO. 1

Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia

Harald Zeisler, M.D., Elisa Llurba, M.D., Ph.D., Frederic Chantraine, M.D., Ph.D., Manu Vatish, M.B., Ch.B., D.Phil., Anne Cathrine Staff, M.D., Ph.D., Maria Sennström, M.D., Ph.D., Matts Olovsson, M.D., Ph.D., Shaun P. Brennecke, M.B., B.S., D.Phil., Holger Stepan, M.D., Deirdre Allegranza, B.A., Peter Dilba, M.Sc., Maria Schoedl, Ph.D., Martin Hund, Ph.D., and Stefan Verlohren, M.D., Ph.D.

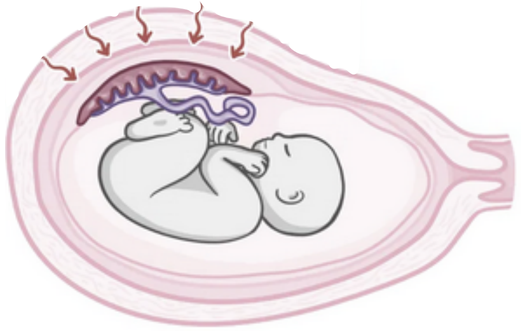
38

- VPN PE 1 setmana 98%
- VPN PE 4 setmanes 94%



Introducció

	CIR PRECOÇ (≤ 32 SG)	CIR TARDÀ (> 32 SG)
Prevalença	20-30%	70-80%
Malaltia placentària	SEVERA	Lleu
Associació amb PE	50%	10%
Hipòxia	Crónica	Aguda
Latencia a deteriorament	Setmanes (Cascada alteracions Doppler)	Absència d'història natural
Problema principal	Maneig	Diagnòstic



Introducció

	CIR PRECOÇ (≤ 32 SG)	CIR TARDÀ (> 32 SG)
Prevalença	20-30%	70-80%
Malaltia placentària	SEVERA	Lleu
Associació amb PE	50%	10%
Hipòxia	Crónica	Aguda
Latencia a deteriorament	Setmanes (Cascada alteracions Doppler)	Absència d'història natural
Problema principal	Maneig	Diagnòstic

Evidència

Diagnòstic

Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age

Pablo Garcia-Manau | Manel Mendoza | Erika Bonacina | Carmen Garrido-Gimenez | Antoni Fernandez-Oliva | Julia Zanini | Marina Catalan | Helena Tur | Berta Serrano | Elena Carreras

Seguiment

Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study

Erika Bonacina | Manel Mendoza | Alba Farràs | Pablo Garcia-Manau | Berta Serrano | Ivan Hurtado | Raquel Ferrer-Oliveras | Lidia Illan | Mireia Armengol-Alsina | Elena Carreras

Pronòstic

Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction

I. Herraiz, M. S. Quezada, J. Rodriguez-Calvo, E. Gómez-Montes, C. Villalaín, A. Galindo

First published: 06 September 2017 | https://doi.org/10.1002/uog.18894 | Citations: 47

Prediction of preterm birth in women with fetal growth restriction – Is the weekly change in sFlt-1/PlGF ratio or PlGF levels useful?

Jesrine Hong[1,2,3] | Kylie Crawford[1,2] | Erika Cavanagh[1] | Vicki Clifton[1] | Sailesh Kumar[1,2,4]

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology — isuog

Original Paper | Open Access

Perinatal survival counseling of early-onset fetal growth restriction with placental growth factor

J. Rodríguez-Calvo, C. Villalaín, P. I. Gómez-Arriaga, M. S. Quezada, I. Herraiz, A. Galindo

First published: 12 November 2022 | https://doi.org/10.1002/uog.26116

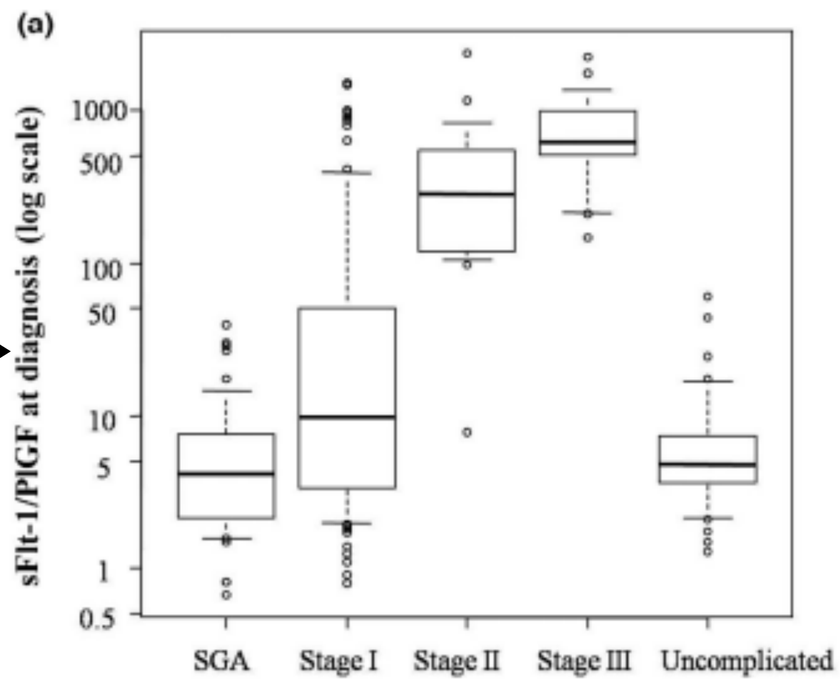
Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses

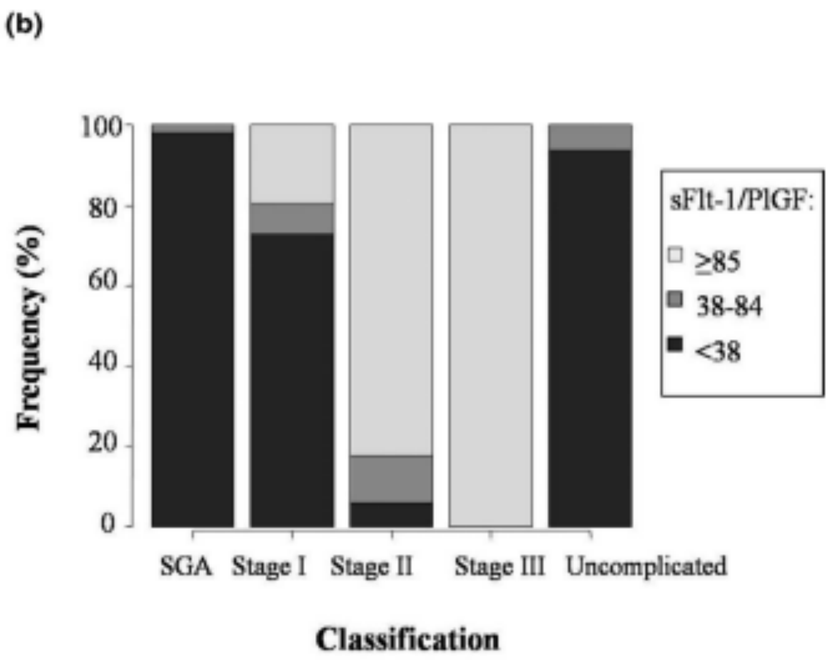
Manel Mendoza | Ivan Hurtado | Erika Bonacina | Pablo Garcia-Manau | Berta Serrano | Helena Tur | Carlota Rodo | Nerea Maiz | Elena Carreras

Diagnòstic

sFlt-1/PlGF & Doppler en CIR precoç

Punts de tall RFA segons referències de PE





20 - 31+6 SG

- Casos n = 175 <p10
- Controls n = 32 >p10 + sense PE
- Relació Classificació CIR segons Doppler i sFlt-1/PlGF

- CIRs valors significativament majors a PEGs i controls
- A major severitat, més alt sFlt-1/PlGF
- Elevada dispersió sFlt-1/PlGF en CIR tipus 1

Garcia-Manau, P. 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.

Diagnòstic

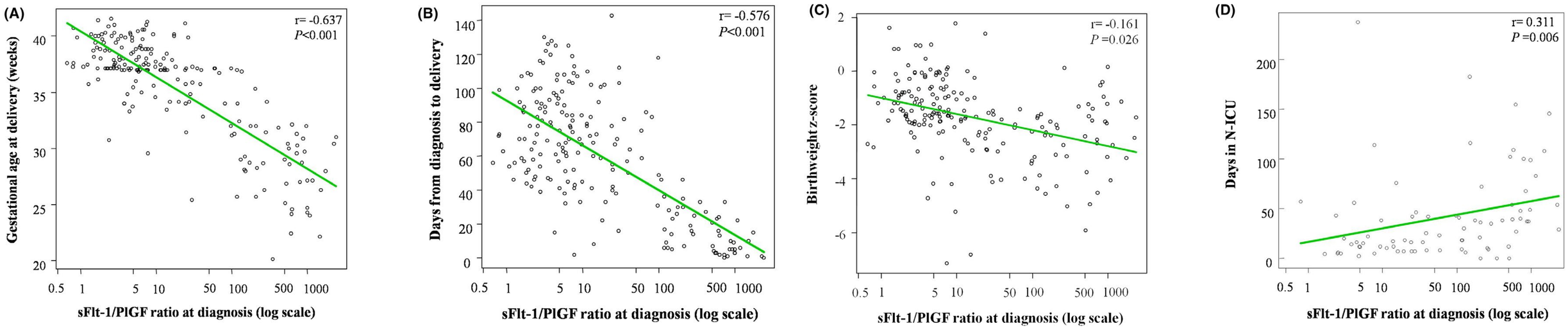
sFlt-1/PlGF & Doppler en CIR precoç

	Uncomplicated (n = 32)	SGA (n = 49)	Stage I (n = 92)	Stage II (n = 17)	Stage III (n = 17)
Gestational age (wk) at diagnosis	25.7 (23.2-27.5)	27.1 (24.2-29.7)	25.8 (23.6-29.1)	26.0 (25.0-29.1)	25.0 (24.0-26.4)
PE at diagnosis	0[e]	0[e]	7 (7.6%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)[a,b]
Ratio sFlt-1 to PlGF	4.79 (3.71-7.34)[c,d,e]	4.14 (2.12-7.42)[c,d,e]	9.76 (3.42-45.71)[a,b,d,e]	284.30 (119.11-550.40)[a,b,c,e]	625.02 (508.83-989.99)[a,b,c,d]
Ratio sFlt-1 to PlGF in cases without PE at diagnosis	4.79 (3.71-7.34)[c,d,e]	4.14 (2.12-7.42)[c,d,e]	7.80 (2.78-29.54)[a,b,d,e]	272.13 (118.78-461.47[a,b,c,e]	591.42 (435.36-798.86)[a,b,c,d]
Ratio sFlt-1 to PlGF categories					
<38	30 (93.8%)[d,e]	48 (98.0%)[c,d,e]	67 (72.9%)[b,d,e]	1 (5.9%)[a,b,c]	0[a,b,c]
38-84	2 (6.2%)	1 (2.0%)	5 (5.4%)	1 (5.9%)	0
≥85	0[b,c,d,e]	0[a,c,d,e]	20 (21.7%)[a,b,d,e]	15 (88.2%)[a,b,c]	17 (100.0%)[a,b,c]
Mean uterine artery Doppler >95th centile	4 (12.5%)[c,d,e]	0[c,d,e]	64 (69.6%)[a,b,e]	13 (76.5%)[a,b]	17 (100.0%)[a,b,c]

Garcia-Manau, P. 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.

Diagnòstic

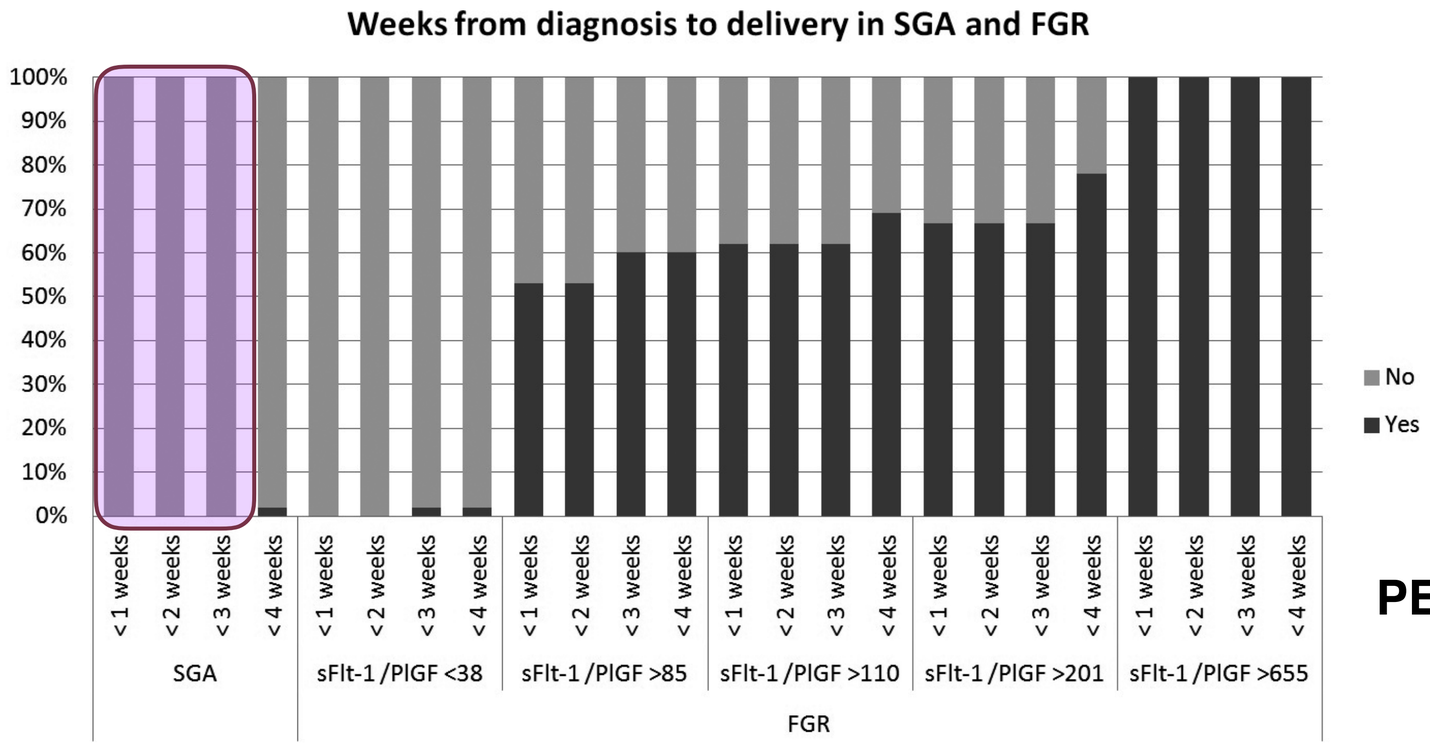
sFlt-1/PlGF & Doppler en CIR precoç



Garcia-Manau, P. 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.

Seguiment

sFlt-1/PlGF i seguiment en CIR precoç



	SGA (n = 48)	FGR (n = 86)
sFlt-1/PlGF	3.95 (2.11–7.53)	7.80 (2.89–28.9)
<38	48 (100%)	67 (77.9%)
>85	0	15 (17.4%)
>110	0	13 (15.1%)
>201	0	8 (9.3%)
>655	0	6 (7.0%)

PEG + sFlt1/PlGF <38 → VPN 100% Part 3 set

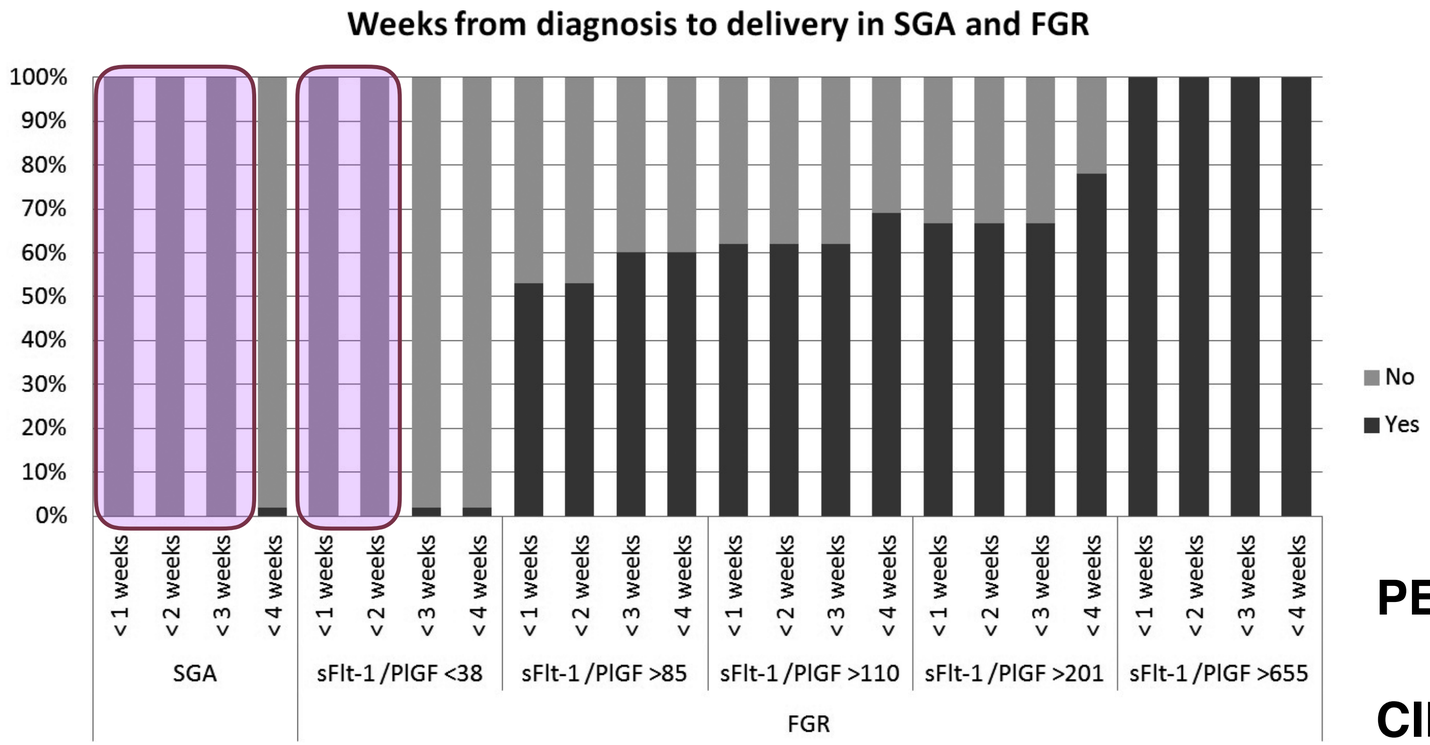
20 - 31+6 SG

- n = 134 <p10 amb Diàstole + en AU (86 CIR i 48 PEG)
- Estudi prospectiu observacional

Bonacina E. et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. BJOG. 2022

Seguiment

sFlt-1/PlGF i seguiment en CIR precoç



	SGA (n = 48)	FGR (n = 86)
sFlt-1/PlGF	3.95 (2.11–7.53)	7.80 (2.89–28.9)
<38	48 (100%)	67 (77.9%)
>85	0	15 (17.4%)
>110	0	13 (15.1%)
>201	0	8 (9.3%)
>655	0	6 (7.0%)

PEG + sFlt1/PlGF <38 → VPN 100% Part 3 set

CIR + sFlt1/PlGF <38 → VPN 100% Part 2 set

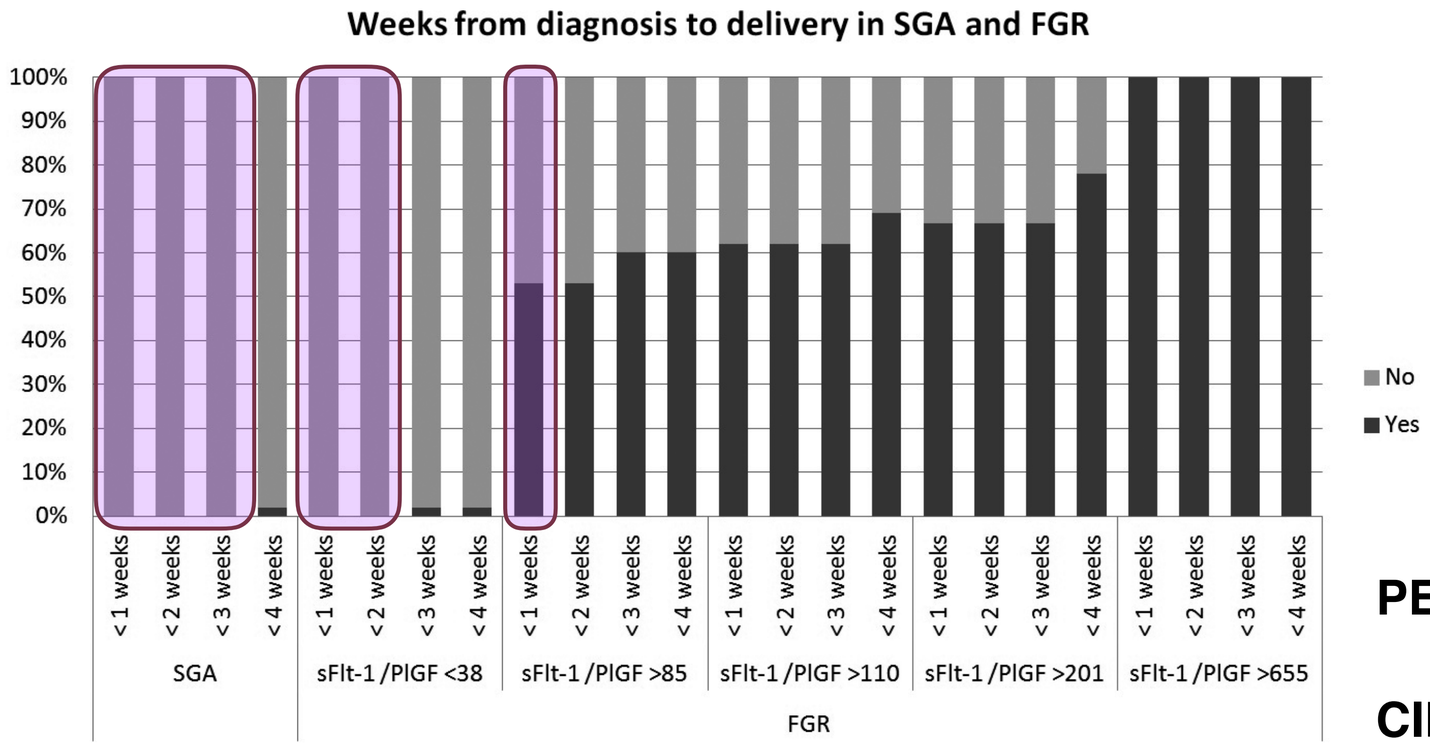
20 - 31+6 SG

- n = 134 <p10 amb Diàstole + en AU (86 CIR i 48 PEG)
- Estudi prospectiu observacional

Bonacina E. et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. BJOG. 2022

Seguiment

sFlt-1/PlGF i seguiment en CIR precoç



	SGA (n = 48)	FGR (n = 86)
sFlt-1/PlGF	3.95 (2.11–7.53)	7.80 (2.89–28.9)
<38	48 (100%)	67 (77.9%)
>85	0	15 (17.4%)
>110	0	13 (15.1%)
>201	0	8 (9.3%)
>655	0	6 (7.0%)

PEG + sFlt1/PlGF <38 → VPN 100% Part 3 set

CIR + sFlt1/PlGF <38 → VPN 100% Part 2 set

CIR + sFlt1/PlGF >85 → VPP 53% Part 1 set

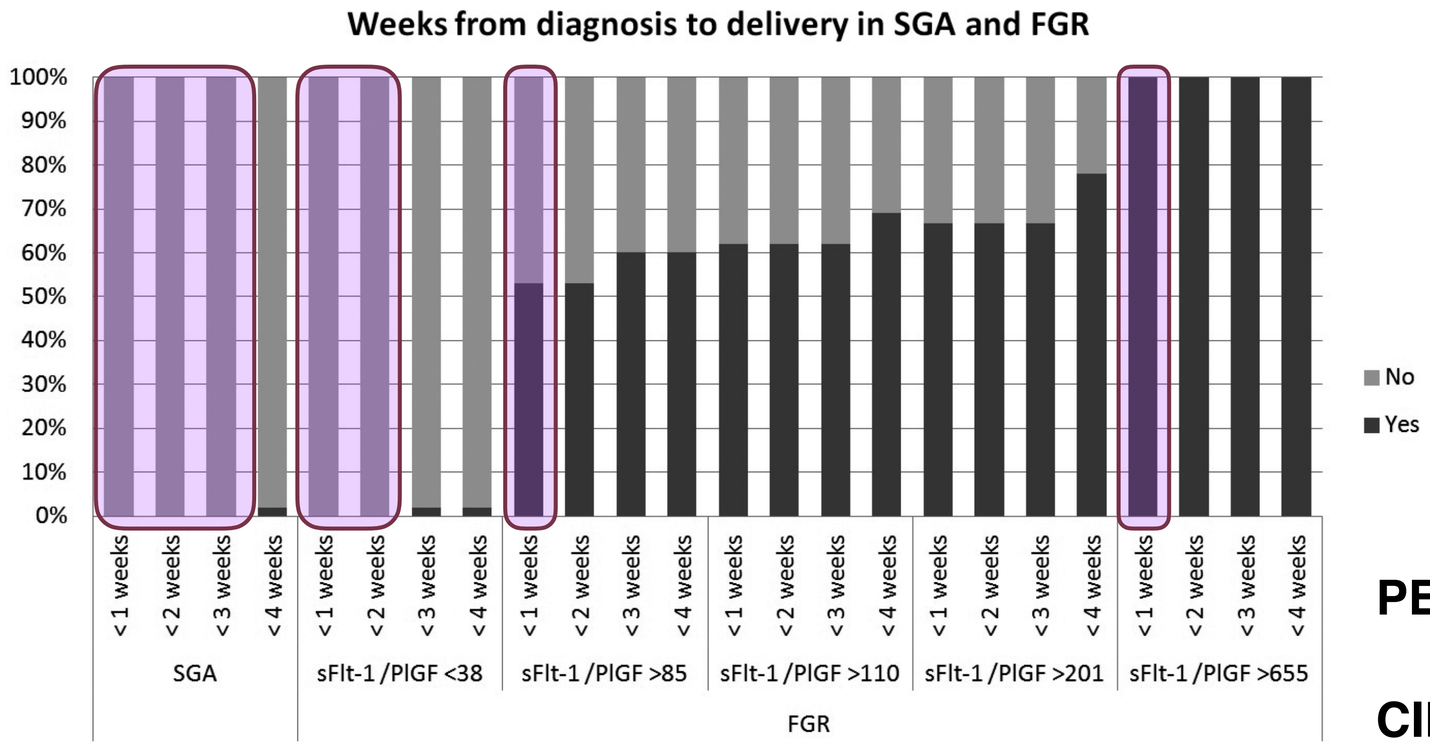
20 - 31+6 SG

- n = 134 <p10 amb Diàstole + en AU (86 CIR i 48 PEG)
- Estudi prospectiu observacional

Bonacina E. et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. BJOG. 2022

Seguiment

sFlt-1/PlGF i seguiment en CIR precoç



	SGA (n = 48)	FGR (n = 86)
sFlt-1/PlGF	3.95 (2.11–7.53)	7.80 (2.89–28.9)
<38	48 (100%)	67 (77.9%)
>85	0	15 (17.4%)
>110	0	13 (15.1%)
>201	0	8 (9.3%)
>655	0	6 (7.0%)

PEG + sFlt1/PlGF <38 → VPN 100% Part 3 set

CIR + sFlt1/PlGF <38 → VPN 100% Part 2 set

CIR + sFlt1/PlGF >85 → VPP 53% Part 1 set

CIR + sFlt1/PlGF >655 → VPP 100% Part 1 set

20 - 31+6 SG

- n = 134 <p10 amb Diàstole + en AU (86 CIR i 48 PEG)
- Estudi prospectiu observacional

Bonacina E. et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. BJOG. 2022

Pronòstic

sFlt-1/PlGF en CIR precoç

Time to delivery (days)		29 - 35		22 - 28		15 - 21		8 - 14		3 - 7		≤ 2	
Definitive outcome group		FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE
sFlt-1/PlGF ratio	Median (IQR)	103.2 (33.2 – 143.0)	142.7 (106.4 – 395.5)	69.8 (30.0 – 107.1)	185.2 (120.7 – 449.4) †	103.4 (71.0 – 135.3)	324.1 (232.9 – 531.3) *	80.8 (45.3 – 182.3)	342.3 (223.6 – 504.1) *	199.8 (83.6 – 312.2)	566.7 (328.2 – 844.3) *	194.1 (87.8 – 391.2)	822.9 (528.2 – 1090.5) *
	Increase (% per day)§	1.6 (3.2)	6.6 (9.3)	1.6 (3.8)	6.0 (6.2)	-0.12 (7.0)	4.0 (8.7)	0.8 (7.4)	4.2 (6.8)	6.6 (15.1)	8.4 (13.4)	5.3 (16.4)	24.2 (58.5)

n = 73 CIR de <32+0 SG

- PFE < p3
- PFE 3-10 + Doppler
- Ratio setmanal

- 73% CIR amb [sFlt-1/PlGF] >38 4 set abans del part
- 100% CIR + PE amb [sFlt-1/PlGF] >38 4 set abans del part
- Aparició de PE escurça 1,6 setm al part

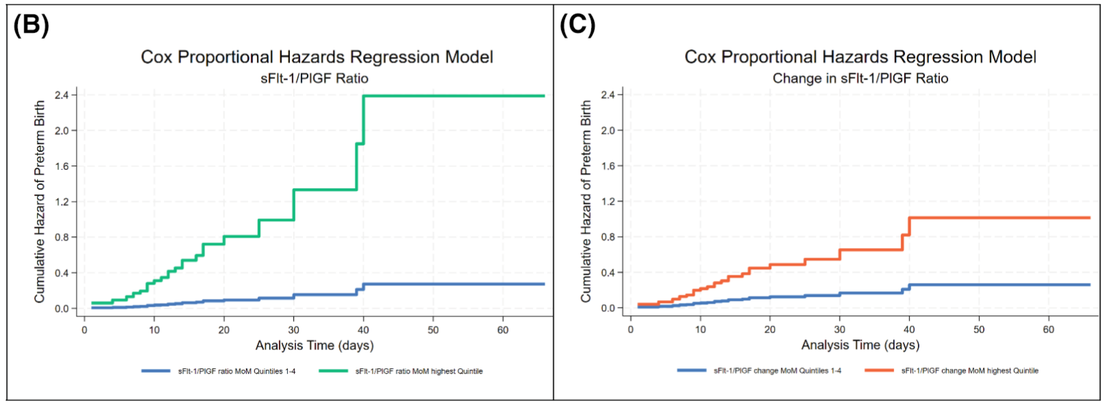
Herraiz I, et al. Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. UOG. 2018 Nov

Pronòstic

sFlt-1/PlGF setmanal en CIR precoç

≥24+0 SG

- n = 158 (91 CIRs i 67 AGA)
- Estudi de cohorts prospectiu
- sFlt-1/PlGF cada 4 setmanes



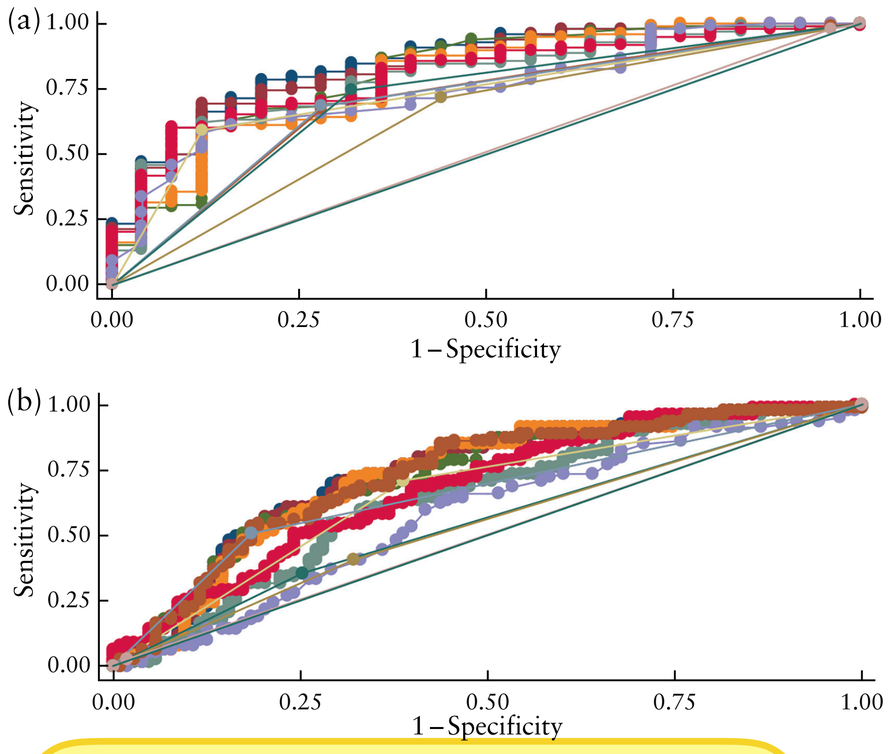
	Univariable HR (95% CI)	*p*-value	Multivariable[a] HR (95% CI)	*p*-value	Harrell's C statistic
Model					
PlGF MoM in the lowest quintile	4.45 (1.97–10.02)	<0.001	4.08 (1.83–9.11)	<0.001	0.76
PlGF MoM change per week	0.77 (0.32–1.86)	0.65	0.65 (0.25–1.67)	0.37	0.68
sFlt-1/PlGF ratio highest quintile MoM	9.16 (4.13–20.31)	<0.001	8.74 (3.96–19.32)	<0.001	0.85
sFlt-1/PlGF ratio MoM change per week	5.24 (2.12–12.94)	0.001	3.91 (1.39–10.99)	0.01	0.74

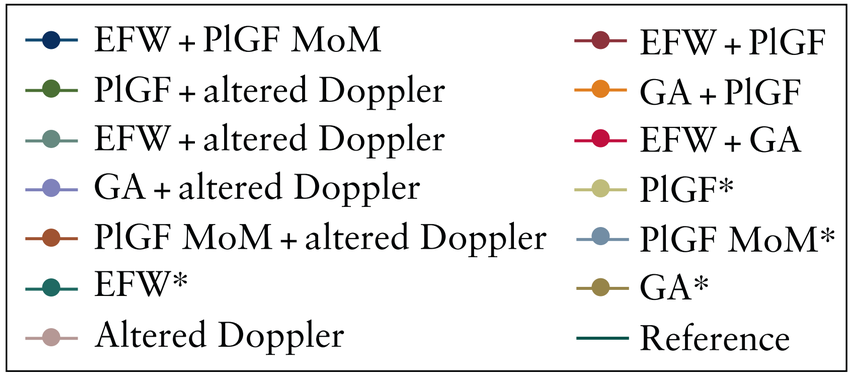
L'increment de sFlt-1/PlGF no és millor que un valor únic de [sFlt-1/PlGF]

Hong J, Crawford K, Cavanagh E, Clifton V, Kumar S. Prediction of preterm birth in women with fetal growth restriction - Is the weekly change in sFlt-1/PlGF ratio or PlGF levels useful? Acta Obstet Gynecol Scand. 2024 Jun

Pronòstic

PlGF i assessorament en CIR precoç





< 32+0 SG

- n = 210 CIR precoços
- Estudi de cohorts prospectiu
- Predicció de supervivència al Dx

PFE >500g o PlGF ≥37pg/mL → **SV 80%**

PFE >500g + PlGF ≥37pg/mL → **SV 95%**

PFE ≤500g o PlGF <37pg/mL → **SV 50%**

Rodríguez-Calvo J et al. Prediction of perinatal survival in early-onset fetal growth restriction: role of placental growth factor. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Feb;61(2):181-190.

Pronòstic

sFlt-1/PlGF i assessorament en CIR precoç

20 - 31+6 SG

- n = 173 <p10 (124 CIR i 49 PEG)
- Estudi prospectiu observacional
- Creació de models d'asses-sorament

Edat gestacional al Diagnòstic

Percentil i PFE al Diagnòstic

Doppler fetal al Diagnòstic

Doppler uterí al Diagnòstic

Risc de PE al Diagnòstic

Ratio sFlt-1/PlGF al Diagnòstic

	Part <30 SG AUC (IC 95%)	Part <34 SG AUC (IC 95%)	Part <37 SG AUC (IC 95%)	EPA AUC (IC 95%)
sFlt-1/PlGF	**0,961** (0,925-0,997)	**0,939** (0,894-0,983)	**0,861** (0,789-0,933)	**0,833** (0,771-0,896)
Model amb sFlt-1/PlGF	**0,975** (0,953-0,998)	**0,965** (0,940-0,991)	**0,850** (0,772-0,929)	**0,873** (0,821-0,925)
Model sense sFlt-1/PlGF	**0,886** (0,881-0,961)	**0,937** (0,893-0,981)	**0,780** (0,683-0,877)	**0,856** (0,799-0,912)

- Model multivariable complet presenta major capacitat de predicció
- No diferències entre model complet vs sFlt-1/PlGF
- Model sense ratio té bona predicció global

Mendoza M. Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020

Conclusions

Diagnòstic

- Bona correlació Doppler - Ràtio sFlt-1/PlGF
- 88% CIR II RFA >85
- 100% CIR III RFA >85

Seguiment

- **PEGs** Ràtio sFlt-1/PlGF **<38** es podrien beneficiar de controls c/3 setmanes
- **CIRs I** Ràtio sFlt-1/PlGF **<38** es podrien beneficiar de controls c/2 setmanes
- **CIRs I** Ràtio sFlt-1/PlGF **>85** es podrien beneficiar de controls més estrets
- La determinació repetida no suposa un millor seguiment

Pronòstic

- Ràtio sFlt-1/PlGF elevats: pitjors resultats perinatals i menor temps fins el part
- Càlcul individualitzat de complicacions
- Determinació única al diagnóstic

Conclusions

Diagnòstic

- Bona correlació Doppler - Ràtio sFlt-1/PlGF
- 88% CIR II RFA >85
- 100% CIR III RFA >85

Seguiment

- **PEGs** Ràtio sFlt-1/PlGF **<38** es podrien beneficiar de controls c/3 setmanes
- **CIRs I** Ràtio sFlt-1/PlGF **<38** es podrien beneficiar de controls c/2 setmanes
- **CIRs I** Ràtio sFlt-1/PlGF **>85** es podrien beneficiar de controls més estrets
- La determinació repetida no suposa un millor seguiment

Pronòstic

- Ràtio sFlt-1/PlGF elevats: pitjors resultats perinatals i menor temps fins el part
- Càlcul individualitzat de complicacions
- Determinació única al diagnóstic

El valor de Ràtio sFlt-1/PlGF NO permet indicar finalització de la gestació

Moltes gràcies

per la vostra atenció

Dr. Pablo Garcia Manau
Dr. Ignasi Montoro Pacha

SANT PAU
Campus Salut
Barcelona