

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

FACTORES ANGIOGÉNICOS EN LA PREECLAMPSIA
Y RESULTADOS PERINATALES

Autor/a:

CANDELA SOLER INIESTA

Director/es:

Dra. MARIA ISABEL CONCA RODERO

Murcia, Mayo de 2025

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Factores angiogénicos en la preeclampsia y resultados
perinatales.

Autor/a:

Candela Soler Iniesta

Director/es:

Dra. María Isabel Conca Rodero

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: SOLER INIESTA	Nombre: CANDELA
DNI: 48745623K	Grado MEDICINA
Facultad Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: FACTORES ANGIOGÉNICOS EN LA PREECLAMPSIA Y RESULTADOS PERINATALES	

El Dr. M^a ISABEL CONCA RODERO tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 1 de 05 de 2025

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a Maribel Conca, mi tutora, por su paciencia, su cercanía y por haberme acompañado con dedicación en la recta final de esta etapa universitaria.

Agradezco también a la Universidad Católica de Murcia, a su profesorado, al personal administrativo y a todas las personas que han contribuido a que mi paso por la Universidad haya sido una experiencia enriquecedora, tanto a nivel académico como personal.

A mi padre, gracias por haberme permitido estudiar la carrera de mis sueños y apoyarme siempre.

A mis hermanos y a mis abuelos, gracias por vuestra paciencia y comprensión. Sois y seréis siempre mi mayor ejemplo a seguir.

A Almudena, que pese a la distancia y a no finalizar la carrera juntas, sigamos permaneciendo unidas toda la vida. Vas a ser una gran profesional.

A Amelia, mi veterana, por haber hecho un poco más fácil este camino .

A mis amigos de la carrera, en especial a Sol, Pilar, Aurelio y Diego. Habéis sido el mayor impulso y la mejor compañía durante estos años, habría sido muy difícil sin vosotros.

Y, finalmente, a mi madre: sé que estarías orgullosa de mí. Me queda el honor y el privilegio de poder seguir tu ejemplo.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	11
RESUMEN.....	13
PALABRAS CLAVE.....	13
ABSTRACT.....	14
KEY WORDS.....	14
INTRODUCCIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS	25
DISEÑO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO	25
POBLACIÓN DE ESTUDIO	25
VARIABLES DEL ESTUDIO	25
PARTICIPANTES	26
RESULTADOS	27
DISCUSION.....	29
CONCLUSIÓN.....	33
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	35
TABLAS Y FIGURAS	37
ANEXO 1.....	41
ANEXO 2.....	43
ANEXO 3.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45

ABREVIATURAS:

sFlt-1 | Soluble fms-like tyrosine kinase-1

PIGF | Placental Growth Factor

PE | Preeclampsia

HTA | Hipertensión Arterial

VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor

Flt1 | Fms-like tyrosine kinase 1

KDR | Kinase Insert Domain Receptor

sENG | Soluble Endoglin

TGF- β 1 | Transforming Growth Factor beta 1

CIR | Crecimiento Intrauterino Restringido

AG | Angiogénico (utilizado en el texto para referirse al cociente sFlt-1/PIGF)

ACOG | American College of Obstetricians and Gynecologists

SEGO | Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

UCI | Unidad de Cuidados Intensivos

IR | Insuficiencia Renal

EAP | Edema Agudo de Pulmón

EG | Edad Gestacional

RESUMEN

Introducción : La preeclampsia se caracteriza por una presión arterial superior a 140/90 mmHg, acompañada de daño en órganos diana. Aunque su fisiopatología es multifactorial, la disfunción placentaria desempeña un papel clave durante la gestación, ya que la placenta produce proteínas esenciales para la regulación homeostática en mujeres embarazadas sanas. Sin embargo, en esta enfermedad, la producción de dichas proteínas se ve alterada, traduciéndose en niveles elevados de factores antiangiogénicos (sFlt-1) y reducidos de factores angiogénicos (PIGF). Este desequilibrio provoca disfunción endotelial, lo que puede derivar en restricciones del crecimiento intrauterino, complicaciones maternas y alteraciones perinatales.

Así pues, el cociente entre estos marcadores constituye una herramienta útil tanto para descartar la preeclampsia como para determinar el momento óptimo de inducción del parto.

Material y métodos. Para verificar los objetivos de este trabajo se ha realizado un estudio descriptivo observacional de tipo transversal con toma de información retrospectiva sobre la ratio sFLT1/PIGF que nos proporcionó el Servicio de Laboratorio del Hospital Vinalopó en las gestantes con signos o síntomas compatibles con preeclampsia comprendidas entre el 1 de Enero de 2022 y el 26 de Julio de 2024. Además, se ha realizado la búsqueda de la literatura publicada en Pubmed y otros protocolos. Para analizar la asociación entre las variables principales y secundarias se construyen tablas de contingencia. Se ha utilizado el estadístico chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, considerando una $p < 0.05$ como significativa.

Resultados. Los resultados muestran que valores elevados del cociente sFlt-1/PIGF se asocian con mayor riesgo de preeclampsia, necesidad de parto inmediato y complicaciones perinatales, especialmente cuando superan los umbrales de 85 o 110 según la edad gestacional, confirmando su valor clínico como marcador angiogénico.

Conclusiones.

Este trabajo ha analizado la utilidad del cociente sFlt-1/PIGF como biomarcador en gestantes con sospecha de preeclampsia. A través de un estudio observacional retrospectivo en el Hospital Vinalopó, se evaluó su asociación con la aparición de la enfermedad y sus desenlaces clínicos. Los resultados respaldan su valor diagnóstico y pronóstico, especialmente para guiar decisiones clínicas y mejorar el manejo obstétrico.

Palabras clave/ Descriptores

Preeclampsia, Factores angiogénicos, sFlt-1, PIGF y Biomarcadores diagnósticos

ABSTRACT

Background:

Preeclampsia is a condition marked by blood pressure over 140/90 mmHg, along with damage to target organs. Even though its causes are complex and involve multiple factors, problems with how the placenta works play a key role during pregnancy. The placenta normally produces important proteins that help keep things in balance for healthy pregnant women. But in preeclampsia, the production of these proteins changes, levels of anti-angiogenic factors like sFlt-1 go up, and levels of pro-angiogenic ones like PlGF go down. This imbalance leads to problems with the blood vessels, which can cause issues like restricted fetal growth, complications for the mother, and problems for the baby at birth.

So, checking the ratio between these markers is really helpful, not just to rule out preeclampsia, but also to figure out the best time to induce labor.

Material and methods:

To address the objectives of this study, a cross-sectional descriptive observational study was conducted, using retrospectively collected data on the sFlt-1/PlGF ratio provided by the Laboratory Department of Hospital Vinalopó. The study included pregnant women diagnosed with preeclampsia between January 1, 2022, and July 26, 2024. In addition, a literature review was carried out using PubMed and other clinical protocols. To analyze the association between the main categorical variables and the secondary variables, contingency tables were constructed. The chi-square statistic or Fisher's exact test was used, considering a p-value <0.05 as statistically significant..

Results: The results indicate that elevated sFlt-1/PlGF ratios are associated with a higher risk of preeclampsia, the need for immediate delivery, and perinatal complications—particularly when values exceed the thresholds of 85 or 110 depending on gestational age. These findings support the clinical utility of the ratio as an angiogenic marker.

Conclusion: This study assessed the utility of the sFlt-1/PlGF ratio as a biomarker in pregnant women with suspected preeclampsia. Through a retrospective observational analysis conducted at Hospital Vinalopó, its association with disease onset and clinical outcomes was evaluated. The results support its diagnostic and prognostic value, especially for guiding clinical decision-making and improving obstetric management.

Key words

Preeclampsia, Angiogenic factors, sFlt-1, PlGF, Diagnostic biomarkers.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hipertensivas en el embarazo comprenden un grupo de trastornos caracterizados por un aumento de la presión arterial durante la gestación, que puede afectar tanto a la madre como al feto. Estas condiciones incluyen la hipertensión crónica (presente antes del embarazo o diagnosticada antes de la semana 20 de gestación) y la hipertensión inducida por el embarazo, que aparece tras las 20 semanas de gestación. Esta última se subdivide en dos tipos: preeclampsia e hipertensión gestacional, según la presencia o ausencia de afectación de órganos diana. ^(1,2)

Preeclampsia

La preeclampsia se define como la aparición de cifras de presión arterial superiores a 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación, acompañada de disfunción multiorgánica, y afecta aproximadamente al 2-8% de los embarazos globalmente. Es una de las principales causas de morbi-mortalidad materno y fetal.

PATOGÉNESIS

En la patogénesis de la preeclampsia tiene un papel fundamental la placenta. Además de su papel como barrera protectora y reguladora endocrina, la placenta participa en la remodelación de las arterias maternas para garantizar el flujo adecuado al feto.

- Angiogénesis placentaria ⁽³⁾

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, un proceso clave en el desarrollo placentario. Los factores angiogénicos, como el VEGF y el PlGF, son expresados por el trofoblasto, la decidua materna y los macrófagos, promoviendo la formación de capilares en las vellosidades coriónicas hasta la semana 26 de gestación.

El VEGF y sus receptores (Flt1 y KDR) estimulan la proliferación y migración de células endoteliales hacia áreas con baja vascularización, además de regular la presión arterial mediante la producción de óxido nítrico, generando vasodilatación y aumentando la permeabilidad vascular. El PlGF, por su parte, amplifica la acción del VEGF en receptores angiogénicos clave, optimizando el desarrollo vascular.

- Alteración de la angiogénesis en la preeclampsia. ⁽⁴⁾

La preeclampsia se caracteriza por un desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos, que altera la formación de vasos en la placenta y la función endotelial materna, contribuyendo a sus manifestaciones clínicas.

En una gestación normal, el citotrofoblasto remodela las arterias espirales en vasos de alto flujo. En la preeclampsia, esta reorganización es insuficiente, dejando vasos estrechos de baja capacidad, lo que causa hipoperfusión, isquemia placentaria, estrés oxidativo y liberación de mediadores antiangiogénicos, como el sFLT1 (receptor soluble tipo FMS-quinasa-1 cuyo gen se encuentra en el Cromosoma 13) y sENG (endoglina soluble).⁽⁵⁾

El sFLT1 secuestra las moléculas angiogénicas VEGF y PlGF impidiendo su unión a los receptores de las células endoteliales e inhibiendo la vasodilatación y reparación vascular, mientras que el sENG antagoniza el TGF- β 1, agravando la disfunción endotelial. Esto reduce el óxido nítrico, contribuyendo a la hipertensión, además de favorecer el edema y daño multiorgánico. Como consecuencia, la insuficiencia placentaria incrementa el riesgo de restricción del crecimiento fetal y complicaciones perinatales.

FACTORES DE RIESGO

La preeclampsia es una complicación del embarazo cuya incidencia aumenta significativamente en presencia de diversos factores de riesgo:⁽⁶⁾

1. Edad materna:
Tanto la edad avanzada (>35 años) como la edad temprana (<20 años) pueden aumentar la incidencia de la enfermedad. En mujeres mayores, la disminución de la función endotelial y la mayor predisposición a enfermedades cardiovasculares son factores clave. En mujeres jóvenes, la inmadurez cardiovascular y deficiencias nutricionales dificultan el adecuado desarrollo vascular.
2. Condiciones metabólicas y cardiovasculares:
La obesidad y la diabetes favorecen alteraciones vasculares y metabólicas que predisponen a la hipertensión gestacional. Por otro lado, el síndrome antifosfolípido, al inducir estados de hipercoagulabilidad, también incrementa el riesgo de insuficiencia placentaria.
3. Factores genéticos fetales:⁽⁷⁾
Anomalías cromosómicas, particularmente la trisomía 13, aumentan el riesgo al interferir con la angiogénesis placentaria por la sobreexpresión del gen FLT1.
4. Factores demográficos:⁽⁸⁾
Las mujeres de raza negra y asiáticas, especialmente de origen chino, presentan una mayor prevalencia de preeclampsia debido a factores genéticos y ambientales.
5. Antecedentes obstétricos:
Las cesáreas previas con grandes volúmenes de líquidos intravenosos pueden inducir hipertensión por sobrecarga de volumen.
6. Aumento de masa placentaria:
Condiciones como las gestaciones múltiples y la mola hidatiforme incrementan el riesgo debido a una mayor demanda fisiológica y alteraciones en la regulación vascular.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la preeclampsia están establecidos para identificar este trastorno de manera precisa y prevenir complicaciones. Según las guías internacionales, como las del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ⁽⁹⁾ y otras sociedades médicas, estos criterios incluyen:

- Hipertensión arterial: Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión diastólica ≥ 90 mmHg, medida al menos en dos ocasiones con un intervalo mínimo de 4 horas después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa.
-
- Proteinuria: Proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24 horas, relación proteína/creatinina ≥ 0.3 o tira reactiva positiva ($\geq 1+$)
-
- Disfunción orgánica sin proteinuria: considerándose entonces preeclampsia con criterios de gravedad. Puede incluir trombocitopenia, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema pulmonar, síntomas neurológicos, visuales o convulsiones (en el caso de la eclampsia).
-
- Biomarcadores angiogénicos: Además de en el diagnóstico, nos ayudan a predecir el riesgo de complicaciones, evaluar la gravedad de la disfunción placentaria, personalizar el manejo clínico, y evaluar la probabilidad de empeoramiento clínico inminente por la medición seriada de sus valores.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾
 - La ratio sFlt-1/PlGF se emplea para distinguir entre preeclampsia y otras afecciones que presentan síntomas similares, como hipertensión crónica o enfermedades renales.
 - Un valor bajo de la ratio (<38) tiene un alto valor predictivo negativo, permitiendo descartar la aparición de preeclampsia en los siguientes 7-14 días en mujeres con sospecha clínica.
 - En gestaciones de menos de 34 semanas, un cociente ≥ 85 se asocia con un alto riesgo de complicaciones placentarias, y la finalización del embarazo estaría indicada cuando los valores de factores angiogénicos superan los 655. En cambio, en gestaciones de 34 semanas o más, el umbral del cociente asciende a ≥ 110 , siendo este valor suficiente para justificar la indicación de finalizar la gestación.
 - Este biomarcador se utiliza principalmente entre las semanas 20 y 32+6 de gestación para apoyar el diagnóstico en mujeres de alto riesgo o con sospecha clínica y para decidir el momento de finalización de la gestación por posibilidad de complicaciones maternas o fetales (muerte fetal intraútero).

COMPLICACIONES.

La disfunción vascular y el daño endotelial reducen la capacidad de los vasos para regular la presión arterial, aumentando el riesgo de crisis hipertensivas y favoreciendo la aterosclerosis, lo que aumenta la probabilidad de cardiopatía isquémica o ictus. También puede causar eclampsia (con convulsiones) o disfunción multiorgánica, manifestándose con proteinuria o aumento de transaminasas hepáticas. ⁽¹²⁾

La reducción del flujo sanguíneo a la placenta compromete el suministro de nutrientes y oxígeno al feto, lo que puede causar restricción del crecimiento, muerte fetal o parto prematuro, si se requiere inducir el parto para evitar sufrimiento fetal. ⁽¹³⁾

Manejo clínico

El manejo clínico de la preeclampsia depende de la severidad y la edad gestacional e incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas:

1. Manejo no farmacológico:

- Monitorización frecuente de presión arterial, proteinuria y funciones hepática, renal y neurológica.
- Reposo y control del estrés.
- Evaluación fetal mediante Ecografías y doppler para detectar signos de restricción del crecimiento .

2. Manejo farmacológico:

- Control de la hipertensión: Se trata si la presión es $\geq 160/110$ mmHg con antihipertensivos como Labetalol, Metildopa y Nifedipino.
- Prevención de convulsiones: En casos de preeclampsia severa, se emplean medicamentos adecuados para evitar complicaciones.

Manejo de las complicaciones

- Corticosteroides: Se administran antes de la semana 34 de gestación para acelerar la maduración pulmonar fetal y reducir riesgos respiratorios en caso de parto prematuro.
- Tratamiento de la trombocitopenia: con corticosteroides o incluso concentrados de plaquetas si fuese necesario.

3. Decisión sobre el momento y la vía de parto. ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾

El parto es el tratamiento definitivo para la preeclampsia, y la decisión de cuándo inducirlo o realizar una cesárea depende de diversos factores como la edad gestacional, los valores de la ratio sFlt-1/PIGF o si se trata de una preeclampsia con o sin signos de gravedad.

En casos de preeclampsia sin signos de gravedad, si la edad gestacional (EG) es ≥ 37 semanas, se procederá a la finalización de la gestación. Sin embargo, si se encuentra entre las 34 y 37 semanas, la decisión dependerá del ratio sFlt-1/PIGF: valores > 110 indicarán la necesidad de poner fin a la gestación, mientras que valores ≤ 110 requerirán determinaciones semanales, finalizando la gestación cuando el ratio supere 110 o al alcanzarse las 37 semanas. **(figura 1)**

En preeclampsia con criterios de gravedad **(figura 2)** se recomienda la finalización inmediata de la gestación si existen signos clínicos que lo justifiquen, como preeclampsia refractaria al tratamiento, pródromos de eclampsia persistentes, pérdida de bienestar fetal o complicaciones orgánicas graves. Si no se presentan criterios de finalización inmediata, el manejo estará determinado por la EG: a partir de las 34 semanas se indicará la finalización de la gestación; y entre las 32 y 34 semanas, se evaluará el ratio sFlt-1/PIGF, siendo necesaria la finalización de la gestación si este es > 655 , mientras que valores ≤ 655 permitirán continuar con manejo conservador bajo estrecha vigilancia.

OBJETIVOS

Objetivo general.

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es identificar y analizar la relación entre los factores angiogénicos sFlt1 y PIGF (razón sFlt1/PIGF) y la progresión y severidad de la preeclampsia en mujeres embarazadas con sospecha de esta enfermedad a las que se les solicitó dicho factor en el Hospital Vinalopó durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2022 y el 26 de julio de 2024.

Objetivos específicos.

1-Determinar el papel de los factores antiangiogénicos, como el sFlt-1 en la disfunción endotelial característica de la preeclampsia.

2-Estudiar la relación entre los factores angiogénicos y los desenlaces obstétricos y perinatales en pacientes con preeclampsia.

3-Estudiar como la medición de la relación sFLT1/PIGF puede ser un predictor útil para el diagnóstico precoz y la predicción de la preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio descriptivo observacional de tipo transversal, utilizando datos retrospectivos sobre el cociente sFLT1/PIGF, proporcionados por el Servicio de Laboratorio del Hospital Vinalopó. Se incluyeron gestantes con sospecha de preeclampsia entre el 1 de enero de 2022 y el 26 de julio de 2024.

POBLACION DE ESTUDIO.

La muestra consta de 43 gestantes con análisis del cociente sFlt-1/PIGF y criterios clínicos de sospecha de preeclampsia registrados en la historia clínica digital.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

VARIABLE PRINCIPAL:

Cociente sFlt-1/PIGF (AG) como marcador de disbalance angiogénico:

VARIABLES SECUNDARIAS:

Maternas:

- Edad media
- Edad materna en el momento del ingreso.
- IMC antes del embarazo.
- Antecedentes de preeclampsia.
- Presencia de enfermedades preexistentes como Diabetes o HTA previa
- Desarrollo de Preeclampsia (PE)

Factores Obstétricos y neonatales:

- Aparición de signos de gravedad como pródromos de eclampsia, IR, trombocitopenia, disfunción hepática, EAP o síntomas neurológicos y visuales.
- Motivo de solicitud del marcador. Pudiendo tratarse de sospecha clínica (HTA, proteinuria, signos de fallo orgánico...) o aparición en la eco Doppler de alteración en arterias uterinas o CIR.
- Indicación de parto inmediato según valores del ratio y criterios clínicos.
- Necesidad de ingreso en UCI neonatal.

PARTICIPANTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Gestantes mayores de 18 años del área de salud Elche-Crevillente.
- Disponibilidad de cociente sFit/PIGF solicitado por sospecha de enfermedad hipertensiva.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Gestantes que no cumplan criterios de inclusión

RESULTADOS

Respecto a las características demográficas de la muestra (**tabla 1**), se analizaron 44 gestantes, de las cuales el 54,5% desarrolló preeclampsia. La edad media fue de 35,5 años, predominando el grupo comprendido entre 30 y 40 años. Al estudiar la relación entre la edad y la aparición de la enfermedad, se observó que el 71% de las gestantes menores de 30 años desarrollaron preeclampsia, lo que sugiere una posible mayor vulnerabilidad en este grupo etario.

En cuanto a los antecedentes personales, el 18,1% de las pacientes había presentado preeclampsia en embarazos previos, pero solo un tercio de ellas la volvió a desarrollar. Además, se observó una mayor proporción de preeclampsia entre las pacientes con obesidad tipo I (66,7%) y en aquellas con hipertensión previa (37,5%). En relación con la diabetes mellitus, presente en 5 de las gestantes, el 60% desarrollaron preeclampsia. En conjunto, los datos sugieren que los factores más relacionados con el desarrollo de la enfermedad fueron la edad <30 años y un IMC elevado.

Respecto al momento de la solicitud del cociente sFlt-1/PIGF (**tabla 2**), se evidenció una distribución equilibrada entre las formas precoces (<34 semanas) y tardías (>34 semanas).

El análisis de las características clínicas y obstétricas de las pacientes con preeclampsia precoz en relación con los valores del cociente sFlt-1/PIGF (**tabla3**) mostró que la indicación más frecuente para solicitar el estudio fue la sospecha clínica, sola o combinada con hallazgos ecográficos. El 22,7% de estas pacientes requirió ingreso en UCI neonatal, todas con valores del cociente >85. Del mismo modo, solo una de ellas (4,5%) requirió parto inmediato, y esta tenía un cociente angiogénico >655, valor de referencia ante el cual se indica el parto inmediato en gestantes <34s. El resto de las pacientes continuaron el embarazo más allá de estas semanas, por lo que no es posible valorar aún si habrían requerido UCI neonatal en su desenlace final. Los signos maternos de gravedad fueron poco frecuentes, pero siempre asociados al desarrollo de preeclampsia.

En el grupo de pacientes >34 semanas (**tabla 4**), se repite el patrón de solicitud mayoritaria por sospecha clínica. En cuanto a la evolución obstétrica, la necesidad de UCI neonatal fue excepcional. De las pacientes <34s que precisaron parto inmediato, el 60% desarrollo preeclampsia con valores angiogénicos >110. Los signos clínicos de gravedad también fueron infrecuentes, detectándose en solo dos pacientes con preeclampsia y valores superiores a 38.

En términos generales, los resultados no muestran asociaciones estadísticamente significativas entre el valor del cociente angiogénico y la evolución clínica en los distintos grupos, aunque se identifican ciertas tendencias. Específicamente, los valores más elevados parecen asociarse a un perfil clínico más complejo, especialmente en términos de necesidad de parto inmediato o atención neonatal intensiva.

La **tabla 5** analiza la distribución del cociente sFlt-1/PIGF por rangos y su asociación con la presencia de preeclampsia según la edad gestacional. En el grupo <34 semanas, el 100% de las pacientes con cocientes >38 desarrollaron la enfermedad, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$). En >34 semanas, el patrón fue similar: mientras que en el subgrupo con valores <38 solo 2 presentaron PE, en el grupo intermedio (38-110), la distribución fue equitativa, y en el grupo >110, todas desarrollaron la enfermedad. Esta asociación también fue significativa ($p = 0,008$), lo que refuerza la utilidad diagnóstica.

Las pacientes que encontramos con valores angiogénicos <38 pero diagnosticamos de preeclampsia, son por la presencia de signos clínicos compatibles con la enfermedad a pesar del criterio analítico. El cociente bajo en estos casos nos indicaría una probabilidad baja de complicaciones materno-fetales.

Finalmente, la **tabla 6** recoge los resultados de un segundo análisis realizado en un subgrupo de pacientes. Entre las menores de 34 semanas, el 38,46% fueron reevaluadas. Tres de ellas presentaron valores >85, y solo una superó el umbral de 655, indicativo de parto inmediato según las recomendaciones actuales en esta EG. En el grupo >34 semanas, 10 de las 11 pacientes diagnosticadas de PE fueron reevaluadas, observándose que el 80% tenía valores >110, lo que, de nuevo, se considera indicación de finalización del embarazo.

DISCUSIÓN

Los hallazgos obtenidos en este estudio refuerzan el papel del cociente sFlt-1/PIGF como herramienta útil en el abordaje clínico de la preeclampsia. El análisis de los datos revela que valores elevados del cociente se asocian, en la mayoría de los casos, con una sospecha diagnóstica firme de preeclampsia, lo que respalda su aplicación no solo como marcador complementario, sino como elemento central en la toma de decisiones clínicas. El enfoque de este trabajo ha estado orientado no solo a validar su utilidad diagnóstica, sino también a explorar sus implicaciones reales en el manejo de las pacientes.

Tal y como refleja la literatura, un valor de corte inferior a 38 permite descartar la aparición de preeclampsia a corto plazo, con un valor predictivo negativo superior al 95% en mujeres sintomáticas⁽¹⁶⁾. Por el contrario, un valor igual o superior a 85 (antes de la semana 34) o 110 (a partir de la semana 34) se asocia con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia con complicaciones en el corto plazo.⁽¹⁴⁾ En este estudio, la mayoría de las pacientes con valores elevados del cociente desarrollaron criterios clínicos compatibles con preeclampsia, lo que respalda su aplicación práctica.⁽¹⁶⁾

Además, la alta proporción de mujeres con preeclampsia que presentaban primiparidad refuerza el valor de este marcador en poblaciones de riesgo. Ya que se ha observado que, durante el primer embarazo, el sistema inmunológico materno se enfrenta por primera vez a los antígenos fetales, lo que puede desencadenar una respuesta inflamatoria más intensa y contribuir a la disfunción endotelial característica de la PE. En este contexto, la monitorización del cociente AG en mujeres primíparas podría ser especialmente útil, facilitando la identificación temprana y permitiendo una intervención oportuna, mejorando el pronóstico materno y fetal.⁽¹⁷⁾

No obstante, conviene subrayar que, aunque el cociente sFlt-1/PIGF constituye una herramienta diagnóstica y pronóstica de gran valor, la decisión clínica final, incluida la indicación de ingreso, tratamiento o finalización del embarazo, debe seguir fundamentándose en la valoración global de la paciente. La sintomatología materna, los parámetros analíticos complementarios y el bienestar fetal continúan siendo determinantes en la práctica obstétrica diaria.

De hecho, en este estudio se documentaron casos de pacientes con valores del cociente inferiores a 38 que, sin embargo, fueron diagnosticadas de preeclampsia al presentar signos clínicos evidentes como hipertensión mantenida, proteinuria significativa o afectación de órganos diana. Lejos de contradecir la utilidad del biomarcador, estos hallazgos refuerzan que el diagnóstico sigue siendo esencialmente clínico, y que el cociente debe interpretarse como un apoyo complementario, especialmente útil en situaciones de duda o presentación atípica.⁽¹⁸⁾

Lo relevante, sin embargo, no es solo la utilidad diagnóstica del cociente, sino la manera en que permite adaptar la atención a las necesidades individuales de cada paciente. Según el protocolo de la SEGO ⁽¹⁵⁾ y el del Hospital Clínic de Barcelona⁽¹⁴⁾, la estratificación del riesgo basada en biomarcadores puede ayudar a decidir el nivel de seguimiento, la necesidad de ingreso hospitalario, o incluso el momento óptimo para la finalización del embarazo. Por ejemplo, en pacientes con cocientes intermedios o altos sin criterios de severidad, se recomienda una vigilancia más estrecha, con controles analíticos y ecográficos semanales, mientras que un cociente claramente elevado asociado a síntomas o alteración del bienestar fetal puede justificar una decisión anticipada de parto. Esta forma de actuar centrada en el biomarcador contribuye a disminuir los ingresos innecesarios, aliviar la carga asistencial y reducir la ansiedad materna, sin comprometer la seguridad.

Además, en contextos donde los hallazgos clínicos son ambiguos, como en mujeres con hipertensión crónica o proteinuria previa, el cociente permite orientar el diagnóstico diferencial y evitar decisiones precipitadas. En este estudio se observaron casos en los que, a pesar de la sospecha inicial de preeclampsia, el cociente se mantenía bajo, lo que facilitó una conducta expectante y permitió prolongar la gestación sin eventos adversos. En cambio, en otras pacientes, el incremento progresivo del cociente precedió al deterioro clínico, lo que validó su función como marcador pronóstico precoz.⁽¹⁹⁾

La literatura reciente también apoya la integración del cociente sFlt-1/PIGF en algoritmos de cribado y seguimiento. Las guías NICE en Reino Unido ⁽²⁰⁾ y los protocolos alemanes ya lo incluyen como herramienta de uso rutinario en mujeres con sospecha clínica ⁽²¹⁾. En España, aunque su incorporación aún no es generalizada, cada vez más hospitales lo están integrando en sus circuitos diagnósticos, especialmente en unidades de medicina materno-fetal. En el Hospital Clínic, por ejemplo, se considera indicador clave para ingresar a una paciente o mantenerla en seguimiento ambulatorio intensivo, y en embarazos con fetos pequeños para la edad gestacional, puede ser determinante para la inducción del parto.

Esta forma de entender la obstetricia, más centrada en cada paciente, encaja perfectamente con el uso de biomarcadores como el cociente sFlt-1/PIGF. Contar con una herramienta objetiva y fácil de interpretar aporta información muy útil que complementa lo que se ve en la consulta: los síntomas, la exploración física o las ecografías. En un momento en el que a veces hay que tomar decisiones rápidas, como si ingresar, esperar o inducir el parto, tener un dato así puede ayudar mucho a decidir con más seguridad.

Aunque este estudio ofrece resultados interesantes y clínicamente relevantes, es importante tener en cuenta algunas limitaciones. El número de pacientes incluidos fue relativamente pequeño, lo que puede condicionar la extrapolación de los resultados a otras poblaciones. Además, toda la información se recogió en un único servicio hospitalario, lo que reduce la diversidad de los casos y puede limitar la generalización de los hallazgos. También hay que considerar que el análisis se hizo con datos disponibles en un periodo concreto de tiempo, lo que deja fuera posibles cambios o tendencias a largo plazo.

Aun así, el estudio presenta fortalezas destacables. Por un lado, aborda una línea de trabajo todavía poco explorada en muchos hospitales, lo que le da un valor añadido. Además, se basa en datos reales y de práctica clínica habitual, lo que lo hace más aplicable a situaciones del día a día.

CONCLUSIÓN.

Este estudio demuestra la utilidad del cociente sFlt-1/PlGF como marcador angiogénico en el diagnóstico y predicción de la preeclampsia. Se evidenció una relación significativa entre valores elevados del cociente y la aparición de la enfermedad, apoyando su incorporación en la práctica clínica para mejorar el cribado, guiar decisiones y reducir hospitalizaciones innecesarias.

Los resultados confirman que valores superiores a 38 se asocian con un alto riesgo de desarrollar preeclampsia en las semanas siguientes, mientras que cifras más bajas permiten descartarla con fiabilidad. Además, este desequilibrio angiogénico se relaciona con complicaciones obstétricas y perinatales, reflejando el daño placentario, la disfunción endotelial y la respuesta inflamatoria sistémica características de la enfermedad.

En conjunto, el cociente sFlt-1/PlGF se posiciona como una herramienta valiosa para mejorar el manejo clínico de las gestantes con sospecha de preeclampsia, con impacto tanto en la salud materna como neonatal.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Según lo obtenido en este trabajo, se propone un estudio observacional prospectivo.

- Hipótesis: la monitorización seriada del cociente angiogénico en gestantes con sospecha de preeclampsia permite detectar de forma precoz la aparición y progresión de enfermedad, reduciendo la tasa de complicaciones materno-fetales.
- Objetivos: evaluar si el seguimiento con determinaciones repetidas del cociente sFlt-1/PlGF en gestantes con riesgo de enfermedad hipertensiva mejora le pronostico clínico y permite individualizar el momento de parto.
- Metodología: estudio observacional descriptivo prospectivo, que incluirá a las gestantes con factores de riesgo atendidas en el Hospital Universitario Vinalopó entre 2021 y 2025. A todas estas se les realizara una medición seriada del cociente cada 2 semanas desde la semana 24 hasta el parto o diagnóstico de preeclampsia.
- Plan de trabajo: acceder a las historias clínicas maternas del hospital Vinalopó, recopilando datos clínicos, ecográficos y analíticos sobre la evolución del embarazo. Después, se compararán los desenlaces obstétricos en aquellas con progresión del cociente frente a aquellas con valores estables. Se presentará el proyecto al Comité de Ética de investigación y se garantizará la confidencialidad y protección de datos.

TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Algoritmo actuación frente a una preeclampsia de bajo riesgo en función de la edad gestacional y el valor de los factores angiogénicos⁽¹⁴⁾

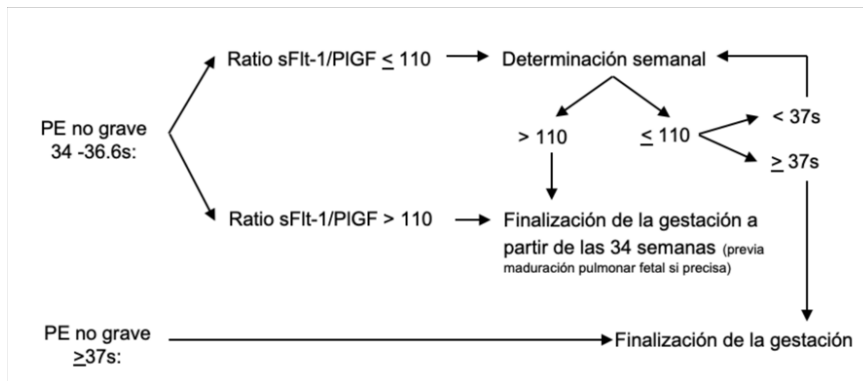


Figura 2 : Algoritmo de actuación frente a una preeclampsia con criterios de gravedad según la edad gestacional, parámetros angiogénicos y estabilidad materno-fetal.⁽¹⁴⁾

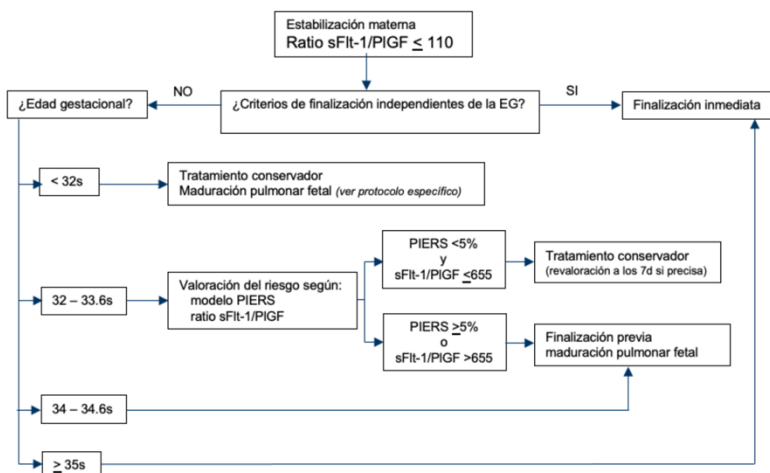


Tabla 1. Distribución gestantes atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Vinalopó a las que se les solicita el cociente sFit/PIGF con sospecha de preeclampsia.

		Paciente (44%)	Preeclampsia (24/54,5%) ^a	No Preeclampsia (20/45,5%) ^a	P-valor
Edad media (min-max)		35,3±6,1 %	34,71±5,8% (25-46)	36,20±6,4 (22-47)	
Grupo Edad	<30 años	7/15,9%	5/71,4%	2/28,6%	,555
	30-39 años	26/59%	14/53,8%	12/46,2%	
	>40 años	11/25%	5/45,5%	6/54,5%	
Antecedentes Preclamsia	Si	8/18,1%	3/37,5%	5/62,5%	,223
	No	35/79,5%	21/60%	14/40%	
Diabetes	Si	5/11%	3/60%	2/40%	,589
	No	39/88%	21/53,8%	18/46,2%	
Grupo IMC	<18	1/2%	1/100%	0/0%	,130
	18,5-24,9	17/38,7%	6/35,3%	11/64,7%	
	25-29,9	8/18,18%	6/75%	2/25%	
	30-34,9	12/27,27 %	8/66,7%	4/33,3%	
	35-39,9	4/9%	1/25%	3/75%	
	>40	0/0%	2/100%	2/4,54%	
HTA	Si	8/18,18%	3/37,5%	5/62,5%	,249
	No	36/81,81 %	21/58,3%	15/41,7%	

*p-valor prueba Chi cuadrado para verificar las diferencias entre categorías. Significación estadística inferior a 0,05

Tabla 2. Características de la población con sospecha de preeclampsia según edad gestacional.

		Paciente (44%)	Preclamsia (24/54,5%)		No Preclam (20/45,5%)		P-valor
			<34 semanas	>34 semanas	<34 semanas	>34 semanas	
			13/54,2%	11/45,8 %	9/45%	11/55%	
Grupo Edad	<30 años	7/15,9%	2/40,0%	3/60%	1/50%	1/50%	,824
	30-39 años	26/59%	9/64,3%	5/35,7%	5/41,7%	7/58,3%	
	>40 años	11/25%	2/40%	3/60%	3/50%	3/50%	
Antecedentes Preclamsia	Si	8/18,1%	3/100%	0/0%	2/40%	3/60%	,322
	No	35/79,5%	10/47,6%	11/52,4%	6/42,9%	8/57,1%	
Diabetes	Si	5/11%	1/33,3%	2/66,7%	1/50%	1/50%	,500
	No	39/88%	12/57,1%	9/42,9%	8/44,4%	10/55,6%	
Grupo IMC	<18	1/2%	1/100%	0/0%	0/0%	0/0%	,230
	18,5-24,9	17/38,7%	1/16,7%	5/83,3%	4/36,4%	7/63,6%	
	25-29,9	8/18,18%	3/50%	3/50%	1/50%	1/50%	
	30-34,9	12/27,3%	6/75%	2/25%	3/75%	1/25%	
	35-39,9	4/9%	1/100%	0/0%	1/33,3%	2/66,7%	
	>40	0/0%	1/50%	1/50%	0/0%	0/0%	
HTA	Si	8/18,18%	2/66,7%	1/33,3%	4/80%	1/20%	,120
	No	36/81,81%	11/52,4%	10/47,6%	5/33,3%	10/66,7%	

*p-valor prueba Chi cuadrado para verificar las diferencias entre categorías. Significación estadística inferior a 0,0

Tabla 3. Características clínicas de mujeres menores de 34 semanas con preeclampsia según primera medida del factor angiogénico.

		Paciente <34s (22)	Preclamsia (13/59%)			P-valor
			<38	38-85	>85	
Motivo petición factor	Sospecha clínica	15/68.18%	2/13.33%	2/13.33%	5/33.33%	,131
	CIR,alt AUt	3/13.63%	0	0	0	
	ambas	4/18.18%	0	1/25%	3/75%	
Necesidad UCI neonatal	Si	5/22.7%	0	0	5/100%	,146
	No	17/77.3%	2/11.8%	3/17.6%	3/17.6%	
Indicación parto inmediato	Si	1/4.5%	0	0	1/100%	,400
	No	21/95.45%	2/9.5%	3/14.3%	7/33.33%	
Signos gravedad	Si	2/9.1%	1/50%	0	1/50%	,814
	No	20/90.90%	1/5%	3/15%	7/35%	

*p-valor prueba Chi cuadrado para verificar las diferencias entre categorías. Significación estadística inferior a 0,05

Tabla 4 . Características clínicas de mujeres mayores de 34 semanas con preeclampsia según factor angiogénico

		Pacientes >34s (22)	Preclamsia (11/50%)			P-valor
			<38	38-110	>110	
Motivo petición factor	Sospecha clínica	19/86.36%	2/10.52%	3/15.78%	4/21.05%	,404
	CIR,alt AUt	2/9.09%	0	0	1/50%	
	ambas	1/4.5%	0	0	1/100%	
Necesidad UCI neonatal	Si	1/4.5%	0	0	0	,533
	No	21/95.45%	2/9.5%	3/14.28%	6/28.57%	
Indicación parto inmediato	Si	5/22.72%	0	1/20%	3/60%	,166
	No	17/77.27%	2/11.76%	2/11.76%	3/17.64%	
Signos gravedad	Si	2/9.09%	0	1/50%	1/50%	,400
	No	20/90.90%	2/10%	2/10%	5/25%	

*p-valor prueba Chi cuadrado para verificar las diferencias entre categorías. Significación estadística inferior a 0,05

Tabla 5. Distribución de gestantes según edad gestacional y valor del cociente angiogénico en el primer análisis.

		<34s 22/50%		P-valor	>34s 22/50%		P-valor	
		PE 13/59,1%	No PE 9/40,9%		PE 11/50 %	No PE 11/50%		
AG	<38	2/18,2%	9/81,8%	,001	<38	2/20%	8/80%	
	38-85	3/100%	0		AG	38-110	3/50%	3/50%
	>85	8/100%	0		>110	6/100%	0	

*p-valor prueba Chi cuadrado para verificar las diferencias entre categorías. Significación estadística inferior a 0,05

Tabla 6. Distribución de los valores del ratio angiogénico en el momento del seguimiento según edad gestacional.

		<34s N=22		>34s N=22			
		PE N=13	Gestantes Reevaluadas 5(38.46%)	PE N=11	Gestantes Reevaluadas 10(91%)		
AG	<38	2	2	<38	2		
	38-85	3	0	AG	38-110	3	2 (20%)
	>85	8	3	>110	6	7(80%)	

ANEXOS

ANEXO 1.



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. M^a Amparo Santamaría Ortiz, Titular Jefe de la Secretaría Técnica y D. Carlos Marqués Espí, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Elche-Vinalopó

CERTIFICAN:

Que este CEIm, en su reunión de fecha **29/01/2025** ha revisado la documentación aportada por el Promotor del estudio, ha decidido emitir:

DICTAMEN FAVORABLE

A la propuesta, para el estudio (**CÓDIGO: CEImHUV 2025.002**)

Título completo del estudio: Factores angiogénicos en la preeclampsia y resultados perinatales.

Nº EudraCT: N/A. TFG

Código del protocolo: PE-PIGF-2024

Nombre del promotor: Hospital Universitario de Vinalopó

Protocolo: V 1.0 de diciembre de 2024

HIP y CI principal: NO APLICA

Investigador Principal: M^a Isabel Conca Rodero

Servicio: Servicio de Ginecología y Obstetricia

Centro: Hospital Universitario de Vinalopó

Además, hace constar que el estudio cumple con el DISEÑO METODOLÓGICO, el MARCO ÉTICO y la REGULACIÓN en base a los siguientes puntos:

1. El estudio/proyecto/ensayo cumple los criterios establecidos en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantías de los Derechos Digitales, así como en el Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y la libre circulación de estos datos.
2. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIm sea válida.
3. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
4. Se cumplen los preceptos éticos formulados en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre de 2020, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
5. Asimismo, hacemos constar que NO existe contraprestación económica para el centro y los investigadores.
6. Además, este comité recuerda al Promotor la obligación, en el caso de que se trate de un estudio prospectivo, de realizar el registro del estudio en una base de datos de acceso público antes de reclutar el primer paciente, así como el seguimiento del estudio de acuerdo a la legislación vigente.
7. Que el comité tanto en su composición como en sus PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95); con el RD 1090/2015 así como la normativa autonómica en materia de investigación aplicable de la Comunitat Valenciana; y su composición actual es la indicada en el Anexo I.
8. Consideraciones generales del estudio: NINGUNA

Lo que firmo en Elche, a 30 de enero de 2025

Presidente del CEIm

Titular Jefe de la Secretaría Técnica del
CEIm

Anexo I
COMPOSICIÓN DEL CEIm

- Presidente:**
- Carlos Marqués Espí (Licenciado en Derecho/ DPO certificado esquema AEPD/Miembro del Comité de Bioética)
- Vicepresidente:**
- Gonzalo Ros Cervera (Médico)
- Secretario:**
- M^a Amparo Santamaría Ortiz (Médico)
- Vocales:**
- Angel Raso Raso (Farmacéutico Especialista Hospital)
 - Joaquín Quiles (Miembro Lego no vinculado laboralmente a los centros)
 - Ana Maestre Peiró (Médico)
 - Jose Fernández de Maya (Enfermero)
 - Angélica Valderrama Rodríguez (Farmacólogo Clínico)
 - Maria Isabel Pérez Soto (Médico)
 - Lucía Ojea Cárdenas (Farmacéutico Especialista Atención Primaria)
 - Fernando Román Fuentes (Médico de Atención Primaria)
 - Rosa M^a Martínez Mula (Graduada en Química/Apoyo Administrativo Secretaría Técnica)
 - Cristina Soriano Bernal (Licenciada en Dirección y Administración de Empresas/Miembro Lego y Apoyo Administrativo Secretaría Técnica).
 - Eva Cotilla de la Rosa (Médico)

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.
Que en el caso de evaluación de algún estudio del que algún integrante del equipo investigador forme parte de este CEIm, este se ausentará durante la deliberación y votación del mismo.

Anexo II
CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES Y COLABORADORES

Título completo del estudio: Factores angiogénicos en la preeclampsia y resultados perinatales.

Nº EudraCT: N/A. TFG

Código del protocolo: PE-PIGF-2024

Nombre del promotor: Hospital Universitario de Vinalopó

Protocolo: V 1.0 de diciembre de 2024

HIP y CI principal: NO APLICA

Investigador Principal: M^a Isabel Conca Rodero

Servicio: Servicio de Ginecología y Obstetricia

Centro: Hospital Universitario de Vinalopó

Investigadores colaboradores:

- Dr. Ruben Betoret Gustems (Jefe S. Ginecología y Obstetricia)
- Candela Soler Iniesta (Estudiante)
- M^a Maravillas Sánchez (Laboratorio RiberaLabs)

ANEXO 2.



Candela Soler Iniesta,

Con DNI 48745623K, Investigador del Estudio, adscrito a la Universidad

Con vinculación:

Hospital Universitario del Vinalopó RIBERA SALUD Universidad Externo

Con categoría de Investigador:

Principal Colaborador

Declara que:

1. Reconoce que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.
2. También reconoce que los pacientes tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
3. De acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, reconoce que tiene el deber de mantener el secreto respecto a la información a la que pudiera acceder en el desarrollo de su actividad, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo investigador y una vez concluido el mismo.
4. Reconoce que no procede transferir, duplicar o reproducir todo o parte de la información a la que tenga acceso con motivo de su actividad en el Centro, no pudiendo utilizar los datos extraídos/ proporcionados por el mismo para finalidades distintas a la investigación autorizada por la dirección del Centro.
5. Conoce y acepta el procedimiento mediante el que se determinan las pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la confidencialidad de los datos con los que trabaja
6. Está enterado de que es responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Por todo ello se compromete a que su conducta durante la duración del Estudio: "**Factores angiogénicos en la preeclampsia y resultados perinatales**", se adecue a lo previsto en los apartados anteriores de esta declaración responsable.

En Elche a 11 de diciembre de 2024

Fdo. Investigador.



Hereby Certifies that

CANDELA SOLER INIESTA

has completed the e-learning course

**ICH GOOD CLINICAL
PRACTICE E6 (R2)**

with a score of

100%

on

17/11/2024

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 6736b5ab-bf76-4477-b0f5-a6d89f7577fd Version number 0

BIBLIOGRAFIA

1. Cífková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. julio de 2023;30(4):289-303.
2. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. marzo de 2022;27:148-69.
3. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules*. 24 de junio de 2020;10(6):953.
4. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol*. 1 de febrero de 2022;226(2):S954-62.
5. Westerberg AC, Degnes MHL, Andresen IJ, Roland MCP, Michelsen TM. Angiogenic and vasoactive proteins in the maternal-fetal interface in healthy pregnancies and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de noviembre de 2024;231(5):550.e1-550.e22.
6. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 19 de abril de 2016;353:i1753.
7. Nikuei P, Malekzadeh K, Rajaei M, Nejatizadeh A, Ghasemi N. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia. *Iran J Reprod Med*. mayo de 2015;13(5):251-62.
8. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open*. 3 de mayo de 2021;4(5):e218401.
9. Wagner LK. Diagnosis and Management of Preeclampsia.
10. Kluivers ACM, Biesbroek A, Visser W, Saleh L, Russcher H, Danser AHJ, et al. Angiogenic imbalance in pre-eclampsia and fetal growth restriction: enhanced soluble fms-like tyrosine kinase-1 binding or diminished production of placental growth factor? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(4):466-73.
11. Tanaka H, Tanaka K, Takakura S, Enomoto N, Ikeda T. Predicting Preeclampsia Pregnancy Termination Time Using sFlt-1. *Front Med*. 2022;9:900639.
12. McNestry C, Killeen SL, Crowley RK, McAuliffe FM. Pregnancy complications and later life women's health. *Acta Obstet Gynecol Scand*. mayo de 2023;102(5):523-31.

13. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):407-13.
14. Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. Protocolo: hipertensión y gestación. Barcelona: Medicina Fetal Barcelona; 2022.
15. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Trastornos hipertensivos en la gestación. Guía de Asistencia Práctica (GAP). Actualización febrero 2020. SEGO; 2020.
16. Costa ML, Cavalli R de C, Korkes HA, Cunha Filho EV da, Peraçoli JC. Diagnosis and Management of Preeclampsia: Suggested Guidance on the Use of Biomarkers. *RBGO Gynecol Obstet.* 25 de abril de 2022;44(9):878-83.
17. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(s1):36-45.
18. 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.
19. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 12 de febrero de 2004;350(7):672-83.
20. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *Hypertens Pregnancy.*
21. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* marzo de 2015;45(3):241-6.

