

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Utilidad de los biomarcadores de disfunción cardíaca en enfermedades de origen placentario como la preeclampsia durante el embarazo

Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Universitat Autònoma de Barcelona

Directores

Álvaro García Osuna
Elisa Llurba Olivé
Josefina Mora Brugués

Tutor

Francisco Blanco Vaca

Barcelona, 2025

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no habría sido posible sin la colaboración, el apoyo y la generosidad de muchas personas a lo largo del camino.

En primer lugar, quiero expresar mi profundo agradecimiento a mis directores. A la Dra. Josefina Mora Brugués, por brindarme la oportunidad de realizar esta tesis, por su apoyo constante y por facilitar siempre mi trabajo. A la Dra. Elisa Llurba Olivé, por su empeño para obtener los recursos para el desarrollo del proyecto y su constante implicación en el mismo. Y al Dr. Álvaro García Osuna, por transmitirme sus conocimientos y guiarme con claridad cuando no sabía cómo avanzar en el estudio. Gracias a los tres por su implicación y compromiso con mi trabajo.

Al Dr. Francisco Blanco Vaca, mi agradecimiento por tutorizar esta tesis y ofrecerme todo el apoyo necesario en cada etapa de su desarrollo.

Al Dr. Jordi Ordoñez, por compartir su inestimable experiencia y sus valiosas observaciones, que enriquecieron este trabajo.

Agradezco también a las integrantes de la comisión de seguimiento, las Dras. Mireia Tondo, Mónica Cruz y Carmen Medina por las valiosas sugerencias que han aportado al presente trabajo en las reuniones de seguimiento y fuera de las mismas.

Gracias a todos mis compañeras y compañeros del Servicio de Bioquímica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por su ayuda, cariño y apoyo. Mi agradecimiento

muy especial para Assumpta y Vanesa, por vuestro excelente trabajo y colaboración en la recogida de muestras.

Gracias a todo el equipo del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, porque sin su implicación este trabajo no habría sido posible.

Mención especial para la Dra. Carmen Garrido, por su excelente labor en este proyecto.

Mi más sincero agradecimiento a todas las pacientes que han participado en el estudio, han sido el pilar fundamental de la investigación y han contribuido a arrojar un poco de luz sobre esta patología tan compleja.

Gracias a mi familia, y en especial a mi madre, por su amor, apoyo incondicional y por impulsarme siempre a seguir formándome.

A mis amigas y amigos, gracias por acompañarme, animarme y ayudarme a desconectar cuando más lo necesitaba.

Y a Miguel, gracias por estar a mi lado incluso en los momentos más duros, por tu apoyo inquebrantable y por creer siempre en mí. Me has enseñado que todo se puede lograr con ganas y fuerza de voluntad.

ABREVIATURAS

ALT, Alanina aminotransferasa

ANP, Péptido natriurético de tipo A

AST, Aspartato aminotransferasa

AUC, Área bajo la curva

BNP, Péptido natriurético de tipo B

cHDL, Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

CID, Coagulación intravascular diseminada

CNP, Péptido natriurético de tipo C

cTn, Troponinas cardíacas

cTnC, Troponina cardíaca de tipo C

cTnI, Troponina cardíaca de tipo I

cTnT, Troponina cardíaca de tipo T

ENG, Endoglina

FGR, Restricción del crecimiento intrauterino

Flt-1, Tirosina quinasa de tipo fms

hs-cTnI, troponina cardíaca de tipo I de alta sensibilidad

hs-cTnT, troponina cardíaca de tipo T de alta sensibilidad

IAM, Infarto agudo de miocardio

IC, intervalo de confianza

IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IQR, rango intercuartílico

LR+, Razón de verosimilitud positiva

LR-, Razón de verosimilitud negativa

MAP, Presión arterial media

NICE, National Institute for Health and Care Excellence

NK, Natural killer

NPV, Valor predictivo negativo

PPV, Valor predictivo positivo

NPR-C, Receptor de tipo C de péptidos natriuréticos

NT-proBNP, Péptido amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B

OR, Odds ratio

PAPP-A, Proteína A plasmática asociada al embarazo

PE, Preeclampsia

PLGF, Factor de crecimiento placentario

PTB, Parto pretérmino espontáneo

ROS, Especies reactivas de oxígeno

SD, desviación estándar

sEng, Endoglina soluble

sFlt-1, Tirosina quinasa de tipo fms soluble

SGA, Pequeño para la edad gestacional

TGF- β 1, Factor de crecimiento transformante beta 1

UAt-PI, Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas

UCI, Unidad de cuidados intensivos

VEGF, Factor de crecimiento del endotelio vascular

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Preeclampsia (PE) como enfermedad de origen placentario	3
1.1. Relevancia clínica, epidemiología y factores de riesgo	3
1.2. Definición, clasificación y complicaciones asociadas	4
1.3. Predicción en el primer trimestre.....	7
1.4. Fisiopatología	8
2. Relación entre PE y enfermedad cardiovascular.....	11
2.1. Adaptaciones cardiovasculares durante el embarazo.....	11
2.2. Alteraciones cardiovasculares en la PE	12
2.3. Impacto a largo plazo sobre la salud cardiovascular materna.....	14
3. Biomarcadores relacionados con la disfunción placentaria y cardiovascular	17
3.1. Factores angiogénicos.....	17
3.2. Péptidos natriuréticos de tipo B	25
3.3. Troponinas cardíacas	31
3.4. Ácido úrico	35
II. HIPÓTESIS	41
III. OBJETIVOS	45
1. Primer artículo.....	48
2. Segundo artículo	49
3. Tercer artículo	50
III. MATERIAL Y MÉTODOS	51

1. Pacientes y diseño del estudio	53
1.1. Primer artículo.....	53
1.2. Segundo y tercer artículo.....	56
2. Análisis de laboratorio	60
2.1. Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia: tirosina quinasa de tipo fms soluble (sFlt-1), factor de crecimiento placentario (PlGF), péptido amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT).....	61
2.2. Ácido úrico.....	63
3. Análisis estadístico.....	64
V. RESULTADOS	69
1. Primer artículo	71
2. Segundo artículo	88
3. Tercer artículo.....	103
VI. DISCUSIÓN.....	143
1. Asociación entre los biomarcadores y las complicaciones placentarias en el primer trimestre del embarazo	145
2. PlGF, sFlt-1, NT-proBNP y ácido úrico en la predicción de complicaciones placentarias en el primer trimestre	148
3. Asociación entre los biomarcadores y las complicaciones placentarias en el tercer trimestre	150
4. sFlt-1/ PlGF, NT-proBNP, ácido úrico y hs-cTnT en la predicción de complicaciones placentarias en el tercer trimestre	152
5. Valor añadido de NT-proBNP, ácido úrico y hs-cTnT a la ratio sFlt-1/PlGF en la predicción de complicaciones placentarias en el tercer trimestre.....	157

VII. CONCLUSIONES	161
VIII. BIBLIOGRAFÍA	167
IX. ANEXOS.....	187
1. Actividad científica realizada durante el doctorado	189
1. Información sobre registro de pacientes y consentimiento informado	191

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

- Tabla 1** Factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la preeclampsia.
- Tabla 2** Detección de la preeclampsia pretérmino y a término en el primer trimestre de embarazo asumiendo un 10% de falsos positivos.
- Tabla 3** Criterios de inclusión y de exclusión del primer artículo.
- Tabla 4** Criterios de inclusión y de exclusión del segundo y tercer artículo.
- Tabla 5** Límites de blanco, detección y cuantificación y rangos de medición para sFlt-1, PlGF, NT-proBNP y hs-cTnT.
- Figura 1** Factores que contribuyen a la disfunción placentaria.
- Figura 2** Fisiopatología de la preeclampsia.
- Figura 3** Fisiopatología de la preeclampsia considerando la interacción entre la disfunción placentaria y el sistema cardiovascular materno.
- Figura 4** Relación entre eventos cardiovasculares e hipertensión gestacional.
- Figura 5** Disrupción de la angiogénesis en la preeclampsia.
- Figura 6** Variación en la concentración del sFlt-1 a lo largo del embarazo en gestantes normotensas y gestantes que desarrollan preeclampsia.
- Figura 7** Variación de la concentración del PlGF a lo largo del embarazo en gestantes normotensas y gestantes que desarrollan preeclampsia.
- Figura 8** Algoritmo de decisión clínica basado en la ratio sFlt-1/PlGF en mujeres con sospecha de preeclampsia.
- Figura 9** Síntesis y mecanismos de acción de los péptidos natriuréticos.

Figura 10 Troponinas cardíacas: función y liberación tras lesión miocárdica.

Figura 11 Síntesis de ácido úrico en mujeres con preeclampsia.

Figura 12 Funcionamiento de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

RESUMEN

La preeclampsia es una complicación grave del embarazo asociada a una elevada morbilidad tanto materna como fetal. Se caracteriza por una disfunción placentaria mediada por una angiogénesis deficiente, mecanismo que también está implicado en otras entidades como la restricción de crecimiento intrauterino y el parto pretérmino espontáneo. Tradicionalmente se consideraba que la preeclampsia se resolvía tras el parto; sin embargo, cada vez existe mayor evidencia de su asociación con riesgos para la salud a largo plazo, tanto en la madre como en la descendencia.

La relación entre preeclampsia y enfermedad cardiovascular materna a largo plazo ha sido ampliamente documentada en estudios epidemiológicos, aunque los mecanismos fisiopatológicos que conectan ambas entidades no están bien establecidos. Algunos autores plantean que el desarrollo de la preeclampsia puede deberse a una adaptación cardiovascular inadecuada al embarazo. Otros, en cambio, proponen que es la preeclampsia la que induce daño cardiovascular, a través del estrés hemodinámico generado por las elevadas demandas fetales en un entorno placentario ineficaz, así como por la liberación sistémica de factores oxidativos e inflamatorios originados en la placenta, capaces de provocar daño endotelial.

Esta disfunción cardiovascular parece ser aún más marcada cuando la preeclampsia se acompaña de restricción de crecimiento intrauterino, lo que sugiere una interacción entre la gravedad de la disfunción placentaria y la capacidad de adaptación del sistema cardiovascular materno.

Considerando que ambos mecanismos podrían coexistir y contribuir conjuntamente a los distintos fenotipos de preeclampsia, el presente estudio propone la evaluación tanto de factores angiogénicos, indicativos de disfunción placentaria, como de biomarcadores relacionados con enfermedad cardiovascular y metabólica previamente asociados a la preeclampsia, a lo largo de los tres trimestres del embarazo.

Los resultados obtenidos han permitido establecer una relación entre las complicaciones placentarias y los biomarcadores de disfunción cardiovascular y metabólica, lo que sugiere la existencia de alteraciones cardiovasculares tanto en el primer como en el tercer trimestre del embarazo.

Asimismo, se demuestra la utilidad de estos biomarcadores en la predicción de complicaciones placentarias como la preeclampsia o restricción de crecimiento intrauterino. A través de modelos de regresión logística, se evalúa si la medición de estos biomarcadores en el primer trimestre del embarazo aporta capacidad predictiva adicional a modelos basados en factores de riesgo maternos y parámetros ecográficos.

Finalmente, dada la amplia disponibilidad de los biomarcadores cardiovasculares, incluso en servicios de urgencias o centros de atención primaria, se analiza si su capacidad para confirmar o descartar la preeclampsia es comparable a la de la ratio de los factores angiogénicos, que aún no se encuentra implementada de forma generalizada en centros sanitarios de menor complejidad.

RESUM

La preeclàmpsia és una complicació greu de l'embaràs associada a una elevada morbmortalitat tant materna com fetal. Es caracteritza per una disfunció placentària mediada per una angiogènesi deficient, mecanisme que també està implicat en altres entitats com el retard de creixement intrauterí i el part preterme espontani. Tradicionalment es considerava que la preeclàmpsia es resolía després del part; tanmateix, cada cop hi ha més evidència de la seva associació amb riscos per a la salut a llarg termini, tant per a la mare com per a la descendència.

La relació entre preeclàmpsia i malaltia cardiovascular materna a llarg termini ha estat àmpliament documentada en estudis epidemiològics, tot i que els mecanismes fisiopatològics que connecten ambdues entitats encara no es tan ben establerts. Alguns autors plantegen que el desenvolupament de la preeclàmpsia pot ser degut a una adaptació cardiovascular inadequada durant l'embaràs. D'altres, en canvi, proposen que és la preeclàmpsia la que indueix dany cardiovascular, a través de l'estrès hemodinàmic generat per les elevades demandes fetals en un entorn placentari ineficaç, així com per l'alliberament sistèmic de factors oxidatius i inflamatoris originats a la placenta, capaços de provocar dany endotelial.

Aquesta disfunció cardiovascular sembla encara més marcada quan la preeclàmpsia s'acompanya de retard de creixement intrauterí, fet que suggereix una interacció entre la gravetat de la disfunció placentària i la capacitat d'adaptació del sistema cardiovascular matern. Tenint en compte que ambdós mecanismes podrien coexistir i

contribuir conjuntament als diferents fenotips de preeclàmpsia, el present estudi proposa l'avaluació tant de factors angiogènics, indicatius de disfunció placentària, com de biomarcadors relacionats amb la malaltia cardiovascular i metabòlica prèviament associats a la preeclàmpsia, al llarg dels tres trimestres de la gestació.

Els resultats obtinguts han permès establir una relació entre les complicacions placentàries i els biomarcadors de disfunció cardiovascular i metabòlica, fet que suggereix l'existència d'alteracions cardiovasculars tant en el primer com en el tercer trimestre de l'embaràs.

Així mateix, es demostra la utilitat d'aquests biomarcadors en la predicció de complicacions placentàries com la preeclàmpsia o el retard de creixement intrauterí. Mitjançant models de regressió logística, s'avalua si la mesura d'aquests biomarcadors en el primer trimestre de l'embaràs aporta capacitat predictiva addicional als models basats en factors de risc materns i paràmetres ecogràfics.

Finalment, atesa l'àmplia disponibilitat dels biomarcadors cardiovasculars, fins i tot en serveis d'urgències o centres d'atenció primària, s'analitza si la seva capacitat per confirmar o descartar la preeclàmpsia és comparable a la de la ràtio dels factors angiogènics, que encara no està implementada de manera generalitzada en centres sanitaris de menor complexitat.

SUMMARY

Preeclampsia is a severe complication of pregnancy associated with significant maternal and fetal morbidity and mortality. It is characterized by placental dysfunction caused by impaired formation of new blood vessels in the placenta, a mechanism that also plays a role in conditions such as intrauterine growth restriction and spontaneous preterm birth. Although preeclampsia was traditionally thought to resolve after delivery, growing evidence supports its association with long-term health risks for both the mother and her child.

The relationship between preeclampsia and long-term maternal cardiovascular disease has been well documented in epidemiological studies, although the underlying physiological and pathological mechanisms are still not fully understood. Some authors suggest that preeclampsia may result from an inadequate cardiovascular adaptation to the demands of pregnancy, while others propose that the condition itself induces cardiovascular damage. This damage may be caused by the hemodynamic stress resulting from increased fetal demands in the context of inefficient placental function, as well as by the systemic release of oxidative and inflammatory substances originating from the placenta that contribute to dysfunction of the endothelial lining of blood vessels.

Cardiovascular impairment appears to be even more pronounced when preeclampsia is accompanied by restricted fetal growth, which suggests an interaction between the severity of placental dysfunction and the ability of the maternal cardiovascular system

to adapt. Considering that both mechanisms may coexist and jointly contribute to the various clinical forms of preeclampsia, the present study proposes the evaluation of both angiogenesis-related factors, which indicate placental dysfunction, and biomarkers associated with cardiovascular and metabolic diseases that have previously been linked to preeclampsia, across all three trimesters of pregnancy.

The results revealed a relationship between placental complications and biomarkers of cardiovascular and metabolic dysfunction, suggesting that such alterations may already be present in early pregnancy and persist into the later stages.

Furthermore, the study demonstrates the usefulness of these biomarkers in predicting complications of placental origin such as preeclampsia and restricted fetal growth. Using statistical models, it evaluates whether measuring these biomarkers in the first trimester of pregnancy provides additional predictive value when compared to models based only on maternal risk factors and ultrasound measurements.

Finally, given the wide availability of cardiovascular biomarkers, even in emergency departments and primary care settings, the study assesses whether their effectiveness in confirming or ruling out preeclampsia is comparable to that of the angiogenesis factor ratio, which is not yet routinely used in lower-complexity healthcare facilities.

I. INTRODUCCIÓN

1. Preeclampsia (PE) como enfermedad de origen placentario

1.1. Relevancia clínica, epidemiología y factores de riesgo

La preeclampsia (PE) es una complicación grave del embarazo que, a nivel mundial, causa más de 50.000 muertes fetales y neonatales, y más de 70.000 muertes maternas cada año.¹ Su incidencia se estima entre el 0,2 % y el 9,2 % de las gestaciones, con variaciones importantes según la región y el grupo étnico.² Estas diferencias podrían explicarse por factores genéticos, estilos de vida y condiciones sociales y sanitarias distintas entre países y poblaciones. Es probable que la incidencia aumente en los próximos años, impulsada por la creciente prevalencia de factores de riesgo como la edad materna avanzada (mayor o igual a 40 años), el uso cada vez más extendido de tecnologías de reproducción asistida y el aumento de comorbilidades como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Algunos estudios confirman este aumento en Estados Unidos, aunque no se ha observado la misma tendencia en otros países desarrollados.^{3,4} Aunque anteriormente se creía que la PE se resolvía tras el parto, cada vez más estudios y metaanálisis sugieren que tanto la PE como la hipertensión gestacional están asociadas a riesgos para la salud a largo plazo, tanto para la madre como para la descendencia. Se ha demostrado de forma consistente una relación entre la PE y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular materna.⁵⁻⁷ Además, la hipertensión gestacional se ha asociado a un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en los hijos, incluyendo los trastornos del espectro autista y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, así como a enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 en etapas posteriores de la vida.^{8,9}

Diversos factores se han asociado con un incremento del riesgo de desarrollar PE, los cuales pueden agruparse en tres categorías principales: **factores demográficos**, **antecedentes médicos** y **factores obstétricos** específicamente relacionados con la PE,² como se detalla en la **Tabla 1**.

Tipo	Factor de riesgo
Factores demográficos	- Edad materna ≥ 40 años - Índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m² - Mujeres de origen afrocaribeño o del sur de Asia
Antecedentes médicos	- Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 - Hipertensión crónica preexistente - Enfermedad renal - Enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido
Factores obstétricos	- Antecedentes personales de PE - Antecedentes familiares de PE - Intervalos intergestacionales cortos o prolongados - Primiparidad - Uso de técnicas de reproducción asistida - Embarazos múltiples

Tabla 1. Factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la preeclampsia

1.2. Definición, clasificación y complicaciones asociadas

La PE se define como **hipertensión** gestacional (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg) o el empeoramiento de una hipertensión crónica

preexistente, acompañada de disfunción orgánica materna.¹⁰ Las manifestaciones de esta disfunción pueden incluir cualquiera de las siguientes:

- **Proteinuria de nueva aparición:** relación proteína/creatinina en orina ≥ 30 mg/mmol (0,3 mg/mg)
- **Lesión renal aguda:** creatinina sérica ≥ 90 μ mol/L
- **Disfunción hepática:** elevación de enzimas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) >40 UI/L y/o aspartato aminotransferasa (AST) >40 UI/L, con o sin dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o en la región epigástrica
- **Complicaciones neurológicas:** eclampsia, alteración del estado mental, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, cefaleas intensas o escotomas visuales persistentes
- **Complicaciones hematológicas:**
 - Trombocitopenia (recuento de plaquetas $<100.000/\mu$ L)
 - Coagulación intravascular diseminada (CID)
 - Hemólisis
- **Disfunción uteroplacentaria:**
 - Restricción del crecimiento intrauterino (FGR)
 - Anomalías en el flujo Doppler de la arteria umbilical
 - Muerte fetal intrauterina

Dado que la presentación clínica de la PE es muy variable, en la literatura se han propuesto distintas clasificaciones según la gravedad o la edad gestacional, aunque no existe un consenso claro al respecto. En función de la gravedad, muchos autores la dividen en PE leve y severa, aunque la mayoría de las guías clínicas actuales

desaconsejan el uso de estos términos en la práctica clínica. El término "PE severa" suele utilizarse para describir complicaciones como una presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg, así como el síndrome HELLP, una complicación caracterizada por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.¹¹

Según la edad gestacional, la PE puede clasificarse como precoz/tardía cuando se diagnostica antes o después de las 34⁺⁰ semanas de gestación, respectivamente, y como PE pretérmino/a término si se identifica antes o después de las 37⁺⁰ semanas de gestación.¹² La clasificación según las semanas de gestación está ampliamente aceptada. El umbral para considerar la PE precoz se fija en ≤ 34 semanas, ya que a partir de esta edad gestacional las complicaciones maternas y fetales tienden a disminuir significativamente.^{13,14} La PE pretérmino se asocia con una mayor incidencia de FGR y lesiones vasculares placentarias, mientras que, en los casos a término, estas complicaciones son similares a las observadas en la población general.

Se estima que entre el 10–20 % de los casos de PE pueden desarrollar complicaciones maternas o fetales de forma repentina, siendo más frecuente en la PE precoz. Las complicaciones maternas pueden incluir alteraciones neurológicas, problemas cardiorrespiratorios, disfunción renal y desprendimiento de placenta.^{15,16} En cuanto a las complicaciones fetales, éstas pueden incluir FGR, pequeño para la edad gestacional (SGA), parto pretérmino espontáneo (PTB) o muerte fetal. FGR se define como un peso fetal estimado por debajo del percentil 3 para la edad gestacional¹⁷, o como un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 junto con anomalías en el Doppler materno-fetal.¹⁸ SGA se define como un peso al nacer por debajo del

percentil 10.^{19,20} PTB se considera el parto que ocurre antes de las 37 semanas de gestación,²¹ en ausencia de otras comorbilidades maternas o fetales.

1.3. Predicción en el primer trimestre

El estudio ASPRE demostró que el tratamiento profiláctico con 150 mg/día de aspirina, iniciado antes de las 16 semanas de gestación, reduce significativamente la incidencia de PE pretérmino.²² Sin embargo, el uso de aspirina se ha asociado con un mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta y hemorragias gastrointestinales, lo que resalta la importancia de identificar con precisión a las gestantes que más se pueden beneficiar de esta intervención. Por lo tanto, el desarrollo e implementación de un sistema de cribado eficaz es fundamental. Las guías tradicionales recomendaban un **cribado en el primer trimestre** basado en factores de riesgo epidemiológicos.²³ No obstante, este enfoque solo permite detectar aproximadamente el 30 % de los casos de PE, con una tasa de falsos positivos del 10 %. ²⁴ La *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) recomienda una estrategia de cribado que combina factores de riesgo maternos junto con la presión arterial media (MAP), el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (UAt-PI), la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y el factor de crecimiento placentario (PLGF).¹² Este enfoque mejora las tasas de detección, alcanzando una sensibilidad del 74,8 % para la PE precoz y del 41,3 % para la PE a término.

1.4. Fisiopatología

La PE es una complicación del embarazo de origen multifactorial cuyo desarrollo suele iniciarse en el primer trimestre. Aunque su fisiopatología aún no se comprende por completo, se acepta ampliamente que una placentación anómala es un elemento clave en su aparición. Esta alteración se origina a partir de una compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales maternos (**Figura 1**).²⁵ Una de las teorías más difundidas es el llamado modelo en dos fases (**Figura 2**), el cual explica el desarrollo de la enfermedad en dos momentos distintos del embarazo.

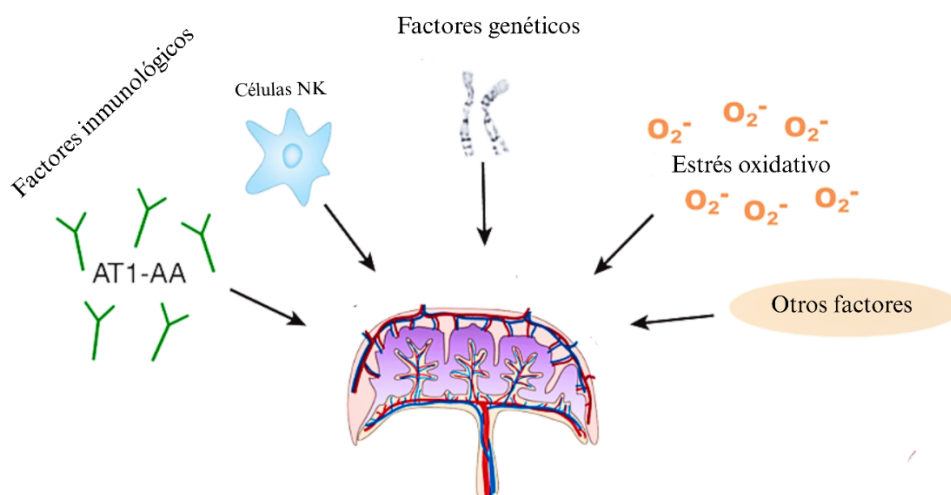


Figura 1. Factores que contribuyen a la disfunción placentaria.

Modificada de Powe et al.²⁵

Durante la **primera fase** de la PE, que ocurre en el primer trimestre, se produce una placentación defectuosa.²⁵ En un embarazo sano, los citotrofoblastos invaden las arterias espirales maternas, remodelándolas en vasos de alta capacidad que aseguran

el aporte sanguíneo necesario. En la PE, sin embargo, esta invasión es insuficiente, lo que genera vasos estrechos y rígidos. Como consecuencia, se produce hipoxia e isquemia placentaria, lo que desencadena la disfunción placentaria. Factores como el estrés oxidativo, el desequilibrio de especies reactivas de oxígeno (ROS), ciertas anomalías enzimáticas (como la deficiencia de catecol-O-metiltransferasa, corina o hemo oxigenasa), y alteraciones en las células *natural killer* (NK) uterinas, contribuyen a esta disfunción.

La **segunda fase** ocurre en el segundo o tercer trimestre, cuando la placenta alterada comienza a liberar al torrente sanguíneo materno moléculas que provocan un síndrome materno sistémico.²⁶ Se produce un desequilibrio angiogénico, donde predominan factores como el tirosina quinasa de tipo fms soluble (sFlt-1), que inhibe la acción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y PLGF, claves para la salud vascular. A esto se suma una respuesta inflamatoria aumentada, con elevación de citoquinas proinflamatorias como la IL-18 y disminución de interleucinas reguladoras como la IL-10. También se ha observado una disfunción del sistema renina-angiotensina y una sensibilidad anormal a la angiotensina II mediada por autoanticuerpos AT1. Estos cambios pueden llevar al desarrollo de hipertensión, disfunción endotelial y, en casos graves, complicaciones como el síndrome HELLP o la eclampsia.

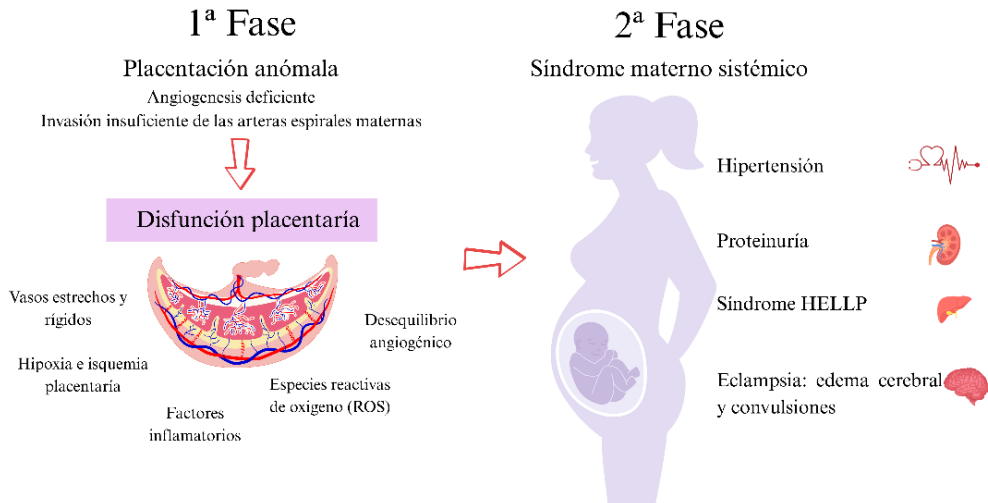


Figura 2. Fisiopatología de la preeclampsia. Creada con canva.com

Esta secuencia fisiopatológica parece explicar de manera más clara la PE precoz (antes de las 34 semanas), la cual suele presentar FGR y alteraciones placentarias marcadas.²⁷ En cambio, la PE a término puede estar más relacionada con factores de riesgo maternos preexistentes, sin una placentación evidentemente alterada.

Por otro lado, algunas mujeres desarrollan hipertensión gestacional sin llegar a presentar signos de PE. En muchos casos, esto podría deberse a una hipertensión crónica no diagnosticada previamente, enmascarada durante el embarazo por la caída fisiológica de la presión arterial en el segundo trimestre.²⁸ La falta de biomarcadores específicos que permitan diferenciar estas condiciones limita el abordaje clínico temprano y dificulta la predicción de qué pacientes desarrollarán una forma grave de la enfermedad.²⁹

2. Relación entre PE y enfermedad cardiovascular

2.1. Adaptaciones cardiovasculares durante el embarazo

El embarazo representa una carga cardiovascular significativa, estimándose que, en reposo, el útero y la placenta consumen aproximadamente el 25% del gasto cardíaco materno.³⁰⁻³² Esta elevada demanda hemodinámica requiere una serie de adaptaciones fisiológicas maternas destinadas a satisfacer las crecientes necesidades metabólicas del feto y la placenta³¹:

- **Disminución de la resistencia vascular sistémica:** Desde las primeras semanas del embarazo se produce una vasodilatación progresiva, mediada en parte por el aumento del óxido nítrico y de la hormona relaxina que promueve una disminución de la resistencia vascular sistémica y facilita el desarrollo de una circulación uteroplacentaria de baja resistencia, lo que optimiza el suministro de oxígeno y nutrientes al feto.
- **Expansión del volumen plasmático:** La caída de la resistencia vascular sistémica estimula la activación del sistema hormonal renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca una mayor retención renal de agua y sodio. Como consecuencia, el volumen de plasma materno puede aumentar hasta en un 50% al final del embarazo.
- **Aumento del gasto cardíaco:** El gasto cardíaco materno se incrementa entre un 30 y un 50% durante el primer y segundo trimestre, y puede alcanzar hasta un 85% en el tercer trimestre. Este aumento se debe a una mayor frecuencia cardíaca y a un incremento del volumen de sangre expulsado por el corazón en cada latido.

- **Descenso de la presión arterial:** A pesar del aumento del gasto cardíaco, la presión arterial materna tiende a disminuir, alcanzando su punto más bajo entre las semanas 20 y 24 de gestación, como consecuencia de la reducción de la resistencia vascular. Posteriormente, suele retornar a los valores previos al embarazo durante el tercer trimestre.
- **Cambios estructurales del corazón:** El embarazo provoca modificaciones reversibles en la anatomía cardíaca, como un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo de hasta un 10%, un aumento de la masa del ventrículo izquierdo de entre un 40 y un 45%, y un incremento del volumen telediastólico de entre un 20 y un 30%.

2.2. Alteraciones cardiovasculares en la PE

En la PE, especialmente en su forma de inicio precoz, el perfil hemodinámico se caracteriza por una menor disminución de la resistencia vascular sistémica en comparación con el embarazo normotenso.³⁰ Como consecuencia, la presión arterial se mantiene más elevada. Esta situación se asocia con un aumento significativo de la masa (hipertrofia) y de los volúmenes del ventrículo izquierdo observados en mujeres con PE.³² Estos hallazgos sugieren que, en la PE, el corazón materno intenta compensar el incremento de la presión arterial sistémica mediante un aumento proporcional de la masa ventricular izquierda, mecanismo adaptativo dirigido a preservar el rendimiento cardíaco ante la sobrecarga hemodinámica. Sin embargo, surge un interrogante fundamental: si estos cambios corresponden únicamente a adaptaciones funcionales de carácter reversible tras el parto o si, por el contrario, reflejan alteraciones estructurales con posibles secuelas permanentes.

Esta incertidumbre evidencia que, en las pacientes con PE, el sistema cardiovascular no alcanza una adaptación óptima. Dicha incapacidad adaptativa podría deberse a una demanda fisiológica excesiva, como ocurre en los casos de placentación deficiente, a una función cardiovascular intrínsecamente alterada o a una combinación de ambos factores. Así, la fisiopatología de la PE puede entenderse también como una manifestación de una salud cardiovascular materna comprometida (**Figura 3**).

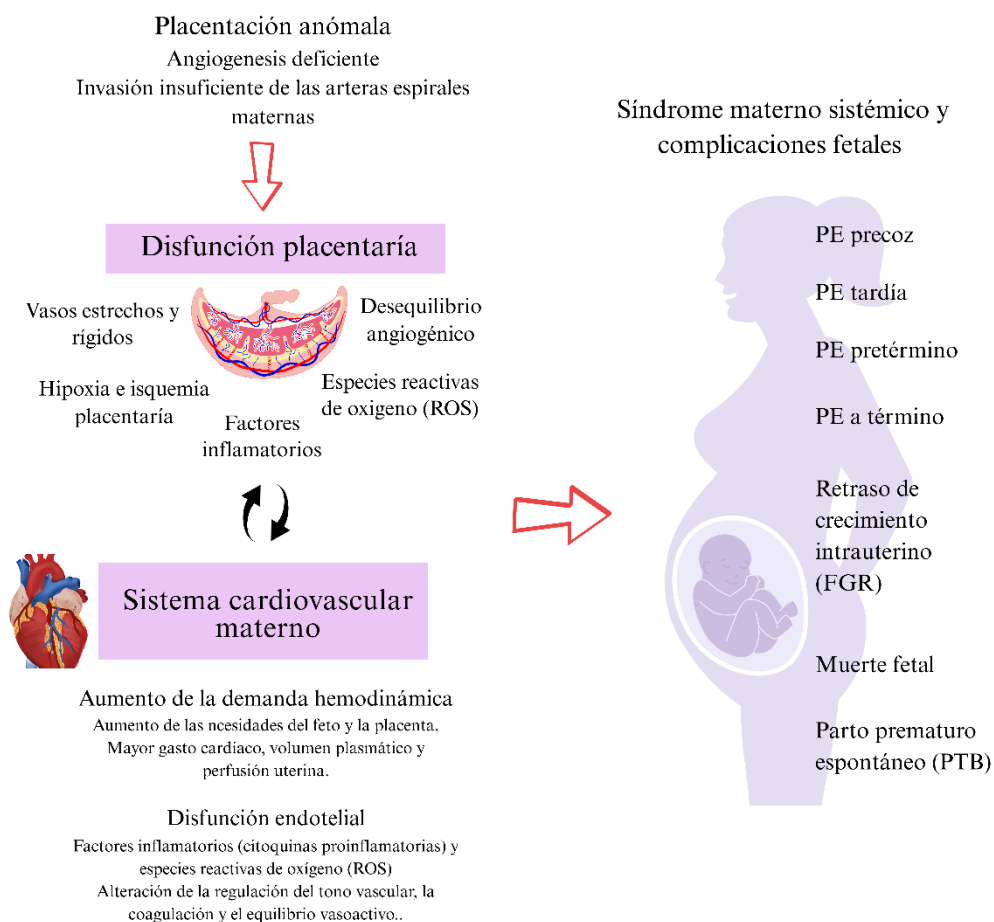


Figura 3. Fisiopatología de la preeclampsia considerando la interacción entre la disfunción placentaria y el sistema cardiovascular materno. Creada con canva.com

Este planteamiento es coherente con el uso de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como predictores de PE. Asimismo, podría contribuir a explicar la existencia de diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad, como la PE precoz y tardía, pretérmino y a término (**Figura 3**).

2.3. Impacto a largo plazo sobre la salud cardiovascular materna

Tradicionalmente se consideraba que el riesgo de complicaciones asociadas a la PE desaparecía tras el parto. Sin embargo, actualmente se reconoce que este riesgo persiste tanto a corto como a largo plazo. En la primera semana posparto, las mujeres aún pueden desarrollar PE, y a largo plazo presentan el doble de riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (CVD) en comparación con la población general.¹⁰

Varios estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la PE y/o los trastornos hipertensivos del embarazo con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular.³³⁻³⁷ En un estudio prospectivo observacional que incluyó 220.024 mujeres entre 40 y 69 años con al menos 1 hijo nacido vivo, la hipertensión gestacional se asoció a una mayor incidencia de enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, esteatosis hepática e insuficiencia mitral.³⁷ Como se puede observar en la **Figura 4**, el aumento en la incidencia de estas enfermedades es mucho más notable en mujeres jóvenes, a partir de 50 años, con antecedentes de hipertensión gestacional.

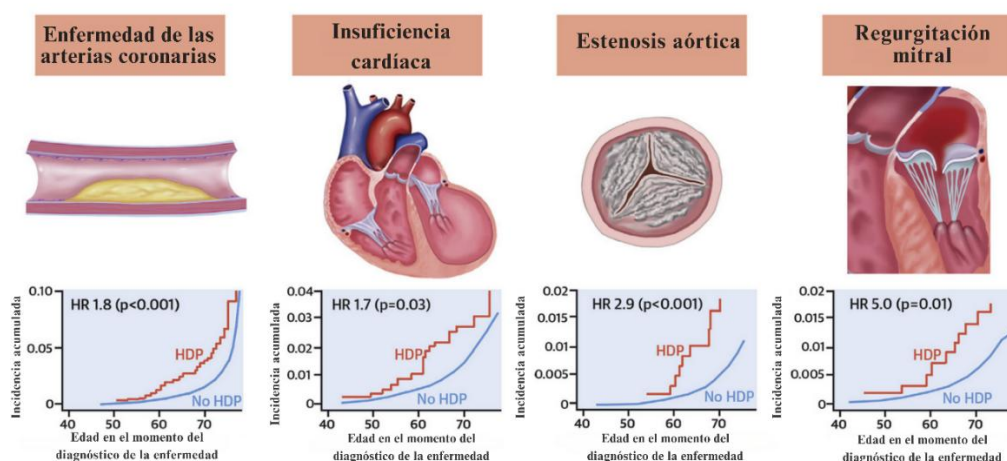


Figura 4. Relación entre eventos cardiovasculares e hipertensión gestacional.

Modificada de Honigberg et al.³⁷

Bellamy et al., en un metaanálisis que incluyó a 3.488.160 mujeres, de las cuales 198.252 de ellas presentaron PE, demostraron un mayor riesgo de desarrollar hipertensión tras un seguimiento medio de 14,1 años; cardiopatía isquémica a los 11,7 años; accidente cerebrovascular a los 10,4 años; y tromboembolismo venoso a los 4,7 años.³⁵ Estos eventos cardiovasculares se observaron en mujeres relativamente jóvenes y en un intervalo de tiempo corto para este tipo de complicaciones, lo que subraya la importancia del seguimiento a largo plazo tras una PE. Otro metaanálisis que incluyó 28.993.438 pacientes ha demostrado un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular en mujeres con complicaciones en el embarazo como la hipertensión gestacional, PE, desprendimiento prematuro de placenta, PTB, diabetes mellitus gestacional y muerte fetal.³⁶ Todos estos hallazgos han contribuido a que la PE se reconozca como un factor de riesgo cardiovascular, tal como se recoge en la guía clínica de la American Heart Association.³⁸

Los mecanismos que relacionan la PE y la enfermedad cardiovascular no se conocen con exactitud, aunque varios autores encuentran similitud en la disfunción endotelial que se observa en mujeres con PE con la que se observa en pacientes con aterosclerosis.³⁹ En mujeres con PE esta disfunción, al igual que en la aterosclerosis, puede estar provocada por un aumento en las ROS que reducen el óxido nítrico y activan las vías inflamatorias. Otras causas de esta disfunción endotelial podrían ser el desequilibrio angiogénico, el remodelamiento incompleto de las arterias espirales y alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipemia.³⁹

Los factores de riesgo tradicionales presentes durante el embarazo (dislipemia, tabaquismo, hipertensión, índice de masa corporal (IMC) elevado) pueden contribuir, décadas más tarde, a la formación y erosión de placas ateroscleróticas, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares graves como el infarto agudo de miocardio (IAM).³⁹ Los mecanismos de disfunción endotelial que median este proceso son:

- **Activación del endotelio e inflamación:** los leucocitos se adhieren al endotelio, iniciando una respuesta inflamatoria.
- **Transición endotelio-mesenquimal (EndoMT):** bajo la acción de $\text{TNF-}\alpha$ y $\text{TGF-}\beta$, algunas células endoteliales cambian de fenotipo, secretan colágeno y contribuyen a la progresión de la placa.
- **Apoptosis y erosión:** la muerte de células endoteliales deja al descubierto la matriz subyacente, facilitando la adhesión plaquetaria y la formación de trombos.

Además de la disfunción endotelial también se ha observado que los casos más severos de PE están directamente asociados con daño cardíaco estructural y funcional,

incluyendo remodelado cardíaco, reducción de la relajación miocárdica y disfunción diastólica global del ventrículo izquierdo.^{40,41}

3. Biomarcadores relacionados con la disfunción placentaria y cardiovascular

3.1. Factores angiogénicos

La angiogénesis es un proceso esencial durante el embarazo, que se inicia con la formación de la placenta y el desarrollo de una red vascular extensa. Esta red es fundamental para permitir el intercambio de gases, nutrientes y productos de desecho entre la madre y el feto.⁴² Sin embargo, este proceso se ve alterado en la PE, lo que da lugar a la formación de vasos sanguíneos estrechos que dificultan dicho intercambio, generando estrés cardiovascular en la madre y pudiendo causar FGR.

En un embarazo normal, los factores angiogénicos como el PlGF, el VEGF y factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) se unen a sus respectivos receptores celulares, Flt-1 y endoglina (ENG), promoviendo así la angiogénesis fisiológica necesaria para el desarrollo placentario adecuado (**Figura 5**).⁴³ Sin embargo, en mujeres con PE, la placenta sintetiza y secreta mayor cantidad de las formas solubles de estos receptores, sFlt-1 y endoglina soluble (sEng). Estas formas solubles se unen a los factores angiogénicos circulantes, bloqueando su interacción con los receptores celulares y antagonizando sus efectos, lo que las convierte en factores antiangiogénicos (**Figura 5**).²⁵

Esta disrupción de la angiogénesis en etapas tempranas del embarazo puede contribuir a la disfunción endotelial y al desarrollo posterior de PE, FGR, PTB, etc.⁴² Esta teoría que plantea que la alteración de la angiogénesis es una causa y no una consecuencia del desarrollo de la PE se basa en estudios experimentales en los que se han administrado sFlt-1 y sEng a ratas gestantes, lo que ha inducido síntomas característicos de la PE como la hipertensión y la proteinuria.⁴⁴

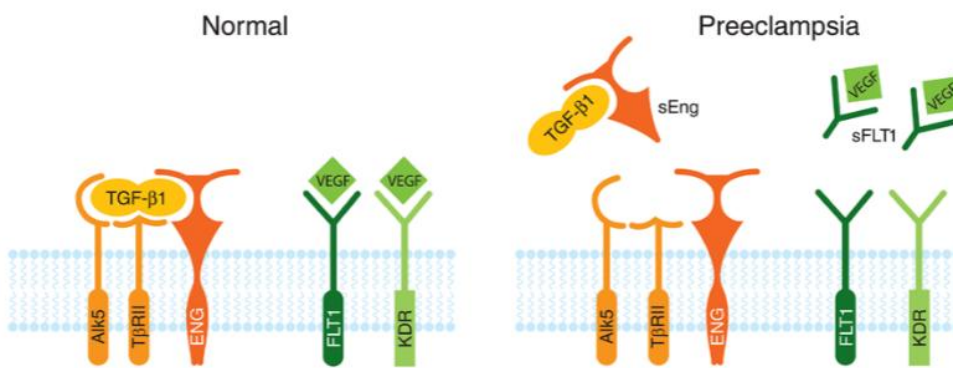


Figura 5. Disrupción de la angiogénesis en la preeclampsia.

Modificada de Powe et al.²⁵

La relación entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos con la fisiopatología de la PE ha llevado al estudio de estos factores como biomarcadores de predicción temprana del síndrome. Las concentraciones de VEGF plasmáticas durante el embarazo son muy bajas, sin embargo, el PIGF se encuentra elevado en el embarazo. Por esta razón se han estudiado ampliamente el PIGF, el sFlt-1 y su ratio sFlt-1/PIGF como biomarcadores en el diagnóstico y predicción de la PE y FGR.

En la práctica clínica, los síntomas de la PE son inespecíficos y pueden confundirse con otras patologías, como la hipertensión crónica, la enfermedad renal, la trombocitopenia gestacional o la púrpura trombocitopénica inmune. Los factores

angiogénicos resultan especialmente útiles en el diagnóstico diferencial de estas afecciones, ya que, si bien no se elevan exclusivamente en mujeres con PE, sí son específicos de los casos con disfunción placentaria. En 2004, Levine et al. realizaron un estudio que incluyó a 120 mujeres nulíparas normotensas y 120 mujeres nulíparas que desarrollaron PE.⁴⁵ En este estudio se comprobó que la concentración sérica de sFlt-1 aumenta progresivamente a lo largo del embarazo, con un incremento más marcado a partir de la semana 20 (**Figura 6**). Además, las concentraciones de este biomarcador fueron significativamente más altas en las mujeres que posteriormente desarrollaron PE.

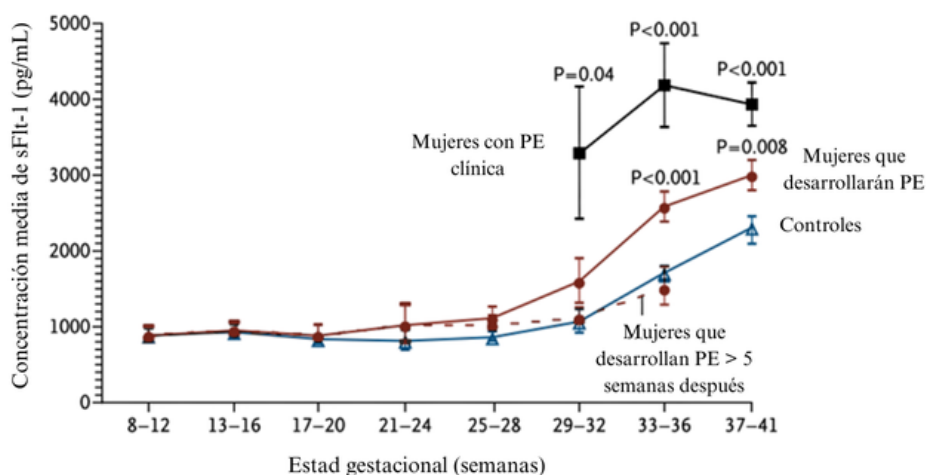


Figura 6. Variación en la concentración del sFlt-1 a lo largo del embarazo en gestantes normotensas y gestantes que desarrollan preeclampsia.

Modificada de Levine et al.⁴⁵

De la misma manera observaron que las concentraciones de PlGF aumentan llegando a un máximo entre las semanas 29-32 de embarazo y luego disminuyen hasta el final del embarazo (**Figura 7**). Las mujeres que desarrollan PE tienen concentraciones significativamente más bajas a partir de las semanas 13-16 de embarazo.⁴⁵

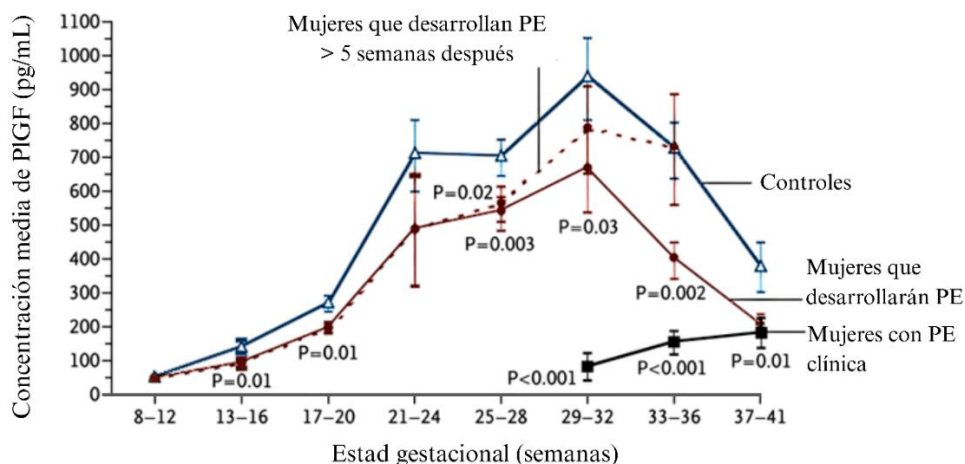


Figura 7. Variación de la concentración del PlGF a lo largo del embarazo en gestantes normotensas y gestantes que desarrollan preeclampsia.

Modificada de Levine et al.⁴⁵

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado por Chappell et al. (2013) que incluyó 655 gestantes entre las semanas 20 y 35 de embarazo con sospecha de PE, mostró que PlGF puede predecir la PE 14 días antes de su manifestación clínica con una sensibilidad del 96%, un valor predictivo negativo (NPV) de 98% y una especificidad del 55%.⁴⁶ El estudio multicéntrico y aleatorizado PARROT (2019) demostró que el uso de PlGF permite un diagnóstico precoz de la PE, con un tiempo medio desde la sospecha clínica de PE hasta el diagnóstico de 4,1 días en el grupo *concealed* frente a 1,9 días en el grupo *revealed*.⁴⁷ Además, se observó una reducción de los eventos adversos maternos graves del 5% al 4% en el grupo *revealed* ($p = 0,043$).

La ratio entre los factores angiogénicos sFlt-1 y PlGF (sFlt-1/PlGF) también mostró una buena capacidad predictiva hasta cuatro semanas antes del desarrollo de la PE, siendo ligeramente superior a la de cada biomarcador individual por separado.^{48,49}

Como resultado del estudio prospectivo multicéntrico PROGNOSIS, se ha propuesto

el punto de corte sFlt-1/PlGF ≤ 38 como el más adecuado para descartar la PE en mujeres con sospecha clínica, con un NPV de 99,3% una semana antes de la manifestación clínica.⁵⁰ Por otro lado, para confirmar el alto riesgo de sufrir complicaciones placentarias, se han propuesto puntos de corte de sFlt-1/PlGF diferenciados según la edad gestacional: 85 antes de la semana 34 de embarazo y 110 después de la semana 34.⁴⁸ Dada la amplia evidencia científica, la ratio sFlt-1/PlGF ha sido incluida en la guía clínica de asistencia práctica de los trastornos hipertensivos de la gestación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (**Figura 8**).⁵¹

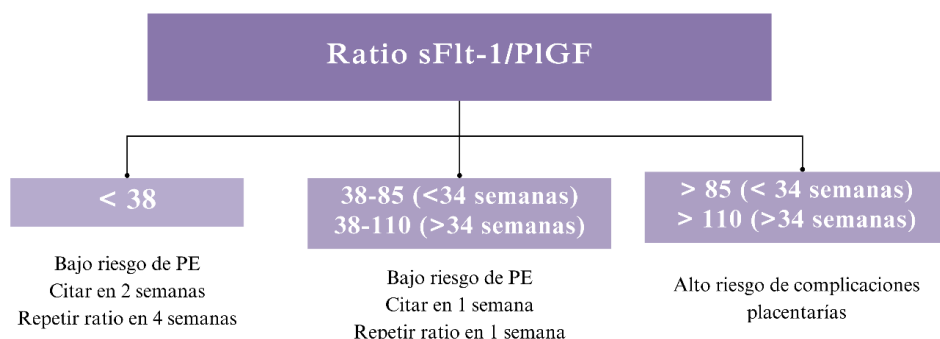


Figura 8. Algoritmo de decisión clínica basado en la ratio sFlt-1/PlGF en mujeres con sospecha de preeclampsia.⁵¹

El PlGF también ha demostrado ser útil para predecir la PE en etapas muy tempranas, incluso desde el primer trimestre del embarazo.⁵²⁻⁵⁴ Se ha observado que, al utilizar este biomarcador de forma aislada, la tasa de detección de la PE precoz alcanza un 72,4 %, con un 10 % de falsos positivos.⁵⁵ Sin embargo, cuando se combina con otras

variables maternas y biofísicas, como el UAt-PI y la MAP, la tasa de detección puede aumentar hasta un 96 % para la PE precoz y alcanzar un 53 % para todos los casos de PE.^{54,55} Las guías *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomiendan emplear un algoritmo que integre factores de riesgo maternos, biomarcadores biofísicos y biomarcadores bioquímicos para predecir la PE pretérmino (**Tabla 2**) y así indicar el uso profiláctico de aspirina desde el primer trimestre del embarazo.¹² Sin embargo, la PE a término aún continúa siendo difícil de detectar en fases iniciales del embarazo.

Modelo de cribado	PE pretérmino		PE a término	
	AUC	Sensibilidad, % (IC 95%)	AUC	Sensibilidad, % (IC 95%)
Factores de riesgo maternos	0,788	44,8 (40,5-49,2)	0,735	33,5 (31,0-36,2)
Factores de riesgo maternos				
+ MAP	0,841	50,5 (46,1-54,9)	0,776	38,2 (35,6-40,9)
+ UAt-PI	0,853	58,4 (54,0-62,7)	0,733	35,2 (32,6-37,8)
+ PAPP-A	0,810	48,5 (44,1-52,9)	0,734	35,2 (32,7-37,9)
+ PIGF	0,868	60,6 (56,3-64,9)	0,745	34,5 (32,0-37,2)
+ MAP, UAt-PI	0,891	68,4 (64,1-72,3)	0,772	41,4 (38,8-44,2)
+ MAP, PAPP-A	0,855	55,8 (51,4-60,1)	0,774	39,1 (36,4-41,8)
+ MAP, PIGF	0,895	66,1 (61,8-70,2)	0,777	39,3 (36,7-42,0)
+ UAt-PI, PAPP-A	0,861	59,2 (54,8-63,5)	0,735	36,3 (33,7-39,0)
+ UAt-PI, PIGF	0,892	66,9 (62,7-70,9)	0,744	36,9 (34,3-39,6)
+ PIGF, PAPP-A	0,869	63,5 (59,2-67,6)	0,745	35,7 (33,1-38,4)
+ MAP, UAt-PI, PAPP-A	0,896	68,2 (63,9-72,1)	0,773	40,6 (37,9-43,3)
+ MAP, PIGF, PAPP-A	0,896	67,3 (63,1-71,3)	0,777	39,3 (36,7-42,0)
+ MAP, UAt-PI, PIGF	0,915	74,8 (70,8-78,5)	0,776	41,0 (38,3-43,7)
+ UAt-PI, PAPP-A, PIGF	0,892	68,2 (63,9-72,1)	0,745	36,9 (34,3-39,6)
+ MAP, UAt-PI, PAPP-A, PIGF	0,916	74,8 (70,8-78,5)	0,777	41,3 (38,7-44,1)

PE, preeclampsia; AUC, área bajo la curva; IC, intervalo de confianza; MAP, presión arterial media; UAt-PI, índice de pulsatilidad de las arterias uterinas; PAPP-A, Proteína A plasmática asociada al embarazo; PIGF, Factor de crecimiento placentario

Tabla 2. Detección de la preeclampsia pretérmino y a término en el primer trimestre de embarazo asumiendo un 10% de falsos positivos. Modificada de Poon et al.¹²

La utilidad clínica del sFlt-1 como biomarcador predictivo de PE durante el primer trimestre presenta limitada evidencia concluyente, con resultados discordantes en la literatura. Mientras algunos estudios describen concentraciones elevadas en mujeres que desarrollan PE⁵⁶, otros encuentran niveles disminuidos^{53,55} y algunos no evidencian diferencias significativas.⁵² Estas discrepancias podrían deberse a que las concentraciones de sFlt-1 en sangre comienzan a aumentar a partir de la semana 20 de gestación (**Figura 6**), por lo que durante el primer trimestre probablemente se mantengan similares a los de la población general.

Como es ampliamente reconocido, la inducción del parto constituye la estrategia más efectiva para prevenir complicaciones maternas en pacientes diagnosticadas con PE o hipertensión gestacional.¹⁰ Sin embargo, la inducción del parto de manera prematura aumenta las complicaciones neonatales incluso en edades gestacionales superiores a las 34 semanas.⁵⁷ Se ha observado que la utilización de PIGF entre las semanas 34 y 37 de gestación en mujeres con PE podría ayudar a identificar a aquellas con mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, sin aumentar las complicaciones neonatales.⁵⁷ No obstante, se requieren más estudios para definir una estrategia clínica adecuada y respaldar su aplicación rutinaria. En un estudio realizado en 2012 con 388 gestantes, se encontró que las mujeres con ratio sFlt-1/PIGF >655 antes de la semana 34 presentaban mayor riesgo de parto inminente.⁵⁸ Además, entre aquellas con más de 34 semanas, la mayoría de las que tenían una ratio >201 requirieron finalización del embarazo en las siguientes 48 horas. De forma similar, otro estudio demostró que las gestantes con una ratio sFlt-1/PIGF >655 presentaron PE o FGR, complicaciones asociadas a una alta morbilidad materna en todas las edades gestacionales y a una elevada morbilidad fetal antes de la semana 34.⁵⁹ La variabilidad observada para los valores predictivos de los puntos de corte de los biomarcadores puede ser atribuida no sólo a diferencias entre poblaciones estudiadas, sino a las diferencias existentes entre los diferentes métodos de medida utilizados.

El desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos también se ha relacionado con eventos cardiovasculares adversos,^{60–62} pudiendo contribuir a aumentar el riesgo cardiovascular a largo plazo en mujeres con PE. Un estudio prospectivo con seguimiento a 12 años posparto demostró que las concentraciones de

PIGF durante el embarazo se correlacionaron positivamente con el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y negativamente con la deformación longitudinal global, el grosor íntima-media carotídeo, la presión arterial diastólica y la presión arterial media. Por otro lado, las concentraciones séricas de sFlt-1 se correlacionaron negativamente con cHDL y apolipoproteína A-1, y positivamente con el grosor de la íntima-media carotídea y el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo.⁶³

3.2. Péptidos natriuréticos de tipo B

Los péptidos natriuréticos son un grupo de hormonas con múltiples acciones biológicas. Existen tres familias principales: péptido natriurético de tipo A (ANP), tipo B (BNP) y tipo C (CNP). Los ANP y BNP se producen principalmente en los cardiomiocitos, mientras que los CNP se sintetizan en las células endoteliales. Los BNP son los más ampliamente utilizados en el ámbito clínico, debido a su utilidad en el diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca no constituye un diagnóstico patológico único, sino un síndrome clínico caracterizado por síntomas cardinales (disnea, edema maleolar y fatiga) que pueden acompañarse de signos físicos (elevación de la presión venosa yugular, crepitantes pulmonares y edema periférico). Surge como consecuencia de una anomalía estructural y/o funcional del corazón que provoca aumento de las presiones intracardiacas y/o gasto cardíaco inadecuado, tanto en reposo como durante el esfuerzo.⁶⁴

La síntesis de los péptidos natriuréticos se promueve principalmente en respuesta al aumento de la tensión en el cardiomiocito, como ocurre con el estiramiento de las

fibras miocárdicas, o ante daño miocárdico.⁶⁵⁻⁶⁷ La molécula precursora, pre-proBNP, se produce tanto en las aurículas como en los ventrículos. Tras una serie de modificaciones, se libera a la circulación escindida en dos fragmentos: el BNP, biológicamente activo, y el péptido amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), un fragmento inactivo desde el punto de vista funcional (**Figura 9**). La principal acción del BNP es reducir la resistencia vascular periférica e incrementar la natriuresis y la diuresis, mediante su unión a receptores (guanilato ciclasa, GC-B) presentes en el sistema cardiovascular, así como en el pulmón, riñón, piel y cerebro (**Figura 9**).

El BNP se elimina a través del receptor de tipo C de péptidos natriuréticos (NPR-C) o mediante la degradación por diversas endopeptidasas. Una de las principales enzimas implicadas en su degradación es la neprilisina, cuya acción afecta al BNP, pero no al NT-proBNP. Debido al uso de inhibidores de la neprilisina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca que aumentan la concentración de BNP, pero no de NT-proBNP, se recomienda preferentemente este último para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca.⁶⁸

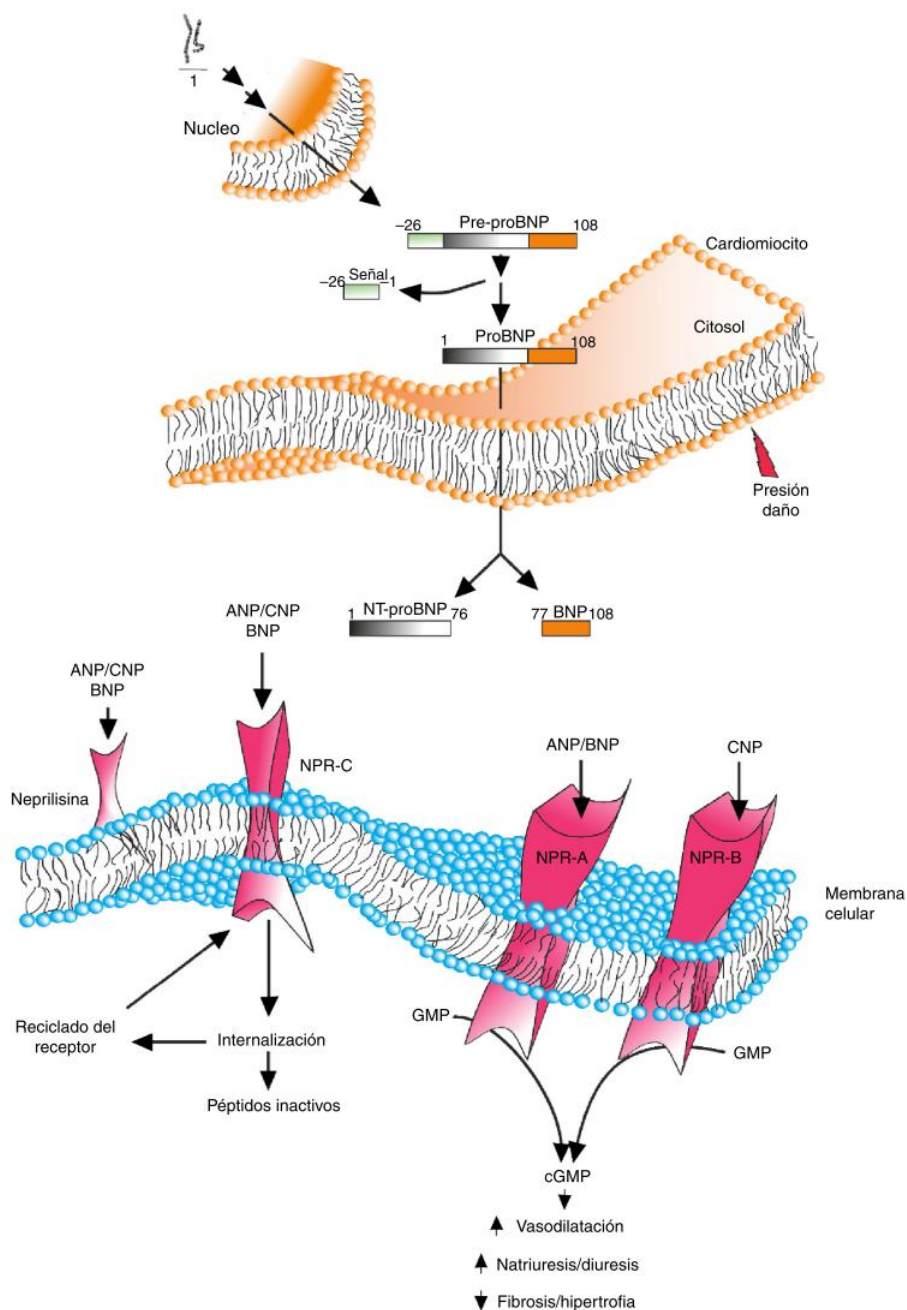


Figura 9. Síntesis y mecanismos de acción de los péptidos natriuréticos.

Reproducida de Pascual-Figal et al.⁶⁹

Las concentraciones de BNP y NT-proBNP también pueden estar moduladas por factores genéticos y étnicos. En población sin enfermedad cardiovascular, se ha observado que los individuos con concentraciones más bajas de estos biomarcadores presentan un mayor riesgo de desarrollar hipertensión a largo plazo. Se ha observado que los portadores de los polimorfismos rs5068 o rs198358 del gen *NPPA* tienen concentraciones plasmáticas más elevadas de BNP, y presentan un menor riesgo de desarrollar hipertensión.⁷⁰ Por otro lado, las personas de etnia negra tienen concentraciones plasmáticas más bajas de NT-proBNP, junto con una mayor prevalencia de hipertensión y un mayor índice de masa ventricular izquierda, en comparación con personas blancas o hispanas. La obesidad es otro factor determinante, ya que puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, con disminuciones de hasta un 50%.⁷¹

Dada la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y el aumento de la resistencia vascular sistémica característicos de la PE, es esperable observar concentraciones elevadas de los péptidos natriuréticos BNP y NT-proBNP en estas pacientes.⁷² Borgui et al. describieron aumentos significativos en la masa del ventrículo izquierdo, así como en los volúmenes telesistólico y telediastólico, junto con una reducción notable de la fracción de eyección y del acortamiento fraccional de ventrículo izquierdo en mujeres con PE.³⁰ Además, estos hallazgos se correlacionaron con las concentraciones plasmáticas de BNP. En otro estudio, se observó una correlación inversa significativa entre las concentraciones séricas de NT-proBNP y el índice cardíaco, lo que sugiere que una mayor concentración del péptido se asocia con un menor rendimiento global

del corazón.⁷³ Asimismo, se identificó una correlación positiva entre la resistencia vascular sistémica y la concentración plasmática de NT-proBNP.

Si bien no existen valores de referencia específicos para mujeres embarazadas, se ha documentado que las concentraciones de NT-proBNP se mantienen relativamente estables durante el embarazo.⁷⁴⁻⁷⁶ Por su parte, la Sociedad Europea de Cardiología y un documento de consenso español recomiendan, para la población general, valores de referencia inferiores a 35 pg/mL para el BNP y 125 pg/mL para el NT-proBNP.

69,77

Varios autores han observado concentraciones elevadas de BNP o NT-proBNP en pacientes con PE o hipertensión gestacional, en comparación con mujeres embarazadas normotensas.^{74-76,78} Un estudio del año 2005 propuso que una concentración de BNP <40,6 pg/mL mostraba una NPV del 92% para descartar la PE.⁷⁵ Por su parte, Lafuente-Ganuza et al. demostraron que combinar una ratio sFlt-1/PlGF >45 con un valor de NT-proBNP >174 pg/mL incrementa el valor predictivo positivo (PPV) para PE hasta un 86% frente al 49,5 % obtenido al usar sólo la ratio sFlt-1/PlGF >45.⁷⁸ En otro estudio, Zhang et al. reportaron un área bajo la curva (AUC) de 0,864 para la PE precoz y de 0,825 para la PE tardía, y propusieron puntos de corte de NT-proBNP de 142,3 pg/mL y 183,5 pg/mL, respectivamente.⁷⁹

La mayoría de los estudios sobre péptidos natriuréticos en el embarazo se han focalizado en su valor diagnóstico y predictivo para la PE durante el tercer trimestre, cercano al inicio de la manifestación clínica. No obstante, existe escasa evidencia respecto a la evolución de estos biomarcadores durante el primer trimestre de

gestación. Entre ellos, destaca el estudio de Pihl et al. (2021), que incluyó a 14.207 embarazadas, de las cuales 61 desarrollaron PE pretérmino y 237 PE a término.⁵⁵ En este estudio se observaron concentraciones disminuidas de NT-proBNP en el primer trimestre en aquellas mujeres que posteriormente desarrollaron PE a término. Por su parte, Hauspurg et al. (2022) en un estudio con 4.508 participantes, encontraron concentraciones más bajas de NT-proBNP en mujeres que desarrollaron PE tanto a pretérmino como a término.⁸⁰ La ausencia de elevación de NT-proBNP en el primer trimestre, pese a la presencia de disfunción cardíaca subclínica, sugiere un fallo en los mecanismos compensatorios iniciales de la adaptación cardiovascular al embarazo en gestantes que desarrollarán PE. La disminución de NT-proBNP podría indicar una mayor rigidez vascular y una expansión del volumen plasmático menos eficaz, lo que contribuiría al desarrollo de la PE. No obstante, la capacidad predictiva del NT-proBNP para la PE y otras complicaciones relacionadas con la disfunción placentaria en el primer trimestre aún no han sido suficientemente estudiada.

Dada la dificultad para predecir qué mujeres con PE desarrollarán complicaciones que requieran un parto precoz, se ha explorado el valor pronóstico del NT-proBNP.^{81–84} En este sentido, Álvarez-Fernández et al. propusieron un punto de corte para NT-proBNP de 219 pg/mL que presentaba una sensibilidad del 76,2 % (intervalo de confianza, IC 95 %: 52,5–90,9) y una especificidad del 93,6 % (IC 95 %: 83,5–97,9), comparable a la de la ratio sFlt-1/PlGF con un punto de corte de 178 [sensibilidad: 81,0 % (IC 95 %: 57,4–93,7); especificidad: 95,2 % (IC 95 %: 85,6–98,7)] para predecir complicaciones que requieren parto en menos de una semana.⁸³ Asimismo, Sabrià et al. demostraron que un modelo predictivo que incluía tanto la ratio sFlt-

1/PIGF como el NT-proBNP mejoraba significativamente la capacidad de predicción del parto en una semana frente al uso exclusivo de la ratio sFlt-1/PIGF [AUC: 0,845 (IC 95 %: 0,787–0,896) vs 0,786 (IC 95 %: 0,722–0,844); $p = 0,011$].⁸⁴

A pesar de la creciente evidencia que respalda el papel del NT-proBNP como biomarcador útil en la PE, tanto para su diagnóstico como para su pronóstico, aún no está claro si su incorporación en la práctica clínica podría mejorar la detección y el manejo de las distintas formas de PE y sus complicaciones asociadas. Se necesitan más estudios para validar su utilidad en distintos momentos del embarazo.

3.3. Troponinas cardíacas

Las troponinas cardíacas (cTn), que conforman el complejo de troponina, están integradas por tres proteínas reguladoras: troponina cardíaca de tipo I (cTnI), troponina cardíaca de tipo T (cTnT) y troponina cardíaca de tipo C (cTnC). Estas proteínas son componentes esenciales de los filamentos delgados del músculo cardíaco (actina) y cumplen una función clave en la regulación de la contracción y relajación cardíaca, al controlar las concentraciones intracelulares de calcio (**Figura 10**).^{85,86}

La cTnC se expresa tanto en los miocitos cardíacos como en el músculo esquelético de contracción lenta, mientras que las isoformas cardíacas, cTnI y cTnT, se expresan mayormente en el corazón.⁸⁶ Aunque la mayor parte de la troponina se encuentra unida al aparato contráctil, una pequeña fracción permanece libre en el citoplasma. En

caso de daño celular, se liberan a la circulación tanto el complejo completo como formas individuales y modificadas de cTnT y cTnI (**Figura 10**).

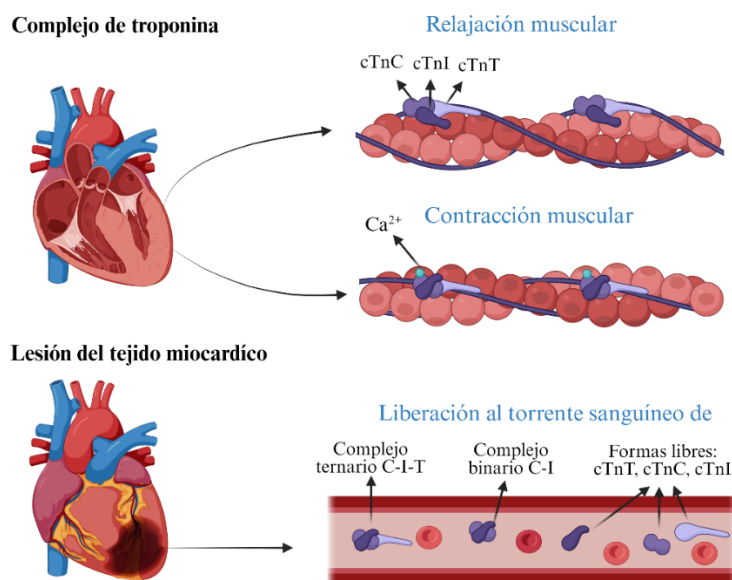


Figura 10. Troponinas cardíacas: función y liberación tras lesión miocárdica.

Creada con BioRender.com

Gracias a su alta cardiospecificidad, la cTnT y la cTnI se han consolidado como los biomarcadores más utilizados y recomendados por las guías internacionales para el diagnóstico del IAM.^{87,88} El IAM se define como una lesión miocárdica aguda con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda, acompañada de un ascenso y/o descenso de los valores de troponina cardíaca, con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, y que además se asocie con al menos uno de los siguientes criterios: síntomas de isquemia miocárdica, nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma, desarrollo de ondas Q patológicas, evidencia por imagen de una nueva pérdida de miocardio viable o de una nueva anomalía en la

contractilidad segmentaria compatible con una etiología isquémica, o identificación de un trombo en una arteria coronaria mediante angiografía o autopsia.⁸⁸ Para mejorar el rendimiento diagnóstico las sociedades científicas recomiendan el uso de métodos de troponina cardíaca de alta sensibilidad, que permiten detectar IAM de menor extensión y de forma más precoz tras el inicio de los síntomas. Según la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), un método de alta sensibilidad para medir troponina cardíaca debe tener una imprecisión $\leq 10\%$ en el percentil 99 y detectar concentraciones superiores al límite de detección del método en al menos el 50 % de personas sanas.⁸⁹ Actualmente, existen múltiples técnicas comerciales para la medición de troponinas; sin embargo, no todas cumplen con estos requisitos. Aquellos métodos que no satisfacen uno o ambos criterios se denominan métodos contemporáneos o convencionales. Actualmente su uso ha quedado relegado prácticamente a dispositivos *Point of Care* que no alcanzan las especificaciones para ser considerados de alta sensibilidad.

Dada la asociación bien establecida entre la PE durante la gestación y el incremento del riesgo cardiovascular a largo plazo en mujeres afectadas, surge la hipótesis de que esta entidad clínica podría inducir alteraciones celulares permanentes con implicaciones fisiopatológicas posteriores. En algunas pacientes con PE se han observado alteraciones histológicas en el miocardio, similares a las lesiones identificadas en otros tejidos afectados por el síndrome.⁹⁰ Estos hallazgos coinciden con estudios que han reportado concentraciones elevadas de troponina en mujeres con PE, lo que sugiere la presencia de daño miocárdico subclínico.^{91–94} Sin embargo, esta asociación no está completamente establecida, ya que algunos autores no han

encontrado diferencias significativas en las concentraciones de troponina entre mujeres con PE y aquellas con embarazos normotensos.^{95,96} Aydin et al. (2009) no hallaron diferencias significativas en las concentraciones de troponina cardíaca de tipo I de alta sensibilidad (hs-cTnI) entre mujeres con PE y mujeres normotensas, probablemente debido al uso de un método de medición contemporáneo con un límite de detección demasiado alto (40 pg/mL).⁹⁶

Dockree et al. (2021), en una revisión sistemática sobre las concentraciones de cTn en el embarazo, identificaron un único estudio que comparaba las concentraciones de cTnI utilizando métodos de alta sensibilidad.⁹⁷ La misma revisión analizó siete estudios en los que se emplearon métodos contemporáneos para medir cTnI, de los cuales tres no encontraron diferencias significativas en mujeres con PE. Esta revisión pone de manifiesto la escasez de estudios disponibles sobre la medición de cTnT en mujeres con PE y destaca la necesidad de utilizar ensayos de alta sensibilidad para evaluar con mayor precisión cómo varían las concentraciones de cTn a lo largo del embarazo. El estudio de Ravichandran et al. que empleó un método de cTnI de alta sensibilidad demostró que las concentraciones de hs-cTnI se mantienen estables a lo largo de los tres trimestres del embarazo.⁹⁸ Sin embargo, se observaron concentraciones significativamente elevadas en mujeres con PE e hipertensión gestacional, con medianas de 11,0 (6,0–22,3) ng/L y 12,0 (3,0–97,5) ng/L, respectivamente, en comparación con las gestantes normotensas, cuya mediana fue de 1,0 (0,0–1,0) ng/L ($p < 0,001$).

Posteriormente, Bacmeister et al. (2024) demostraron que un punto de corte para hs-cTnI $\geq 1,9$ ng/L mejora la predicción del riesgo al reclasificar correctamente a las mujeres que posteriormente desarrollan PE pretérmino o PE a término.⁹⁴

En relación con la troponina cardíaca de tipo T de alta sensibilidad (hs-cTnT), Jacobsen et al. (2022) observaron concentraciones significativamente elevadas en mujeres con PE precoz, con una mediana de 6 (5–10) ng/L, y en mujeres con PE tardía, con una mediana de 6 (5–8) ng/L, en comparación con el grupo control, cuya mediana fue de 3 (3–4) ng/L, $p < 0,001$).⁹⁹ Fixler et al. (2023) demostraron que las concentraciones de hs-cTnT se encuentran elevadas en pacientes con PE ingresadas en la unidad de parto, a las 2, 4 y 12 horas posteriores al ingreso. No obstante, en la mayoría de las pacientes los valores de hs-cTnT se mantuvieron por debajo del límite de detección: solo fueron detectables en el 4,7 % del grupo control y en el 50 % de las pacientes con PE grave.¹⁰⁰

En conjunto, estos hallazgos sugieren una asociación entre las concentraciones elevadas de cTnT o cTnI y la presencia de daño cardíaco en mujeres con PE. La detección de concentraciones aumentadas de cTn podría contribuir a mejorar el diagnóstico precoz de la PE, así como la identificación de posibles complicaciones.

3.4. Ácido úrico

El ácido úrico se produce en el hígado, los músculos y el intestino a partir de la degradación de purinas mediada por la enzima xantina oxidasa. Entre las fuentes exógenas que contribuyen a su producción se incluyen las carnes grasas, las vísceras,

los mariscos y la fructosa, presente tanto en frutas como en azúcares añadidos.^{101,102} Su eliminación es mayoritariamente renal (dos tercios) y, en menor medida, gastrointestinal (un tercio), aumentando esta última vía en casos de enfermedad renal crónica. El manejo renal del ácido úrico implica cuatro procesos: filtración glomerular, reabsorción tubular proximal, secreción y reabsorción possecretora.¹⁰¹

La hiperuricemia, o elevación de los niveles de ácido úrico en sangre, puede favorecer el desarrollo de gota o cálculos renales. Además, se ha asociado con el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares, e incluso podría desempeñar un papel fisiopatológico en estas últimas. El aumento del ácido úrico inhibe la síntesis endotelial de óxido nítrico, lo que favorece la vasoconstricción y la resistencia a la insulina.^{101,103}

Durante el primer trimestre del embarazo, las concentraciones de ácido úrico son más bajas en comparación con las de la población general.¹⁰² Esta reducción se atribuye a la hemodilución provocada por el aumento del volumen sanguíneo, junto con un incremento de la filtración glomerular y una disminución de la reabsorción tubular proximal.¹⁰⁴ A partir de la mitad del embarazo, las concentraciones séricas de ácido úrico aumentan progresivamente hasta alcanzar los valores típicos de las mujeres no embarazadas al final de la gestación.

En mujeres con PE, el estrés oxidativo y las citocinas liberadas por la isquemia placentaria parecen inducir la actividad de la xantina oxidasa, elevando la producción de ácido úrico (**Figura 11**).¹⁰² Asimismo, podría incrementarse la disponibilidad de sustratos procedentes de la placenta, así como de tejidos maternos o fetales, que

favorecen su síntesis.^{104,105} Por otro lado, la hiperuricemia también puede deberse a la reducción del volumen plasmático y de la tasa de filtración glomerular observada en estas pacientes. Por tanto, la placenta podría desempeñar un papel inicial en el desarrollo de la hiperuricemia, la cual se vería posteriormente agravada por una disminución del aclaramiento renal.¹⁰⁴

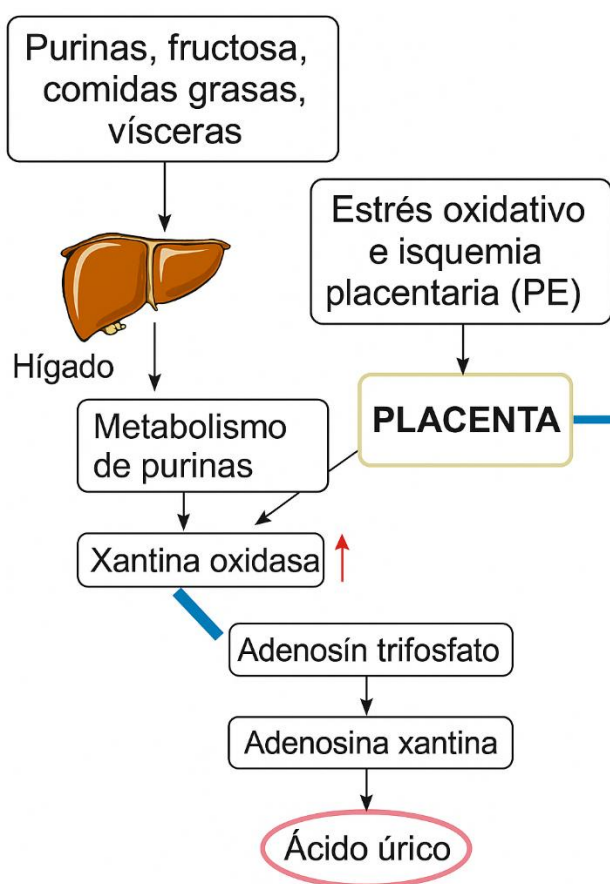


Figura 11. Síntesis de ácido úrico en mujeres con preeclampsia.

Modificada de Khaliq et al.¹⁰²

La asociación entre la PE y concentraciones séricas elevadas de ácido úrico ha sido reportada por diversos autores en múltiples estudios.^{106–113} En un metaanálisis de

estudios prospectivos, Colmenares Mejía et al. (2023) demostraron que, tras ajustar por distintos factores como la edad gestacional, edad materna, raza, embarazo múltiple, entre otros, las concentraciones aumentadas de ácido úrico se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar PE.¹¹⁴ La odds ratio (OR) ajustada fue de 1,21 (IC 95%: 1,11–1,33) por cada incremento de una desviación estándar en los niveles de ácido úrico.

Bellomo et al. (2011) observaron que una concentración de ácido úrico mayor a 5,19 mg/dL en mujeres con hipertensión gestacional predice la aparición de PE con un AUC de 0,955 (IC 95 %: 0,911–0,981), una sensibilidad del 97,7 % y una especificidad del 93,3 %.¹¹⁵ Además, esta misma concentración fue capaz de predecir el SGA, con un AUC de 0,784 (IC 95 %: 0,712–0,844), una sensibilidad del 83,7 % y una especificidad del 71,7 %. Un metaanálisis publicado en 2020, que incluyó 17 estudios, señaló que una concentración media de ácido úrico superior a 5,18 mg/dL presenta una sensibilidad del 74 % (IC 95 %: 71–77 %) y una especificidad del 66 % (IC 95 %: 63–68 %) para identificar PE en mujeres embarazadas con hipertensión.¹⁰⁸ Ese mismo año, Bellos et al. publicaron otro metaanálisis, con una muestra de 39,450 mujeres, en el que concluyeron que el ácido úrico permite diferenciar a las gestantes que desarrollan PE de aquellas con embarazos sin complicaciones, con una sensibilidad del 76,7 % (IC 95 %: 70,5–81,9) y una especificidad del 79,6 % (IC 95 %: 74,2–84,1).¹¹⁶

A pesar de los numerosos estudios que asocian concentraciones elevadas de ácido úrico con un mayor riesgo de desarrollar PE (PE), la evidencia actual sigue siendo

insuficiente para respaldar su uso como herramienta de diagnóstico precoz. Esta limitación se debe, en gran medida, a la heterogeneidad entre los estudios, que incluyen diferentes poblaciones de gestantes: algunos se centran exclusivamente en mujeres con hipertensión gestacional, mientras que otros comparan casos de PE con gestantes normotensas.

La utilidad del ácido úrico como marcador predictivo de PE en el primer trimestre del embarazo ha sido poco estudiada, y los resultados disponibles son contradictorios. Laughon et al. (2011) encontraron asociación entre concentraciones elevadas de ácido úrico antes de la semana 15 de embarazo y el riesgo de desarrollar PE.¹⁰⁶ En contraste, el estudio de Rezk et al. (2018) no encontró diferencias significativas en las concentraciones de ácido úrico durante el primer trimestre en mujeres con riesgo bajo o moderado de PE que desarrollaron la enfermedad en etapas más avanzadas del embarazo.¹¹⁷ Por su parte, Bellomo et al. (2011) hallaron que una concentración de ácido úrico $>3,30$ mg/dL en el primer trimestre del embarazo predice la PE en mujeres que desarrollan hipertensión a partir de la semana 20 de gestación, con un AUC de 0,659 (IC 95%: 0,580–0,691), una sensibilidad del 61,6% y una especificidad del 61,1%.¹¹⁵ Sin embargo, en este mismo estudio, el ácido úrico no fue un predictor de otras complicaciones relacionadas con la disfunción placentaria como el nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional.

Diversos estudios han evidenciado concentraciones elevadas de ácido úrico en mujeres con PE que desarrollan complicaciones maternas y neonatales.^{118–121} Entre ellos, Sudjai et al. (2022) en un estudio retrospectivo con 400 participantes

demonstraron que concentraciones de ácido úrico >7 mg/dL se asocian con PE severa, mientras que concentraciones >5 mg/dL se correlacionan con resultados maternos y neonatales adversos.¹²¹ Por su parte, Colmenares-Mejia et al. (2023) observaron que la asociación entre las concentraciones de ácido úrico y la PE precoz fue superior (OR: 1,38; IC 95 %: 1,18–1,60), que la observada con la PE de inicio entre 34 y 37 semanas (OR: 1,29; IC 95 %: 1,13–1,47) o la PE a término (OR: 1,22; IC 95 %: 1,11–1,34).¹²²

En cuanto a la capacidad predictiva del ácido úrico para complicaciones perinatales, un estudio prospectivo realizado en 2019, que incluyó a 205 mujeres con PE, mostró que una concentración $\geq 6,61$ mg/dL permite predecir complicaciones fetales y neonatales (PTB, bajo puntaje de Apgar, FGR y muerte neonatal) con un AUC de 0,752, una sensibilidad del 64,4 % y una especificidad del 79,5 %.¹²³ De manera similar, Bellos et al. (2020) informaron que la concentración sérica de ácido úrico es significativamente más elevada en mujeres con PE severa en comparación con aquellas con PE leve.¹¹⁶ Además, hallaron que este biomarcador puede predecir complicaciones como el FGR (AUC: 0,770; sensibilidad: 76,5 %; especificidad: 62,7 %) y el PTB (AUC: 0,734; sensibilidad: 68,6 %; especificidad: 67,9 %), en mujeres con PE.

II. HIPÓTESIS

La asociación entre la PE y el desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular está ampliamente respaldada por la evidencia científica. Estudios epidemiológicos robustos han establecido que las mujeres con antecedentes de PE presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar, a largo plazo, hipertensión arterial, IAM, accidente cerebrovascular, deterioro de la función renal, alteraciones vasculares y trastornos metabólicos.

Dado el papel consolidado de biomarcadores como los péptidos natriuréticos, las cTn y el ácido úrico en el diagnóstico y control de patologías cardiovasculares y metabólicas, planteamos como hipótesis que la cuantificación de NT-proBNP, hs-cTnT y ácido úrico podría constituir una herramienta predictiva para la PE y sus complicaciones.

III. OBJETIVOS

Objetivos de la tesis doctoral:

1. Evaluar la utilidad de biomarcadores cardiovasculares y metabólicos en la predicción temprana, diagnóstico y valoración pronóstica de la PE y otras complicaciones derivadas de la disfunción placentaria.
2. Determinar si los biomarcadores previamente descritos pueden igualar o mejorar el rendimiento diagnóstico, pronóstico y predictivo de los factores angiogénicos en la identificación de la PE y de otras manifestaciones clínicas relacionadas con la disfunción placentaria.

1. Primer artículo

Impact of Angiogenic and Cardiovascular Biomarkers for Prediction of Placental Dysfunction in the First Trimester of Pregnancy

En la práctica clínica, actualmente, se utilizan algoritmos que combinan factores maternos y biomarcadores para predecir la PE precoz durante el primer trimestre del embarazo. No obstante, su eficacia en la detección de la PE a término sigue siendo limitada. Además, hasta el momento no se dispone de métodos de cribado en el primer trimestre que sean costo-efectivos para la identificación de complicaciones fetales como SGA o PTB.

Los objetivos específicos de este estudio fueron:

- Evaluar la capacidad de PlGF, sFlt-1, NT-proBNP, hs-cTnT y ácido úrico, medidos en el primer trimestre del embarazo, para predecir PE, PTB y SGA.
- Determinar si la inclusión de estos biomarcadores mejora el rendimiento predictivo frente al uso exclusivo de variables maternas para identificar complicaciones relacionadas con la disfunción placentaria.

2. Segundo artículo

N-terminal pro B-type natriuretic peptide as biomarker to predict pre-eclampsia and maternal–fetal complications

Actualmente, el biomarcador con mayor capacidad para predecir la PE entre 1 y 4 semanas antes de su diagnóstico clínico es la ratio sFlt-1/PlGF. Se han establecido puntos de corte específicos: sFlt-1/PlGF <38 permite descartar la enfermedad en las siguientes cuatro semanas, mientras que sFlt-1/PlGF ≥ 85 se considera indicativa de un alto riesgo de PE.

La aplicación generalizada de este marcador se ve limitada por su elevado coste y su acceso restringido las 24h/día, 7 días/semana, lo que dificulta su implementación en áreas rurales, centros de atención primaria y países en desarrollo.

Los objetivos específicos de este estudio fueron:

- Evaluar la utilidad de NT-proBNP, hs-cTnT y ácido úrico para predecir la aparición de PE una y cuatro semanas antes de su manifestación clínica.
- Comparar la capacidad predictiva de los biomarcadores de enfermedad cardiovascular y metabólica con la ratio sFlt-1/PlGF (para los puntos de corte >38 y ≥ 85), en la predicción de PE una y cuatro semanas antes del diagnóstico clínico.
- Analizar la utilidad de sFlt-1, PlGF, NT-proBNP, hs-cTnT y ácido úrico para predecir FGR en ausencia de PE.
- Investigar la capacidad de los mismos biomarcadores para predecir PE asociada a complicaciones como FGR, muerte fetal o desprendimiento de placenta.

3. Tercer artículo

Can NT-proBNP enhance accuracy of angiogenic factors in the short-term prediction of preeclampsia?

La ratio de los factores angiogénicos resulta especialmente útil para descartar la PE. No obstante, presenta un bajo PPV, ya que puede encontrarse elevada en casos FGR u otras alteraciones relacionadas con la disfunción placentaria. Una ratio sFlt-1/PlGF más elevada se asocia con mayor gravedad clínica y peor pronóstico materno-fetal, aunque su capacidad de predecir las complicaciones es limitada.

Los objetivos específicos de este estudio fueron:

- Evaluar si la combinación de NT-proBNP, hs-cTnT y ácido úrico con la razón sFlt-1/PlGF mejora la capacidad predictiva para la PE, considerando distintos puntos de corte de la ratio (≥ 38 , ≥ 85 o entre 38 y 85).
- Analizar si la combinación de biomarcadores cardiovasculares con la ratio de los factores angiogénicos permite identificar de forma más precisa a las pacientes con PE que desarrollarán complicaciones.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes y diseño del estudio

1.1. Primer artículo

- **Pacientes**

Se incluyeron pacientes con gestación única atendidas para su primera ecografía en primer trimestre en la Sección de Ecografía y Diagnóstico Prenatal del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau cuyo parto fue atendido en el mismo centro (registro en ClinicalTrials.gov, NCT04767438). Los criterios de inclusión y de exclusión se recogen en la **Tabla 3**.

Criterios de inclusión

- Pacientes con gestación única
- Edad gestacional según la longitud cráneo caudal (CRL) en el primer trimestre (entre las 11+0 y las 13+6 semanas)
- Fetos sin alteraciones cromosómicas, malformaciones congénitas mayores o infecciones congénitas diagnosticadas.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes con gestaciones múltiples
- Gestaciones con seguimiento obstétrico o perinatal inadecuado
- Gestaciones con parto en otro centro
- Muerte perinatal no relacionada con la insuficiencia placentaria o de causa desconocida

Tabla 3. Criterios de inclusión y de exclusión del primer artículo

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional (IBSP-PLA-2016-31). Todas las pacientes proporcionaron consentimiento informado por escrito.

- **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre 2016 y 2020. Los grupos de casos y controles se seleccionaron a partir de una amplia cohorte de 1390 mujeres incluidas en un estudio prospectivo sobre insuficiencia placentaria (registro en ClinicalTrials.gov, NCT04767438).

Se incluyeron como **casos** aquellas gestaciones que cursaron con alguno de las siguientes complicaciones: PE, SGA o PTB. La PE se definió como hipertensión de nueva aparición (presión sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg), documentada en mediciones repetidas a partir de la semana 20 de gestación, acompañada de proteinuria (tira reactiva $\geq 1+$ o relación proteína/creatinina ≥ 30 mg/mmol [0,3 mg/mg]) o disfunción de otro órgano materno, conforme a los criterios de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo.¹⁰ Según la edad gestacional al momento del parto, la PE se clasificó en pretérmino (< 37 semanas) o a término (≥ 37 semanas). SGA se definió como un peso al nacer por debajo del percentil 10 según los estándares locales.^{19,20} PTB se consideró como aquel parto ocurrido antes de las 37 semanas de gestación, en ausencia de otras comorbilidades maternas o fetales.²¹

Se seleccionó también un grupo **control** emparejado con el grupo **casos** según edad materna, etnia, IMC y edad gestacional.

- **Variables**

Se recogieron las variables relacionadas con el riesgo de PE:

- Variables maternas: edad, IMC, etnia, hábito tabáquico.
- Antecedentes médicos: historia de diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes, trombofilia hereditaria o adquirida autoinmune.
- Variables obstétricas: actuales (gestación mediante técnica de reproducción asistida, fecha de la última regla, paridad, edad gestacional al tomar la muestra, peso del niño) y de gestaciones anteriores (antecedentes de diabetes gestacional, PE o SGA, abortos de repetición).
- Tratamiento con aspirina.
- Tensión arterial media.
- Variables ecográficas: UAt-PI.

Las variables maternas y obstétricas se recogieron mediante la revisión individual de las historias clínicas. La edad gestacional se determinó en función de la CRL fetal obtenida en la ecografía realizada entre las semanas 11,0 y 13,6. Se recopilaron los datos ecográficos del primer trimestre obtenidos por vía transabdominal, incluyendo la edad gestacional, la CRL y los UAt-PI.

La presión arterial (PA) se midió una única vez, en uno de los brazos (derecho o izquierdo, indistintamente), tras un periodo de reposo de cinco minutos con la paciente sentada, coincidiendo con la ecografía del primer trimestre, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Para ello, se utilizó un tensiómetro Tensoval Duo Control calibrado (Hartmann AG, 89522 Heidenheim, Alemania). La MAP se calculó mediante la fórmula: presión diastólica + (presión sistólica – presión diastólica) /3.

1.2. Segundo y tercer artículo

• Pacientes

Se incluyeron en el estudio mujeres con sospecha de PE que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión recogidos en la **Tabla 4**.

Se consideró la sospecha de PE ante la presencia de presión arterial elevada (PA sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg), el empeoramiento de hipertensión preexistente, o la aparición de uno o más de los siguientes hallazgos:²³

- Proteinuria de nueva aparición (relación proteína/creatinina ≥ 30 mg/mol (0,3 mg/mg) o proteinuria ≥ 300 mg/24 h), o empeoramiento de proteinuria preexistente.
- Síntomas sugestivos de PE, como dolor epigástrico, edema severo (facial, en extremidades superiores o inferiores), cefalea persistente, alteraciones visuales o aumento repentino de peso (>1 kg/semana durante el tercer trimestre).
- Alteraciones analíticas, como trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$), elevación de enzimas hepáticas (≥ 2 veces el valor normal) o creatinina sérica $>1,1$ mg/dL.

- Hallazgos ecográficos compatibles con FGR o SGA, en presencia de una resistencia aumentada en las arterias uterinas (índice de pulsatilidad medio > percentil 95).

La FGR se definió como un peso fetal estimado por debajo del percentil 3 para la edad gestacional, según curvas de referencia locales,¹⁹ o por debajo del percentil 10 si se acompañaba de alteraciones en el Doppler materno-fetal.¹²⁴

La PE clínica se definió como la aparición de hipertensión (PA sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg) de nueva aparición o agravamiento de hipertensión preexistente, junto con proteinuria. En ausencia de proteinuria, se estableció el diagnóstico de PE si coexistía hipertensión de nueva aparición con al menos uno de los siguientes criterios: trombocitopenia, disfunción hepática, insuficiencia renal (creatinina sérica elevada sin enfermedad renal previa), edema pulmonar o síntomas neurológicos (cefalea intensa o alteraciones visuales de nueva aparición).²³

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Capacidad para leer y comprender el consentimiento informado.
- Embarazo único.
- Edad gestacional entre 24+0 y 40+6 semanas.

Criterios de exclusión

- Embarazo múltiple.
- Edad gestacional inferior a 24 semanas.
- Muerte fetal intrauterina o malformaciones fetales mayores.
- Indicación de parto inmediato por presencia de eclampsia, edema pulmonar, hipertensión arterial (HTA) no controlada, alteraciones visuales severas, síndrome de HELLP grave (definido como AST/ALT > 600 UI/L, LDH > 1000 UI/L, plaquetas < 50.000/ μ L), cefalea intensa o sufrimiento fetal.

Tabla 4. Criterios de inclusión y de exclusión del segundo y tercer artículo

- **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio prospectivo de casos y controles realizado en cinco centros españoles entre marzo de 2018 y diciembre de 2020. Estas pacientes fueron seleccionadas de la cohorte del EuroPE (NCT03231657), un ensayo controlado, abierto y aleatorizado diseñado para evaluar si la incorporación de la relación sFlt-1/PlGF en el diagnóstico, clasificación y control de la PE mejoraba los resultados tanto para las madres como para los recién nacidos en mujeres con sospecha de PE. Para evitar un posible sesgo derivado del uso de la ratio sFlt-1/PlGF en el control de

los casos del estudio EuroPE, nuestro análisis se restringió a las pacientes del grupo control, cuyos valores de dicha ratio estaban enmascarados.

Para la comparación de grupos, se definieron como **casos** de PE aquellos pacientes con sospecha de PE que desarrollaron PE clínica en cualquier momento, mientras que el grupo **control** incluyó pacientes con sospecha de PE que no cumplieron con los criterios para un diagnóstico clínico de PE.

- **Variables**

Se recogieron las variables relacionadas con el riesgo de PE y con los resultados obstétricos maternos y fetales:

- Variables maternas: edad, etnia, hábito tabáquico.
- Antecedentes médicos: historia de diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular.
- Variables obstétricas: paridad, edad gestacional al tomar la muestra, edad gestacional en el momento del parto, parto antes de las 34 semanas gestacionales, inducción del parto, modo de parto, ingreso materno en la unidad de cuidados intensivos (UCI), FGR, resultados maternos y fetales adversos.
- Variables neonatales: peso del niño, pH de la arteria umbilical, pH de la vena umbilical, ingreso en la UCI neonatal por más de 48 horas, resultados neonatales adversos.

Las variables maternas y obstétricas se recogieron mediante la revisión individual de las historias clínicas. Se definió como resultado materno adverso cualquiera de los siguientes eventos: ingreso en la UCI, eclampsia, desprendimiento de placenta, CID,

edema pulmonar y síndrome HELLP, definido como hemólisis, enzimas hepáticas elevadas (>100 UI/L) y recuento bajo de plaquetas ($<100 \times 10^9/L$).¹²⁵ Los resultados fetales adversos incluyeron FGR, muerte fetal intrauterina y desprendimiento de placenta. Los resultados neonatales adversos incluyeron ingreso en la UCI neonatal por más de 48 h, sepsis confirmada o sospechada, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular (grados II–VI), enterocolitis necrosante, retinopatía y displasia broncopulmonar. Se consideró PE con complicaciones cuando se asociaba a resultados los adversos fetales: FGR, muerte fetal o desprendimiento de placenta.

2. Análisis de laboratorio

Mientras que en el primer artículo se realizó una única extracción sanguínea por participante, el segundo y tercero se empleó un diseño longitudinal con extracciones seriadas, lo que permitió obtener múltiples mediciones por paciente a lo largo del tiempo. Para el análisis de los biomarcadores, se consideró una sola muestra por semana gestacional.

Las muestras de sangre se recogieron mediante venopunción utilizando tubos Vacutainer™ sin anticoagulante añadido (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.). Posteriormente, se mantuvieron a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos para permitir la formación del coágulo. A continuación, se centrifugaron a 3000 g durante 15 minutos a temperatura ambiente con el fin de separar el suero de los demás componentes sanguíneos. El suero obtenido se fraccionó en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su posterior análisis.

Todos los análisis de laboratorio se centralizaron y procesaron en el laboratorio del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

2.1. Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia: tirosina quinasa de tipo fms soluble (sFlt-1), factor de crecimiento placentario (PlGF), péptido amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT)

Las concentraciones de sFlt-1, PlGF, NT-proBNP y hs-cTnT se determinaron mediante electroquimioluminiscencia utilizando los ensayos suministrados por Roche Diagnostics GmbH (Basel, Switzerland): Elecsys sFlt-1, Elecsys PlGF, Elecsys proBNP II y Elecsys Troponin T hs, respectivamente. Las mediciones se realizaron en la plataforma automatizada Cobas 6000 (módulo e601) también de Roche Diagnostics GmbH. La técnica de electroquimioluminiscencia emplea un inmunoensayo de tipo sándwich, en el que, durante una primera incubación, se forma un complejo de la molécula a medir en la muestra (analito) con dos anticuerpos frente a la misma: uno marcado con biotina y otro con un quelato de rutenio (**Figura 12**). En la segunda incubación, se incorporan micropartículas recubiertas con estreptavidina, las cuales fijan el complejo a una superficie sólida mediante la interacción entre la biotina y la estreptavidina. Posteriormente, la mezcla pasa a través de una célula de medida, donde las partículas magnéticas se unen a un electrodo, y luego se realizan lavados para eliminar las partículas no fijadas. Finalmente, se aplica una corriente eléctrica controlada, lo que provoca una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz es medida mediante fotomultiplicador.

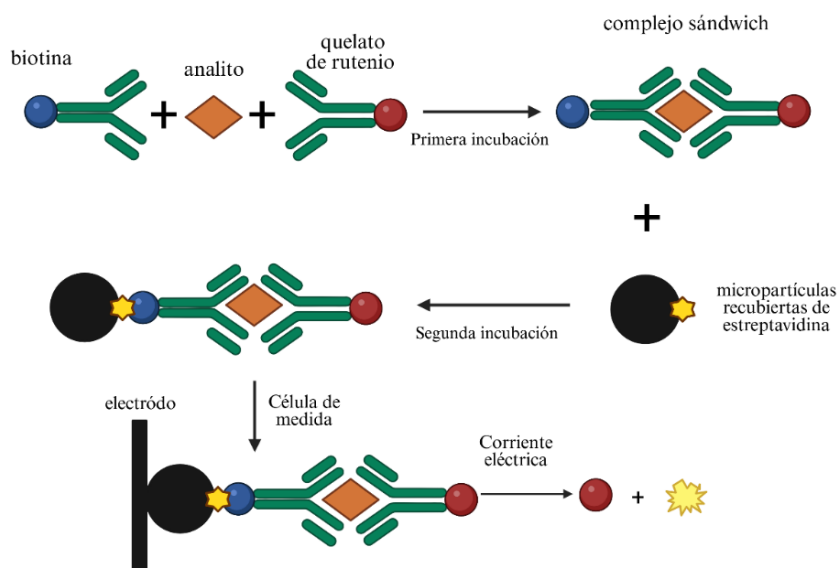


Figura 12. Funcionamiento de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

Creada con Biorender.com

El material control de calidad interno utilizado para sFlt-1 y PlGF fue el PreciControl y 1000 pg/mL. Para NT-proBNP se empleó PreciControl Cardiac II, también suministrado por Roche Diagnostics, con concentraciones de aproximadamente 150 pg/mL y 5000 pg/mL que se midieron alternativamente con periodicidad diaria. En el caso de hs-cTnT, se utilizó el control PreciControl Troponin, con concentraciones aproximadas de 30 ng/L y 2000 ng/L.

Los límites de blanco, detección y cuantificación, así como los intervalos de medición para cada analito, se detallan en la **Tabla 5**. El límite de blanco corresponde al percentil 95 obtenido a partir de al menos 60 mediciones de muestras libres de analito en diferentes series independientes. El límite de detección se define como la menor concentración de analito detectable que sea distinguible del límite del blanco, mientras que el límite de cuantificación corresponde a la concentración mínima cuya medición

es reproducible con un coeficiente de variación $\leq 20\%$. El intervalo de medición está determinado por el límite de detección y el valor máximo de la curva máster.

	Límite de blanco	Límite de detección	Límite de cuantificación	Rango de medición
sFlt-1, pg/mL	6	10	15	10 - 85000
PlGF, pg/mL	2	3	10	3 - 10000
NT-proBNP, pg/mL	3	5	50	5 - 35000
hs-cTnT, ng/L	2,5	3	13	3 - 10000

Tabla 5. Límites de blanco, detección y cuantificación y rangos de medición para sFlt-1, PlGF, NT-proBNP y hs-cTnT.

Respecto a las interferencias, no se observaron efectos relevantes por hemólisis (hemoglobina ≤ 500 mg/dL), ictericia (bilirrubina ≤ 25 mg/dL) o lipemia (triglicéridos ≤ 1500 mg/dL) en los ensayos de sFlt-1, PlGF y NT-proBNP. En el caso de la hs-cTnT, tampoco se detectaron interferencias por ictericia ni lipemia dentro de los límites mencionados; sin embargo, se observaron reducciones en las concentraciones de hs-cTnT en presencia de hemólisis (hemoglobina ≥ 100 mg/dL). Por esta razón, se excluyeron las muestras hemolizadas en la determinación de hs-cTnT.

2.2. Ácido úrico

La concentración de ácido úrico se determinó mediante un método colorimétrico automatizado utilizando el ensayo Uric Acid2 (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA), implementado en la plataforma Alinity® c, del mismo fabricante. Este ensayo se basa en la acción de la uricasa, que oxida el ácido úrico a alantoína y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El H_2O_2 generado reacciona con 4-aminoantipirina y N,N-bis-(4-sulfobutil)-3-metilanilina sal disódica en presencia de peroxidasa, dando lugar a un

colorante de quinoneimina, cuya absorbancia a 604 nm es directamente proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra.

Los controles de calidad interno utilizados fueron Multichem S Plus 1, 2 y 3 (Technopath Clinical Diagnostics, Ballina, Irlanda), con una frecuencia de análisis de tres veces al día. Las concentraciones aproximadas de los tres controles fueron de 2,52 mg/dL, 5,04 mg/dL y 8,41 mg/dL, respectivamente.

El límite de blanco fue de 0,1 mg/dL, mientras que tanto el límite de detección como el límite de cuantificación se establecieron en 0,3 mg/dL. El intervalo de medición abarcó desde 0,3 mg/dL hasta 37,7 mg/dL.

En cuanto a las interferencias, no se observaron efectos significativos por hemólisis (hemoglobina ≤ 1000 mg/dL) ni por lipemia (triglicéridos ≤ 1500 mg/dL). Sin embargo, están descritas concentraciones disminuidas en muestras con ictericia severa (bilirrubina > 12 mg/dL).

3. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics para Windows (versión 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA), R (www.R-project.org, versión 4.2.3, consultado el 8 de abril de 2023) y MedCalc 12.5 (MedCalc software, Mariakerke, Belgium).

Los datos se presentan como media $\pm$ desviación estándar (SD) para variables continuas con distribución normal, y como mediana (rango intercuartílico, IQR) para variables no continuas. Las variables categóricas se expresaron como valores

absolutos y porcentajes, y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado. La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov. Para la comparación de variables con distribución normal y no normal se utilizaron, respectivamente, la prueba t de Student y la prueba de Mann–Whitney.

Se generaron distintos modelos predictivos combinando factores de riesgo maternos y biomarcadores mediante análisis multivariante por regresión lineal múltiple, utilizando un método paso a paso (stepwise). Concretamente, se empleó el método de eliminación progresiva (backward stepwise regression), que parte de un modelo que incluye todas las variables y elimina, en cada etapa, aquella con menor peso predictivo respecto al evento final.

La capacidad de los biomarcadores para discriminar a las pacientes que presentaron complicaciones se evaluó mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Esta herramienta estadística es ampliamente utilizada para analizar la capacidad discriminativa y la precisión de diferentes pruebas diagnósticas, como los biomarcadores, en contextos donde la variable de resultado es binaria (por ejemplo, sano vs enfermo).¹²⁶ La exactitud de la prueba se resume a través de las tasas de clasificación correctas, definidas como sensibilidad y especificidad.

Se determinó el AUC para cada biomarcador individualmente y para cada modelo. El AUC representa el grado de concordancia entre la prueba diagnóstica y el estado clínico real del paciente, estimando la capacidad discriminativa entre dos categorías de resultado. Se considera que un modelo presenta una capacidad predictiva excelente

si $AUC > 0,80$, buena si AUC entre $0,70-0,80$, y limitada si AUC entre $0,50-0,70$.

Las AUC de los distintos modelos se compararon mediante el método de DeLong.

Los puntos de corte de los biomarcadores se establecieron mediante el método de Youden, que permite identificar el umbral con mayor capacidad discriminativa, es decir, aquel que maximiza la suma de sensibilidad y especificidad.

Para cada modelo se calcularon los siguientes parámetros diagnósticos:

- La sensibilidad se define como la proporción de verdaderos positivos (VP) entre el total de pacientes con la enfermedad:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}}$$

- La especificidad se define como la proporción de verdaderos negativos entre el total de pacientes sin la enfermedad:

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}}$$

- PPV es la probabilidad de que la enfermedad esté presente cuando la prueba es positiva

$$\text{PPV} = \frac{\text{Sensibilidad} \times \text{Prevalencia}}{\text{Sensibilidad} \times \text{Prevalencia} + (1 - \text{Especificidad}) \times (1 - \text{Prevalencia})}$$

- NPV es la probabilidad de que la enfermedad esté ausente cuando la prueba es negativa

$$\text{NPV} = \frac{\text{Especificidad} \times (1 - \text{Prevalencia})}{(1 - \text{Sensibilidad}) \times \text{Prevalencia} + \text{Especificidad} \times (1 - \text{Prevalencia})}$$

- Razón de verosimilitud positiva (LR+) es el cociente entre la probabilidad de un resultado positivo en presencia de la enfermedad y la probabilidad de un resultado positivo en ausencia de la enfermedad

$$LR+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

- Razón de verosimilitud negativa (LR-) es el cociente entre la probabilidad de un resultado negativo en presencia de la enfermedad y la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la enfermedad

$$LR- = \frac{(1 - \text{Sensibilidad})}{\text{Especificidad}}$$

Siguiendo las recomendaciones más recientes,^{127,128} la capacidad de los biomarcadores para mejorar la predicción de desenlaces clínicos se evaluó mediante análisis de:

- **Calibración**, mediante el test de Hosmer–Lemeshow, una prueba de bondad de ajuste que contrasta los valores observados con los predichos por un modelo de regresión logística. Este test parte de la hipótesis nula de que el modelo se ajusta adecuadamente a la realidad; por tanto, un valor de $p > 0,05$ indica un buen ajuste.
- **Discriminación**, mediante el índice de discriminación integrada (IDI), que evalúa la mejora en la capacidad discriminativa del modelo tras la incorporación de nuevos factores de riesgo.
- **Reclasificación**, utilizando el índice neto de reclasificación (NRI). Este índice considera tanto a los pacientes que presentaron un evento y fueron correctamente reclasificados por el nuevo modelo (NRI evento), como a los

que no lo presentaron y fueron correctamente identificados como tales (NRI no evento). La suma de ambos constituye el NRI global. En esta Tesis se empleó el NRI continuo entre categorías dicotómicas (evento vs no evento), sin necesidad de establecer umbrales de riesgo. Según Pencina et al., la interpretación habitual del NRI es: $\text{NRI} < 20\%$: débil; $\text{NRI} \approx 40\%$: intermedio; $\text{NRI} > 60\%$: fuerte.

Finalmente, se aplicó el método de Kaplan–Meier para el análisis de supervivencia, con el objetivo de comparar el tiempo hasta el parto entre mujeres con enfermedades asociadas a disfunción placentaria y aquellas sin complicaciones, en función de las concentraciones de los biomarcadores analizados.

V. RESULTADOS

1. Primer artículo

Impact of Angiogenic and Cardiovascular Biomarkers for Prediction of Placental Dysfunction in the First Trimester of Pregnancy

Madalina Nicoleta Nan, Álvaro García-Osuna, Josefina Mora, Cristina Trilla, Assumpta Antonijuan, Vanesa Orantes, Mónica Cruz-Lemini, Francisco Blanco-Vaca and Elisa Llurba

Biomedicines

2023

Factor de impacto: 3.9

Cuartil: Q2



Article

Impact of Angiogenic and Cardiovascular Biomarkers for Prediction of Placental Dysfunction in the First Trimester of Pregnancy

Madalina Nicoleta Nan ^{1,2}, Álvaro García-Osuna ^{1,*}, Josefina Mora ^{1,2,3}, Cristina Trilla ^{3,4}, Assumpta Antonijuan ¹, Vanesa Orantes ¹, Mónica Cruz-Lemini ^{3,4,5}, Francisco Blanco-Vaca ^{1,2,6} and Elisa Llorba ^{3,4,5}

¹ Department of Clinical Biochemistry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), 08041 Barcelona, Spain; nicoleta0511@gmail.com (M.N.N.); jmora@santpau.cat (J.M.); aantonijuan@santpau.cat (A.A.); vorantes@santpau.cat (V.O.); fblancova@santpau.cat (F.B.-V.)

² Department of Biochemistry and Molecular Biology, Facultat de Biociències, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain

³ Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Network (SAMID-RICORS, RD21/0012) and Maternal and Child Health Development Network (SAMID, RD16/0022), Instituto de Salud Carlos III, 28040 Madrid, Spain; ctrilla@santpau.cat (C.T.); mcruzl@santpau.cat (M.C.-L.); ellurba@santpau.cat (E.L.)

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, Spain

⁵ Women and Perinatal Health Research Group, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Sant Quinti 77-79, 08041 Barcelona, Spain

⁶ CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: agarciao@santpau.cat



Citation: Nan, M.N.; García-Osuna, Á.; Mora, J.; Trilla, C.; Antonijuan, A.; Orantes, V.; Cruz-Lemini, M.; Blanco-Vaca, F.; Llorba, E. Impact of Angiogenic and Cardiovascular Biomarkers for Prediction of Placental Dysfunction in the First Trimester of Pregnancy. *Biomedicines* **2023**, *11*, 1327. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051327>

Academic Editor: Marzena Laskowska

Received: 27 March 2023

Revised: 22 April 2023

Accepted: 26 April 2023

Published: 29 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Algorithms for first-trimester prediction of pre-eclampsia usually include maternal risk factors, blood pressure, placental growth factor (PIGF), and uterine artery Doppler pulsatility index. However, these models lack sensitivity for the prediction of late-onset pre-eclampsia and other placental complications of pregnancy, such as small for gestational age infants or preterm birth. The aim of this study was to assess the screening performance of PIGF, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), uric acid, and high-sensitivity cardiac troponin T (hs-TnT) in the prediction of adverse obstetric outcomes related to placental insufficiency. This retrospective case-control study was based on a cohort of 1390 pregnant women, among which 210 presented pre-eclampsia, small for gestational age infants, or preterm birth. Two hundred and eight women with healthy pregnancies were selected as controls. Serum samples were collected between weeks 9 and 13 of gestation, and maternal serum concentrations of PIGF, sFlt-1, NT-proBNP, uric acid, and hs-TnT were measured. Multivariate regression analysis was used to generate predictive models combining maternal factors with the above-mentioned biomarkers. Women with placental dysfunction had lower median concentrations of PIGF (25.77 vs. 32.00 pg/mL; $p < 0.001$), sFlt-1 (1212.0 vs. 1363.5 pg/mL; $p = 0.001$), and NT-proBNP (51.22 vs. 68.71 ng/L; $p < 0.001$) and higher levels of uric acid (193.66 $\mu\text{mol/L}$ vs. 177.40 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.001$). There was no significant difference between groups regarding the sFlt-1/PIGF ratio. Hs-TnT was not detected in 70% of the maternal serums analyzed. Altered biomarker concentrations increased the risk of the analyzed complications both in univariate and multivariate analyses. The addition of PIGF, sFlt-1, and NT-proBNP to maternal variables improved the prediction of pre-eclampsia, small for gestational age infants, and preterm birth (area under the curve: 0.710, 0.697, 0.727, and 0.697 vs. 0.668, respectively). Reclassification improvement was greater in maternal factors plus the PIGF model and maternal factors plus the NT-proBNP model (net reclassification index, NRI: 42.2% and 53.5%, respectively). PIGF, sFlt-1, NT-proBNP, and uric acid measurements in the first trimester of pregnancy, combined with maternal factors, can improve the prediction of adverse perinatal outcomes related to placental dysfunction. In addition to PIGF, uric acid and NT-proBNP are two promising predictive biomarkers for placental dysfunction in the first trimester of pregnancy.

Keywords: angiogenic factors; placental growth factor (PIGF); soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1); N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP); high-sensitivity cardiac troponin T (hs-TnT); uric acid; preeclampsia; small for gestational age; preterm birth

1. Introduction

Placental dysfunction, caused by abnormal placentation in early pregnancy, can lead to a wide spectrum of obstetric complications, including pre-eclampsia (PE), preterm birth (PTB), small for gestational age (SGA) infants, or stillbirth [1,2]. These adverse outcomes can subsequently increase the risk of lifelong cardiovascular/metabolic disorders for both mother and offspring [3]. An impaired maternal-placental blood supply is unable to provide sufficient nutrition and oxygen for fetal growth, and stresses maternal body systems. The outcomes of placental insufficiency depend on maternal genetics, epigenetics, habits, and chronic diseases [1]. Pregnant women with cardiovascular risk factors are thus more likely to develop PE, and conversely, those who suffer PE during pregnancy are more likely to develop long-term cardiovascular disease [3–5].

Several algorithms combining maternal factors and biomarkers are currently used in clinical practice to predict preterm PE in the first trimester of pregnancy [6]. However, these prove insufficiently effective in the detection of term PE. Until now, no cost-effective screening methods have been available in the first trimester for SGA and PTB [6].

Among predictive biomarkers studied for PE and SGA infants are angiogenic and antiangiogenic factors, such as placental growth factor (PIGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), and some cardiac biomarkers [7]. PIGF has proved to be especially useful for first-trimester screening of early-onset PE, but the results obtained with sFlt-1 have been contradictory [8–12]. Multiple studies have also shown that N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), a marker for cardiac failure, is a promising PE predictor in the second and third trimesters of pregnancy [13]. Natriuretic peptides aim to exert a cardioprotective function and inhibit cardiac remodeling, being produced by cardiomyocytes in response to myocardial fiber stretching, low blood pressure, and reduced cardiac output [14]. Cardiac troponins, released into the bloodstream after cardiomyocyte damage, are found in high concentrations in pregnant women with hypertension or PE [15]. Finally, uric acid is a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease, and high levels in pregnancy have also been associated with severe PE, PTB, and SGA [16–18]. Uric acid is produced in the liver from purine-derived nutritional sources, and its production is triggered by the activation of the xanthine oxidase enzyme, whose activity is induced by oxidative stress and cytokines [19].

The aim of this study is to evaluate the ability of PIGF, sFlt-1, NT-proBNP, high-sensitivity cardiac troponin T (hs-TnT), and uric acid in the first trimester of pregnancy to predict the development of adverse obstetric outcomes related to placental dysfunction (PE, SGA infants, and PTB).

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

This was a retrospective nested case–control study conducted at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau between 2016 and 2020. Both case and control groups were selected from a large cohort of 1390 women included in a prospective study on placental insufficiency (study registered in ClinicalTrials.gov, NCT04767438).

Maternal and pregnancy characteristics were obtained by individual chart review. Gestational age was calculated according to fetal crown–rump length (CRL) obtained in the 11.0–13.6 week scan. Data from the first-trimester ultrasound measured transabdominally were collected, i.e., gestational age, CRL, and uterine artery pulsatility indices (UAt-PI). Blood pressure (BP) was measured once in one arm (right or left, without distinction), after a 5 min rest with women seated, at the time of the first-trimester ultrasound, according

to our current clinical practice. A calibrated Tensoval Duo Control (Hartmann AG, 89522 Heidenheim, Germany) was used. The mean arterial pressure (MAP) was calculated as diastolic BP + (systolic—diastolic BP)/3.

Cases were included if they presented any of the following outcomes: PE, SGA, or PTB. PE was defined as new onset hypertension (systolic BP ≥ 140 mmHg or diastolic BP ≥ 90 mmHg) detected on repeated occasions after 20 weeks of gestation, proteinuria (dipstick urinalysis $\geq 1+$ or protein/creatinine ratio ≥ 30 mg/mmol (0.3 mg/mg)), or another maternal organ dysfunction, following the guidelines of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [20]. According to the gestational age at time of delivery, PE was classified into preterm (<37 weeks) and term (≥ 37 weeks) [6,20]. Small for gestational age (SGA) infant was defined as a birth weight below the 10th centile according to local standards [21,22]. Spontaneous PTB was defined as delivery occurring before 37 weeks of pregnancy [23], in the absence of other maternal or fetal comorbidities. A matched control group was also selected, with matching parameters including maternal age, ethnicity, body mass index (BMI), and gestational age at the time of sampling. Exclusion criteria were major anatomic malformations, confirmed chromosomal or genetic abnormalities, or second-trimester pregnancy loss.

2.2. Sample Analysis

Blood samples were obtained along with the routine analysis performed in the first trimester of pregnancy, between weeks 9 and 13, for screening of aneuploidy and PE. Whole blood samples were collected by venipuncture in Vacutainer™ tubes (Becton Dickinson, NJ, USA) and fractionated by centrifugation at 3000 g for 15 min at room temperature to obtain serum, which was aliquoted and stored at -80°C until analyzed.

Serum concentrations of PIGF, sFlt-1, NT-proBNP, and hs-TnT were measured using automated electrochemiluminescence immunoassays on the Roche Cobas® e601 platform (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The serum concentration of uric acid was measured using an automated colorimetric uricase method on the Abbott Alinity® c platform (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). The measuring ranges were 3–10,000 pg/mL for PIGF, 10–85,000 pg/mL for sFlt-1, 10–35,000 ng/L for NT-proBNP, 3–10,000 ng/L for hs-TnT, and 60–1950 $\mu\text{mol/L}$ for uric acid. Intra- and inter-assay coefficients of variation, evaluated with PreciControl Multimarkers 1 and 2 (Roche Diagnostics) for PIGF and sFlt-1, with PreciControl Cardiac 1 and 2 (Roche Diagnostics) for NT-proBNP and hs-TnT, and with Multichem S Plus 1, 2, and 3 (Technopath Clinical Diagnostics, Ballina, Ireland) for uric acid were found to be $<5\%$ in all assays. Concentrations below the limit of detection were expressed as an absolute value of the limit of detection.

2.3. Statistical Analyses

Normality of continuous variables was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. A Student's *t*-test and a Mann–Whitney test were used for parameters following a normal and a non-normal distribution, respectively. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) for continuous variables and median (interquartile range (IQR)) for non-continuous variables. Categorical variables were expressed as absolute values and percentages, and they were compared using the Chi-square test.

Biomarker performance for the discrimination of placental dysfunction was assessed by receiver operation characteristic (ROC) curves. Different predictive models combining maternal risk factors and biomarkers were generated using multivariate analysis. Area under the curve (AUC) was determined for each predictive model, which was compared using the DeLong test. For each of the models, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR−) were calculated, and cut-off was defined by Youden method. Based on the most updated expert recommendations, the power of the biomarkers to increase outcome prediction was evaluated by calibration (Hosmer–Lemeshow test), discrimination (integrated discrimination index (IDI)) and reclassification analyses (free net reclassification

index (NRI) [24,25]. IDI indicates whether adding a new risk factor to a predictive model improves the prediction. NRI is used to quantify the number of patients that are correctly reclassified by adding a new variable to a predictive model. The category-free NRI was calculated as the sum of the “event NRI” (NRle) and the “nonevent NRI” (NRIne).

Analyses were performed with SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp) and R (www.R-project.org, version 4.2.3 accessed on 8 April 2023). *p* values below 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

From the original prospective study cohort of 1390 women with singleton pregnancies, we included 210 of them (15.1%) who developed complications associated with placental dysfunction (cases). Then, a matching control group of 208 was selected. The following diagnoses were confirmed: preterm PE (*n* = 13; 0.9%), term PE (*n* = 38; 2.7%), SGA infants without PE (SGA) (*n* = 126; 9.0%), and spontaneous PTB (*n* = 33; 2.4%).

Maternal and pregnancy characteristics are shown in Table 1. Maternal medical history of chronic pathologies did not differ between case and control groups. The proportion of the following maternal risk factors was higher in the case group: smoking habit, previous PE, previous SGA, conception through assisted reproductive technologies, and MAP. Caucasian ethnicity was higher in the cases group (72.4% vs. 63.9%), with Latin American ethnicity higher in the control group (26.4% vs. 18.1%).

Table 1. Maternal and pregnancy characteristics of the study population.

	Controls (<i>n</i> = 208)	Cases (<i>n</i> = 210)	<i>p</i>
Maternal age (years)	34 ± 5	33 ± 5	0.843
GA at blood sampling (weeks)	10.6 ± 1.1	10.7 ± 1.1	0.508
Body mass index (kg/m ²)	23.0 (21.2–26.6)	23.3 (21.0–27.0)	0.863
MAP (mmHg)	81.7 (76.8–86.5)	84.2 (78.7–91.0)	<0.001
Mean UAt-PI	1.70 (1.38–2.00)	1.77 (1.42–2.19)	0.075
Smoking during pregnancy	11 (5.3%)	27 (12.9%)	0.007
Ethnicity			0.024
Caucasian	133 (63.9%)	152 (72.4%)	
Latin American	55 (26.4%)	38 (18.1%)	
Asian	5 (2.4%)	5 (2.4%)	
Afro-Caribbean	6 (2.9%)	2 (1.0%)	
North African	6 (2.9%)	2 (1.0%)	
Other	3 (1.4%)	11 (5.2%)	
Chronic hypertension	2 (1%)	6 (2.9%)	0.157
Thyroid condition	16 (7.7%)	16 (7.6%)	0.978
Diabetes mellitus	1 (0.5%)	4 (1.9%)	0.181
Autoimmune condition	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0.568
Neurologic condition	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0.991
Thrombophilia	4 (1.9%)	3 (1.4%)	0.694
Renal disease	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0.995
Nulliparous	82 (39.4%)	78 (37.1%)	0.632
Previous PE	3 (1.4%)	14 (6.7%)	0.007
Previous SGA	4 (1.9%)	23 (11%)	<0.001
Previous PTB	3 (1.4%)	9 (4.3%)	0.082
Repeated miscarriage	9 (4.3%)	9 (4.3%)	0.983
ART conception	15 (7.2%)	27 (12.9%)	0.055

Values are expressed as mean ± SD, median (interquartile range), or *n* (%). GA, gestational age; MAP, mean arterial pressure; UAt-PI, uterine artery pulsatility indices; PE, pre-eclampsia; SGA, small for gestational age; PTB, preterm birth; ART, assisted reproductive technologies; *p*-values obtained by Mann–Whitney U test, Student's *t* test, or Chi-squared test where appropriate.

Correlations of the study variables with maternal and pregnancy characteristics at inclusion are shown in Table 1. Biomarker concentrations did not correlate with maternal age. sFlt-1, uric acid, and NT-proBNP correlated with BMI. PlGF correlates with gestational

age at blood sampling and MAP. hs-TnT was excluded from the analysis, since more than half of the patients studied (70%) had hs-TnT concentrations below the detection limit of the assay (<3 ng/L).

Biomarker Performance

Table S2 presents the performance of maternal characteristics for the prediction of placental dysfunction; as expected, MAP, history of PE, history of SGA, and smoking were significantly associated with placental complications. Concentrations of PIGF, sFlt-1, and NT-proBNP were lower and uric acid higher in cases when compared to controls, all differences being significant (Table 2). The ability to discriminate between the two groups was significant for all biomarkers. The AUC of NT-proBNP (0.649) was very similar to that of PIGF (0.612). The best cut-off values for the studied biomarkers are shown in Table 2. These cut-offs were used to perform logistic regression models along with maternal factors. AUC for each of the biomarkers and for each outcome (PE, SGA, and PTB) were also calculated and are shown in Table S3. All individually analyzed biomarkers discriminate between women who developed pre-eclampsia and women who did not develop pregnancy complications. PIGF, sFlt-1, and NT-proBNP are able to discriminate between women who developed SGA and those who did not. PIGF, uric acid, and NT-proBNP have a significant AUC discriminating between the PTB group and controls.

Table 2. Screening performance to detect placental dysfunction according to first-trimester serum biomarkers.

	Controls (n = 208)	Cases (n = 210)	p	AUC (95% CI)	Cut-Off (Sensitivity, Specificity)
PIGF (pg/mL)	32.00 (23.90–42.10)	25.77 (17.80–39.14)	<0.001	0.612 (0.558–0.666)	25.86 (0.712, 0.510)
sFlt1 (pg/mL)	1363.5 (1091.5–1795.5)	1212.0 (937.0–1567.0)	0.001	0.598 (0.544–0.652)	1288 (0.557, 0.620)
sFlt1/PLGF ratio	43 (32–61)	45 (30–66)	0.490	0.520 (0.464–0.575)	-
Uric acid (μmol/L)	177.40 (152.88–199.02)	193.66 (164.16–216.73)	0.001	0.596 (0.542–0.650)	199.2 (0.438, 0.760)
NT-proBNP (ng/L)	68.71 (48.48–99.98)	51.22 (31.05–77.68)	<0.001	0.649 (0.597–0.702)	63.35 (0.662, 0.606)

Values are expressed as median (interquartile range); p-values obtained by Mann-Whitney U test. PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval; p-values obtained by Mann-Whitney U test. Cut-off was not calculated because AUC is non-significant.

In order to combine biomarkers and maternal factors, linear regression models were performed. All variables listed in Table 1 that differed between groups or showed a non-significant trend, and all biomarkers screened in the first trimester of pregnancy, were introduced, and a stepwise linear regression was used to generate predictive models of placental complications. The resulting model with maternal factors includes smoking, previous SGA, assisted reproductive technologies (ART), MAP, and mean UAT-PI. Table 3 shows the odds ratios for all significant variables in the six models. The same analysis was performed for each outcome considering biomarkers and maternal variables that showed significant differences between the control group and women who developed PE, SGA, or PTB (Table S4). In combination with maternal factors, all biomarkers are able to improve pre-eclampsia prediction; however, only PIGF, sFlt-1, and NT-proBNP can improve SGA prediction. Although for the PTB prediction, any maternal factor is significant, women with low concentrations of PIGF and NT-proBNP and high concentrations of uric acid have a higher risk of developing PTB.

To evaluate the incremental usefulness of PIGF, sFlt-1, NT-proBNP, and uric acid, discrimination, calibration, and reclassification tests were performed.

The ability of the different models to predict pregnancy complications is summarized in Figure 1. Biomarkers were better predictors than maternal risk factors alone, but the improvement was significant only with the combination of all (De Long's test $p = 0.003$). NPV, PPV, LR+, and LR− are estimated for all models and displayed in Figure 1.

Table 3. Multivariable analysis to predict placental dysfunction according to maternal and pregnancy factors and biochemical markers.

Method of Screening/Variable	Smoking	Previous PE	Previous SGA	ART Conception	MAP (mmHg)	Median UAt-PI	PIGF (pg/mL)	sFlt-1 (pg/mL)	Uric Acid (μmol/L)	NT-proBNP (ng/L)
Univariable analysis	2.6 (1.3–5.5)	4.9 (1.4–17.2)	6.3 (2.1–18.5)	1.9 (0.9–3.7)	1.0 (1.0–1.1)	1.5 (1.0–2.2)	2.6 (1.7–3.8)	2.1 (1.4–3.0)	2.5 (1.6–3.7)	3.0 (2.0–4.5)
Maternal factors	3.0 (1.4–6.5)	ns	5.9 (1.9–17.8)	2.2 (1.1–4.5)	1.1 (1.0–1.1)	1.8 (1.2–2.7)				
+PIGF (pg/mL)	3.1 (1.4–6.8)	ns	6.5 (2.1–19.9)	2.3 (1.2–4.9)	1.0 (1.0–1.1)	ns	2.9 (1.9–4.5)			
+sFlt-1 (pg/mL)	2.7 (1.2–5.9)	ns	6.2 (2.0–18.9)	2.3 (1.1–4.8)	1.0 (1.0–1.1)	1.6 (1.0–2.4)		1.8 (1.2–2.7)		
+Uric acid (μmol/L)	3.1 (1.4–6.8)	ns	5.1 (1.7–15.6)	2.2 (1.1–4.5)	1.1 (1.0–1.1)	1.8 (1.2–2.7)			2.3 (1.5–3.6)	
+NT-proBNP (ng/L)	3.5 (1.6–7.6)	ns	5.4 (1.7–16.7)	2.4 (1.2–5.1)	1.0 (1.0–1.1)	1.8 (1.2–2.7)				2.9 (1.9–4.5)
+all biomarkers	3.2 (1.4–7.4)	ns	5.4 (1.7–17.0)	2.7 (1.2–5.8)	1.0 (1.0–1.1)	ns	2.6 (1.6–4.2)	1.5 (1.0–2.3)	2.3 (1.4–3.7)	2.8 (1.8–4.4)

Values are expressed as odds ratio (95%CI). Maternal factors include smoking, previous SGA, ART, MAP, and mean UAt-PI. PE, pre-eclampsia; SGA, small for gestational age; ART, assisted reproductive technologies; MAP, mean arterial pressure; UAt-PI, uterine artery pulsatility indices; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ns, non-significant ($p > 0.05$).

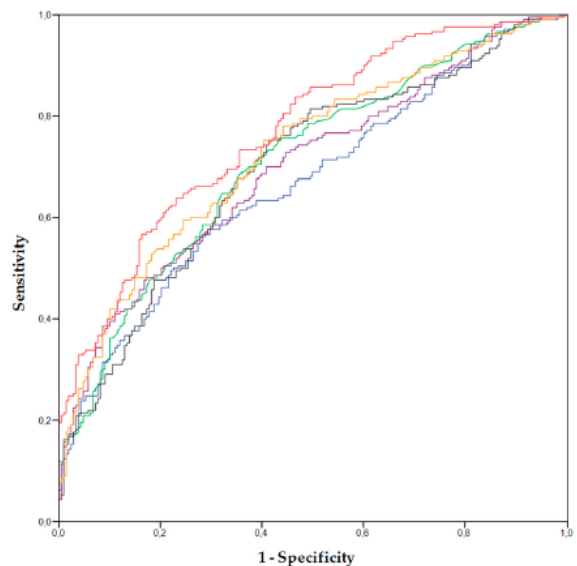
The addition of all the biomarkers improved discrimination between groups in all the models (Table 4). Reclassification improvement was great in the maternal factors plus all biomarkers (NRI > 60%) and intermediate improvement in the other models (NRI around 40%).

To more objectively assess which would be the best biomarker, these were ordered according to their AUC, IDI, and NRI, with the best biomarker valued at 1 and the worst biomarker valued at 5. The Δ AUC is the difference between the AUC of the maternal factors + biomarker model and the maternal factor model. Then, the three scores were added, and the lowest score represented the best model. On a scale of 3 to 14, the best model achieved a sum rank of 3, this being the maternal factor + all biomarkers model. The best individual marker was NT-proBNP, with a sum rank of 6 (Table 4).

Table 4. Improvements in model performance after the addition of individual biomarkers to the clinical model using the predefined cut-off values.

Biomarker	Δ AUC (95%CI)	Rank Δ AUC	IDI (%) (95%CI)	Rank IDI	NRI (%) (95%CI)	Rank NRI	Rank Sum
Maternal factors							
+PIGF (pg/mL)	0.042	3	3.7 (1.4–6.0)	3	42.2 (23.6–60.8)	3	9
+sFlt1 (pg/mL)	0.029	4	1.7 (0.5–2.9)	5	35.5 (16.6–54.3)	5	14
+Uric acid (μmol/L)	0.029	4	3.1 (1.4–4.8)	4	39.5 (21.8–57.3)	4	12
+NT-proBNP (ng/L)	0.059	2	5.7 (3.5–7.9)	2	53.5 (35.1–72.0)	2	6
+all biomarkers	0.102	1	12.3 (9.1–15.5)	1	65.2 (47.2–83.2)	1	3

Maternal factors included smoking, previous SGA, ART conception, MAP, and median UAt-PI. Improvements in model performance were assessed by the change in AUC, the IDI, and the NRI. Biomarkers are ranked according to their performance relative to the clinical model. The rank sum was calculated as rank (Δ AUC) + rank (IDI) + rank (NRI). PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; AUC, area under the curve; IDI, integrated discrimination index; NRI, free net reclassification index, Δ AUC = AUC(maternal factors + biomarker) – AUCmaternal factors.



	AUC (95% CI)	Hosmer Lemeshow test (p)	De Long's test	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
Maternal factors	0.668 (0.616-0.719)	0.475	-	0.562 (0.492-0.630)	0.721 (0.655-0.781)	0.670 (0.596-0.739)	0.620 (0.555-0.681)	2.015 (1.57-2.585)	0.607 (0.510-0.724)
+PIGF (pg/mL)	0.710 (0.661-0.759)	0.673	0.256	0.686 (0.618-0.748)	0.644 (0.575-0.709)	0.661 (0.594-0.723)	0.670 (0.600-0.735)	1.927 (1.571-2.365)	0.488 (0.390-0.610)
+sFlt-1 (pg/mL)	0.697 (0.647-0.748)	0.140	0.430	0.752 (0.688-0.809)	0.587 (0.516-0.654)	0.648 (0.584-0.707)	0.701 (0.627-0.768)	1.820 (1.521-2.178)	0.422 (0.325-0.549)
+uric acid (μmol/L)	0.697 (0.647-0.747)	0.581	0.421	0.476 (0.407-0.546)	0.832 (0.774-0.880)	0.741 (0.658-0.812)	0.611 (0.552-0.668)	2.830 (2.027-3.951)	0.630 (0.546-0.726)
+NT-proBNP (ng/L)	0.727 (0.679-0.775)	0.564	0.109	0.595 (0.526-0.662)	0.755 (0.691-0.812)	0.710 (0.637-0.776)	0.649 (0.585-0.709)	2.428 (1.866-3.159)	0.536 (0.447-0.643)
+all biomarkers	0.770 (0.726-0.814)	0.171	0.003	0.638 (0.569-0.703)	0.769 (0.706-0.825)	0.736 (0.666-0.799)	0.678 (0.614-0.737)	2.765 (2.115-3.616)	0.470 (0.387-0.571)

Figure 1. Prediction models for placental dysfunction in the first trimester of pregnancy. All models had the Hosmer–Lemeshow test with $p > 0.05$, confirming their capacity to explain the observed outcomes. PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval, PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio, LR−, negative likelihood ratio.

4. Discussion

The main finding of this study, using a statistical analysis based on the latest expert recommendations, show that concentration of PIGF, sFlt-1, NT-proBNP, and uric acid can predict the development of adverse obstetric outcomes related to placental dysfunction (PE, SGA infants, and PTB) in individual analysis and when combined with maternal factors. Furthermore, this study shows that the addition of sFlt-1 and NT-proBNP to current algorithm models for the prediction of PE in the first trimester of pregnancy improves the performance of screening and, potentially, the ability to identify women destined to develop other placental complications such as GA and PTB.

All screened biomarkers differed between the case and control groups. In accordance with previous studies [8,9], PIGF levels were lower in the case group. This biomarker

was one of the best predictors of placental dysfunction, both in the univariate analysis ($AUC = 0.612$) and multivariate analysis, combined with maternal factors ($AUC = 0.710$). NT-proBNP concentrations were also lower in pregnant women with placental dysfunction, as described in another study regarding this biomarker in the first trimester [11]. This result contrasts with a large part of studies performed in the second and third trimesters that show an increase in NT-proBNP concentrations associated with a higher incidence of PE [13,26]. However, there are studies reporting that low NT-proBNP levels in the general population are associated with stage 1 hypertension, possibly due to genetic susceptibility [14]. This is supported by the present study, since patients with low NT-proBNP in the first trimester were more likely to develop complications in pregnancy. This decrease in NT-proBNP concentrations could lead to the loss of the cardioprotective effect of natriuretic peptides at the onset of the obstetric complication and would raise the risk of developing these outcomes while in already established PE, the peptide increases due to direct myocardial distension and injury. The ability of NT-proBNP to predict problematic pregnancies was slightly higher compared to PIGF in the univariate analysis ($AUC = 0.649$) and in the multivariate analysis ($AUC = 0.727$).

The concentrations of sFlt-1 in the first trimester decreased in the cases with respect to controls, unlike in the second and third trimesters when high sFlt-1 levels are predictive of PE and SGA. Nevertheless, as this biomarker remains stable until week 20, when the concentration begins to increase [27], the levels in the first trimester may be similar to those of the general population. sFlt-1 had less power to predict complications compared with PIGF, both in the univariate ($AUC = 0.598$) and multivariate ($AUC = 0.697$) analysis.

Increased uric acid concentrations in the third trimester of pregnancy have been related to the development of PE and adverse outcomes such as PTB and SGA [17,18]. In the present study, we found increased uric acid levels in the cases group. This contrasts with another study where the authors reported unaltered levels in the first trimester [27]. The ability of this biomarker to distinguish between groups was similar to that of sFlt-1, both in the univariate ($AUC = 0.596$) and multivariate ($AUC = 0.697$) analysis. These data show that sFlt-1 and uric acid are weak biomarkers for placental dysfunction in the first trimester of pregnancy.

Comparing the different developed models, the predictive capacity of the maternal factors (smoking, previous SGA, ART, MAP, and median UAT-PI) was significantly improved only when combined with all the biomarkers ($p = 0.001$). Models combining clinical factors with PIGF or NT-proBNP did not differ significantly from maternal factors alone ($p = 0.256$, $p = 0.109$). This may be due to the small size of the study population, specifically the small numbers of the outcomes evaluated. Improvements in reclassification by the different models, quantified by the NRI and IDI, were higher when NT-proBNP was included. Moreover, when the rank sum was calculated for biomarker performance based on all the statistical methods used, NT-proBNP obtained the best score when excluding the model with all the biomarkers. The use of all biomarkers had the best performance; however, this would significantly increase the cost of screening. Prospective studies that include NT-proBNP are needed to confirm the performance on the prediction of different pregnancy complications. Despite the better results of NT-proBNP in this study, evidence from current prospective studies recommends the use of PIGF in first-trimester screening [28]. Adding only one biomarker, PIGF, would reduce the cost of the prediction strategy and might be the best cost-effective option.

Cardiac troponins were excluded from the analysis, as patients studied (70%) had hs-TnT concentrations below the detection limit of the assay (<3 ng/L). In addition, the median hs-TnT values of the case and control groups (3.00 and 3.04 ng/L, respectively) could not distinguish them analytically (CV of the internal controls $<5\%$). This might be due to the characteristic hemodilution in pregnancy or due to an accidental finding. To the best of our knowledge, no comparable data are available in the literature regarding troponin T levels in the first trimester of pregnancy.

In the biomarker analysis for each individual outcome, PIGF and NT-proBNP proved to be useful for predicting all outcomes (Table S3). Although sFlt1 did not serve to predict PTB, nor uric acid to predict SGA, it is possible that increasing sample sizes would highlight significant differences not previously detected.

An important strength of our study is that it relies on a nested prospective cohort which includes complete data regarding first-trimester variables. All patient clinical data were collected specifically for the purpose of studying placental diseases. Another strength of this study is the time point NT-proBNP, hs-TnT, and uric acid blood analysis, since their measurement in the early first trimester of pregnancy is poorly described in the literature. Additionally, our measurements were performed at earlier time points (between 8 and 13 weeks of gestation) in comparison to previous data that mostly were gathered around 12 weeks of gestation. This would be an advantage in our study since data are obtained before the start of aspirin treatment in the high-risk PE population, thus allowing us to evaluate potential very-early PE prediction. Finally, our study analyzed other pregnancy complications associated with placental dysfunction in addition to PE, such as SGA and PTB.

We also acknowledge some limitations in our study. Obstetric outcomes were analyzed jointly due to the low number of cases for each outcome included in this study. However, much data suggest that both PE and SGA, and PTB have a pathophysiological basis based on a primary placental defect [29,30]. This defect is already present in the first trimester [31], and therefore, we believe that the reported data have potential clinical relevance. This study could thus represent a first step for future research evaluating where there are different biomarkers that could be informative of specific obstetric outcomes. The predictive power of our best model (maternal factors + all biomarkers) of placental dysfunction remains low and is quite similar to what is currently described in the bibliography for late PE, SGA, and PTB. However, our study has a much smaller population than other pregnancy screening studies. The objective of this study is not to replace current screening algorithms but to improve their prediction by adding biomarkers of cardiac dysfunction and angiogenic markers. To demonstrate this improvement in the current screening strategies, it would be necessary to include these biomarkers in the screening algorithms and develop a prospective study.

5. Conclusions

PIGF, sFlt-1, NT-proBNP, and uric acid measurements in the first trimester of pregnancy may improve the prediction of outcomes related to placental dysfunction when combined with maternal clinical features, with the use of PIGF and NT-proBNP showing the best performances in terms of prediction of placental complications. Further prospective studies are necessary to validate these findings, especially to determine the use of NT-proBNP in first-trimester screening.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomedicines11051327/s1>: Table S1. Correlations of the study variables with maternal and pregnancy characteristics at inclusion; Table S2. Maternal characteristics' performance for prediction of placental dysfunction; Table S3. Screening performance to detect PE, SGA, or PTB according to first-trimester serum markers; Table S4. Multivariable analysis to predict PE, SGA, and PTB according to maternal factors and biochemical markers using the predefined cut-off values.

Author Contributions: Conceptualization, E.L.; methodology, M.N.N., Á.G.-O., J.M. and E.L.; investigation, M.N.N., Á.G.-O., J.M., C.T., A.A. and V.O.; resources, J.M., F.B.-V. and E.L.; data curation, M.N.N. and C.T.; writing—original draft preparation, M.N.N.; writing—review and editing, Á.G.-O., J.M., C.T., M.C.-L. and E.L.; supervision, F.B.-V. and E.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by a grant from Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML) and Fundación José Luis Castaño-SEQC. The kits needed to measure sFlt-1, PIGF, NT-proBNP, and hs-TnT were provided by Roche Diagnostics. Cruz-Lemini is supported by Juan

Rodés contract JR19/00047, Instituto de Salud Carlos III—Spanish Ministry of Health. This work was supported by the Maternal and Child Health and Development Network (SAMID, RD16/0022/0015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, the Spanish Clinical Research and Clinical Trials Platform, SCReN (Spanish Clinical Research Network), funded by the ISCIII-General Subdirectorate for Evaluation and Promotion of Research, through project PT13/0002/0028, integrated with the 2013–2016 R + D + I State Plan and co-financed by and the European Regional Development Fund (FEDER), and by the Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, funded by the Recovery, Transformation and Resilience Plan 2017–2020, ISCIII and the European Union—Next Generation EU. Funding sources were not involved in the study design, collection, analysis, and interpretation of data, or in the writing of this manuscript.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau–IIB Sant Pau (IIBSP-PLA-2016-31, 28 March 2016).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data are unavailable due to privacy restrictions.

Acknowledgments: We thank all the medical staff, nurses, and laboratory technicians of Hospital Sant Pau for data collection and sample analysis.

Conflicts of Interest: Elisa Llurba declares lecture fees from Cook, Viñas, and ROCHE Diagnostics. The remaining authors declare no conflicts of interest.

References

1. Roberts, J.M.; Rich-Edwards, J.W.; McElrath, T.F.; Garmire, L.; Myatt, L.; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension* **2021**, *77*, 1430–1441. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Burton, G.J.; Jauniaux, E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2018**, *218*, S745–S761. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. de Jager, S.C.; Meeuwse, J.A.; van Pijpen, F.M.; Zoet, G.A.; Barendrecht, A.D.; Franx, A.; Pasterkamp, G.; van Rijn, B.B.; Goumans, M.-J.; Ruijter, H.M.D. Preeclampsia and coronary plaque erosion: Manifestations of endothelial dysfunction resulting in cardiovascular events in women. *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, *816*, 129–137. [\[CrossRef\]](#)
4. Brouwers, L.; Roest, A.J.V.D.M.; Savelkoul, C.; Vogelvang, T.E.; Lely, T.; Franx, A.; Van Rijn, B.B. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2018**, *125*, 1642–1654. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Berends, A.L.; de Groot, C.J.; Sijbrands, E.J.; Sie, M.P.; Benneheij, S.H.; Pal, R.; Heydanus, R.; Oostra, B.A.; van Duijn, C.M.; Steegers, E.A. Shared Constitutional Risks for Maternal Vascular-Related Pregnancy Complications and Future Cardiovascular Disease. *Hypertension* **2008**, *51*, 1034–1041. [\[CrossRef\]](#)
6. Poon, L.C.; Shennan, A.; Hyett, J.A.; Kapur, A.; Hadar, E.; Divakar, H.; McAuliffe, F.; da Silva Costa, F.; von Dadelszen, P.; McIntyre, H.D.; et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* **2019**, *145* (Suppl. S1), 1–33. [\[CrossRef\]](#)
7. Staff, A.C. Why Do Circulating Biomarkers Predict Early-Onset Preeclampsia, and Can They Also Predict Future Maternal Cardiovascular Health? *Hypertension* **2019**, *74*, 1084–1086. [\[CrossRef\]](#)
8. Diguisto, C.; Piver, E.; Le Gouge, A.; Eboue, F.; Le Vaillant, C.; Maréchaud, M.; Goua, V.; Giraudeau, B.; Perrotin, F. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PlGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J. Matern. Neonatal Med.* **2017**, *30*, 1514–1519. [\[CrossRef\]](#)
9. Baumann, M.U.; Bersinger, N.A.; Mohaupt, M.G.; Raio, L.; Gerber, S.; Surbek, D.V. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2008**, *199*, 266.e1–266.e6. [\[CrossRef\]](#)
10. Nzelu, D.; Biris, D.; Karampitsakos, T.; Nicolaides, K.K.; Kametas, N.A. First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2020**, *222*, 374.e1–374.e9. [\[CrossRef\]](#)
11. Pihl, K.; Sorensen, S.; Jorgensen, F.S. Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women according to First Trimester Maternal Factors and Serum Markers. *Fetal Diagn. Ther.* **2019**, *47*, 277–283. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Akolekar, R.; Syngelaki, A.; Poon, L.; Wright, D.; Nicolaides, K.H. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *33*, 8–15. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

13. Lafuente-Ganuza, P.; Lequerica-Fernandez, P.; Carretero, F.; Escudero, A.I.; Martinez-Morillo, E.; Sabria, E.; Herraiz, I.; Galindo, A.; Lopez, A.; Martinez-Triguero, M.L.; et al. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2019**, *58*, 399–407. [\[CrossRef\]](#)
14. Goetze, J.P.; Bruneau, B.G.; Ramos, H.R.; Ogawa, T.; de Bold, M.K.; de Bold, A.J. Cardiac natriuretic peptides. *Nat. Rev. Cardiol.* **2020**, *17*, 698–717. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Ravichandran, J.; Woon, S.Y.; Quek, Y.S.; Lim, Y.C.; Noor, E.M.; Suresh, K.; Vigneswaran, R.; Vasile, V.; Shah, A.; Mills, N.L.; et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in Normal and Hypertensive Pregnancy. *Am. J. Med.* **2018**, *132*, 362–366. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Bellos, I.; Pergialiotis, V.; Loutradis, D.; Daskalakis, G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J. Clin. Hypertens.* **2020**, *22*, 826–834. [\[CrossRef\]](#)
17. Zhao, X.; Frempong, S.T.; Duan, T. Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants. *J. Matern. Neonatal Med.* **2021**, *34*, 2825–2831. [\[CrossRef\]](#)
18. Pecoraro, V.; Trenti, T. Predictive value of serum uric acid levels for adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with high blood pressure. A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2020**, *252*, 447–454. [\[CrossRef\]](#)
19. Khaliq, O.P.; Konoshita, T.; Moodley, J.; Naicker, T. The Role of Uric Acid in Preeclampsia: Is Uric Acid a Causative Factor or a Sign of Preeclampsia? *Curr. Hypertens. Rep.* **2018**, *20*, 80. [\[CrossRef\]](#)
20. Brown, M.A.; Magee, L.A.; Kenny, L.C.; Karumanchi, S.A.; McCarthy, F.; Saito, S.; Hall, D.R.; Warren, C.E.; Adoyi, G.; Ishaku, S. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* **2018**, *72*, 24–43. [\[CrossRef\]](#)
21. Figueras, F.; Meler, E.; Iraola, A.; Eixarch, E.; Coll, O.; Francis, A.; Gratacos, E.; Gardosi, J. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2008**, *136*, 20–24. [\[CrossRef\]](#)
22. Lees, C.; Stampalija, T.; Baschat, A.A.; da Silva Costa, F.; Ferrazzi, E.; Figueras, F.; Hecher, K.; Kingdom, J.; Poon, L.C.; Salomon, L.J.; et al. ISUOG Practice Guidelines: Diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2020**, *56*, 298–312. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Meller, C.H.; Carducci, M.E.; Cernadas, J.M.C.; Otaño, L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch. Argent. Pediatr.* **2018**, *116*, e575–e581. [\[CrossRef\]](#)
24. Pencina, M.J.; D’Agostino, R.B.; Pencina, K.M.; Janssens, A.C.J.W.; Greenland, P. Interpreting Incremental Value of Markers Added to Risk Prediction Models. *Am. J. Epidemiol.* **2012**, *176*, 473–481. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Pencina, M.J.; D’Agostino, R.B., Sr.; D’Agostino, R.B., Jr.; Vasan, R.S. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat. Med.* **2008**, *27*, 157–172. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Serra, B.; Mendoza, M.; Scazzocchio, E.; Meler, E.; Nolla, M.; Sabrià, E.; Rodríguez, I.; Carreras, E. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2020**, *222*, 608.e1–608.e18. [\[CrossRef\]](#)
27. Verloren, S.; Galindo, A.; Schlembach, D.; Zeisler, H.; Herraiz, I.; Moertl, M.G.; Pape, J.; Dudenhausen, J.W.; Denk, B.; Stepan, H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2010**, *202*, 161.e1–161.e11. [\[CrossRef\]](#)
28. Trilla, C.; Mora, J.; Ginjaume, N.; Nan, M.N.; Alejos, O.; Domínguez, C.; Vega, C.; Godínez, Y.; Cruz-Lemini, M.; Parra, J.; et al. Reduction in Preterm Preeclampsia after Contingent First-Trimester Screening and Aspirin Prophylaxis in a Routine Care Setting. *Diagnostics* **2022**, *12*, 1814. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Chaddha, V.; Viero, S.; Huppertz, B.; Kingdom, J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **2004**, *9*, 357–369. [\[CrossRef\]](#)
30. Laughon, S.K.; Catov, J.; Powers, R.W.; Roberts, J.M.; Gandy, R.E. First Trimester Uric Acid and Adverse Pregnancy Outcomes. *Am. J. Hypertens.* **2011**, *24*, 489–495. [\[CrossRef\]](#)
31. Turco, M.Y.; Moffett, A. Development of the human placenta. *Development* **2019**, *146*, dev163428. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Supplementary Material

Impact of angiogenic and cardiovascular biomarkers for prediction of placental dysfunction in the first trimester of pregnancy

Madalina Nicoleta Nan^{1,2*}, Álvaro García-Osuna¹, Josefina Mora^{1,3}, Cristina Trilla^{3,4}, Assumpta Antonijuan¹, Vanesa Orantes¹, Mónica Cruz-Lemini^{3,5}, Francisco Blanco-Vaca^{1,2,6}, Elisa Llurba^{3,5}

Table S1. Correlations of the study variables with maternal and pregnancy characteristics at inclusion.

	Maternal age (Spearman's r , p)	GA at blood sampling (Spearman's r , p)	MAP (Spearman's r , p)	Body mass index (Spearman's r , p)
PlGF, pg/mL	0.026, 0.570	0.455, <0.001	-0.106, 0.031	0.025, 0.609
sFlt1, pg/mL	0.003, 0.955	0.023, 0.638	-0.071, 0.145	-0.109, 0.026
Uric acid, $\mu\text{mol/L}$	0.001, 0.999	0.060, 0.224	0.045, 0.364	0.178, <0.001
NT-proBNP, ng/L	0.045, 0.359	-0.090, 0.068	-0.160, 0.001	-0.182, <0.001

GA, gestational age; MAP, mean arterial blood pressure; PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Table S2. Maternal characteristics' performance for prediction of placental dysfunction.

	Controls (n=208)	Cases (n=210)	p	AUC (95% CI)	
Maternal age (years)	34±5	33±5	0.843	0.537 (0.482-0.592)	10
Body mass index (kg/m ²)	10.6±1.1	10.6±1.1	0.508	0.505 (0.449-0.560)	
MAP (mmHg)	81.7 (76.8-86.5)	84.2 (78.7-91.0)	<0.001	0.599 (0.545-0.653)	
Mean UAt-PI	1.70 (1.38-2.00)	1.77 (1.42-2.19)	0.075	0.550 (0.495-0.605)	
Smoking during pregnancy	11 (5.3%)	27 (12.9%)	0.007	0.538 (0.483-0.593)	
African American women	6 (2.9%)	2 (0.9%)	0.149	0.490 (0.435-0.546)	
Previous PE	3 (1.4%)	14 (6.7%)	0.007	0.526 (0.471-0.581)	
Previous SGA	4 (1.9%)	23 (11%)	<0.001	0.545 (0.490-0.600)	
Previous PTB	3 (1.4%)	9 (4.3%)	0.082	0.514 (0.459-0.570)	
ART conception	15 (7.2%)	27 (12.9%)	0.055	0.528 (0.473-0.584)	
Values are expressed as mean±SD, median (interquartile range) or n (%). MAP, mean arterial pressure; UAt-PI, uterine artery pulsatility indices; PE, preeclampsia; SGA, small for gestational age; PTB, preterm birth; ART, assisted reproductive technologies; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval; p-values obtained by Mann-Whitney U test, Student's t test or Chi-squared test where appropriate.					11
					12
					13
					14
					15
					16
					17
					18
					19

Table S3. Screening performance to detect PE, SGA or PTB according to first-trimester serum markers.

	Controls (n=208)	Cases (n=210)	p	AUC (95% CI)	Cut-off (Sensitivity, Specificity)
PE (n=51)					
PIGF (pg/mL)	32.00 (23.90-42.10)	23.70 (13.31-37.45)	0.003	0.636 (0.541-0.732)	20.76 (0.451, 0.856)
sFlt1 (pg/mL)	1363.5 (1091.5-1795.5)	1158.0 (871.6-1524.0)	0.002	0.640 (0.555-0.725)	1251.0 (0.647, 0.644)
sFlt1/PLGF ratio	43 (32-61)	47 (30-87)	0.293	-	-
Uric acid (μmol/L)	177.40 (152.88-199.02)	204.86 (176.39-234.16)	<0.001	0.664 (0.576-0.752)	202.27 (0.549, 0.774)
NT-proBNP (ng/L)	68.71 (48.48-99.98)	36.80 (23.66-57.33)	<0.001	0.733 (0.650-0.815)	51.71 (0.686, 0.731)
SGA (n=126)					
PIGF (pg/mL)	32.00 (23.90-42.10)	26.38 (20.32-39.21)	0.005	0.592 (0.528-0.656)	25.87 (0.492, 0.712)
sFlt1 (pg/mL)	1363.5 (1091.5-1795.5)	1270.5 (943.0-1576.0)	0.008	0.587 (0.524-0.650)	1138.5 (0.429, 0.731)
sFlt1/PLGF ratio	43 (32-61)	44 (30-62)	0.928	-	-
Uric acid (μmol/L)	177.40 (152.88-199.02)	183.90 (156.3-208.37)	0.210	-	-
NT-proBNP (ng/L)	68.71 (48.48-99.98)	55.59 (35.95-83.58)	<0.001	0.609 (0.549-0.672)	63.35 (0.611, 0.606)
PTB (n=33)					
PIGF (pg/mL)	32.00 (23.90-42.10)	24.52 (15.52-36.15)	0.006	0.641 (0.526-0.755)	28.63 (0.656, 0.625)
sFlt1 (pg/mL)	1363.5 (1091.5-1795.5)	1269.0 (949.1-1730.0)	0.182	-	-
sFlt1/PLGF ratio	43 (32-61)	44 (30-74)	0.466	-	-
Uric acid (μmol/L)	177.40 (152.88-199.02)	208.92 (172.01-240.08)	<0.001	0.702 (0.603-0.800)	199.23 (0.636, 0.760)
NT-proBNP (ng/L)	68.71 (48.48-99.98)	45.89 (34.84-67.05)	0.001	0.666 (0.568-0.765)	62.07 (0.688, 0.611)

Values are expressed as median (interquartile range); PE, preeclampsia; SGA, small for gestational age; PTB, preterm birth; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval; p-values obtained by Mann-Whitney U test. - cut-off was not calculated because AUC is non-significant.

20

21

22

23

24

Table S4. Multivariable analysis to predict PE, SGA and PTB according to maternal factors and biochemical markers using the pre-defined cut-off values.

	Body mass index (kg/m ²)	MAP (mmHg)	Mean UAt-PI	Smoking during pregnancy	Previous PE	Previous SGA	Previous PTB	ART conception	PIGF (pg/mL)	sFlt1 (pg/mL)	Uric acid (μmol/L)	NT-proBNP (ng/L)
PE												
Maternal factors	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.1-1.2)	3.0 (1.4-6.1)		8.6 (1.8-40.1)	ns	ns	3.2 (1.0-9.9)				
+ PIGF	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.1-1.2)	2.6 (1.2-5.4)		6.8 (1.5-31.0)	ns	ns	3.3 (1.0-10.6)	2.9 (1.3-6.5)			
+ sFlt1	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.1-1.2)	2.3 (1.1-4.9)		9.9 (2.0-49.1)	ns	ns	3.4 (1.1-10.5)		2.6 (1.2-5.7)		
+ Acid uric	1.1 (1.0-1.2)	1.2 (1.1-1.2)	2.6 (1.2-5.4)		5.9 (1.3-27.4)	ns	ns				1.1 (1.9-8.9)	
+ NT-proBNP	ns	1.1 (1.1-1.2)	2.5 (1.2-5.5)		8.5 (1.7-42.3)	ns	ns	3.5 (1.0-12.2)				5.2 (2.4-11.5)
+ all biomarkers	ns	1.1 (1.1-1.2)	ns		11.6 (2.1-66.7)	ns	ns	4.1 (1.2-14.4)	2.8 (1.1-7.3)	2.9 (1.3-6.7)	3.7 (1.6-8.4)	3.8 (1.7-8.7)
SGA												
Maternal factors	0.9 (0.8-0.9)			3.1 (1.4-6.9)		7.8 (2.5-14.1)						
+ PIGF	ns			3.6 (1.6-8.0)		9.0 (2.9-28.3)			2.8 (1.7-4.5)			
+ sFlt1	0.9 (0.8-0.9)			3.1 (1.4-7.1)		7.9 (2.5-24.8)				2.2 (1.3-3.5)		
+ NT-proBNP	0.9 (0.8-0.9)			3.5 (1.5-7.9)		7.0 (2.2-22.3)						2.6 (1.6-4.3)
+ all biomarkers	ns			4.0 (1.7-9.2)		8.0 (2.5-25.7)			3.0 (1.8-4.9)	ns	ns	2.6 (1.6-4.3)
PTB												
PIGF									3.3 (1.5-7.2)			
Acid uric											5.5 (2.5-12.0)	
NT-proBNP												3.6 (1.6-7.9)
all biomarkers									3.5 (1.5-8.0)	ns	5.0 (2.2-11.4)	3.4 (1.5-8.0)

To obtain the final model, all the maternal variables that were significantly different between the two groups were introduced and a stepwise linear regression was performed to get the final model of maternal factors for each outcome. Maternal factors for PE include: body mass index, MAP, median UAt-PI, previous PE and ART conception. Maternal factors for SGA include: body mass index, smoking during pregnancy and previous SGA. Any maternal factor is not included in the stepwise linear regression. Values are expressed as odds ratio (95%CI). PE, preeclampsia; SGA, small for gestational age; PTB, premature birth; ART, assisted reproductive technologies; MAP, mean arterial pressure; UAt-PI, uterine artery

pulsatility indices; GA, gestational age; PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain
natriuretic peptide ns, non-significant ($p < 0.05$).

2. Segundo artículo

N-terminal pro B-type natriuretic peptide as biomarker to predict pre-eclampsia and maternal–fetal complications

Madalina Nicoleta Nan*, Carmen Garrido-Giménez*, Álvaro Garcia-Osuna, Pablo García-Manau, Johana Ullmo, Josefina Mora, Olga Sánchez-García, Judit Platero, Mónica Cruz-Lemini, Elisa Llurba, on behalf of the EuroPE working group†.

#M.N.N and C.G.-G. contributed equally to this study

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology

2025

Factor de impacto: 6.3

Cuartil: Q1

Ultrasound Obstet Gynecol 2025; 65: 447–455

Published online 15 March 2025 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.29202.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](#) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.



N-terminal pro B-type natriuretic peptide as biomarker to predict pre-eclampsia and maternal–fetal complications

M. N. NAN^{1,2#}, C. GARRIDO-GIMÉNEZ^{3,4,5#}, Á. GARCIA-OSUNA^{1,2}, P. GARCIA MANAU^{3,4,5}, J. ULLMO^{3,4,5}, J. MORA^{1,2,5}, O. SANCHEZ-GARCIA^{4,5}, J. PLATERO³, M. CRUZ-LEMINI^{3,4,5}, E. LLURBA^{3,4,5} , on behalf of the EuroPE working group[†]

¹Department of Clinical Biochemistry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain; ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal-Fetal Medicine Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Women and Perinatal Health Research Group, Institut de Recerca (IR Sant Pau), Barcelona, Spain; ⁵Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS-SAMID) (RD21/0012/0001) and Maternal and Child Health Development Network (SAMID, RD16/0022/0015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

KEYWORDS: angiogenic markers; N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NT-proBNP; placental complication; placental growth factor; PlGF; pre-eclampsia; sFlt-1; soluble fms-like tyrosine kinase-1

ABSTRACT

Objective A soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)-to-placental growth factor (PlGF) ratio cut-off of 38 is currently considered optimal for ruling out pre-eclampsia (PE); however, implementation of this ratio in clinical practice is limited. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is elevated in PE owing to the cardiovascular effects of this disease. This study aimed to identify the predictive performance of NT-proBNP to detect PE and placental complications within 1 week after assessment, and compare it with the predictive performance of the sFlt-1/PlGF ratio. High-sensitivity troponin T (hs-TnT) and uric acid were also evaluated.

Methods This was a prospective nested case–control study conducted in five Spanish centers between March 2018 and December 2020, and comprised women with a singleton pregnancy and suspected PE between 24 + 0 and 41 + 0 weeks' gestation. We evaluated the ability of the sFlt-1/PlGF ratio, NT-proBNP, hs-TnT and uric acid to predict the development of any-onset (at any gestational age), early-onset (before 34 weeks) or term (at or after 37 weeks) PE within 1 week or 4 weeks after assessment. Predictive performance was assessed by estimating negative predictive values, positive predictive values, sensitivity, specificity and areas under

the receiver-operating-characteristics curves (AUCs) for these biomarkers, with corresponding 95% CIs. We performed post-hoc exploratory analyses of associations between the sFlt-1/PlGF ratio, NT-proBNP, hs-TnT and uric acid in women who developed PE, as well as in women who developed complicated PE (PE plus fetal growth restriction, stillbirth or placental abruption) within 1 week and 4 weeks after assessment.

Results A total of 323 women with suspected PE at or before 41 + 0 weeks were enrolled in the study, of whom seven were lost to follow-up. The final analysis included 316 eligible participants, with 424 samples. The overall incidence of PE was 23.4% (n = 74) and early-onset PE developed in 8.5% (n = 27) of cases. The sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP exhibited similar abilities to predict early-onset PE within 1 week after assessment (AUC, 0.970 (95% CI, 0.932–1.000) and 0.971 (95% CI, 0.942–1.000), respectively). hs-TnT and uric acid demonstrated inferior predictive capability compared with the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of any-onset PE, early-onset PE and term PE within 1 week and 4 weeks after assessment. The optimal cut-off for NT-proBNP was 116 pg/mL. At this cut-off, NT-proBNP showed a sensitivity of 90.9% (95% CI, 70.8–98.9%) and a specificity of 94.3% (95% CI, 91.2–96.5%), with a

Correspondence: Dr M. Cruz-Lemini, Obstetrics and Gynecology Department, Santa Creu i Sant Pau University Hospital, Sant Quintí 89, 08041, Barcelona, Spain (e-mail: mcruzl@santpau.cat)

#M.N.N. and C.G.-G. contributed equally to this study.

†Members of the EuroPE working group are listed at the end of the article.

Accepted: 3 February 2025

positive predictive value of 5.7% (95% CI, 3.7–8.7%) and a negative predictive value of 99.9% (95% CI, 99.9–100%) in predicting early-onset PE within 1 week of assessment, which was comparable with that of the sFlt-1/PlGF ratio. Participants with PE-related complications had higher levels of all biomarkers, but only NT-proBNP showed a similar predictive ability to the sFlt-1/PlGF ratio for complicated PE within 1 week after assessment (AUC, 0.818 (95% CI, 0.706–0.930) vs 0.822 (95% CI, 0.723–0.921), respectively).

Conclusion An NT-proBNP cut-off value of 116 pg/mL has a similar diagnostic performance to that of the sFlt-1/PlGF ratio in predicting the diagnosis of early-onset PE within 1 week after assessment. Thus, NT-proBNP could be used in clinical practice for the early identification and management of PE, particularly in cases for which the sFlt-1/PlGF ratio is not available. © 2025 The Author(s). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

INTRODUCTION

Pre-eclampsia (PE) is a severe multisystem disorder that usually manifests as hypertension and proteinuria after 20 weeks' gestation. While placental insufficiency is considered a major contributing factor to PE, other etiopathogenic pathways have been proposed¹. PE is a cause of maternal morbidity and prematurity² that requires early identification and personalized care for better maternal and fetal outcomes³.

PE leads to poor cardiovascular adaptation and subclinical cardiac changes⁴, and increases the risk of premature cardiovascular disease, which can persist beyond pregnancy⁵. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), a sensitive biomarker for detecting heart failure in non-obstetric populations⁶, is elevated in pregnancies with PE and correlates with the severity of the condition⁷. Indeed, the concentration of NT-proBNP could have a potential diagnostic value in the prediction of PE. Other cardiac markers, such as high-sensitivity troponin I and high-sensitivity troponin T (hs-TnT), have also been found to be increased in patients diagnosed with PE, suggesting subclinical myocardial damage^{8–10}. Hyperuricemia has been associated traditionally with severe PE and adverse maternal outcomes^{11,12}, but is considered a poor predictor of the disease¹³.

Nowadays, abnormal maternal serum concentrations of angiogenic factors, such as an increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)-to-placental growth factor (PlGF) ratio, are associated with a higher risk of developing PE¹⁴. A sFlt-1/PlGF ratio cut-off of ≤ 38 can effectively rule out PE between 24 and 36 weeks' gestation¹⁵. By contrast, a cut-off ratio of 85 has been proposed to rule in PE¹⁶. Although a higher sFlt-1/PlGF ratio indicates greater disease severity and worse outcome¹⁷, this ratio may also be elevated in fetal growth restriction (FGR)¹⁸ and has limited short-term predictive accuracy

owing to a low positive predictive value (PPV)¹⁵. Despite its effectiveness, the widespread use of the sFlt-1/PlGF ratio is limited by the high cost and limited access in emergency rooms. This can give rise to a lack of reliable diagnoses due to limited prognostic tools in primary care settings, rural areas and developing countries. On the other hand, NT-proBNP is widely available in most of these settings, since it is part of diagnostic protocols when evaluating patients with heart failure. Thus, the aim of this study was to investigate the usefulness of NT-proBNP, hs-TnT and uric acid for the short-term prediction of PE and adverse outcomes within 1 week after assessment, in comparison with the sFlt-1/PlGF ratio.

METHODS

Study design

This was a prospective nested case-control study conducted in five Spanish centers between March 2018 and December 2020. Our real-world dataset comprised women with a singleton pregnancy between 24 + 0 and 41 + 0 weeks with clinically suspected PE. These patients participated in the EuroPE study (NCT03231657), which was a randomized, open-label controlled trial designed to assess whether incorporating the sFlt-1/PlGF ratio for the diagnosis, classification and management of PE improved outcomes for both mothers and infants among women with suspected PE. Since the sFlt-1/PlGF ratio was used to manage patients with PE in the case group of the EuroPE study, and this could potentially bias the results of the present study, we selected for inclusion patients from the control group, whose sFlt-1/PlGF ratio values were blinded. Blood samples were collected upon suspicion of PE, within 4 weeks prior to delivery; while multiple samples per patient were permitted, samples were limited to one per week of gestation. Our study protocol was granted approval by the Institutional Ethics Committee (IIBSP-EUR-2017-20). All patients provided written informed consent.

Exclusion criteria comprised gestational age below 24 + 0 weeks, multiple pregnancy, fetal chromosomal or congenital anomaly and patients with conditions that required immediate delivery, such as eclampsia, pulmonary edema, uncontrolled hypertension, severe visual disturbances, severe headache, fetal demise and non-reassuring fetal status.

Diagnostic criteria

Suspected PE was considered in the presence of high blood pressure (BP) or aggravation of pre-existing hypertension (systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg); new onset of proteinuria (protein/creatinine ratio of ≥ 0.3 or proteinuria ≥ 300 mg/24 h) or aggravation of pre-existing proteinuria; or one or more PE-related symptoms, such as epigastric pain, severe edema (e.g. of face, hands, feet), persistent headache, visual disturbances or sudden weight gain (> 1 kg/week in the third trimester). PE was also suspected when low platelet levels

(<100 × 10⁹/L), elevated liver enzymes (2× normal concentration) or serum creatinine concentrations greater than 1.1 mg/dL were detected¹⁹, or when ultrasound findings included a small-for-gestational-age fetus or FGR, and increased resistance of the uterine arteries (mean pulsatility index > 95th centile). FGR was defined as an estimated fetal weight below the 3rd centile for gestational age based on local reference curves²⁰ or when estimated fetal weight was below the 10th percentile along with maternal–fetal Doppler abnormalities²¹.

Clinical PE was defined as new-onset high BP (systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg) or worsening of pre-existing high BP, in addition to new-onset proteinuria. In the absence of proteinuria, PE was diagnosed based on new-onset hypertension, along with associated thrombocytopenia, impaired liver function, renal insufficiency (elevated serum creatinine in the absence of other renal diseases), pulmonary edema or new-onset cerebral or visual disturbances¹⁹.

For group comparison, we defined overall cases of PE as patients with suspected PE who developed clinical PE at any time, while the control group comprised patients with suspected PE who did not fulfill the criteria for a clinical diagnosis of PE. PE was stratified as early onset if diagnosed before 34 + 0 weeks' gestation and as late onset if diagnosed at or after 34 + 0 weeks, and as preterm PE if diagnosed before 37 + 0 weeks or term PE if diagnosed at or after 37 + 0 weeks²².

Adverse maternal outcome was defined as any of the following: admission to the intensive care unit (ICU), eclampsia, placental abruption, disseminated intravascular coagulation, pulmonary edema and HELLP syndrome, defined as hemolysis, elevated liver enzymes (> 100 U/L) and low platelet count (< 100 × 10⁹/L)¹⁹. Adverse fetal outcomes included FGR, stillbirth and placental abruption. Adverse neonatal outcomes included neonatal ICU (NICU) admission for more than 48 h, confirmed and/or suspected sepsis, respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage (Grades II–VI), necrotizing enterocolitis, retinopathy and bronchopulmonary dysplasia. PE was considered complicated when it was associated with FGR, stillbirth or placental abruption.

Laboratory methods

Blood samples were collected by venipuncture in Vacutainer™ tubes (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) and fractionated by centrifugation at 3000 g for 15 min at room temperature, and serum was stored in aliquots at –80°C until analysis. PlGF, sFlt-1, NT-proBNP and hs-TnT levels were determined through automated electrochemiluminescence immunoassays performed on the Roche Cobas® e601 platform (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Uric acid was measured using an automated colorimetric uricase method on the Abbott Alinity® c platform (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). The analytical ranges were 3–10 000 pg/mL for PlGF, 10–85 000 pg/mL for

sFlt-1, 10–35 000 pg/mL for NT-proBNP, 3–10 000 ng/L for hs-TnT and 1–32.8 mg/dL for uric acid. The intra- and interassay coefficients of variation were determined using specific quality control materials: PreciControl Multimarkers 1 and 2 (Roche Diagnostics) for PlGF and sFlt-1, PreciControl Cardiac 1 and 2 (Roche Diagnostics) for NT-proBNP, PreciControl Troponin 1 and 2 for hs-TnT, and Multichem S Plus 1, 2 and 3 (Technopath, Ballina, Ireland) for uric acid. All coefficients were found to be below 5% across all assays.

Statistical analysis

Demographic data were analyzed using SPSS version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Variables were tested for normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov test. Comparisons between study groups were conducted using the Mann–Whitney *U*-test for continuous variables or the chi-square test for categorical variables. Data are presented as median (interquartile range) or *n* (%).

We evaluated the ability of the sFlt-1/PlGF ratio, NT-proBNP, hs-TnT and uric acid to predict any-onset, early-onset or term PE that developed within 1 week or 4 weeks after assessment by estimating negative predictive value (NPV), PPV, sensitivity, specificity and area under the receiver-operating-characteristics curves (AUC), with corresponding 95% CIs. Optimal cut-off values were determined by maximizing the sum of sensitivity and specificity using Youden's method. Comparisons between AUCs was performed using DeLong's test. PPV, NPV and DeLong's test were calculated using MedCalc software version 23.0.5 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). We performed *post-hoc* exploratory analysis of associations between the sFlt-1/PlGF ratio, NT-proBNP, hs-TnT and uric acid in women diagnosed with PE, as well as in women diagnosed with complicated PE, within 1 week and 4 weeks after assessment. *P* < 0.05 was considered to indicate statistical significance for all tests performed.

RESULTS

Between March 2018 and December 2020, a total of 323 women with suspected PE at or before 41 + 0 weeks were enrolled in the study, of whom seven were lost to follow-up. The final group comprised 316 eligible participants, with 424 samples in total. The overall incidence of PE was 23.4% (74/316), with development of early-onset PE in 8.5% (27/316) of cases and term PE in 6.3% (20/316) of cases. FGR associated with PE was present in 11.4% (36/316) and isolated FGR was noted in 7.3% (23/316) of cases.

Table 1 shows the baseline characteristics of the study population, according to whether they developed PE. There were no statistically significant differences in baseline characteristics between the two groups, except for parity, with a higher proportion of nulliparous women in the PE group than in the no-PE group. As expected, gestational age at delivery was significantly lower in the PE

group, with a significantly higher prevalence of Cesarean section, increased maternal admission to the ICU, higher rate of FGR and a higher incidence of an adverse fetal outcome. Neonatal outcomes in the PE group included lower birth weight, increased rate of admission to the NICU and increased rate of adverse neonatal outcomes compared with the control group.

The median values of all biomarkers for patients who developed PE within 1 week after assessment are shown

Table 1 Perinatal characteristics of 316 women with suspected pre-eclampsia (PE), according to whether they subsequently developed PE

Characteristic	No PE (n = 242)	PE (n = 74)	P
Maternal			
Age (years)	34 (30–39)	34 (30–39)	0.972
Ethnicity			0.932
Caucasian	207 (85.5)	66 (89.2)	
Black	19 (7.9)	5 (6.8)	
Asian	10 (4.1)	3 (4.1)	
Smoker	18 (7.4)	3 (4.1)	0.286
Nulliparous	127 (52.5)	50 (67.6)	0.031
Morbidity			
DM Type 1	3 (1.2)	2 (2.7)	0.391
DM Type 2	5 (2.1)	3 (4.1)	0.356
Hypertension	47 (19.4)	9 (12.2)	0.134
Cardiovascular disease	2 (0.8)	0 (0.0)	0.428
Renal disease	5 (2.1)	2 (2.7)	0.764
Pregnancy outcomes			
GA at delivery (weeks)	39.0 (37.6–40.0)	35.4 (33.4–37.1)	< 0.001
Delivery < 34 weeks	8 (3.3)	27 (36.5)	< 0.001
Induction of labor	114 (47.1)	33 (44.6)	0.056
Mode of delivery			< 0.001
Vaginal	123 (50.8)	25 (33.8)	
Operative vaginal	17 (7.0)	3 (4.1)	
Cesarean section	92 (38.0)	40 (54.1)	
Maternal admission to ICU	2 (0.8)	47 (63.5)	< 0.001
FGR	23 (9.5)	36 (48.6)	< 0.001
Adverse fetal outcome*	9 (3.7)	11 (14.9)	0.001
Neonatal outcomes			
Birth weight (g)	3000 (2625–3350)	2130 (1458–2620)	< 0.001
Umbilical artery pH	7.27 (7.21–7.32)	7.27 (7.21–7.31)	0.750
Umbilical vein pH	7.33 (7.28–7.36)	7.31 (7.25–7.34)	0.032
Admission to NICU	24 (9.9)	39 (52.7)	< 0.001
Adverse neonatal outcome†	19 (7.9)	22 (29.7)	< 0.001

Data are given as median (interquartile range) or n (%). P-values were obtained using Mann–Whitney U-test or chi-square test, as appropriate. *Defined as delivery before 34 + 0 weeks, fetal growth restriction (FGR), stillbirth or placental abruption. †Defined as neonatal intensive care unit (NICU) admission for more than 48 h, confirmed and/or suspected sepsis, respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage (Grades II–VI), necrotizing enterocolitis, retinopathy or bronchopulmonary dysplasia. DM, diabetes mellitus; GA, gestational age; ICU, intensive care unit.

in Table S1. In patients who developed early-onset PE within 1 week after assessment, the sFlt-1/PIGF ratio and NT-proBNP levels were significantly higher than in those who developed term PE. Similarly, biomarker levels were also higher in patients who developed PE at any time as well as in those who developed early-onset PE within 4 weeks after assessment compared to those with term PE (Table S2). Uric acid and hs-TnT showed significant differences in patients who developed any-onset PE within 1 week after assessment, but not within 4 weeks. Figure 1 illustrates the receiver-operating-characteristics curves for all biomarkers in predicting the development of PE at any time, early-onset PE and term PE within 1 week and 4 weeks after assessment. The AUCs show that NT-proBNP and the sFlt-1/PIGF ratio similarly predicted the diagnosis of any-onset PE, early-onset PE and term PE within 1 week after assessment (Table 2). However, hs-TnT and uric acid showed lower predictive capability compared with the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of any-onset, early-onset and term PE within 1 week and 4 weeks (Tables 2 and 3). The optimal cut-off points for predicting early-onset PE within 1 week after assessment are shown in Table 4. However, for predicting PE within 4 weeks, the predictive ability of all biomarkers declined (Table 3). The sFlt-1/PIGF ratio had the highest AUC, followed closely by NT-proBNP for the prediction of any-onset, early-onset and term PE within 4 weeks after assessment. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of the sFlt-1/PIGF ratio at the pre-established cut-offs of 38 and 85, as well as for NT-proBNP at our optimal cut-off (116 pg/mL), for predicting early-onset PE within 1 week after assessment are shown in Table 5. Table S3 details these metrics for all biomarkers at the established cut-offs to predict early-onset PE within 1 week and 4 weeks after assessment.

We also assessed whether biomarkers could differentiate between non-complicated or complicated PE, which describes PE associated with FGR, stillbirth or placental abruption. Table S4 highlights significant differences in biomarkers between non-complicated and complicated PE developing within 1 week after assessment, with cases of complicated PE having higher median levels of all biomarkers except hs-TnT. Furthermore, women with complicated PE within 4 weeks after assessment showed significantly higher levels of sFlt-1/PIGF ratio, but no difference in the other biomarkers, compared to those with non-complicated PE. Table 6 illustrates the predictive capacity of each biomarker for complicated PE. The sFlt-1/PIGF ratio and NT-proBNP had similar predictive abilities within 1 week, but the sFlt-1/PIGF ratio performed significantly better up to 4 weeks after assessment. hs-TnT and uric acid were less effective than NT-proBNP and the sFlt-1/PIGF ratio in predicting complicated PE at both time-points.

Further subanalysis focusing on women with isolated FGR (non-PE) found that sFlt-1, PIGF, the sFlt-1/PIGF ratio and hs-TnT exhibited significant differences compared with the non-PE and non-FGR group, as shown in

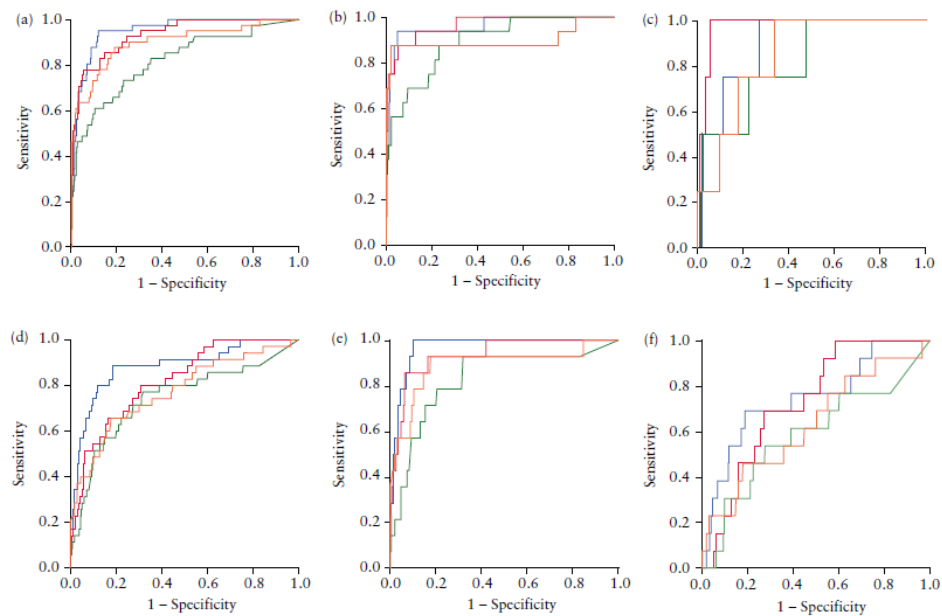


Figure 1 Receiver-operating-characteristics curves for performance of soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio (—), N-terminal pro B-type natriuretic peptide (—), high-sensitivity cardiac troponin T (—) and uric acid (—) in predicting development of pre-eclampsia at any time (a,d), early-onset (< 34 weeks) pre-eclampsia (b,e) and term (> 37 weeks) pre-eclampsia (c,f), within 1 week (a–c) or 4 weeks (d–f) after assessment.

Table 2 Areas under the receiver-operating-characteristics curves (AUC) for prediction by different biomarkers of any-onset pre-eclampsia (PE), early-onset PE (< 34 weeks) or term PE ($\geq$ 37 weeks) within 1 week after assessment

Parameter	Any-onset PE	P	Early-onset PE	P	Term PE	P
sFlt-1/PlGF ratio	0.956 (0.933–0.979)	—	0.970 (0.932–1.000)	—	0.927 (0.858–0.996)	—
NT-proBNP (ng/L)	0.936 (0.906–0.967)	0.317	0.971 (0.942–1.000)	0.967	0.934 (0.889–0.980)	0.867
hs-TnT (ng/L)	0.818 (0.751–0.886)	< 0.001	0.895 (0.830–0.959)	0.049	0.730 (0.505–0.956)	< 0.001
Uric acid (mg/dL)	0.900 (0.841–0.959)	0.083	0.898 (0.770–1.000)	0.287	0.848 (0.724–0.972)	0.273

Data in parentheses are 95% CI. P was calculated using DeLong's test for comparison of sFlt-1/PlGF ratio AUC with that of other biomarkers. hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

Table 3 Areas under the receiver-operating-characteristics curves (AUC) for prediction by different biomarkers of any-onset pre-eclampsia (PE), early-onset PE (< 34 weeks) or term PE ($\geq$ 37 weeks) within 4 weeks after assessment

Parameter	Any-onset PE	P	Early-onset PE	P	Term PE	P
sFlt-1/PlGF ratio	0.882 (0.816–0.948)	—	0.970 (0.949–0.991)	—	0.748 (0.603–0.892)	—
NT-proBNP (ng/L)	0.818 (0.749–0.887)	0.206	0.936 (0.879–0.994)	0.273	0.731 (0.626–0.835)	0.913
hs-TnT (ng/L)	0.742 (0.642–0.842)	0.021	0.830 (0.708–0.952)	0.026	0.588 (0.412–0.765)	0.163
Uric acid (mg/dL)	0.772 (0.681–0.863)	0.056	0.893 (0.780–1.000)	0.196	0.635 (0.472–0.799)	0.231

Data in parentheses are 95% CI. P was calculated using DeLong's test for comparison of sFlt-1/PlGF ratio AUC with that of other biomarkers. hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

Table 4 Optimal biomarker cut-offs and predictive performance for early-onset (< 34 weeks) pre-eclampsia within 1 week after assessment

Biomarker	Cut-off*	Sensitivity (%)	Specificity (%)
sFlt-1/PlGF ratio	82	95.5 (77.1–99.9)	94.6 (91.6–96.7)
NT-proBNP	116 pg/mL	90.9 (70.8–98.9)	94.3 (91.2–96.5)
hs-TnT	5.14 ng/L	86.4 (65.1–97.1)	76.6 (71.6–81.0)
Uric acid	6.22 mg/dL	87.5 (61.6–98.4)	97.9 (95.7–99.1)

Data in parentheses are 95% CI. *Optimal cut-offs were determined by maximizing the sum of sensitivity and specificity using Youden's method, for prediction of early-onset pre-eclampsia within 1 week after assessment. hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

Table 5 Ability of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio to predict early-onset (< 34 weeks) pre-eclampsia within 1 week after assessment

Biomarker cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
sFlt-1/PlGF ratio ≤ 38	95.5 (77.2–99.9)	83.8 (79.4–87.6)	2.2 (1.7–2.8)	99.9 (99.9–100)
sFlt-1/PlGF ratio ≤ 85	90.9 (70.8–98.9)	94.9 (91.9–97.0)	6.4 (4.0–9.9)	99.9 (98.9–100)
NT-proBNP ≤ 116 pg/mL	90.9 (70.8–98.9)	94.3 (91.2–96.5)	5.7 (3.7–8.7)	99.9 (99.9–100)

Data in parentheses are 95% CI. Diagnostic tests were performed on participants who developed pre-eclampsia within 1 week after assessment. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated considering early-onset pre-eclampsia prevalence of 0.38%³⁹.

Table 6 Predictive capacity of biomarkers in identifying pre-eclampsia (PE) complicated by fetal growth restriction, stillbirth or placental abruption, overall and within 1 week and 4 weeks after assessment

Biomarker	Overall complicated PE		Complicated PE within 1 week		Complicated PE within 4 weeks	
	AUC (95% CI)	P	AUC (95% CI)	P	AUC (95% CI)	P
sFlt-1/PlGF ratio	0.762 (0.667–0.857)	< 0.001	0.822 (0.723–0.921)	< 0.001	0.739 (0.610–0.868)	0.003
NT-proBNP (pg/mL)	0.682 (0.572–0.792)	0.003	0.818 (0.706–0.930)	< 0.001	0.624 (0.474–0.774)	0.124
hs-TnT (ng/L)	0.512 (0.394–0.631)	0.836	0.540 (0.388–0.691)	0.598	0.540 (0.400–0.681)	0.618
Uric acid (mg/dL)	0.619 (0.505–0.734)	0.047	0.703 (0.576–0.831)	0.007	0.618 (0.483–0.753)	0.143

P-values shown for significance of area under the receiver-operating-characteristics curve (AUC). hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

Table S5. Of these biomarkers, PlGF exhibited the highest AUC for predicting isolated FGR within 1 week and 4 weeks after assessment (Table S6).

DISCUSSION

Our study shows that an NT-proBNP cut-off of 116 pg/mL was as effective as the sFlt-1/PlGF ratio for diagnosing early-onset PE within 1 week after assessment in pregnancies with suspected PE. NT-proBNP was slightly less effective for the prediction of PE overall, but it was better for the prediction of term PE 1 week before diagnosis. Regarding prediction within 4 weeks after assessment, the predictive performance of all biomarkers decreased, with the sFlt-1/PlGF ratio remaining the most accurate. NT-proBNP was as effective as the sFlt-1/PlGF ratio in predicting PE-related complications within 1 week but it was less effective 4 weeks in advance.

NT-proBNP levels are known to be higher in women with PE, with the most severe cases and early-onset patients showing the highest levels^{23–26}. The AUC for NT-proBNP in our study was higher than in other studies, probably owing to our focus on samples collected 1 week before the onset of PE. The PROGNOSIS study¹⁵,

performed in women with clinical suspicion of PE, showed that a sFlt-1/PlGF ratio of ≤ 38 yielded a notably high NPV. The AUC for NT-proBNP in our study was similar to that of the sFlt-1/PlGF ratio for predicting PE within 1 week after assessment, indicating that NT-proBNP rises near the onset of symptoms.

The European Society of Cardiology²⁷, as well as the Spanish consensus document by Pascual-Figal *et al.*²⁸, use NT-proBNP levels of < 125 pg/mL in non-pregnant people to exclude the presence of heart failure, with a high NPV. The ZAHARA study²⁹ found that NT-proBNP values of < 128 pg/mL at 20 weeks had a NPV of 96.9% for adverse cardiovascular events in pregnant subjects, and that NT-proBNP level > 128 pg/mL was an independent predictor. Zheng *et al.*³⁰ studied hospitalized pregnant women diagnosed with PE and found that an NT-proBNP value of 129.5 pg/mL could distinguish between severe PE and gestational hypertension. Our cut-off value of 116 pg/mL for NT-proBNP is in line with these published results, and may indicate a relationship between PE, cardiovascular adaptation and disease severity.

Furthermore, uric acid levels are described as elevated in women at risk of developing PE within 1 week

after assessment, with predictive models successfully anticipating PE and its complications, such as maternal ICU admission, preterm birth and NICU admission^{31–36}. No previous studies have distinguished uric acid levels between early-onset PE and term PE, which are two very different entities. In our study, uric acid seemed to perform better than did previous studies at predicting early-onset PE within 1 week after assessment, but compared with the sFlt-1/PlGF ratio or NT-proBNP, uric acid was less reliable for the prediction of early-onset PE.

Troponin has also been observed to be increased in patients with gestational hypertension and PE¹⁰. Recent research⁸ suggests that troponin could potentially act as an alternative to the sFlt-1/PlGF ratio, if the latter is unavailable, and enhance predictive accuracy in a composite model. However, in the present study, hs-TnT did not clearly differentiate between uncomplicated and complicated PE, and is less reliable than NT-proBNP for ruling in or out PE.

In our study, patients with isolated FGR had a significantly decreased gestational age at delivery (39 ± 0 vs 37 ± 3 weeks; $P < 0.001$). Therefore, it is possible that an abnormal sFlt-1/PlGF ratio was less predictive of PE in these cases, since earlier delivery may have prevented onset of the disease. Although isolated FGR has been associated with hemodynamic changes similar to those seen in PE, these changes are typically less severe and may indicate less cardiovascular impairment. In contrast, in pregnancies in which FGR is associated with PE, previous studies^{37,38} have suggested worse maternal cardiovascular function. Therefore, it is plausible that higher NT-proBNP levels may be observed as a surrogate marker of a more severe condition in women with both FGR and PE. Additionally, Giannubilo *et al.*³⁹ reported a negative correlation between maternal cardiac output and NT-proBNP, but only when FGR was associated with PE, suggesting pronounced impairment of cardiovascular function in these cases. Our findings align with this observation, highlighting that clinical cases complicated with both PE and FGR have the most severe placental and cardiovascular dysfunction. In our study, we were only able to include a relatively small sample of pregnant women with isolated FGR ($n = 23$), which did not allow us to assess the prediction of perinatal complications within this subgroup. Further research with larger sample sizes to better understand the role of these biomarkers in isolated FGR is under way.

Our study suggests that NT-proBNP is a valuable biomarker for predicting the risk of PE development within 1 week after assessment, especially for cases in which the sFlt-1/PlGF ratio is unavailable. Unlike this ratio, which requires specialized centers, NT-proBNP is readily available in most hospitals, as it is used for the detection of patients with heart failure. It is less costly and provides results within hours. Therefore, we propose that it could be an alternative to the sFlt-1/PlGF ratio in a patient with suspected PE, to rule out the disease within 1 week after assessment. This would allow for a decrease in hospitalization of these patients, with subsequent

cost-effectiveness benefits. Nevertheless, for longer-term risk evaluation (i.e. beyond 1 week) the sFlt-1/PlGF ratio remains the best option to date to rule in and rule out PE.

An important strength of our study is that it was nested in a well-screened prospective cohort with complete data regarding pregnancy variables. An additional strength of the study lies in the timing of sample collection, which closely aligned with the progress of the disease. NT-proBNP, hs-TnT and uric acid levels rise owing to cardiovascular stress before the onset of PE, emphasizing the importance of timely sample collection.

There are some limitations to our study to consider. For example, stratifying samples by the onset of the disease and PE subtype may diminish the case group size for certain analyses. Furthermore, data were validated using Elecsys® immunoassays, and cut-off ratios may vary with other assays. This study did not account for variables like obesity, renal disease or severe anemia, which could influence biomarker levels and affect predictive accuracy. Additionally, there is a need for validation through randomized clinical trials to determine if these biomarkers can improve maternal or neonatal outcomes.

In conclusion, in pregnancies with clinical suspicion of PE, a NT-proBNP cut-off value of 116 pg/mL performs similarly to the sFlt-1/PlGF ratio in both ruling out and ruling in early-onset PE within 1 week after assessment. Thus, NT-proBNP could be a promising tool for the prediction of PE when assessment of the sFlt-1/PlGF ratio is not available. Angiogenic factors primarily reflect placental health, while NT-proBNP mainly assesses cardiovascular load and function. These biomarkers interact in different ways, capturing two distinct clinical manifestations of PE. This distinction may help explain variations in detection rates for FGR and early-onset PE vs term PE when comparing angiogenic markers with NT-proBNP. Further studies are warranted to evaluate the clinical use of NT-proBNP, uric acid and hs-TnT in predicting maternal and/or neonatal complications.

ACKNOWLEDGMENTS

Dr Cruz-Lemini was supported by Juan Rodés contract JR19/00047, Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Health. This work was supported by public funds obtained in competitive calls with peer review (grant numbers: PI16/00375, PI19/00702, PI22/00462; Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain), the Maternal and Child Health and Development Network (SAMID, RD16/0022/0015; Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain), the Spanish Clinical Research and Clinical Trials Platform, SCReN (Spanish Clinical Research Network), funded by the ISCIII-General Subdirectorate for Evaluation and Promotion of Research, through project PT13/0002/0028, integrated in the 2013–2016 R + D + I State Plan and cofinanced by the European Regional

Development Fund (FEDER); and by the Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001; Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain), funded by the Recovery, Transformation and Resilience Plan 2017-2020, ISCIII, and by the European Union – Next Generation EU. Funding sources were not involved in the study design, collection, analysis and interpretation of data, or in the writing of this manuscript. E.L. received fees as a consultant on the Spanish advisory board of Roche diagnostics.

Members of the EuroPE working group

- M. Vila-Cortés, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Son Espases, Palma, Spain
 M. J. Pelegay, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain
 M. Ricart, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
 B. Muñoz-Abellana, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Tarragona, Spain
 X. Gabaldó Barrios, Clinical Laboratory Department, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus and Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

REFERENCES

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-137.
- Ronsmans G, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet.* 2006;368(9542):1189-1200.
- Duhig KE, Myers J, Seed PT, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1807-1818.
- Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in pre-eclampsia: an overview. *Circulation.* 2014;130(8):703-714.
- Sandvik MK, Leirul E, Nygård O, et al. Pre-eclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):569.e1-569.e10.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(22):e1054-e1091.
- Borghesi C, Esposti DD, Immordino V, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):140-147.
- Bacmeister L, Gößling A, Buellesbach A, et al. High-sensitivity cardiac troponin I enhances pre-eclampsia prediction beyond maternal factors and the sFlt-1/PlGF ratio. *Circulation.* 2024;149(2):95-106.
- Fixler JS, Byrne JJ, McIntire DD, Nelson DB, Gary CF. Intrapartum trends of NT-proBNP and hs-cTnT in patients with severe features of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2024;35:1-5.
- Ravichandran J, Woon SY, Quek YS, et al. High-sensitivity cardiac troponin I levels in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Med.* 2019;132(3):362-366.
- Germany Paula L, Da Costa BEP, Eduardo Poli-De-Figueiredo C, Antonello CF I. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(4):413-420.
- Kumar N, Singh AK. Maternal serum uric acid as a predictor of severity of hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. *Curr Hypertens Rev.* 2018;15(2):154-160.
- Thangaratnam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2006;113(4):369-378.
- Staff AC, Benton SJ, von Dadelsen P, et al. Redefining pre-eclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension.* 2013;61(5):932-942.
- Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected pre-eclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22.
- Verloren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):161.e1-161.e11.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of pre-eclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-683.
- García-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(1):119-128.
- American College of Obstetricians, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-1131.
- Figueroa F, Meler E, Iraola A, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136(1):20-24.
- Figueroa F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
- Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169.
- Junus K, Wikström AK, Larsson A, Olovsson M. Placental expression of proBNP/NT-proBNP and plasma levels of NT-proBNP in early- and late-onset pre-eclampsia. *Am J Hypertens.* 2014;27(9):1225-1230.
- Resnik JL, Hong C, Resnik R, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and pre-eclamptic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):450-454.
- Tihonen KM, Kõöbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):328.e1-328.e7.
- Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and angiogenic biomarkers in the prognosis of adverse outcomes in women with suspected pre-eclampsia. *Clin Chim Acta.* 2016;463:150-157.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
- Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, et al. Consensus document and recommendations on the use of natriuretic peptides in clinical practice. *Rev Clin Esp.* 2016;216(6):313-322.
- Kampman MAM, Balci A, Van Veldhuisen DJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2014;35(11):708-715.
- Zheng Z, Lin X, Cheng X. Serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in gestational hypertension, mild pre-eclampsia, and severe pre-eclampsia: a study from a center in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit.* 2022;28:e934285.
- Edvinsson C, Björnsson O, Erlundson L, Hansson SR. Predicting intensive care need in women with pre-eclampsia using machine learning – a pilot study. *Hypertens Pregnancy.* 2024;43(1):2312165.
- Sudjai D, Satho P. Relationship between maternal serum uric acid level and pre-eclampsia with or without severe features. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2022;42(7):2704-2708.
- de Mendonça ELSS, da Silva JVF, Mello CS, de Oliveira ACM. Serum uric acid levels associated with placental parameters linked to pre-eclampsia severity and to adverse perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(6):1453-1463.
- Hassen FS, Malik T, Dejenie TA. Evaluation of serum uric acid and liver function tests among pregnant women with and without pre-eclampsia at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *PLoS One.* 2022;17(8):e0272165.
- Ayankunle OM, Adeniyi AA, Adewara OE, et al. Maternal serum uric acid: a reliable prognostic indicator of foetal outcome among pre-eclamptic patients in a low resource setting. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):7695-7700.
- Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2020;22(5):826-834.
- Youssef I, Miranda J, Paules C, et al. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(1):79.e1-79.e9.
- Tay J, Foo L, Masini G, et al. Early and late pre-eclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(5):517.e1-517.e12.
- Giannubilo SR, Pasculli A, Tidu E, Biagini A, Boscarato V, Ciavattini A. Relationship between maternal hemodynamics and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Perinatol.* 2017;37(5):484-487.

SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:



TableS1 Biomarker profiles in patients that developed pre-eclampsia within 1 week after assessment

TableS2 Biomarker profiles in patients that developed pre-eclampsia within 4 weeks after assessment

TableS3 Ability of biomarkers at their established cut-offs to predict early-onset pre-eclampsia

TableS4 Biomarker profiles in patients with pre-eclampsia complicated by fetal growth restriction, stillbirth or placental abruption

TableS5 Biomarker profiles in patients with isolated fetal growth restriction

TableS6 Predictive ability of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), sFlt-1/PlGF ratio and high-sensitivity cardiac troponin T (hs-TnT) for detecting isolated fetal growth restriction

SUPPLEMENTARY MATERIAL

N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) as a novel biomarker to predict preeclampsia

Madalina Nicoleta Nan^{1,2} #, Carmen Garrido-Giménez MD PhD^{3,4,5} #, Álvaro Garcia-Osuna PhD^{1,2}, Pablo Garcia Manau MD^{3,4,5}, Johana Ullmo MD^{3,4,5}, Josefina Mora PhD^{1,2,5}, Olga Sanchez-Garcia PhD^{4,5}, Monica Cruz-Lemini MD PhD^{3,4,5}, Elisa Llurba MD PhD^{3,4,5}, on behalf of the EuroPE working group.

SUPPLEMENTARY TABLES

Table S1. Biomarker profiles in patients that developed pre-eclampsia within 1 week after assessment

	No PE (n=333)	PE (n=54)	p- value	Early-Onset PE (n=22)	p- value	Term PE (n=7)	p- value
sFlt-1/PlGF ratio	8 (3-24)	184 (86-313)	<0.001	364 (205-620)	<0.001	168 (48-195)	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	28.08 (12.36-51.49)	188.30 (100.50-479.70)	<0.001	400.50 (193.80-743.50)	<0.001	111.30 (90.70-188.60)	<0.001
Uric acid (mg/dL)	3.93 (3.30-4.54)	6.48 (5.22-7.06)	<0.001	6.99 (6.40-7.93)	<0.001	5.10 (4.58-6.12)	0.017
hs-TnT (ng/L)	4.12 (3.34-5.09)	6.84 (4.98-9.88)	<0.001	9.09 (5.62-12.63)	<0.001	6.04 (4.20-9.65)	0.037

Data shown as median (interquartile range). p-values obtained by Mann-Whitney U test. PE, preeclampsia; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T. The no-PE group included several samples per patient, while the PE groups included only a single sample per patient, selecting the one closest to the onset of PE

Table S2. Biomarker profiles in patients that developed pre-eclampsia within 4 weeks after assessment

	No PE (n=333)	PE (n=37)	<i>p</i> - <i>value</i>	Early-Onset PE (n=14)	<i>p</i> - <i>value</i>	Term PE (n=15)	<i>p</i> - <i>value</i>
sFlt-1/PlGF ratio	8 (3-24)	93 (48-205)	<0.001	212 (91-415)	<0.001	47 (13-93)	0.001
NT-proBNP (pg/mL)	28.08 (12.36-51.49)	98.59 (49.73-1,1.90)	<0.002	146.00 (108.50-332.90)	<0.002	66.86 (30.83-98.59)	0.001
Uric acid (mg/dL)	3.93 (3.30-4.54)	5.11 (4.05-6.38)	<0.004	6.17 (5.27-6.70)	<0.004	4.20 (3.81-4.99)	0.098
hs-TnT (ng/L)	4.12 (3.34-5.09)	6.23 (4.79-7.45)	<0.003	6.62 (5.49-7.67)	<0.003	5.01 (3.82-6.45)	0.130

Data shown as median (interquartile range). *p*-values obtained by Mann-Whitney U test. PE, preeclampsia; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T. The no-PE group included several samples per patient, while the PE groups included only a single sample per patient, selecting the one closest to the onset of PE.

Table S3. Ability of biomarkers at their established cut-offs to predict early-onset pre-eclampsia

	sFlt-1/PIGF ratio > 38	sFlt-1/PIGF ratio > 85	NT-proBNP > 116 pg/mL	hs-TnT > 5.15 ng/L	Uric acid > 6.22 mg/dL
Within 1 wk					
Sensitivity, % (95%CI)	95.5 (77.2-99.9)	90.9 (70.8-98.9)	90.9 (70.8-98.9)	86.4 (65.1-97.1)	87.5 (61.6-98.4)
Specificity, % (95%CI)	83.8 (79.4-87.6)	94.9 (91.9-97.0)	94.3 (91.2-96.5)	76.6 (71.6-81.0)	97.9 (95.7-99.1)
PPV, % (95%CI)	2.20 (1.7-2.8)	6.4 (4.0-9.9)	5.7 (3.7-8.7)	1.4 (1.1-1.8)	13.6 (6.9-25.1)
NPV, % (95%CI)	99.9 (99.9-100)	99.9 (98.9-100)	99.9 (99.9-100)	99.9 (99.8-100)	99.9 (99.8-100)
AUC, (95%CI)	0.896 (0.839-0.953)	0.929 (0.858-1.000)	0.926 (0.855-0.997)	0.815 (0.727-0.903)	0.927 (0.832-1.000)
<i>p-value</i>	-	0.177	0.240	0.086	0.283
Within 4 wks					
Sensitivity, % (95%CI)	100 (76.8-100)	78.6 (49.2-95.3)	64.3 (35.1-87.2)	78.6 (49.2-95.3)	50.0 (23.0-77.0)
Specificity, % (95%CI)	83.8 (79.4-87.6)	94.9 (91.9-97.0)	94.3 (91.2-96.5)	76.6 (71.6-81.0)	97.9 (95.7-99.1)
PPV, % (95%CI)	2.3 (1.8-2.9)	5.6 (3.3-9.1)	4.1 (2.3-7.1)	1.26 (0.9-1.8)	8.2 (3.5-18.1)
NPV, % (95%CI)	100 (98.7-100)	99.9 (99.7-100)	99.9 (99.7-99.9)	99.9 (99.7-100)	99.8 (99.7-99.9)
AUC, (95%CI)	0.919 (0.885-0.953)	0.867 (0.740-0.995)	0.793 (0.640-0.946)	0.776 (0.649-0.903)	0.739(0.571-0.908)
<i>AUC p-value</i>	-	0.370	0.062	0.014	0.009

Diagnostic tests were performed on participants who developed preeclampsia, either within 1 week or 4 weeks. PPV and NPV were calculated considering early PE prevalence of 0.38% (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973398/>); *p-values* obtained from DeLong test comparing sFlt-1/PIGF ratio >38 with other biomarkers; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; 95% CI, 95% confidence interval.

Table S4. Evaluating biomarker profiles in patients with pre-eclampsia complicated by fetal growth restriction, stillbirth or placental abruption

	Uncomplicated PE (n=53)	Complicated PE (n=55)	<i>p</i> - value	Complicated PE within 1 wk (n=30)	<i>p</i> - value	Complicated PE within 4 wks (n=19)	<i>p</i> - value
sFlt-1 (pg/mL)	6031 (3752-10268)	12421 (7550-18331)	<0.001	13446 (7550-19431)	<0.001	12265 (7550-16862)	0.002
PlGF (pg/mL)	96.70 (63.00-165.10)	62.00 (44.00-93.00)	<0.001	52.08 (44.00-73.60)	<0.001	68.93 (48.00-110.30)	0.042
sFlt-1/PlGF ratio	69 (20-168)	209 (85-460)	<0.001	240 (85.105-616)	<0.001	198 (72-415)	0.004
NT-proBNP (pg/mL)	88.30 (50.83-127.70)	186.90 (97.47-479.70)	<0.001	279.85 (97.90-559.10)	<0.001	114.10 (75.31-169.60)	0.112
Uric acid (mg/dL)	4.99 (3.80-6.80)	6.10 (4.89-6.87)	0.047	6.46 (4.17-7.46)	0.007	5.61 (5.01-6.62)	0.143
hs-TnT (ng/L)	6.31 (4.37-8.33)	6.09 (4.79-8.93)	0.537	6.84 (4.77-9.88)	0.244	6.23 (5.01-7.67)	0.669

Several samples per patient were analysed, including 36 women with uncomplicated preeclampsia and 38 women with complicated preeclampsia. Data shown as median (interquartile range) on participants who developed preeclampsia, either within 1 week or 4 weeks, *p*-values obtained by Mann-Whitney U test. sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T; PE, preeclampsia

Table S5. Evaluating biomarker profiles in patients with isolated fetal growth restriction

	No FGR or PE (n=275)	FGR within 1 wk (n=12)	<i>p</i> - value	FGR within 4 wks (n=19)	<i>p</i> - value
sFlt-1 (pg/mL)	2358 (1548-3836)	3049 (2463-5012)	0.075	3104 (2273-5595)	0.042
PlGF (pg/mL)	312.3 (15.0-557.1)	83.2 (58.7-155.0)	<0.001	116.3 (79.0-190.0)	<0.001
sFlt-1/PlGF ratio	7 (3-20)	37 (21-49)	<0.001	27 (13-141)	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	26.86 (12.30-51.49)	29.60 (14.51-71.21)	0.606	37.67 (10.45-66.47)	0.380
Uric acid (mg/dL)	3.94 (3.35-4.54)	4.27 (3.78-4.92)	0.274	4.25 (3.38-5.26)	0.352
hs-TnT (ng/L)	4.25 (3.56-5.33)	3.60 (3.24-4.06)	0.019	3.46 (3.00-4.76)	0.032

Data shown as median (interquartile range) on participants who developed preeclampsia, either within 1 week or 4 weeks, *p*-values obtained by Mann-Whitney U test. sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T; FGR, fetal growth restriction; PE, preeclampsia. The no-FGR or PE group included several samples per patient, while the FGR groups included only a single sample per patient, selecting the one closest to delivery.

Table S6. Predictive ability of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), sFlt-1/PlGF ratio and high-sensitivity cardiac troponin T (hs-TnT) for detecting isolated fetal growth restriction

	FGR within 1 week AUC (95%CI)	FGR within 4 weeks AUC (95%CI)
sFlt-1 (pg/mL)	0.652 (0.502-0.801)	0.639 (0.514-0.765)
PlGF (pg/mL)	0.873 (0.787-0.958)	0.805 (0.715-0.894)
sFlt-1/PlGF ratio	0.835 (0.759-0.910)	0.756 (0.650-0.863)
hs-TnT (ng/L)	0.701 (0.601-0.800)	0.647 (0.512-0.781)

Diagnostic tests were performed on participants who developed preeclampsia, either within 1 week or 4 weeks. AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval; FGR, fetal growth restriction; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T.

3. Tercer artículo

Can NT-proBNP enhance accuracy of angiogenic factors in the short-term prediction of preeclampsia?

Carmen Garrido-Giménez*, **Madalina Nicoleta Nan***, Mónica Cruz-Lemini, Pablo García-Manau, Álvaro García-Osuna, Johana Ullmo, Josefina Mora, Olga Sánchez-García, Maria del Carmen Medina-Mallén, Marta Chóliz, Judit Platero, Elisa Llurba, on behalf of the EuroPE working group†.

* These authors contributed equally

En segunda fase de revisión en Clinical Chemistry

Factor de impacto: 6.3

Cuartil: Q1

ABSTRACT

Background

Angiogenic biomarkers aid in short-term prediction of preeclampsia (PE) but are often limited by false-positive results. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), elevated in PE due to cardiovascular dysfunction, may enhance diagnostic precision. This study evaluated whether adding NT-proBNP to the sFlt-1/PlGF ratio improves prediction of PE and associated complications within one week.

Methods

We performed a prospective multicenter case-control study in pregnancies with suspected PE between 24+0 and 41+0 weeks. Three models evaluated the addition of NT-proBNP (cut-off ≥ 116 pg/mL) to the sFlt-1/PlGF ratio using thresholds <38 , ≥ 85 , and 38–84. All models were assessed for early-onset, term, and overall PE prediction using ROC analysis, predictive metrics, and Kaplan–Meier survival curves.

Results

A total of 316 women (424 serum samples) were included. PE occurred in 23.4% of cases, including 8.5% early-onset PE. NT-proBNP levels were significantly elevated in PE cases. The addition of NT-proBNP improved early-onset PE prediction, particularly in intermediate-risk cases (sFlt-1/PlGF 38–84), achieving an AUC of 0.949 and NPV of 99.5%, outperforming sFlt-1/PlGF alone. Survival analysis revealed a shorter median time to delivery when both biomarkers were elevated (1.3

vs. 4.0 weeks; $p<0.001$). For term PE, NT-proBNP increased PPV when combined with $\text{sFlt-1/PlGF} \geq 38$. In complicated PE, the combined model improved specificity (77.4%) and AUC (0.770), with an NPV of 91.1%.

Conclusions

NT-proBNP enhances the short-term predictive performance of the sFlt-1/PlGF ratio, particularly in intermediate-risk cases. This dual biomarker approach may refine risk stratification and support timely clinical intervention in pregnancies at risk of PE.

MANUSCRIPT

INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is a hypertensive disorder affecting 2–4% of pregnancies worldwide (1) and remains a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality (2). It is classically defined by new-onset hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation; however, but these criteria have limited predictive value (3). Severe complications, such as eclampsia or HELLP syndrome, can occur even in the absence of these signs, highlighting diagnostic challenges.

PE is associated with abnormal maternal cardiovascular adaptation (4). Subclinical cardiac dysfunction, including altered ventricular function and arterial stiffness, may precede clinical manifestations (5). N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is a prohormone secreted by cardiomyocytes in response to hemodynamic stress, such as increased wall tension or volume overload. While traditionally used in heart failure diagnosis, NT-proBNP has also been associated with PE, with levels rising due to subclinical cardiac dysfunction especially in early-onset and severe cases (6). Other biomarkers, such as high-sensitivity troponin T (hs-TnT) (7) and uric acid (8) were also increased in established PE, though their predictive value remains uncertain.

Although the pathophysiology of PE is not fully elucidated, it is widely recognized as a placental disorder characterized by abnormal trophoblast invasion and defective vascular remodeling. This leads to an imbalance between pro- and antiangiogenic factors (9). A key player in this process is soluble fms-like tyrosine

kinase-1 (sFlt-1), an antiangiogenic protein that antagonizes vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF), leading to endothelial dysfunction and increased vascular resistance. The combination of reduced PlGF production and elevated sFlt-1 levels results in a markedly increased sFlt-1/PlGF ratio, a reflection of underlying placental dysfunction. This ratio has been consistently linked to disease onset and severity, even before clinical symptoms emerge, and has become a valuable tool for diagnosing and ruling out PE (10). A cut-off of <38 is clinically used to rule out PE with a high negative predictive value (11). However, its positive predictive value is modest, and elevated ratios may occur in other conditions such as fetal growth restriction (FGR) (12). Therefore, better tools are needed to identify patients truly at risk of PE and adverse pregnancy outcomes, even when the sFlt-1/PlGF ratio is abnormal.

Although the sFlt-1/PlGF ratio remains the most accurate biomarker for PE prediction (13), our group has previously shown that combining it with NT-proBNP and uric acid enhances the predictive capacity for preterm PE (14). Moreover, we reported that an NT-proBNP cut-off of 116 pg/mL performs similarly to the sFlt-1/PlGF ratio in predicting early-onset PE within one week (15). Based on these findings, this study aims to evaluate whether the addition of NT-proBNP to sFlt-1/PlGF values ≥ 38 improves short-term risk stratification in patients with a suspected PE. Furthermore, we aim to explore the potential value of additional biomarkers such as hs-TnT and uric acid in predicting PE and adverse pregnancy outcomes.

METHODS

Study design

This was a prospective nested case–control study conducted across five tertiary Spanish hospitals between March 2018 and December 2020. It included women with singleton pregnancies between 24+0 and 41+0 weeks evaluated for suspected PE, as part of the EuroPE study (NCT03231657), a multicenter randomized trial assessing the impact of incorporating the sFlt-1/PlGF ratio into PE management. To avoid potential bias due to the clinical use of the sFlt-1/PlGF ratio in the intervention arm, only patients from the control group—whose biomarker results remained blinded to treating clinicians—were analyzed. Blood samples were obtained at the time of clinical suspicion of PE, within four weeks prior to delivery. While multiple samples per patient was allowed, samples were limited to one per week of gestation.

The study was approved by the local ethics committee (IIBSP-EUR-2017-20), and all participants gave written informed consent. Exclusion criteria included: established PE, multiple gestation, fetal anomalies, or urgent delivery due to severe complications, such as eclampsia, pulmonary edema, refractory hypertension, severe neurological symptoms, fetal demise, or non-reassuring fetal status.

Diagnostic criteria

Suspected PE was considered in the presence of elevated or worsening blood pressure, new or worsening proteinuria, or typical PE-related symptoms such as

epigastric pain, severe edema, sudden weight gain (>1 kg/week in the third trimester), headache, or visual disturbances. PE was also suspected in the presence of thrombocytopenia (platelet count $<100 \times 10^9/L$), elevated liver enzymes (≥ 2 times the upper limit of normal), or serum creatinine levels >1.1 mg/dL(16). Suspicion was also raised by ultrasound findings such as a small-for-gestational-age fetus (defined as an estimated fetal weight <10 th centile with normal maternal-fetal Doppler) or FGR, along with increased uterine artery resistance (mean pulsatility index >95 th percentile) with a normal estimated fetal weight. FGR was defined as an estimated fetal weight below the 3rd percentile for gestational age according to local reference charts(17), or below the 10th percentile when accompanied by maternal–fetal Doppler abnormalities(18).

PE diagnosis followed ISSHP criteria (16): new-onset hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic ≥ 90 mmHg, confirmed on two occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation) accompanied by new-onset proteinuria (≥ 300 mg in 24-hour urine, protein/creatinine ratio ≥ 0.3 , or $\geq 2+$ on a urine dipstick). In the absence of proteinuria, PE was diagnosed when hypertension was associated with maternal organ dysfunction, including thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$), elevated liver enzymes ($\geq 2 \times$ upper limit of normal), serum creatinine >1.1 mg/dL, pulmonary edema, or neurological symptoms such as persistent headache, visual disturbances or seizures (eclampsia).

PE was classified as early-onset (<34 weeks), late-onset (≥ 34 weeks), preterm (<37 weeks), or term (≥ 37 weeks) (19). Cases were defined as patients with suspected PE who developed clinical PE during follow-up; controls were those who did not.

Complicated PE included maternal (intensive care unit (ICU) admission, pulmonary edema, eclampsia, disseminated intravascular coagulation or HELLP syndrome), fetal (FGR, placental abruption, stillbirth), or neonatal (NICU >48 h, sepsis, respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage (grades II–IV), necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, and bronchopulmonary dysplasia) adverse outcomes during pregnancy or the immediate postpartum.

Laboratory methods

Peripheral blood samples were obtained via venipuncture using Vacutainer™ tubes (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA), processed by centrifugation at $3000\times g$ for 15 minutes at room temperature, and serum aliquots were stored at -80°C until analysis. Serum concentrations of PlGF, sFlt-1, NT-proBNP, and hs-TnT were measured using electrochemiluminescence immunoassays on the Roche Cobas® e601 analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Uric acid levels were determined using a colorimetric uricase-based method on the Abbott Alinity® c platform (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). The analytical measuring ranges were as follows: PlGF, 3–10,000 pg/mL; sFlt-1, 10–85,000 pg/mL; NT-proBNP, 10–35,000 pg/mL; hs-TnT, 3–10,000 ng/L; and uric acid, 1–32.8 mg/dL. Assay precision was verified using dedicated quality control materials: PreciControl Multimarkers 1 and 2 for PlGF and sFlt-1; PreciControl Cardiac 1 and 2 for NT-proBNP; PreciControl

Troponin 1 and 2 for hs-TnT (Roche Diagnostics); and Multichem S Plus 1, 2, and 3 (Technopath, Ballina, Ireland) for uric acid. All intra- and inter-assay coefficients of variation were consistently below 5%.

Prediction models

Three predictive models were applied to assess whether the addition of NT-proBNP improves the performance of the sFlt-1/PlGF ratio in identifying women at risk of PE. All three models are based on established sFlt-1/PlGF thresholds commonly used for PE (<38 to rule out PE and ≥ 85 to rule it in), and incorporate a previously published NT-proBNP cut-off of 116 pg/mL to refine risk stratification (15). In Model 1, patients with a sFlt-1/PlGF ratio <38 were considered low risk. For those with a ratio ≥ 38 , NT-proBNP was used to further classify risk. Model 2 used the ≥ 85 threshold to define high risk, and applied NT-proBNP in those ≥ 85 to refine risk stratification. Model 3 combined both thresholds: patients with a ratio <38 were classified as low risk and those ≥ 85 as high risk. For patients with intermediate values (38–84), NT-proBNP was used for further classification ([Supplementary Figure 1](#)). These three models were also tested using hs-TnT and uric acid, applying cut-off values previously established by our group (5.14 ng/L for hs-TnT and 6.22 mg/dL for uric acid) (15).

Statistical Analysis

Data were analyzed using the SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp). Variables studied were tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between study groups

were done with Mann-Whitney test for continuous variables and are presented as median (interquartile range (IQR)). *P*-values below 0.05 were considered statistically significant for all tests performed.

Predictive performance was assessed by estimating negative and positive predictive values (NPV, PPV respectively), sensitivity and specificity, positive and negative likelihood ratio (LR) and the area under the curve (AUC) with receiver-operating-characteristic (ROC) curves for each biomarker, with corresponding 95% confidence intervals. We performed post-hoc exploratory analyses of associations between sFlt-1/PIGF ratio, NT-proBNP and combined outcomes (PE, eclampsia, HELLP syndrome and maternal or fetal adverse outcomes) within one week and four weeks before delivery. Kaplan–Meier survival analysis was performed to evaluate the temporal progression of outcomes according to the proposed biomarker thresholds.

RESULTS

A total of 323 pregnant women with clinical suspicion of PE up to 41⁺⁰ weeks' gestation were recruited. After excluding seven cases due to loss to follow-up, the final cohort included 316 participants, contributing a total of 424 serum samples. Overall incidence of PE in the study population was 23.4% (74/316), with early-onset PE occurring in 8.5% (27/316), preterm PE in 17.1% (54/316) and term PE in 6.3% (20/316). Concomitant FGR was identified in 11.4% (36/316) of the pregnancies, while FGR without PE was observed in 7.3% (23/316) of the cohort.

Median sFlt-1/PlGF ratios were significantly higher in participants who developed PE within 1 week and within 4 weeks compared to those who did not: 184 (86–313) vs 8 (3–24), $P < 0.001$, and 93 (48–205) vs 8 (3–24), $P < 0.001$, respectively. Similarly, median NT-proBNP concentrations (pg/mL) were significantly higher in participants who developed PE: 188.30 (100.50–479.70) vs 28.08 (12.36–51.49), $P < 0.001$, and 98.59 (49.73–119.70) vs 28.08 (12.36–51.49), $P < 0.001$, within 1 and 4 weeks, respectively.

Table 1 presents the predictive performance of the three models combining sFlt-1/PlGF with NT-proBNP for **early-onset PE** within one week, highlighting the additional value of NT-proBNP compared to the sFlt-1/PlGF ratio alone. Notably, the combination of sFlt-1/PlGF with NT-proBNP yielded the highest AUC in both model 1 and model 3, with 0.946 (95% CI: 0.875–1.000) and 0.949 (95% CI: 0.896–1.000), respectively. Model 3 improved specificity without compromising sensitivity, reducing false positives from 54 (PPV: 35.4%) to 19 (PPV: 60.7%) compared to the sFlt-1/PlGF ≥ 38 cut-off. However, for prediction within four weeks, the sFlt-1/PlGF ratio ≥ 38 remained the most accurate, with an AUC of 0.919 (95% CI: 0.885–0.953), closely followed by Model 3 with an AUC of 0.900 (95% CI: 0.792–1.000) (**Supplementary Table 1**).

For **term PE**, the sFlt-1/PlGF > 38 threshold alone provided the highest overall performance within one week [AUC 0.847 (95% CI: 0.696–0.999)], although with a low PPV. The addition of NT-proBNP improved PPV in all models,

particularly in Model 2 (PPV 61.5%), albeit at the expense of sensitivity ([Table 2](#)). Additionally, the sFlt-1/PIGF ratio ≥ 38 remained the most accurate predictor for term PE within 4 weeks, showing the highest sensitivity (53.3%) and AUC of 0.686 (95% CI: 0.531–0.840), as well as the highest NPV (96.4%). The addition of NT-proBNP did not improve predictive performance within this time frame ([Supplementary Table 2](#))

In predicting **all types of PE** within one week, Model 3 combined with NT-proBNP demonstrated the highest AUC of 0.916 (95% CI: 0.865–0.967), outperforming the sFlt-1/PIGF ratio alone [0.900 (95% CI: 0.862–0.939)] and NT-proBNP alone [0.833 (95% CI: 0.760–0.905)]. This model improved both sensitivity and specificity compared to individual biomarkers ([Table 3](#)). At four weeks, the sFlt-1/PIGF ratio ≥ 38 remained the most reliable predictor of PE, with an AUC of 0.811 (95% CI: 0.731–0.891), offering the best balance of sensitivity and specificity, while the addition of NT-proBNP did not enhance predictive accuracy ([Supplementary Table 3](#)).

The inclusion of the **other biomarkers** in the prediction models showed that hs-TnT also demonstrated good predictive performance at one week in Model 3, particularly for early-onset PE, with an AUC of 0.929 (95% CI: 0.875–0.983) ([Supplementary Tables 4, 5, and 6](#)). In contrast, uric acid provided limited additional value and did not improve the predictive performance of the sFlt-1/PIGF ratio for either early- or term-onset PE ([Supplementary Tables 7, 8, and 9](#)).

Table 4 summarizes the diagnostic performance of sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP for predicting PE with complications within one week. The sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 and NT-proBNP ≥ 116 pg/mL individually showed high sensitivity (86.7%), indicating these biomarkers are effective at identifying most cases. However, combining them in Model 2 improved specificity and overall predictive accuracy.

Regarding survival analyses, women with sFlt1/PlGF ratio <38 or NT-proBNP <116 pg/mL had longer pregnancy duration, whereas those with high-risk values showed a markedly increased probability of developing early-onset PE (**Figure 1**). **Table 5** summarizes the median time to PE onset according to individual biomarkers and combined models. Patients with an sFlt-1/PlGF ratio ≥ 38 had a median time to delivery of 4.0 weeks (95% CI: 3.1–4.8), while those with a ratio ≥ 85 showed even shorter time: 2.2 weeks (1.6–2.8). The shortest median time was observed when combining the sFlt-1/PlGF ratio with NT-proBNP ≥ 116 pg/mL in Models 1 and 2, both showing a time to delivery of 1.3 weeks (0.7–1.9). Model 3 also showed a significantly shorter time to delivery: 2.1 weeks (1.5–2.8).

DISCUSSION

This study demonstrates that the addition of NT-proBNP to the sFlt-1/PlGF ratio improves the short-term prediction of PE and its associated complications. This improvement is particularly relevant in cases with intermediate angiogenic values (sFlt-1/PlGF 38–84), when clinical decisions are often uncertain. The combination of

both biomarkers increased specificity without reducing sensitivity, improving overall risk stratification and minimizing false positives.

The synergistic value of combining sFlt-1/PlGF with NT-proBNP likely reflects the complex pathophysiology of PE, involving both placental dysfunction and cardiovascular maladaptation. The sFlt-1/PlGF ratio indicates placental ischemia, while NT-proBNP reflects myocardial stress and subclinical cardiac dysfunction (20). In line with previous studies (14,21,22), we found elevated NT-proBNP levels in women with PE, especially in early-onset cases. In our cohort, women with high levels of both biomarkers developed PE earlier than those with normal NT-proBNP, suggesting that NT-proBNP detects subclinical cardiac strain preceding clinical onset. Thus, a combined biomarker assessment could provide a more comprehensive understanding of disease progression.

Our data shows that NT-proBNP levels ≥ 116 pg/mL are significantly associated with the development of early-onset PE within one week, and that the combined biomarker model (Model 3) shows the highest AUC 0.949 (95% CI: 0.896–1.000), and NPV (99.98%). These findings are consistent with previous studies(23) suggesting that NT-proBNP may detect early cardiovascular involvement before overt clinical signs. Notably, in intermediate sFlt-1/PlGF values, where neither “rule-out” nor “rule-in” thresholds apply, NT-proBNP helps to reclassify risk with improved accuracy, supporting its utility in ambiguous clinical scenarios.

To date, no single biomarker has outperformed the sFlt-1/PlGF ratio in predicting PE among women with clinical suspicion of the disease (24,25). The sFlt-

l/PIGF shows high diagnostic performance, with a sensitivity and specificity around 80% and 92%, respectively (15,25), and is currently the most validated biomarker for short-term prediction. However, its positive predictive value remains modest, and values ≥ 38 may occur in other conditions such as fetal growth restriction, contributing to clinical uncertainty (11,12).

In contrast, the role of NT-proBNP in pregnancy is less established, and no standardized cut-offs have been incorporated into clinical guidelines. In non-pregnant populations, values <125 pg/mL are used to rule out heart failure in a non-urgent outpatient setting due to their high negative predictive value (NPV $\approx 98\%$) (26). In pregnant women with structural heart disease, studies such as ZAHARA (27) have identified NT-proBNP >128 pg/mL at 20 weeks as an independent predictor of cardiovascular complications, while levels <100 pg/mL confer a NPV of 97%. Similarly, Zheng et al. (28) reported a diagnostic threshold of 129.5 pg/mL for PE, with excellent accuracy (AUC 0.973), also distinguishing severe PE from gestational hypertension.

In a previous study, we identified 116 pg/mL as a clinically useful NT-proBNP threshold (15), with comparable performance to the sFlt-1/PIGF ratio in predicting early-onset PE within one week (AUC 0.936; sensitivity 90.9%; specificity 94.3%) (28). Few studies have explored the added value of combining biomarkers. Lafuente-Ganuza et al. (23) proposed a model integrating sFlt-1/PIGF <23 and NT-proBNP ≤ 76 pg/mL, improving NPV to 95.9%. Our external validation confirmed NPV's of 96% before 34 weeks and 93.7% before 37 weeks (14). In this study, adding

NT-proBNP increased the NPV from 96.5% to 97.6%, supporting a multi-marker approach in clinical practice.

For term PE, the sFlt-1/PlGF ratio ≥ 38 alone showed the best predictive performance within one week (AUC 0.847), aligning with previous evidence that angiogenic imbalance persists, albeit less marked, in late-onset disease (29). The added value of NT-proBNP was modest, suggesting a potential role in severity stratification rather than diagnosis. This aligns with the heterogeneity of term PE, where placental dysfunction is less prominent and cardiovascular maladaptation may predominate (28,30). Preterm PE was more frequent than term PE in our cohort (17.1% vs. 6.3%), likely reflecting the high-risk profile of women with clinical suspicion, who undergo closer monitoring and earlier diagnosis.

Our findings regarding complications align with previous reports from our group (15), confirming that both the sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP are useful in identifying women at risk of adverse pregnancy outcomes. In this study, each biomarker individually demonstrated high sensitivity for predicting complicated PE within one week—86.7% for both—supporting their role in early risk stratification. However, their specificity was moderate (54.7% for sFlt-1/PlGF ≥ 85 and 66.0% for NT-proBNP ≥ 116 pg/mL), potentially resulting in a higher rate of false positives and unnecessary interventions. Importantly, the combined model (Model 2), which integrates sFlt-1/PlGF ≥ 85 with NT-proBNP ≥ 116 pg/mL, significantly improved specificity to 77.4% while maintaining good sensitivity (85.2%). This dual-marker approach also achieved the highest negative predictive value (NPV) at 91.1% and the

greatest overall discriminative performance with an area under the curve (AUC) of 0.770 (95% CI: 0.661–0.880). These results suggest that the combination of angiogenic and cardiac biomarkers provides a more robust strategy for distinguishing women truly at risk of PE-related complications, compared to either marker alone.

Our study has important clinical implications, as it shows that integrating NT-proBNP into risk stratification models alongside the sFlt-1/PlGF ratio offers significant advantages, particularly in cases with intermediate sFlt1/PlGF ratio where management decisions are usually challenging. This combined approach enhances diagnostic accuracy, enabling better identification of women truly at risk of PE while minimizing unnecessary hospitalizations, overdiagnosis, and overtreatment. Clinically, the addition of NT-proBNP is important because it helps identify women who are likely to develop PE sooner, enabling more timely and targeted clinical intervention. Moreover, NT-proBNP is an affordable, widely available biomarker routinely used in cardiology and in emergency departments. Its accessibility and low cost make it a practical addition to PE prediction strategies. Together, these advantages support the clinical utility of incorporating NT-proBNP into multi-marker algorithms, ultimately improving decision-making and maternal-fetal outcomes.

Strengths and limitations

This study presents several strengths. Firstly, its prospective multicenter design enhances the external validity and generalizability of the findings. Secondly, investigators were blinded to biomarker results, minimizing the risk of bias in clinical decision-making. Finally, the biomarkers evaluated—particularly NT-proBNP—are

widely available and feasible to implement, making the proposed predictive models potentially feasible for broad clinical adoption.

However, certain limitations must be acknowledged. Firstly, the study population included only women with clinical suspicion of PE, which may limit extrapolation to the general obstetric population. Secondly, although the overall sample size was adequate, the number of cases with early- and late-onset PE was relatively small, limiting the power and of subgroup analyses. Additionally, the number of adverse outcomes was limited, potentially reducing the robustness of the survival estimates. Thirdly, the NT-proBNP threshold of 116 pg/mL was derived from previous work by our group and warrants external validation. Finally, although NT-proBNP elevation reflects cardiac strain, comorbidities such as obesity or chronic hypertension may influence its concentrations, potentially confounding interpretation.

While our combined predictive models showed clear improvement over individual biomarkers, further external validation is essential. Future studies should focus on validating these models in larger and more diverse populations, integrating them into clinical decision-making tools, and evaluating their cost-effectiveness and real-world impact on maternal and perinatal outcomes. Additionally, the role of NT-proBNP in women with PE merits further investigation, particularly regarding its utility in guiding antihypertensive therapy and informing long-term cardiovascular risk. Combining NT-proBNP with echocardiographic measures of cardiac function could enhance risk stratification, while longitudinal assessment throughout pregnancy

could help identify women at increased risk for postpartum cardiovascular disease, as suggested by emerging long-term follow-up data (31).

Conclusions

This study demonstrated that adding NT-proBNP to the sFlt1/PlGF ratio significantly enhances short-term prediction of PE and its associated complications, particularly in intermediate-risk cases (sFlt1/PlGF 38-84), where clinical decisions are more complex. The combined approach increases specificity without reducing sensitivity, improving risk stratification and reducing false positives. Survival analysis showed that dual biomarker elevation is associated with shorter time to diagnosis, enabling earlier intervention. Future research should validate these predictive models in larger, diverse populations and assess their integration into clinical decision-making and cost-effectiveness.

Appendixes

Collaborators of the EuroPE working group: M Vila-Cortés, (Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Son Espases, Palma, Spain); MJ Pelegay, (Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain); M Ricart, (Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain); B Muñoz-Abellana, (Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Tarragona, Spain); X Gabaldó Barrios,

(Clinical Laboratory Department, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus and Universitat Rovira I Virgili, Tarragona, Spain).

Funding

Dr Cruz-Lemini is supported by Juan Rodés contract JR19/00047, Instituto de Salud Carlos III - Spanish Ministry of Health. This work was supported by public funds obtained in competitive calls with peer review (grant PI16/00375, PI19/00702, PI22/00462, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain), the Maternal and Child Health and Development Network (SAMID, RD16/0022/0015, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain), the Spanish Clinical Research and Clinical Trials Platform, SCRen (Spanish Clinical Research Network), funded by the ISCIII-General Subdirectorate for Evaluation and Promotion of Research, through project PT13/0002/0028, integrated in the 2013-2016 R + D + I State Plan and co-financed by and the European Regional Development Fund (FEDER); and by the Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain), funded by the Recovery, Transformation and Resilience Plan 2017-2020, ISCIII, and by the European Union – Next Generation EU. Funding sources were not involved in study design, collection, analysis and interpretation of data, or in the writing of this manuscript.

Conflicts of Interests

AG-O, PG-M and ELL declared receipt of lecture fees and fees from Roche Diagnostics. ELL declared receipt of consulting fees from Roche Diagnostics. The other authors declare no competing interests.

Acknowledgments

We thank all participants who agreed to take part in the study.

Author Contributions

All authors confirmed they have contributed to the intellectual content of this paper and have met the following 4 requirements: (a) significant contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (b) drafting or revising the article for intellectual content; (c) final approval of the published article; and (d) agreement to be accountable for all aspects of the article thus ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the article are appropriately investigated and resolved.

Conceptualisation: CG-G and ELL. Methodology: CG-G, MN-N and ELL. Data collection: CG-G, PG-M, JU, MCM-M, MC, JP. Laboratory analysis: AG-O, JM, OS-G. Statistical analysis: MN-N, MC-L. Data interpretation: CG-G, MN-N, MC-L, PG-M and ELL. Drafting of the article: CG-G and MN-N. Article review and editing: All authors.

Data availability statement:

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

REFERENCES

1. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* 2022;386:1817–32.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74.
3. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2001;97:261–7.
4. Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, Lip GYH, Steeds RP, Kotecha D. Echocardiographic Structure and Function in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
5. Yerlikaya-Schatten G, Karner E, Heinzl F, Prausmüller S, Kastl S, Springer S, et al. Cardiac function in pregnant women with preeclampsia. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1415727.
6. Seong WJ, Kim SC, Hong DG, Koo TB, Park S. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in hypertensive disorders complicating pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2011;30:287–94.
7. Ravichandran J, Woon SY, Quek YS, Lim YC, Noor EM, Suresh K, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in Normal and Hypertensive Pregnancy. *American Journal of Medicine* 2019;132:362–6.
8. Thangaratnam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG* 2006;113:369–78.
9. 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* 2004;350:672–83.
10. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Bartha JL, De La Calle M, et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. Vol. 43, *Fetal Diagnosis and Therapy*. S. Karger AG; 2018. p. 81–9.
11. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13–22.
12. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Garrido-Gimenez C, Fernandez-Oliva A, Zanini J, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100:119–28.
13. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;54:16–27.

14. Garrido-Giménez C, Cruz-Lemini M, Álvarez F V, Nan MN, Carretero F, Fernández-Oliva A, et al. Predictive Model for Preeclampsia Combining sFlt-1, PlGF, NT-proBNP, and Uric Acid as Biomarkers. *J Clin Med*. 2023;12.
15. Nan MN, Garrido-Giménez C, García-Osuna Á, García Manau P, Ullmo J, Mora J, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide as biomarker to predict pre-eclampsia and maternal-fetal complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2025;6:447–55.
16. American College of Obstetricians, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2013;122:1122–31.
17. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;136:20–4.
18. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86–98.
19. 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* 2022;27:148–69.
20. Tihonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:328.e1-7.
21. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:140–7.
22. Lafuente-Ganuza P, Carretero F, Lequerica-Fernández P, Fernandez-Bernardo A, Escudero AI, De La Hera-Galarza JM, et al. NT-proBNP levels in preeclampsia, intrauterine growth restriction as well as in the prediction on an imminent delivery. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1077–85.
23. Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernandez P, Carretero F, Escudero AI, Martinez-Morillo E, Sabria E, et al. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:399–407.
24. Bacmeister L, Buellesbach A, Glinborg D, Jorgensen JS, Møller Luef B, Birukov A, et al. Third-Trimester NT-proBNP for Pre-eclampsia Risk Prediction: A Comparison With sFlt-1/PlGF in a Population-Based Cohort. *JACC Advances* 2025;4:101671.
25. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta

- growth factor ratio in prediction of preeclampsia: The SaPPPhirE study. *Hypertension* 2018;71:306–16.
26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4-131.
 27. Kampman MAM, Balci A, Van Veldhuisen DJ, Van Dijk APJ, Roos-Hesselink JW, Sollie-Szarynska KM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014;35:708–15.
 28. Zheng Z, Lin X, Cheng X. Serum Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Gestational Hypertension, Mild Preeclampsia, and Severe Preeclampsia: A Study from a Center in Zhejiang Province, China. *Medical Science Monitor* 2021;28.
 29. Kwiatkowski S, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, Rzepka R, Torbè A, Bednarek-Jędrzejek M. A common profile of disordered Angiogenic factor production and the exacerbation of inflammation in early preeclampsia, late preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *PLoS One* 2016;11.
 30. Chaiworapongsa T, Romero R, Gotsch F, Suksai M, Gallo DM, Jung E, et al. Preeclampsia at term can be classified into 2 clusters with different clinical characteristics and outcomes based on angiogenic biomarkers in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228:569.e1-569.e24.
 31. Palmiero P, Caretto P, Ciccone MM, Maiello M, On Behalf Of The I C I S C U Italian Chapter Of International Society Cardiovascular Ultrasound. Long-Term Cardiovascular Risk and Maternal History of Pre-Eclampsia. *J Clin Med* 2025;14.

TABLES

Table 1. NT-proBNP contribution for prediction of early-onset preeclampsia within one week.

	Previously reported cutoff values			Models evaluated		
	sFlt-1/PIGF ratio ≥ 38	sFlt-1/PIGF ratio ≥ 85	NT-proBNP ≥ 116 pg/mL	sFlt-1/PIGF ratio ≥38 + NT- proBNP	sFlt-1/PIGF ratio ≥85 + NT- proBNP	sFlt-1/PIGF ratio 38-84 + NT- proBNP
Sensitivity, % (95%CI)	95.5 (77.2-99.9)	90.9 (70.8-98.9)	90.9 (70.8-98.9)	90.9 (70.8-98.9)	86.4 (65.1-97.1)	95.5 (77.2-99.9)
Specificity, % (95%CI)	83.8 (79.4-87.6)	94.9 (91.9-97.0)	94.29 (91.2-96.5)	98.2 (96.1-99.3)	98.8 (96.9-99.7)	94.3 (91.2-96.5)
PPV, % (95%CI)	35.4 (29.6-41.5)	62.3 (50.5-72.8)	59.7 (48.4-70.0)	82.4 (67.7-91.3)	87.0 (71.3-94.7)	60.7 (49.7-70.8)
NPV, % (95%CI)	99.5 (96.7-99.9)	99.1 (96.8-99.8)	99.1 (96.8-99.8)	99.1 (96.9-99.8)	98.7 (96.5-99.6)	99.5 (96.8-99.9)
AUC (95%CI)	0.896 (0.839-0.953)	0.929 (0.858-1.000)	0.926 (0.855-0.997)	0.946 (0.875-1.000)	0.926 (0.841-1.000)	0.949 (0.896-1.000)

PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value, AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval

Table 2. NT-proBNP contribution for prediction of term preeclampsia within one week.

	Previously reported cutoff values			Models evaluated		
	sFlt-1/PIGF ratio ≥ 38	sFlt-1/PIGF ratio ≥ 85	NT- proBNP ≥ 116 pg/mL	sFlt-1/PIGF ratio ≥38 + NT- proBNP	sFlt-1/PIGF ratio ≥85 + NT-proBNP	sFlt-1/PIGF ratio 38-84 + NT- proBNP
Sensitivity, % (95%CI)	85.7 (42.1-99.6)	71.4 (29.0-96.3)	42.9 (9.9-81.6)	28.6 (3.7-71.0)	28.6 (3.7-71.0)	71.4 (29.0-96.3)
Specificity, % (95%CI)	83.8 (79.4-87.6)	94.9 (92.0-97.0)	94.3 (91.2-96.5)	98.2 (96.1-99.3)	98.8 (97.0-99.7)	94.3 (91.2-96.5)
PPV, % (95%CI)	26.2 (19.4-34.4)	48.5 (32.7-64.5)	33.6 (12.2-56.9)	51.6 (20.6-81.4)	61.5 (25.8-88.0)	45.7 (30.7-61.5)
NPV, % (95%CI)	98.9 (93.4-99.8)	98.0 (93.9-99.4)	96.1 (92.8-97.9)	95.3 (92.8-97.0)	95.4 (92.8-97.0)	98.0 (93.8-99.4)
AUC (95%CI)	0.847 (0.696-0.999)	0.832 (0.631-1.000)	0.686 (0.446-0.926)	0.751 (0.525-.977)	0.637 (0.391-0.883)	0.829 (0.628-1.000)

PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value, AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval

Table 3. NT-proBNP contribution for prediction of overall preeclampsia within one week.

Previously reported cutoff values			Models evaluated			
	sFlt-1/PlGF ratio ≥38	sFlt-1/PlGF ratio ≥85	NT-proBNP ≥116 pg/mL	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + NT-proBNP	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + NT- proBNP	sFlt-1/PlGF ratio 38-84 + NT- proBNP
Sensitivity,	96.3	77.4	72.2	70.4	59.3	88.9
% (95%CI)	(87.2-99.6)	(63.8-87.7)	(85.4-83.5)	(56.4-82.0)	(45.0-72.4)	(77.4-95.8)
Specificity,	83.8	94.9	94.3	98.2	98.8	94.3
% (95%CI)	(79.4-87.6)	(92.0-97.0)	(91.2-96.5)	(96.1-99.3)	(97.0-99.7)	(91.2-96.5)
PPV, %	64.5	82.3	79.4	92.3	93.8	82.6
(95%CI)	(58.6-70.0)	(74.1-88.3)	(70.8-86.0)	(84.1-96.4)	(84.7-97.6)	(75.3-88.2)
NPV, %	98.7	93.3	91.7	91.6	88.8	96.5
(95%CI)	(95.0-99.6)	(89.4-95.8)	(87.8-94.5)	(87.8-94.2)	(85.2-91.6)	(92.9-98.3)
AUC	0.900	0.863	0.833	0.843	0.790	0.916
(95%CI)	(0.862-0.939)	(0.796-0.930)	(0.760-0.905)	(0.768-0.917)	(0.707-0.873)	(0.865-0.967)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value, AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval

Table 4. NT-proBNP contribution for prediction of complicated preeclampsia within one week

Previously reported cutoff values		Model evaluated	
	sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85	NT-proBNP ≥ 116 pg/mL	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + NT-proBNP
Sensitivity, % (95%CI)	86.7 (69.3-96.2)	86.7 (69.3-96.2)	85.2 (66.3-95.8)
Specificity, % (95%CI)	54.7 (40.4-68.4)	66.0 (51.7-78.5)	77.4 (63.8-87.7)
PPV, % (95%CI)	52.0 (43.8-60.0)	59.1 (49.2-68.3)	65.7 (53.2-76.4)
NPV, % (95%CI)	87.9 (73.8-94.9)	89.7 (77.5-95.7)	91.1 (80.4-96.2)
AUC (95%CI)	0.707 (0.594-0.820)	0.764 (0.658-0.869)	0.770 (0.661-0.880)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PPV, positive predictive value, AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval

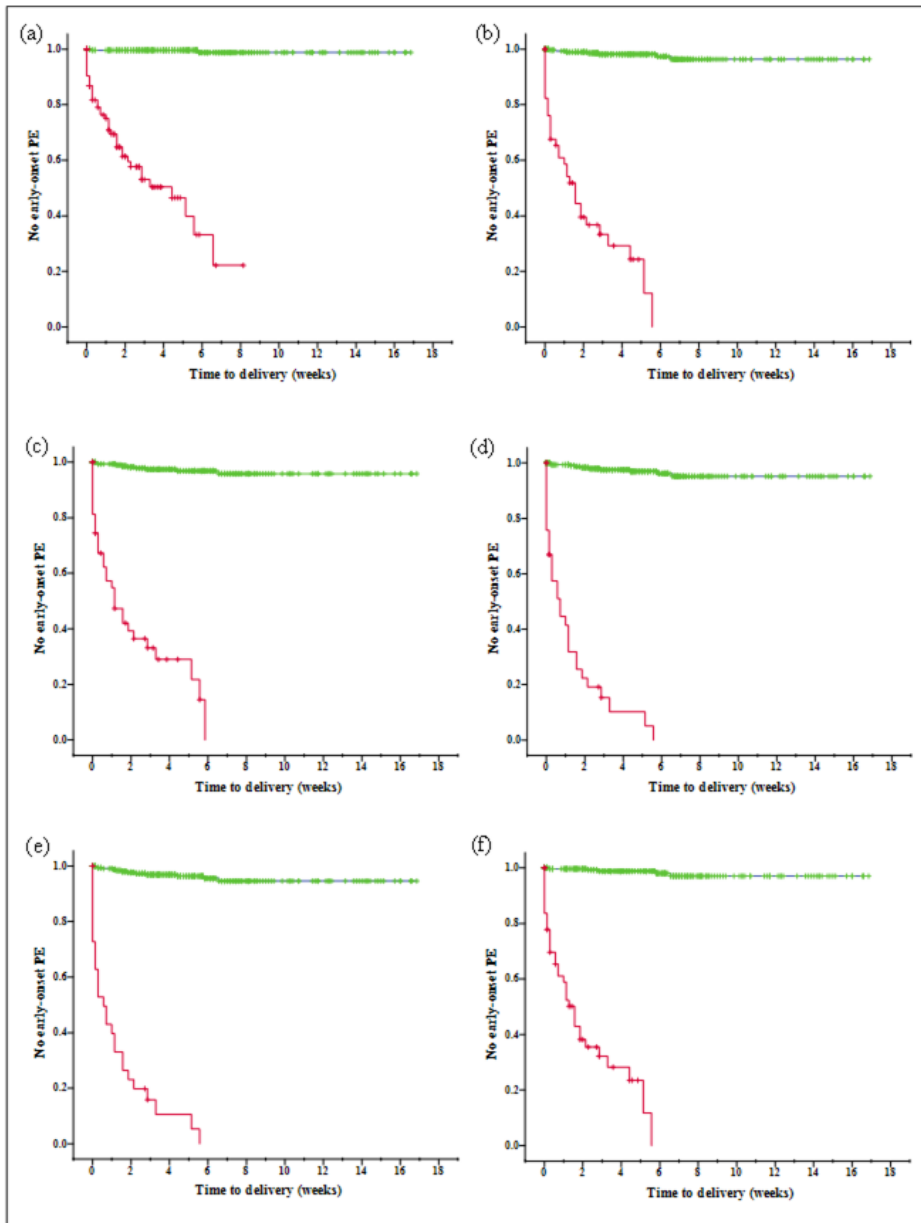
Table 5. Mean time to delivery and p-values from Kaplan–Meier survival analysis

	sFlt-1/PlGF ratio ≥38	sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85	NT-proBNP ≥116 pg/mL	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + NT- proBNP	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + NT- proBNP	sFlt-1/PlGF ratio 38-84 + NT-proBNP
Mean time to delivery, weeks (95%CI)	4.0 (3.1-4.8)	2.2 (1.6-2.8)	2.2 (1.3-3.1)	1.3 (0.7-1.9)	1.3 (0.7-1.9)	2.1 (1.5-2.8)
Long Rank P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Kaplan–Meier survival analysis of predictive models for early-onset preeclampsia in low (—) and high (—) risk groups based on: (a) sFlt-1/PlGF ≥ 38 , (b) sFlt-1/PlGF ≥ 85 , (c) NT-proBNP ≥ 116 pg/mL, (d) Model 1 (sFlt-1/PlGF ≥ 38 + NT-proBNP), (e) Model 2 (sFlt-1/PlGF ≥ 85 + NT-proBNP), and (f) Model 3 (sFlt-1/PlGF 38–84+NT-proBNP)



SUPPLEMENTARY MATERIAL Can NT-proBNP enhance accuracy of angiogenic factors in the short-term prediction of preeclampsia?

Carmen Garrido-Giménez, Madalina Nicoleta Nan, Mónica Cruz-Lemini, Pablo García-Manau, Álvaro García-Osuna, Johana Ullmo, Josefina Mora, Olga Sánchez-García, Maria del Carmen Medina-Mallén, Marta Chóliz, Judit Platero, Elisa Llurba, on behalf of the EuroPE working group†.

Supplementary Table 1. Complete evaluation of NT-proBNP contribution for prediction of early-onset preeclampsia.

	Previously reported cutoff values			Models evaluated		
	sFlt-1/PlGF ratio ≥38	sFlt-1/PlGF ratio ≥85	NT-proBNP ≥116 pg/mL	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + NT-proBNP	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + NT- proBNP	sFlt-1/Plugs ratio 38-84 + NT-proBNP
Development of PE within 1 week						
Sensitivity,	95.5	90.9	90.9	90.9	86.4	95.5
% (95% CI)	(77.2-99.9)	(70.8-98.9)	(70.8-98.9)	(70.8-98.9)	(65.1-97.1)	(77.2-99.9)
Specificity,	83.8	94.9	94.29	98.2	98.8	94.3
% (95% CI)	(79.4-87.6)	(91.9-97.0)	(91.2-96.5)	(96.1-99.3)	(96-9-99.7)	(91.2-96.5)
PPV, %	35.4	62.3	59.7	82.4	87.0	60.7
(95% CI)	(29.6-41.5)	(50.5-72.8)	(48.4-70.0)	(67.7-91.3)	(71.3-94.7)	(49.7-70.8)
NPV, %	99.5	99.1	99.1	99.1	98.7	99.5
(95% CI)	(96.7-99.9)	(96.8-99.8)	(96.8-99.8)	(96.9-99.8)	(96.5-99.6)	(96.8-99.9)
LR+	5.89	17.81	15.93	50.45	71.9	16.73
(95% CI)	(4.54-7.64)	(11.00-28.82)	(10.10-25.14)	(22.58-112.72)	(26-77-193.14)	(10.71-26.13)
LR-	0.05	0.10	0.10	0.09	0.14	0.05
(95% CI)	(0.01-0.37)	(0.03-0.36)	(0.03-0.36)	(0.02-0.35)	(0-05-0.40)	(0.01-0.33)
AUC	0.896	0.929	0.926	0.946	0.926	0.949
(95% CI)	(0.839-0.953)	(0.858-1.000)	(0.855-0.997)	(0.875-1.000)	(0.841-1.000)	(0.896-1.000)
Development of PE within 4 weeks						
Sensitivity,	100.0	78.6	64.3	64.3	57.1	85.7
% (95% CI)	(76.8-100.0)	(49.2-95.3)	(35.1-87.2)	(35.1-87.2)	(28.9-82.3)	(57.2-98.2)
Specificity,	83.8	94.9	94.3	98.2	98.8	94.3
% (95% CI)	(79.4-87.6)	(92.0-97.0)	(91.2-96.5)	(96.1-99.3)	(97.0-99.7)	(91.2-96.5)
PPV, %	36.4	58.8	51.1	76.8	81.6	58.3
(95% CI)	(30.1-42.2)	(45.5-71.0)	(36.8-65.3)	(57.8-88.9)	(60.1-92.8)	(46.2-69.4)
NPV, %	100.0	98.0	96.6	96.7	96.1	98.6
(95% CI)	(98.7-100.0)	(94.6-99.2)	(93.4-98.3)	(93.6-98.4)	(93.1-97.8)	(95.2-99.6)
LR+	6.17	15.39	11.27	35.68	47.57	15.02
(95% CI)	(4.83-7.87)	(8.99-26.35)	(6.27-20.24)	(14.74-86.35)	(16.24-139.32)	(9.24-24.43)
LR-	-	0.23	0.38	0.36	0.43	0.15
(95% CI)	-	(0.08-0.62)	(0.19-0.77)	(0.18-0.73)	(0.24-0.79)	(0.04-0.55)
AUC	0.919	0.867	0.793	0.812	0.780	0.900
(95% CI)	(0.885-0.953)	(0.740-0.995)	(0.640-0.946)	(0.658-0.967)	(0.617-0.943)	(0.792-1.000)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value;

NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

Supplementary Table 2. Complete evaluation of NT-proBNP contribution for prediction of term preeclampsia.

	Previously reported cutoff values			Models evaluated		
	sFlt-1/PIGF ratio ≥ 38	sFlt-1/PIGF ratio ≥ 85	NT-proBNP ≥ 116 pg/mL	sFlt-1/PIGF ratio ≥38 + NT- proBNP	sFlt-1/PIGF ratio ≥85 + NT- proBNP	sFlt-1/PIGF ratio 38-84 + NT-proBNP
Development of PE within 1 week						
Sensitivity,	85.7	71.4	42.9	28.6	28.6	71.4
% (95%CI)	(42.1-99.6)	(29.0-96.3)	(9.9-81.6)	(3.7-71.0)	(3.7-71.0)	(29.0-96.3)
Specificity,	83.8	94.9	94.3	98.2	98.8	94.3
% (95%CI)	(79.4-87.6)	(92.0-97.0)	(91.2-96.5)	(96.1-99.3)	(97.0-99.7)	(91.2-96.5)
PPV,	26.2	48.5	33.6	51.6	61.5	45.7
% (95%CI)	(19.4-34.4)	(32.7-64.5)	(12.2-56.9)	(20.6-81.4)	(25.8-88.0)	(30.7-61.5)
NPV,	98.9	98.0	96.1	95.3	95.4	98.0
% (95%CI)	(93.4-99.8)	(93.9-99.4)	(92.8-97.9)	(92.8-97.0)	(92.8-97.0)	(93.8-99.4)
LR+	5.29	13.99	7.51	15.86	23.79	12.52
(95%CI)	(3.58-7.80)	(7.24-27.04)	(2.87-19.63)	(3.85-65.24)	(5.18-109.13)	(6.60-23.75)
LR-	0.17	0.3	0.61	0.73	0.72	0.3
(95%CI)	(0.03-1.05)	(0.09-0.97)	(0.32-1.15)	(0.46-1.16)	(0.45-1.16)	(0.09-0.98)
AUC	0.847	0.832	0.686	0.751	0.637	0.829
(95%CI)	(0.696-0.999)	(0.631-1.000)	(0.446-.926)	(0.525-.977)	(0.391-0.883)	(0.628-1.000)
Development of PE within 4 weeks						
Sensitivity,	53.3	26.7	6.7	6.7	6.7	26.7
% (95%CI)	(26.6-78.7)	(7.8-55.1)	(0.2-32.0)	(0.2-32.0)	(0.2-32.0)	(7.8-55.1)
Specificity,	83.8	94.9	94.3	98.2	98.8	94.3
% (95%CI)	(79.4-87.6)	(92.0-97.0)	(91.2-96.5)	(96.1-99.3)	(96.7-99.7)	(91.2-96.5)
PPV,	18.1	26.0	7.3	19.9	27.2	23.9
% (95%CI)	(11.5-27.4)	(11.9-47.8)	(1.1-35.4)	(3.1-66.0)	(4.2-75.8)	(10.9-44.7)
NPV,	96.4	95.0	93.8	94.0	94.0	95.0
% (95%CI)	(93.9-97.9)	(93.4-96.3)	(92.9-94.5)	(93.2-94.7)	(93.2-94.8)	(93.4-96.3)
LR+	3.29	5.22	1.17	3.7	5.55	4.67
(95%CI)	(1.93-5.60)	(2.00-13.62)	(0.17-8.16)	(0.47-28.82)	(0.66-46.67)	(1.81-12.04)
LR-	0.56	0.77	0.99	0.95	0.94	0.78
(95%CI)	(0.32-0.96)	(0.57-1.05)	(0.86-1.14)	(0.83-1.09)	(0.82-1.08)	(0.57-1.06)
AUC	0.686	0.608	0.505	0.524	0.527	0.605
(95%CI)	(0.531-0.840)	(0.443-0.773)	(0.354-0.655)	(0.369-0.680)	(0.371-0.683)	(0.440-0.770)

PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

Supplementary Table 3. Complete evaluation of NT-proBNP contribution for prediction of overall preeclampsia.

	Previously reported cutoff values			Models evaluated		
	sFlt-1/PIGF ratio ≥ 38	sFlt-1/PIGF ratio ≥85	NT-proBNP ≥116 pg/mL	sFlt-1/PIGF ratio ≥38 + NT- proBNP	sFlt-1/PIGF ratio ≥85 + NT-proBNP	sFlt-1/PIGF ratio 38-84 + NT- proBNP
Development of PE within 1 week						
Sensitivity,	96.3	77.4	72.2	70.4	59.3	88.9
% (95%CI)	(87.2-99.6)	(63.8-87.7)	(85.4-83.5)	(56.4-82.0)	(45.0-72.4)	(77.4-95.8)
Specificity,	83.8	94.9	94.3	98.2	98.8	94.3
% (95%CI)	(79.4-87.6)	(92.0-97.0)	(91.2-96.5)	(96.1-99.3)	(97.0-99.7)	(91.2-96.5)
PPV, %	64.5	82.3	79.4	92.3	93.8	82.6
(95%CI)	(58.6-70.0)	(74.1-88.3)	(70.8-86.0)	(84.1-96.4)	(84.7-97.6)	(75.3-88.2)
NPV, %	98.7	93.3	91.7	91.6	88.8	96.5
(95%CI)	(95.0-99.6)	(89.4-95.8)	(87.8-94.5)	(87.8-94.2)	(85.2-91.6)	(92.9-98.3)
LR+	5.94	15.15	12.66	39.06	49.33	15.58
(95%CI)	(4.63-7.62)	(9.33-24.62)	(7.94-20.19)	(17.35-87.93)	(18.17-133.95)	(9.97-24.35)
LR-	0.04	0.24	0.29	0.3	0.41	0.12
(95%CI)	(0.01-0.17)	(0.14-0.39)	(0.19-0.45)	(0.20-0.46)	(0.30-0.57)	(0.06-0.25)
AUC	0.900	0.863	0.833	0.843	0.790	0.916
(95%CI)	(0.862-0.939)	(0.796-0.930)	(0.760-0.905)	(0.768-0.917)	(0.707-0.873)	(0.865-0.967)
Development of PE within 4 weeks						
Sensitivity,	78.4	54.0	32.4	32.4	29.7	56.8
% (95%CI)	(61.8-90.2)	(36.9-70.5)	(18.0-49.8)	(18.0-49.8)	(15.9-47.0)	(39.5-72.9)
Specificity,	83.8	94.9	94.3	98.2	98.8	94.3
% (95%CI)	(79.4-87.6)	(92.0-97.0)	(91.2-96.5)	(96.1-99.3)	(97.0-99.7)	(91.2-96.5)
PPV, %	59.6	76.4	63.5	84.6	88.3	75.2
(95%CI)	(52.3-66.5)	(65.1-84.9)	(47.8-76.7)	(68.7-93.2)	(71.7-95.8)	(64.4-83.6)
NPV, %	92.7	87.1	82.0	82.6	82.2	87.7
(95%CI)	(87.3-95.9)	(82.7-90.6)	(78.5-85.1)	(79.2-85.6)	(78.9-85.0)	(83.1-91.2)
LR+	4.83	10.59	5.68	18.00	24.75	9.95
(95%CI)	(3.59-6.51)	(6.11-18.36)	(3.00-10.76)	(7.18-45.13)	(8.30-73.82)	(5.92-16.72)
LR-	0.26	0.48	0.72	0.69	0.71	0.46
(95%CI)	(0.14-0.48)	(0.34-0.69)	(0.57-0.90)	(0.55-0.86)	(0.58-0.88)	(0.32-0.66)
AUC	0.811	0.745	0.634	0.653	0.643	0.755
(95%CI)	(0.731-0.891)	(0.643-0.847)	(0.526-0.741)	(0.544-0.762)	(0.534-0.752)	(0.655-0.856)

PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

Supplementary Table 4. Complete evaluation of hs-TnT contribution for prediction of early-onset preeclampsia.

	Previously reported cutoff value	Models evaluated		
	hs-TnT ≥5.15 ng/L	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + hs-TnT	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + hs-TnT	sFlt-1/PlGF ratio 38-84 + hs-TnT
Development of PE within 1 week				
Sensitivity, % (95%CI)	86.4 (65.1-97.1)	81.8 (59.7-94.8)	77.3 (54.6-92.2)	95.4 (77.2-99.9)
Specificity, % (95%CI)	76.6 (71.6-81.0)	93.1 (89.8-95.6)	97.6 (95.3-99.0)	90.4 (86.7-93.3)
PPV, % (95%CI)	25.5 (21.0-30.7)	52.4 (41.5-63.1)	74.9 (59.2-86.0)	48.0 (39.6-56.5)
NPV, % (95%CI)	98.4 (95.5-99.4)	98.2 (95.8-99.3)	97.9 (95.5-99.0)	99.5 (96.9-99.9)
LR+ (95%CI)	3.69 (2.86-4.76)	11.85 (7.62-18.41)	32.16 (15.64-66.15)	9.93 (7.06-13.98)
LR- (95%CI)	0.18 (0.06-0.51)	0.20 (0.08-0.47)	0.23 (0.11-0.50)	0.05 (0.01-0.34)
AUC (95%CI)	0.815 (0.727-0.903)	0.875 (0.779-0.970)	0.874 (0.770-0.979)	0.929 (0.875-0.983)
Development of PE within 4 weeks				
Sensitivity, % (95%CI)	78.6 (49.2-95.3)	78.6 (49.2-95.3)	64.3 (35.1-87.2)	85.7 (57.2-98.2)
Specificity, % (95%CI)	76.6 (71.6-81.0)	93.1 (89.8-95.6)	97.6 (95.3-99.0)	94.3 (91.2-96.5)
PPV, % (95%CI)	23.8 (18.2-30.3)	51.4 (39.5-63.1)	71.3 (53.1-84.5)	47.3 (38.5-56.3)
NPV, % (95%CI)	97.5 (93.4-99.1)	97.9 (94.5-99.2)	96.7 (93.6-98.3)	99.3 (95.4-99.9)
LR+ (95%CI)	3.35 (2.40-4.69)	11.38 (7.04-18.38)	26.76 (12.17-58.85)	15.02 (9.24-24.43)
LR- (95%CI)	0.28 (0.10-0.76)	0.23 (0.08-0.63)	0.37 (0.18-0.74)	0.15 (0.04-0.55)
AUC (95%CI)	0.776 (0.649-0.903)	0.858 (0.731-0.986)	0.809 (0.655-0.964)	0.916 (0.836-0.996)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; hs-TnT, high sensitivity troponin T; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

Supplementary Table 5. Complete evaluation of hs-TnT contribution for prediction of term preeclampsia.

	Previously reported cutoff value	Models evaluated		
	hs-TnT ≥ 5.15 ng/L	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + hs-TnT	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + hs-TnT	sFlt-1/PlGF ratio 38-84 + hs-TnT
Development of PE within 1 week				
Sensitivity, % (95%CI)	71.4 (29.0-96.3)	57.1 (18.4-90.1)	42.86 (9.9-81.6)	85.7 (42.1-99.6)
Specificity, % (95%CI)	94.3 (91.2-96.5)	93.1 (89.8-95.6)	97.6 (95.3-99.0)	90.4 (86.7-93.3)
PPV, % (95%CI)	17.0 (11.0-25.4)	57.1 (18.4-90.1)	54.5 (28.6-78.2)	37.5 (27.7-48.4)
NPV, % (95%CI)	97.6 (92.5-99.2)	93.1 (89.8-95.6)	96.2 (93.0-98.0)	99.0 (93.9-99.8)
LR+ (95%CI)	12.52 (6.60-23.75)	8.27 (3.90-17.57)	17.84 (5.96-53.36)	8.92 (5.70-13.95)
LR- (95%CI)	0.30 (0.09-0.98)	0.46 (0.20-1.08)	0.59 (0.31-1.11)	0.16 (0.03-0.97)
AUC (95%CI)	0.740 (0.544-0.936)	0.751 (0.525-0.977)	0.702 (0.459-0.945)	0.881 (0.729-1.000)
Development of PE within 4 weeks				
Sensitivity, % (95%CI)	46.7 (21.3-73.4)	26.7 (7.8-55.1)	20.0 (4.3-48.1)	33.3 (11.8-61.6)
Specificity, % (95%CI)	76.6 (71.6-81.0)	93.1 (89.8-95.6)	97.6 (95.3-99.0)	90.4 (86.7-93.3)
PPV, % (95%CI)	11.8 (7.0-19.2)	20.6 (9.3-39.6)	35.9 (14.2-65.5)	18.9 (9.6-33.9)
NPV, % (95%CI)	95.5 (93.0-97.2)	95.0 (93.3-96.2)	94.8 (93.4-95.9)	95.3 (93.4-96.7)
LR+ (95%CI)	1.99 (1.12-3.54)	3.86 (1.53-9.76)	8.32 (2.45-28.25)	3.47 (1.58-7.63)
LR- (95%CI)	0.70 (0.43-1.12)	0.79 (0.58-1.07)	0.82 (0.64-1.06)	0.74 (0.51-1.06)
AUC (95%CI)	0.616 (0.461-0.771)	0.599 (0.435-0.763)	0.588 (0.423-0.753)	0.619 (0.455-0.782)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; hs-TnT, high sensitivity troponin T; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

Supplementary Table 6. Complete evaluation of hs-TnT contribution for prediction of overall preeclampsia.

		Previously reported cutoff value	Models evaluated		
		hs-TnT ≥ 5.15 ng/L	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + hs-TnT	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + hs-TnT	sFlt-1/PlGF ratio 38-84 + hs-TnT
Development of PE within 1 week					
Sensitivity, % (95%CI)		74.1 (60.4-85.0)	70.4 (56.4-82.0)	59.3 (45.0-72.4)	88.9 (77.4-95.8)
Specificity, % (95%CI)		76.6 (71.6-81.0)	93.1 (89.8-95.6)	97.6 (95.3-99.0)	90.4 (86.7-93.3)
PPV, % (95%CI)		49.1 (42.9-55.4)	75.7 (66.9-82.7)	88.3 (78.6-93.9)	73.9 (66.7-79.9)
NPV, % (95%CI)		90.6 (86.0-93.8)	91.1 (87.2-93.9)	88.7 (85.0-91.5)	96.4 (92.6-98.3)
LR+ (95%CI)		3.16 (2.46-4.06)	10.19 (6.62-15.67)	24.67 (12.01-50.65)	9.25 (6.57-13.03)
LR- (95%CI)		0.34 (0.21-0.53)	0.32 (0.21-0.48)	0.42 (0.30-0.58)	0.12 (0.06-0.26)
AUC (95%CI)		0.753 (0.681-0.826)	0.817 (0.743-0.892)	0.784 (0.702-0.867)	0.896 (0.845-0.948)
Development of PE within 4 weeks					
Sensitivity, % (95%CI)		64.9 (47.5-79.8)	56.8 (39.5-72.9)	43.2 (27.1-60.5)	67.6 (50.2-82.0)
Specificity, % (95%CI)		76.58 (71.65-81.02)	93.09 (89.82-95.57)	97.60 (95.32-98.96)	90.39 (86.71-93.33)
PPV, % (95%CI)		45.8 (38.4-53.5)	71.5 (60.7-80.3)	77.0 (67.0-84.7)	68.2 (59.1-76.2)
NPV, % (95%CI)		87.7 (82.1-91.7)	87.6 (83.0-91.1)	90.2 (84.0-94.2)	90.1 (85.1-93.6)
LR+ (95%CI)		2.77 (2.04-3.76)	8.22 (5.06-13.34)	18.00 (8.27-39.18)	7.03 (4.72-10.47)
LR- (95%CI)		0.46 (0.29-0.71)	0.46 (0.32-0.67)	0.58 (0.44-0.77)	0.36 (0.23-0.57)
AUC (95%CI)		0.707 (0.614-0.801)	0.749 (0.649-0.849)	0.704 (0.597-0.811)	0.790 (0.698-0.882)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; hs-TnT, high sensitivity troponin T; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

Supplementary Table 7. Complete evaluation of uric acid contribution for prediction of early-onset preeclampsia.

	Previously reported cutoff value	Models evaluated		
	Uric acid ≥ 6.22 mg/dL	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + Uric acid	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + Uric acid	sFlt-1/PlGF ratio 38-84 + Uric acid
Development of PE within 1 week				
Sensitivity, % (95%CI)	87.5 (61.6-98.4)	87.5 (61.6-98.4)	87.5 (61.6-98.4)	90.9 (70.8-98.9)
Specificity, % (95%CI)	97.9 (95.7-99.1)	99.4 (97.8-99.9)	100.0 (98.9-100.0)	94.0 (90.9-96.3)
PPV, % (95%CI)	79.3 (64.3-89.1)	93.1 (76.9-98.2)	100.0 (76.8-100.0)	58.4 (47.4-68.7)
NPV, % (95%CI)	98.8 (95.8-99.7)	98.9 (95.9-99.7)	98.9 (95.9-99.7)	99.1 (96.7-99.8)
LR+ (95%CI)	41.25 (19.37-87.85)	144.37 (35.81-582.01)	-	15.14 (9.70-23.62)
LR- (95%CI)	0.13 (0.03-0.47)	0.13 (0.03-0.46)	0.12 (0.03-0.46)	0.10 (0.03-0.36)
AUC (95%CI)	0.927 (0.832-1.000)	0.934 (0.839-1.000)	0.938 (0.842-1.000)	0.912 (0.816-1.000)
Development of PE within 4 weeks				
Sensitivity, % (95%CI)	50.0 (23.0-77.0)	50.0 (23.0-77.0)	50.0 (23.0-77.0)	78.6 (49.2-95.3)
Specificity, % (95%CI)	97.9 (95.7-99.1)	99.4 (97.8-99.9)	100.0 (98.9-100.0)	94.0 (90.9-96.3)
PPV, % (95%CI)	68.7 (47.1-84.4)	77.6 (60.6-88.6)	81.8 (68.3-90.3)	54.9 (42.3-66.8)
NPV, % (95%CI)	95.5 (92.6-97.3)	97.9 (93.3-99.4)	100.0 (98.9-100.0)	97.9 (94.5-99.2)
LR+ (95%CI)	23.57 (9.58-58.03)	82.5 (18.82-361.58)	-	13.08 (7.89-21.68)
LR- (95%CI)	0.51 (0.30-0.86)	0.5 (0.30-0.85)	0.5 (0.30-0.84)	0.23 (0.08-0.62)
AUC (95%CI)	0.739(0.571-0.908)	0.747(0.577-0.917)	0.750(0.580-0.920)	0.867(0.740-0.995)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

Supplementary Table 8. Complete evaluation of uric acid contribution for prediction of term preeclampsia.

	Previously reported cutoff value	Models evaluated		
	Uric acid ≥ 6.22 mg/dL	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + Uric acid	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + Uric acid	sFlt-1/PlGF ratio 38-84 + Uric acid
Development of PE within 1 week				
Sensitivity, % (95%CI)	25.0 (0.6-80.6)	25.0 (0.6-80.6)	25.0 (0.6-80.6)	71.4 (29.0-96.3)
Specificity, % (95%CI)	97.9 (95.7-99.1)	99.4 (97.8-99.9)	100.0 (98.9-100.0)	94.0 (90.9-96.3)
PPV, % (95%CI)	1.9 (0.3-9.7)	73.5 (23.7-96.1)	100.0 (2.5-100.0)	44.4 (29.8-60.1)
NPV, % (95%CI)	71.2 (26.7-94.4)	95.2 (91.8-97.2)	95.5 (91.8-97.2)	98.0 (93.8-99.4)
LR+ (95%CI)	11.79 (1.86-74.87)	41.25 (4.62-368.09)	-	11.89 (6.32-22.39)
LR- (95%CI)	0.77 (0.44-1.35)	0.75 (0.43-1.33)	0.75 (0.43-1.32)	0.3 (0.09-0.98)
AUC (95%CI)	0.614 (0.293-0.936)	0.622 (0.298-0.946)	0.625 (0.300-0.950)	0.724 (0.413-01.000)
Development of PE within 4 weeks				
Sensitivity, % (95%CI)	15.4 (1.9-45.4)	7.1 (0.2-33.9)	7.1 (0.2-33.9)	26.7 (7.8-55.1)
Specificity, % (95%CI)	97.9 (95.7-99.1)	99.4 (97.8-99.9)	100.0 (98.9-100.0)	94.0 (90.9-96.3)
PPV, % (95%CI)	32.8 (10.1-68.0)	44.2 (7.1-89.2)	100.0 (2.5-100.0)	23.0 (10.4-43.3)
NPV, % (95%CI)	94.5 (93.2-95.6)	94.1 (93.2-94.8)	94.1 (93.3-94.9)	95.0 (93.4-96.3)
LR+ (95%CI)	7.25 (1.67-31.56)	11.79 (1.14-122.37)	-	4.44 (1.73-11.37)
LR- (95%CI)	0.86 (0.69-1.09)	0.93 (0.81-1.08)	0.93 (0.80-1.07)	0.78 (0.57-1.06)
AUC (95%CI)	0.566 (0.392-0.741)	0.535 (0.366-0.705)	0.538 (0.369-0.708)	0.590 (0.414-0.765)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

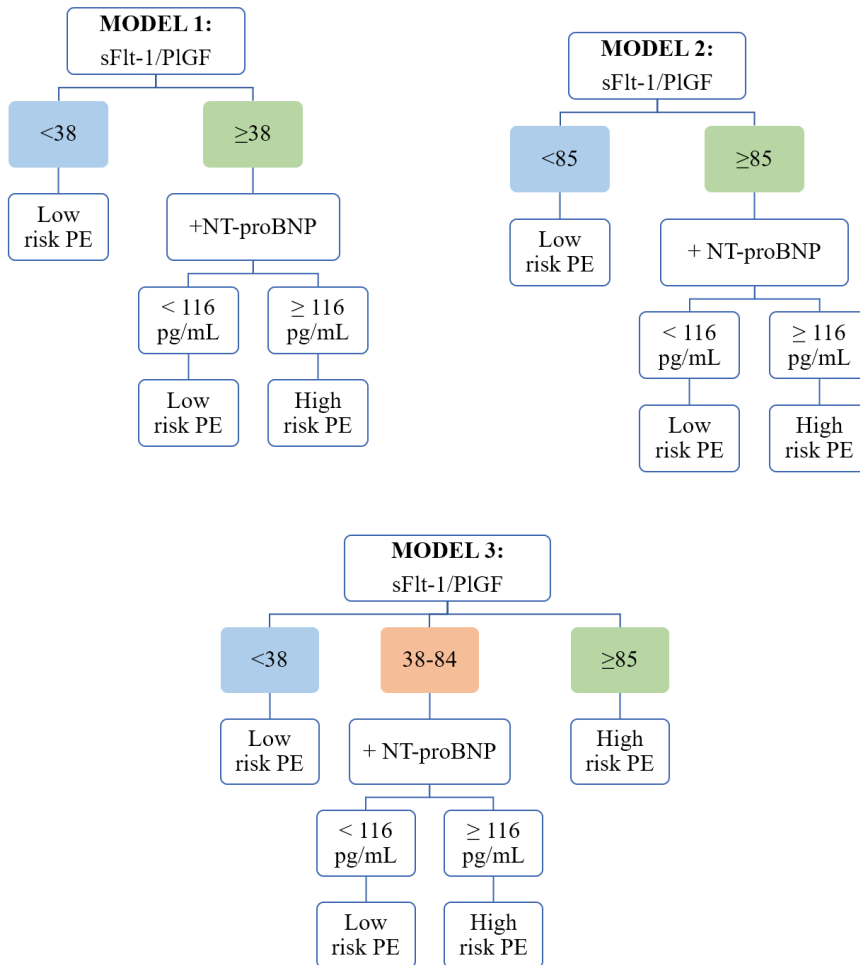
Supplementary Table 9. Complete evaluation of uric acid contribution for prediction of overall preeclampsia.

	Previously reported cutoff value	Models evaluated		
	Uric acid ≥ 6.22 mg/dL	sFlt-1/PlGF ratio ≥38 + Uric acid	sFlt-1/PlGF ratio ≥85 + Uric acid	sFlt-1/PlGF ratio 38-84 + Uric acid
Development of PE within 1 week				
Sensitivity, % (95%CI)	61.0 (44.5-75.8)	61.0 (44.5-75.8)	53.7 (37.4-69.3)	83.3 (70.7-92.1)
Specificity, % (95%CI)	97.9 (95.7-99.1)	99.4 (97.8-99.9)	100.0 (98.9-100.0)	94.0 (90.9-96.3)
PPV, % (95%CI)	65.9 (47.2-80.7)	96.8 (88.3-99.2)	100.0 (84.6-100.0)	80.9 (73.2-86.8)
NPV, % (95%CI)	97.4 (96.2-98.2)	89.3 (85.0-92.4)	87.6 (83.6-90.8)	94.9 (91.0-97.1)
LR+ (95%CI)	28.75 (13.27-62.25)	100.61 (24.73-409.32)	-	13.88 (8.92-21.57)
LR- (95%CI)	0.40 (0.27-0.58)	0.39 (0.27-0.58)	0.46 (0.33-0.64)	0.18 (0.10-0.32)
AUC (95%CI)	0.794 (0.701-0.888)	0.802 (0.708-0.895)	0.768 (0.670-0.867)	0.864 (0.788-0.941)
Development of PE within 4 weeks				
Sensitivity, % (95%CI)	28.6 (14.6-46.3)	25.0 (12.1-42.2)	25.0 (12.1-42.2)	54.0 (36.9-70.5)
Specificity, % (95%CI)	97.9 (95.7-99.1)	99.4 (97.8-99.9)	100.0 (98.9-100.0)	94.0 (90.9-96.3)
PPV, % (95%CI)	80.4 (62.6-91.0)	92.7 (73.9-98.2)	100.0 (66.4-100.0)	73.3 (62.1-82.2)
NPV, % (95%CI)	81.8 (78.4-84.7)	81.3 (78.2-84.0)	81.4 (78.3-84.0)	87.0 (82.5-90.5)
LR+ (95%CI)	13.47 (5.47-33.16)	41.25 (9.27-183.60)	-	9.00 (5.36-15.11)
LR- (95%CI)	0.73 (0.59-0.90)	0.75 (0.62-0.91)	0.75 (0.62-0.91)	0.49.00 (0.34-0.69)
AUC (95%CI)	0.632 (0.521-0.744)	0.626 (0.514-0.737)	0.629 (0.516-0.741)	0.746 (0.641-0.850)

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PE, preeclampsia; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

SUPPLEMENTARY FIGURE LEGEND

Supplementary Figure 1. Risk stratification models combining sFlt-1/PlGF ratio with NT-proBNP and other biomarkers for preeclampsia prediction



PE; preeclampsia. sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; NT proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin

VI. DISCUSIÓN

1. Asociación entre los biomarcadores y las complicaciones placentarias en el primer trimestre del embarazo

La relación entre una angiogénesis alterada en las fases iniciales de la gestación, que da lugar a vasos más estrechos y, en consecuencia, a disfunción placentaria, está bien documentada.⁴² En este estudio se confirma que la concentración plasmática de PIGF está disminuida en mujeres que posteriormente desarrollan complicaciones relacionadas con la disfunción placentaria, en línea con lo observado en trabajos previos.^{52,53}

En cuanto al sFlt-1, los resultados en la literatura son contradictorios: algunos estudios reportan concentraciones aumentadas⁵⁶ en el primer trimestre en mujeres con PE, otros las encuentran disminuidas^{53,54} y otros no observan diferencias significativas.⁵² En nuestro trabajo, las mujeres que desarrollaron PE presentaron concentraciones séricas de sFlt-1 significativamente más bajas. No obstante, dado que este biomarcador se mantiene estable hasta aproximadamente la semana 20, cuando su concentración comienza a aumentar, sus niveles en el primer trimestre podrían ser similares a los de la población general.⁵² Por otro lado, concentraciones bajas de sFlt-1 se han asociado con mortalidad por enfermedad cardiovascular,¹²⁹ lo cual podría constituir un factor de riesgo en mujeres que desarrollan disfunción placentaria.

Las diferencias significativas observadas en las concentraciones de NT-proBNP, hs-cTnT y ácido úrico en mujeres que desarrollaron complicaciones relacionadas con la disfunción placentaria, en comparación con aquellas sin complicaciones, respaldan la

asociación entre la disfunción placentaria y la PE. Estos hallazgos sugieren tanto una adaptación cardiovascular ineficiente durante las fases iniciales de la gestación como la posible existencia de daño miocárdico secundario a las demandas hemodinámicas de una placentación alterada. Ambos mecanismos fisiopatológicos podrían coexistir en un espectro de gravedad, contribuyendo de manera diferencial al desarrollo de complicaciones obstétricas tales como PE pretérmino, PE a término, FGR o SGA, PTB, muerte fetal o desprendimiento de placenta.

En relación al NT-proBNP, sus concentraciones disminuidas en el primer trimestre en mujeres que posteriormente desarrollaron disfunción placentaria podrían reflejar una mayor rigidez vascular y una expansión plasmática menos eficaz, como también han sugerido otros estudios con resultados similares.^{55,80} Los péptidos natriuréticos tipo B se sintetizan en respuesta al aumento de la tensión provocado por el estiramiento de las fibras miocárdicas.¹³⁰ En embarazos normales, el incremento adecuado de la masa del ventrículo izquierdo contribuiría a una mayor síntesis de NT-proBNP en el primer trimestre. No obstante, en mujeres que desarrollarán PE, este incremento sería menos pronunciado, resultando en concentraciones más bajas del biomarcador. Por otra parte, una menor expansión del volumen plasmático en estas mujeres podría también limitar la hemodilución. Otra posible explicación es la existencia de una susceptibilidad genética⁶⁹ que, desde el primer trimestre, aumente la síntesis de péptidos natriuréticos tipo B, cuyo efecto cardioprotector (reducción de la resistencia vascular periférica e incremento de la natriuresis y diuresis) podría estar relacionado con una menor incidencia de hipertensión gestacional.

Respecto a la cTnT, medida mediante métodos de alta sensibilidad en el primer trimestre, un 70% de las pacientes presentaban concentraciones por debajo del límite de detección del ensayo (<3 ng/L), probablemente debido a la hemodilución causada por la expansión del volumen plasmático. Por su parte, las mujeres sanas no gestantes presentan concentraciones incluso más bajas de hs-cTnT, con una media de 2,9 ng/L,¹³¹ lo que concuerda con los resultados observados en este estudio. Cabe destacar que el límite de detección de la hs-cTnT, valor por encima del cual se detecta la proteína en más del 50 % de los individuos sanos, se ha establecido considerando ambos sexos, resultando en un valor más elevado debido a las concentraciones mayores observadas en varones (media: 5,1 ng/L). A todas las concentraciones indetectables de hs-cTnT se les asignó un valor de 3 ng/L. No obstante, los valores reales podrían ser considerablemente más bajos, lo que sugiere que las diferencias entre mujeres que desarrollaron complicaciones placentarias y las que no podrían ser más pronunciadas de lo observado. Asignando 3 ng/L como valor uniforme a todas las pacientes con niveles indetectables, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos caso y control en las medianas (3,00 y 3,04 ng/L; $p < 0,05$). Sin embargo, estas diferencias no son clínicamente relevantes, ya que la imprecisión del método en concentraciones bajas es cercana al 5 %. Además, no existen datos comparables en la literatura sobre los niveles de troponina T en el primer trimestre del embarazo.

El incremento de ácido úrico en el primer trimestre en mujeres que desarrollan complicaciones asociadas a disfunción placentaria apoya la hipótesis de que este marcador podría estar implicado en la fisiopatología de la PE, inhibiendo la síntesis

endotelial de óxido nítrico y favoreciendo así la vasoconstricción¹⁰². Este aumento también podría deberse a un incremento del estrés oxidativo y de las citocinas liberadas por la isquemia placentaria, que inducen la actividad de la xantina oxidasa, o a una reducción del aclaramiento renal.

2. PlGF, sFlt-1, NT-proBNP y ácido úrico en la predicción de complicaciones placentarias en el primer trimestre

Las concentraciones de PlGF, sFlt-1, NT-proBNP y ácido úrico pueden predecir, de forma individual, el desarrollo de complicaciones obstétricas relacionadas con la disfunción placentaria (PE, SGA y PTB), aunque su capacidad de discriminación es limitada.

Entre ellos, el PlGF destaca como uno de los biomarcadores más eficaces para la predicción de disfunción placentaria en el primer trimestre. Sin embargo, estudios previos han reportado un mayor poder predictivo del PlGF (AUC: 0,868 para PE pretérmino y 0,776 para PE a término)¹² en comparación con nuestros resultados (AUC: 0,636 para todos los tipos de PE). Esta discrepancia podría deberse a la ausencia de ajuste por edad gestacional, aunque en nuestro estudio se seleccionaron muestras sin diferencias significativas en este parámetro entre casos y controles ($p = 0,508$). Otra limitación potencial radica en el reducido tamaño muestral de nuestra cohorte en comparación con los estudios previos publicados en la literatura.

El NT-proBNP mostró un rendimiento predictivo similar al del PIGF (AUC: 0,649), lo que resalta la importancia de una correcta adaptación cardiovascular en el primer trimestre. Al analizar las complicaciones por separado, el NT-proBNP predijo mejor la PE (AUC: 0,733) que otras complicaciones como SGA (AUC: 0,609) y PTB (AUC: 0,666), lo que sugiere un mayor componente cardiovascular en mujeres con PE.

Se desarrollaron modelos que combinan estos biomarcadores con factores maternos utilizados actualmente en la predicción de PE (tabaquismo, antecedentes de SGA, MAP y UAt-PI). La capacidad predictiva de los factores maternos mejoró de forma significativa únicamente cuando se combinaron con todos los biomarcadores ($p = 0,001$). Por el contrario, los modelos que incluían PIGF o NT-proBNP de forma individual no mostraron mejoras significativas frente al modelo con factores maternos ($p = 0,256$ y $p = 0,109$, respectivamente), posiblemente debido al reducido número de eventos.

Las mejoras en la reclasificación de eventos, evaluadas mediante el IDI y el NRI, fueron mayores en el caso de NT-proBNP (IDI: 5,7 %; NRI: 53,5 %), seguido de PIGF (IDI: 3,7 %; NRI: 42,2 %). Al elaborar un ranking de rendimiento basado en la diferencia de AUC respecto al modelo de factores maternos, el IDI y el NRI, el modelo que combinaba todos los biomarcadores obtuvo la mejor puntuación, seguido de NT-proBNP, PIGF, ácido úrico y finalmente sFlt-1.

Aunque el uso combinado de todos los biomarcadores demostró el mejor rendimiento, esta estrategia implicaría un aumento significativo del coste del cribado. A pesar de que en este estudio NT-proBNP mostró mejores resultados predictivos, la evidencia

actual avalada por estudios prospectivos¹³² y sociedades científicas¹² respalda el uso de PlGF en el cribado del primer trimestre para mejorar la detección precoz de PE. No obstante, la incorporación de NT-proBNP podría optimizar la predicción de complicaciones relacionadas con la disfunción placentaria, especialmente la PE, por lo que se requieren estudios prospectivos adicionales que evalúen su integración en modelos predictivos de cribado.

3. Asociación entre los biomarcadores y las complicaciones placentarias en el tercer trimestre

La ratio de los factores angiogénicos (sFlt-1/PlGF) se encuentra significativamente aumentada en mujeres que desarrollan PE antes de una a cuatro semanas antes de su manifestación clínica, siendo los valores más elevados cuando la aparición de los síntomas es inminente (menos de una semana). Esto indica que el desequilibrio angiogénico es más pronunciado cuanto más próxima está la manifestación clínica de la enfermedad. Este desequilibrio es aún más marcado en los casos de PE precoz frente a los de PE a término, lo que pone de manifiesto una mayor implicación de la disfunción placentaria en las formas precoces de PE.

Por otro lado, las concentraciones de NT-proBNP en el tercer trimestre, a diferencia de lo observado en el primero, se encuentran elevadas en mujeres con PE, probablemente como consecuencia de la hipertrofia cardíaca descrita en estas pacientes.⁷¹ Las concentraciones reportadas en ambos estudios no pueden compararse de forma directa, dado que se trata de cohortes de pacientes diferentes. Este aumento del péptido concuerda con los hallazgos de otros estudios^{73,74,133} y sugiere la existencia

de disfunción cardíaca inducida por el estrés hemodinámico al que están sometidas las mujeres con PE como resultado de una placentación deficiente. Asimismo, las concentraciones de NT-proBNP aumentan a medida que se aproxima el diagnóstico clínico de PE, y son más elevadas en PE precoz que en PE a término, lo que refuerza la hipótesis de un componente cardiovascular más acusado en las formas precoces.

Las concentraciones de ácido úrico también son más altas en mujeres con PE cuando el diagnóstico es inminente (menos de una semana), en comparación con aquellas evaluadas cuatro semanas antes, lo que sugiere que la hiperuricemia podría agravarse por el deterioro progresivo de la función renal¹⁰⁴.

Respecto a la hs-cTnT, se detectaron concentraciones medibles en el tercer trimestre, con niveles elevados en pacientes con PE y medianas similares a las reportadas por Jacobsen et al.⁹⁹ No obstante, otros estudios no hallaron concentraciones elevadas de cTn en mujeres con PE, como señala Dockree et al.^{97 97} en su revisión sistemática sobre cTn en el embarazo, probablemente debido al uso de métodos con menor sensibilidad. La asociación entre PE y concentraciones elevadas de hs-cTnT sugiere la existencia de daño miocárdico en estas pacientes.

Se encontraron concentraciones aumentadas de la ratio sFlt-1/PlGF en mujeres con FGR sin PE, lo que confirma la asociación de esta ratio con otras complicaciones derivadas de la disfunción placentaria. Por el contrario, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de NT-proBNP ni de ácido úrico, mientras que se observaron niveles significativamente reducidos de hs-cTnT en los casos de FGR. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la disfunción placentaria

por sí sola no es suficiente para desencadenar PE, sino que requiere la coexistencia de un componente cardiovascular adicional. Asimismo, los datos sugieren que los biomarcadores de disfunción placentaria y cardiovascular podrían emplearse como herramientas diferenciales para distinguir entre las distintas complicaciones gestacionales de origen placentario.

4. sFlt-1/ PIGF, NT-proBNP, ácido úrico y hs-cTnT en la predicción de complicaciones placentarias en el tercer trimestre

Nuestros resultados demuestran que un punto de corte de NT-proBNP de 116 pg/mL es comparable a la ratio sFlt-1/PIGF para confirmar o descartar la presencia de PE en una semana. El NT-proBNP es ligeramente menos eficaz que la ratio sFlt-1/PIGF para la PE global, pero muestra un mejor rendimiento en la predicción de PE precoz una semana antes de su manifestación clínica. A las cuatro semanas del inicio, el rendimiento predictivo de todos los biomarcadores disminuye, siendo la ratio sFlt-1/PIGF la que mantiene la mayor precisión.

La ratio sFlt-1/PIGF mostró una buena capacidad predictiva tanto a una como a cuatro semanas antes del desarrollo de la PE, en consonancia con lo reportado en estudios previos.^{48,49} El estudio PROGNOSIS demostró que, en mujeres con sospecha clínica de PE, una ratio sFlt-1/PIGF ≤ 38 presenta un NPV del 99,3 %, con una sensibilidad del 80,0 % y una especificidad del 78,3 % a una semana de la prueba.⁵⁰ En nuestro estudio, para el mismo punto de corte (≤ 38), obtuvimos un NPV del 99,9 %, con una sensibilidad del 95,5 % y una especificidad del 83,8 % a una semana de desarrollar la

PE. La obtención de resultados más favorables en nuestro análisis podría atribuirse al hecho de que se centró exclusivamente en casos de PE precoz, dada su elevada relevancia clínica, en contraste con el estudio PROGNOSIS, cuya cohorte incluía una población heterogénea que abarcaba todos los tipos de PE. Asimismo, Verlohren et al. observaron que una ratio sFlt-1/PlGF ≥ 85 presentaba una sensibilidad del 88,0 % y una especificidad del 99,5 % para la detección de PE precoz.⁴⁸ De forma similar, en nuestro estudio dicho punto de corte mostró una sensibilidad del 90,9 % y una especificidad del 94,9 %.

La capacidad discriminativa de NT-proBNP en nuestro estudio superó la reportada en investigaciones previas. Esta mayor precisión diagnóstica podría atribuirse a la recogida de muestras en una ventana temporal más próxima al diagnóstico clínico (1 semana antes de la confirmación de PE), lo que probablemente refleja con mayor fidelidad los cambios fisiopatológicos asociados al desarrollo de la PE. Al comparar el punto de corte convencional de la ratio sFlt-1/PlGF (≥ 38) con un valor de decisión de NT-proBNP de 116 pg/mL, este último demostró un perfil diagnóstico diferencial: mayor especificidad (94,3% frente a 83,8%) pero menor sensibilidad (90,9% versus 95,5%). Estos resultados sugieren que el poder predictivo del NT-proBNP en la semana previa al diagnóstico clínico de PE es comparable al de los factores angiogénicos.

El análisis de curvas ROC reveló que el AUC del NT-proBNP fue significativamente mayor que el de la ratio sFlt-1/PlGF tanto en los casos de PE precoz como en la PE a término cuando la evaluación se realizó durante la semana anterior al diagnóstico. Sin

embargo, esta ventaja diagnóstica disminuye progresivamente al aumentar el intervalo de predicción, observándose una reducción sustancial de su capacidad discriminativa cuando el análisis se realiza antes de las cuatro semanas del diagnóstico clínico. Este patrón temporal apoya la hipótesis de que la elevación significativa de NT-proBNP ocurre predominantemente en las fases avanzadas de la enfermedad, reflejando probablemente la sobrecarga hemodinámica terminal.

La Sociedad Europea de Cardiología, al igual que un documento de consenso español, recomienda un punto de corte de 125 pg/mL para NT-proBNP como umbral por debajo del cual es poco probable el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en un contexto ambulatorio, especialmente en pacientes jóvenes, como las embarazadas incluidas en este estudio.^{68,76} El punto de corte identificado en nuestro estudio (116 pg/mL) se encuentra próximo a este valor, lo que respaldaría la hipótesis de la existencia de disfunción cardíaca ocasionado por la PE. El estudio ZAHARA⁸² evaluó el NT-proBNP como marcador predictivo de eventos cardiovasculares durante el embarazo en mujeres con cardiopatía. Sus resultados mostraron que valores < 128 pg/mL a las 20 semanas de gestación presentaban un NPV del 96,9 %, mientras que concentraciones > 128 pg/mL se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Por otro lado, Zhang et al. reportaron un AUC de 0,864 para la PE precoz y de 0,825 para la PE tardía, y propusieron puntos de corte de NT-proBNP de 142,3 pg/mL y 183,5 pg/mL, respectivamente.⁷⁹ El punto de corte de 116 pg/mL se alinea con los valores establecidos en la literatura sobre insuficiencia cardíaca, reflejando el impacto de la PE sobre la función cardíaca y la gravedad del cuadro clínico.

Diversos modelos predictivos que incorporan el ácido úrico han mostrado utilidad en la predicción de PE y complicaciones fetales y neonatales como PTB, FGR o muerte fetal.¹²³ Un metaanálisis realizado por Pecoraro et al. informó que una concentración media de ácido úrico superior a 5,18 mg/dL presenta una sensibilidad del 74 % (IC 95 %: 71–77 %) y una especificidad del 66 % (IC 95 %: 63–68 %) para identificar PE en mujeres embarazadas con hipertensión, sin embargo evidenció la falta de solidez en los datos disponibles que respalden la utilidad del ácido úrico para predecir complicaciones maternas y perinatales.¹⁰⁸ Bellos et al. publicaron otro metaanálisis, con una muestra de 39,450 mujeres, en el que concluyeron que el ácido úrico permite diferenciar a las gestantes que desarrollan PE de aquellas con embarazos sin complicaciones, con una sensibilidad del 76,7 % (IC 95 %: 70,5–81,9) y una especificidad del 79,6 % (IC 95 %: 74,2–84,1).¹¹⁶ En nuestro estudio un valor de corte de ácido úrico de 6,22 mg/dL, demostró ser especialmente útil para predecir PE precoz una semana antes del diagnóstico (sensibilidad del 87,5% y especificidad del 97,9%). Sin embargo, su habilidad para predecir PE a término fue limitada frente a la ratio sFlt-1/PIGF y el NT-proBNP.

Aunque existe evidencia de que hay asociación entre las concentraciones de cTn en mujeres con PE, hay pocos estudios que investiguen su capacidad de predecir la PE. Bacmeister et al. en un estudio reciente (2024) demostraron que un punto de corte para hs-cTnI $\geq 1,9$ ng/L mejora la predicción del riesgo al reclasificar correctamente a las mujeres que posteriormente desarrollan PE pretérmino o PE a término.⁹⁴ Nuestro estudio encontró niveles significativamente elevados de hs-cTnT en mujeres con PE y sugiere su posible utilidad como biomarcador, aunque tiene una capacidad

predictiva pobre en comparación con la ratio o el NT-proBNP tanto en PE precoz, como en PE a término o todos los tipos de PE.

Los biomarcadores que permitieron diferenciar entre los casos de PE con complicaciones asociadas (FGR, muerte fetal o desprendimiento de placenta) y aquellos sin complicaciones fueron la ratio sFlt-1/PIGF, el NT-proBNP y el ácido úrico, siendo especialmente útiles la ratio sFlt-1/PIGF y el NT-proBNP cuando se evaluaron una semana antes del diagnóstico clínico. Estos hallazgos son coherentes con la literatura previa, ya que en embarazos en los que el FGR se asocia a PE se ha documentado una función cardiovascular materna más comprometida, caracterizada por un aumento de las resistencias vasculares periféricas y una disminución del gasto cardíaco, lo que justificaría concentraciones más elevadas de NT-proBNP. Giannubilo et al. describieron una correlación negativa entre el gasto cardíaco materno y el NT-proBNP exclusivamente en los casos en los que FGR coexistía con PE, lo que indica una mayor afectación cardiovascular materna en estos escenarios.¹³⁴

Estos resultados resaltan el potencial del NT-proBNP como herramienta útil para la predicción del riesgo de PE clínica en un plazo de una semana. De acuerdo con nuestros resultados, el NT-proBNP podría emplearse eficazmente para la predicción a corto plazo de PE en contextos donde no se dispone de la ratio sFlt-1/PIGF o como complemento de esta. Actualmente, muchos hospitales de primer y segundo nivel carecen de los recursos necesarios para determinar la ratio angiogénica, lo que implica la derivación de las pacientes a centros especializados y retrasa significativamente la evaluación del riesgo.

En contraste, el NT-proBNP es una prueba ampliamente disponible en los Servicios de Urgencias, con menor coste y tiempos de respuesta inferiores a 2 horas. Por ello, proponemos su uso como alternativa para descartar la presencia de PE en mujeres con sospecha clínica, dentro del margen de una semana, lo que podría contribuir a reducir hospitalizaciones innecesarias y prevenir retrasos diagnósticos que deriven en complicaciones maternas o fetales.

Sin embargo, para la evaluación del riesgo a medio o largo plazo (más allá de una semana), la ratio sFlt-1/PIGF sigue siendo, hasta el momento, la herramienta más precisa y validada.

5. Valor añadido de NT-proBNP, ácido úrico y hs-cTnT a la ratio sFlt-1/PIGF en la predicción de complicaciones placentarias en el tercer trimestre

Los resultados demuestran que la incorporación de biomarcadores cardiovasculares a los diferentes puntos de corte de la ratio sFlt-1/PIGF (≥ 38 , ≥ 85 , y el intervalo 38-85) confirma la superioridad predictiva de esta ratio frente a otros biomarcadores estudiados para la identificación de PE, tanto en la ventana próxima (1 semana) como intermedia (4 semanas) previa al diagnóstico clínico.

El análisis revela que la inclusión de marcadores cardiovasculares incrementa significativamente la especificidad en la mayoría de los casos, aunque con una reducción concomitante de la sensibilidad. Destaca particularmente el valor clínico de NT-proBNP ≥ 116 pg/mL cuando se combina con la ratio sFlt-1/PIGF en su zona gris

(38-85), donde mejora la especificidad (del 83.8% al 94.3%) sin comprometer la sensibilidad en comparación con la ratio sFlt-1/PlGF $\geq$ 38 para la predicción de PE precoz en la semana previa al diagnóstico. No obstante, cuando la evaluación se realiza en fases más tempranas del desarrollo de la enfermedad, la ratio sFlt-1/PlGF con punto de corte $\geq$ 38 sigue siendo el predictor más robusto.

La evidencia disponible sobre la utilidad de combinar biomarcadores de disfunción cardiovascular con la ratio sFlt-1/PlGF1 es aún limitada. El estudio de Lafuente-Ganuzo et al.⁷⁸ demostró que al combinar una ratio sFlt-1/PlGF1 $>$ 45 con valores de NT-proBNP $>$ 174 pg/mL se incrementaba el PPV para PE del 49,5% al 86%. En nuestro estudio, utilizando los puntos de corte clínicamente establecidos (ratio sFlt-1/PlGF1 $\geq$ 38 y $\geq$ 85), observamos resultados concordantes: la incorporación de NT-proBNP $\geq$ 116 pg/mL aumentó el PPV del 35,4% al 82,4% cuando se combinó con ratio $\geq$ 38, y del 62,3% al 87,0% al asociarse con ratio $\geq$ 85, para la predicción de PE precoz.

El análisis según el tipo y tiempo de desarrollo de PE revela que, mientras la ratio sFlt-1/PlGF1 $\geq$ 38 presenta el mejor rendimiento predictivo para PE a término tanto a una como a cuatro semanas del diagnóstico, la combinación con NT-proBNP en el rango intermedio (38-85) de la ratio muestra mayor capacidad discriminatoria al evaluar todos los tipos de PE en la semana previa al diagnóstico, aunque a cuatro semanas la ratio $\geq$ 38 recupera su superioridad.

Considerando que la ratio $<$ 38 tiene una buena capacidad para descartar la PE⁵⁰ y la ratio $\geq$ 85 para confirmarla,⁴⁸ este estudio propone emplear NT-proBNP

específicamente en el rango 38-85 para optimizar la predicción de PE precoz en la ventana de una semana. Esta estrategia estratificada mejora la clasificación de pacientes en el rango de indeterminación sin impactar significativamente en los costes, al utilizar el biomarcador cardiovascular solo cuando aporta valor diagnóstico adicional, pudiendo ofrecer así un enfoque coste-efectivo para el manejo clínico.

VII. CONCLUSIONES

En el **primer artículo** se demuestra que la medición de PlGF, sFlt-1, NT-proBNP y ácido úrico en el primer trimestre del embarazo permite predecir de forma anticipada complicaciones relacionadas con la disfunción placentaria. Entre estos biomarcadores, PlGF y NT-proBNP fueron los que mostraron el mejor rendimiento predictivo para la detección de dichas complicaciones.

Al analizar cada complicación por separado, se observó que PlGF, sFlt-1, NT-proBNP y ácido úrico son capaces de predecir la aparición de PE. Sin embargo, el ácido úrico no mostró utilidad para predecir SGA, y el sFlt-1 no fue eficaz para la predicción del PTB.

Por otra parte, la técnica empleada para la medición de hs-cTnT no presentó la sensibilidad necesaria para detectar concentraciones en mujeres que posteriormente desarrollaron complicaciones placentarias.

La incorporación de PlGF, sFlt-1, NT-proBNP y ácido úrico a modelos multivariantes que ya incluyen factores maternos (tabaquismo, antecedentes de SGA, MAP y UAt-PI) mejora de forma significativa la capacidad predictiva para identificar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la disfunción placentaria.

El **segundo artículo** pone de relieve que los biomarcadores de disfunción cardiovascular y metabólica, NT-proBNP, hs-cTnT y ácido úrico, pueden predecir la aparición de PE tanto una como cuatro semanas antes de su diagnóstico clínico.

Al comparar las curvas ROC de estos biomarcadores con la ratio $-1/\text{PIGF}$, el NT-proBNP mostró una capacidad predictiva equivalente para la PE precoz, la PE a término y la PE global. En particular, el punto de corte de 116 pg/mL para el NT-proBNP resultó comparable al valor de 85 para la ratio sFlt-1/PIGF en su capacidad para confirmar y descartar PE precoz en el plazo de una semana.

El **tercer artículo** demostró que la incorporación del NT-proBNP al cociente sFlt-1/PIGF mejora significativamente la predicción a corto plazo de la PE y sus complicaciones asociadas, especialmente en los casos de riesgo intermedio (cociente sFlt-1/PIGF entre 38 y 84).

En conjunto, los resultados de esta tesis muestran diferencias significativas en las concentraciones de biomarcadores de disfunción placentaria y de enfermedad cardiovascular, lo que sugiere la existencia de dos componentes clave en el desarrollo de las complicaciones placentarias. La interacción entre el grado de disfunción placentaria y la capacidad del sistema cardiovascular materno para adaptarse a los cambios hemodinámicos del embarazo podría constituir la base fisiopatológica de los distintos fenotipos de PE y del resto de complicaciones placentarias.

En etapas más avanzadas del embarazo, cuando las demandas fetales son aún mayores, especialmente en presencia de disfunción placentaria, el estrés cardiovascular materno podría intensificarse, agravando el estado clínico. Así, la PE podría considerarse tanto una consecuencia de una salud cardiovascular materna comprometida antes del embarazo, como un factor desencadenante del deterioro cardiovascular en estas pacientes.

El NT-proBNP ha mostrado resultados muy prometedores tanto para la predicción de PE en el primer trimestre como para su detección semanas antes de la manifestación clínica. No obstante, se requieren más estudios que validen su utilidad clínica en ambos contextos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/J.EJOGRB.2013.05.005
- [2] Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res.* 2017;40(3):213-220. doi:10.1038/HR.2016.126
- [3] MacDorman MF, Thoma M, Declercq E, Howell EA. Racial and Ethnic Disparities in Maternal Mortality in the United States Using Enhanced Vital Records, 2016–2017. *Am J Public Health.* 2021;111(9):1673-1681. doi:10.2105/AJPH.2021.306375
- [4] Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240068759>. Accessed June 24, 2025
- [5] Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, Gonzalez-Izquierdo A, Prieto-Merino D, Casas JP, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records a CALIBER study. *Circulation.* 2019;140(13):1050-1060. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038080
- [6] Melchiorre K, Thilaganathan B, Giorgione V, Ridder A, Memmo A, Khalil A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7(April). doi:10.3389/fcvm.2020.00059
- [7] Haug EB, Horn J, Markovitz AR, Fraser A, Klykken B, Dalen H, et al. Association of Conventional Cardiovascular Risk Factors with Cardiovascular Disease after Hypertensive Disorders of Pregnancy: Analysis of the Nord-Trøndelag Health Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):628-635. doi:10.1001/jamacardio.2019.1746
- [8] De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstetrics and gynecology.* 2008;111(2 Pt 1):292-300. doi:10.1097/01.AOG.0000298622.22494.0C
- [9] Poudel K, Kobayashi S, Miyashita C, Ikeda-araki A, Tamura N, Bamai YA, et al. Hypertensive disorders during pregnancy (Hdp), maternal characteristics, and birth

- outcomes among Japanese women: A hokkaido study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7). doi:10.3390/ijerph18073342
- [10] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
- [11] Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(1):44-47. doi:10.1016/J.PREGHY.2012.11.001
- [12] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;145(S1):1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
- [13] Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):203-209. doi:10.1093/AJE/155.3.203
- [14] Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1173-1177. doi:10.1067/S0002-9378(03)00576-3
- [15] 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*. 2022;27:148-169. doi:10.1016/J.PREGHY.2021.09.008
- [16] Chantanavilai S, Kongwattanakul K, Komwilaisak R, Saksiriwuttho P, Chaiyarach S, Duangkam C, et al. Epidemiology and prognostic factors for successful expectant management of early-onset severe features preeclampsia: A retrospective multicenter cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2022;30:226-231. doi:10.1016/j.preghy.2022.11.003

- [17] Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;136(1):20-24. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.12.015
- [18] Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86-98. doi:10.1159/000357592
- [19] Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(1):20-24. doi:10.1016/J.EJOGRB.2006.12.015
- [20] Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):298-312. doi:10.1002/UOG.22134
- [21] Meller CH, Carducci ME, Cernadas JMC, Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4):e575-e581. doi:10.5546/AAP.2018.ENG.E575
- [22] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMOA1704559
- [23] American College of Obstetricians, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
- [24] Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, Delgado JL, Tsokaki T, Akolekar R, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):738-742. doi:10.1002/UOG.19019

- [25] Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-2869. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
- [26] Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
- [27] Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra P V. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(2). doi:10.1016/j.jogoh.2020.101975
- [28] Chesley LC. Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis. *Kidney Int*. 1980;18(2):234-240. doi:10.1038/KI.1980.131
- [29] Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
- [30] Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):140-147. doi:10.1067/MOB.2000.105684
- [31] Rizi SS, Wiens E, Hunt J, Ducas R. Cardiac physiology and pathophysiology in pregnancy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2024;102(10). doi:10.1139/CJPP-2024-0010
- [32] Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation*. 2014;130(8):703-714. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003664
- [33] Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2323-2334. doi:10.1016/J.JACC.2020.03.028

- [34] Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Maternal Cardiovascular Disease Risk Factor Development: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(4):224-232. doi:10.7326/M17-2740
- [35] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7627):974-977. doi:10.1136/BMJ.39335.385301.BE
- [36] Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation.* 2019;139(8):1069-1079. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036748
- [37] Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(22):2743-2754. doi:10.1016/J.JACC.2019.09.052
- [38] Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(12):1404-1423. doi:10.1016/J.JACC.2011.02.005
- [39] de Jager SCA, Meeuwse JAL, van Pijpen FM, Zoet GA, Barendrecht AD, Franx A, et al. Preeclampsia and coronary plaque erosion: Manifestations of endothelial dysfunction resulting in cardiovascular events in women. *Eur J Pharmacol.* 2017;816:129-137. doi:10.1016/J.EJPHAR.2017.09.012
- [40] Mulder E, de Haas S, Mohseni Z, Schartmann N, Abo Hasson F, Alsadah F, et al. Cardiac output and peripheral vascular resistance during normotensive and hypertensive pregnancy – a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2022;129(5):696-707. doi:10.1111/1471-0528.16678
- [41] Borges VTM, Zanati SG, Peraçoli MTS, Poiati JR, Romão-Veiga M, Peraçoli JC, et al. Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2018;51(4):519-523. doi:10.1002/uog.17495

- [42] Flint EJ, Cerdeira AS, Redman CW, Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(6):700-707. doi:10.1111/AOGS.13540
- [43] Persico MG, Vincenti V, DiPalma T. Structure, expression and receptor-binding properties of placenta growth factor (PlGF). *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999;237:31-70. doi:10.1007/978-3-642-59953-8_2
- [44] Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-658. doi:10.1172/JCI17189
- [45] 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.* 2004;350(7):672-683. doi:10.1056/NEJMOA031884
- [46] Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013;128(19):2121-2131. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215
- [47] Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1807-1818. doi:10.1016/S0140-6736(18)33212-4
- [48] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63(2):346-352. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
- [49] Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):161.e1-161.e11. doi:10.1016/J.AJOG.2009.09.016

- [50] Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22. doi:10.1056/NEJMOA1414838
- [51] Guía SEGO. Guía de Asistencia Práctica*.
- [52] Diguisto C, Piver E, Gouge A Le, Eboue F, Vaillant C Le, Maréchaud M, et al. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PlGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1514-1519. doi:10.1080/14767058.2016.1183631
- [53] Nzelu D, Biris D, Karampitsakos T, Nicolaides KK, Kametas NA. First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):374.e1-374.e9. doi:10.1016/J.AJOG.2019.10.101
- [54] Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15. doi:10.1159/000341264
- [55] Pihl K, Sørensen S, Stener Jørgensen F. Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women according to First Trimester Maternal Factors and Serum Markers. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(4):277-283. doi:10.1159/000503229
- [56] Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek D V. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):266.e1-266.e6. doi:10.1016/J.AJOG.2008.06.069
- [57] Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, et al. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):308.e1-308.e14. doi:10.1016/J.AJOG.2021.03.044
- [58] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic

- potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58.e1-58.e8. doi:10.1016/J.AJOG.2011.07.037
- [59] Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7). doi:10.1161/JAHA.119.015548
- [60] Ky B, French B, Ruparel K, Sweitzer NK, Fang JC, Levy WC, et al. The vascular marker soluble fms-like tyrosine kinase 1 is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):386-394. doi:10.1016/J.JACC.2011.03.032
- [61] Hammadah M, Georgiopoulou V V., Kalogeropoulos AP, Weber M, Wang X, Samara MA, et al. Elevated Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Placental-Like Growth Factor Levels Are Associated With Development and Mortality Risk in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002115
- [62] Khurana R, Simons M, Martin JF, Zachary IC. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. *Circulation.* 2005;112(12):1813-1824. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535294
- [63] Garrido-Gimenez C, Mendoza M, Cruz-Lemini M, Galian-Gay L, Sanchez-Garcia O, Granato C, et al. Angiogenic Factors and Long-Term Cardiovascular Risk in Women That Developed Preeclampsia During Pregnancy. *Hypertension.* 2020;76(6):1808-1816. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15830
- [64] Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery. *Cardiol Clin.* 2012;30(3):317-329. doi:10.1016/j.ccl.2012.05.004
- [65] Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. *Open Heart.* 2020;7(2):e001293. doi:10.1136/openhrt-2020-001293
- [66] Bachnas MA, Asaduddin AH, Ali AS, Indarta AF, Anshari SY, Febrinasari RP, et al. A Systematic Review of NT-proBNP as Prognostic Biomarker for Preeclampsia

- Complications. *Journal of Maternal and Child Health*. 2024;9(2):186-200. doi:10.26911/thejmch.2024.09.02.06
- [67] Sbolli M, deFilippi C. BNP and NT-proBNP Interpretation in the Neprilysin Inhibitor Era. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11). doi:10.1007/S11886-020-01398-8
- [68] Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Consensus document and recommendations on the use of natriuretic peptides in clinical practice. *Rev Clin Esp*. 2016;216(6):313-322. doi:10.1016/J.RCE.2016.02.008
- [69] Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698-717. doi:10.1038/S41569-020-0381-0
- [70] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. doi:10.1002/EJHF.1494
- [71] Yu L, Zhou Q, Peng Q, Yang Z. Left ventricular function of patients with pregnancy-induced hypertension evaluated using velocity vector imaging echocardiography and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Echocardiography*. 2018;35(4):459-466. doi:10.1111/echo.13817
- [72] Tihtonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):328.e1-328.e7. doi:10.1016/J.AJOG.2006.11.033
- [73] Yamada T, Koyama T, Furuta I, Takeda M, Nishida R, Yamada T, et al. Association of NT-proBNP with plasma renin activity and plasma aldosterone concentration in women with singleton pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(1):23-28. doi:10.1016/J.PREGHY.2013.08.002
- [74] Giannubilo SR, Cecchi S, Tidu E, Ciavattini A. Maternal NT-proBNP in chronic hypertensive pregnancies and superimposed preeclampsia. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1227-1229. doi:10.1016/J.IJCARD.2014.07.214

- [75] Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):450-454. doi:10.1016/J.AJOG.2004.12.006
- [76] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/EJHF.592
- [77] Kumari M, Kovach T, Sheehy B, Zabell A, Morales R, Moodley SJ, et al. Circulating NT-proBNP but not soluble corin levels were associated with preeclampsia in pregnancy-associated hypertension. *Clin Biochem.* 2019;67(1):12-15. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.03.005
- [78] Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernandez P, Carretero F, Escudero AI, Martinez-Morillo E, Sabria E, et al. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PIGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(3):399-407. doi:10.1515/CCLM-2019-0939
- [79] Zhang Y, Tan X, Yu F. The diagnostic and predictive values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in pregnancy complications and neonatal outcomes. *Am J Transl Res.* 2021;13(9):10372. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8507084/>. Accessed October 22, 2024
- [80] Hauspurg A, Marsh DJ, McNeil RB, Bairey Merz CN, Greenland P, Straub AC, et al. Association of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration in Early Pregnancy with Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Hypertension. *JAMA Cardiol.* 2022;7(3):268-276. doi:10.1001/jamacardio.2021.5617
- [81] Kumari S, Gupta M, Vardhan H, Saini V, Gupta SK. NT-PROBNP: A biochemical marker of maternal complications in pre-eclampsia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017;11(11):QC12-QC16. doi:10.7860/JCDR/2017/28713.10855

- [82] Kampman MAM, Balci A, Van Veldhuisen DJ, Van Dijk APJ, Roos-Hesselink JW, Sollic-Szarynska KM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2014;35(11):708-715. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHT526
- [83] Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez F V. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and angiogenic biomarkers in the prognosis of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2016;463:150-157. doi:10.1016/J.CCA.2016.10.033
- [84] Sabriá E, Lequerica-Fernández P, Lafuente-Ganuza P, Eguia-Ángeles E, Escudero AI, Martínez-Morillo E, et al. Addition of N-terminal pro-B natriuretic peptide to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio > 38 improves prediction of pre-eclampsia requiring delivery within 1 week: a longitudinal cohort study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(6):758-767. doi:10.1002/uog.19040
- [85] Omran F, Kyrou I, Osman F, Lim VG, Randeva HS, Chatha K. Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10). doi:10.3390/IJMS23105680
- [86] Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;78(13):1447-1465. doi:10.1134/S0006297913130063
- [87] K T, JS A, HD W, AS J, FS A, M G, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-2653. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187397
- [88] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-2264. doi:10.1016/J.JACC.2018.08.1038
- [89] Collinson PO, Saenger AK, Apple FS. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(5):623-632. doi:10.1515/CCLM-2018-1211

- [90] Barton JR, Hiett AK, O'Connor WN, Nissen SE, Greene JW. Endomyocardial ultrastructural findings in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(2):389-391. doi:10.1016/0002-9378(91)90100-6
- [91] Morton A, Morton A. High sensitivity cardiac troponin I levels in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13(April 2018):79-82. doi:10.1016/j.preghy.2018.04.020
- [92] Muijsers HEC, Westermann D, Birukov A, Van Der Heijden OWH, Drost JT, Kräker K, et al. High-sensitivity cardiac troponin i in women with a history of early-onset preeclampsia. *J Hypertens*. 2020;38(10):1948-1954. doi:10.1097/HJH.0000000000002497
- [93] Pasupathi P, Manivannan U, Manivannan P, Deepa M. Cardiac troponins and oxidative stress markers in non-pregnant, pregnant and preeclampsia women. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2010;36(1):4-9. doi:10.3329/bmrcb.v36i1.4806
- [94] Bacmeister L, Goßling A, Buellbach A, Birukov A, Myers JE, Thomas ST, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Enhances Preeclampsia Prediction Beyond Maternal Factors and the sFlt-1/PlGF Ratio. *Circulation*. 2024;149(2):95-106. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066199
- [95] Minhas AS, Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Ndumele CE, McEvoy JW, Christenson R, et al. High-Sensitivity Troponin T and i among Pregnant Women in the US - The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *JAMA Cardiol*. 2023;8(4):406-408. doi:10.1001/jamacardio.2022.5601
- [96] Aydin C, Baloglu A, Cetinkaya B, Yavuzcan A. Cardiac troponin levels in pregnant women with severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2009;29(7):621-623. doi:10.1080/01443610903154598
- [97] Dockree S, Brook J, Shine B, James T, Green L, Vatish M. Cardiac-specific troponins in uncomplicated pregnancy and pre-eclampsia: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(2 February):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0247946
- [98] Ravichandran J, Woon SY, Quek YS, Lim YC, Noor EM, Suresh K, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in Normal and Hypertensive Pregnancy.

- American Journal of Medicine.* 2019;132(3):362-366. doi:10.1016/j.amjmed.2018.11.017
- [99] Jacobsen DP, Røysland R, Strand H, Moe K, Sugulle M, Omland T, et al. Circulating cardiovascular biomarkers during and after preeclampsia: Crosstalk with placental function? *Pregnancy Hypertens.* 2022;30:103-109. doi:10.1016/j.preghy.2022.09.003
- [100] Fixler JS, Byrne JJ, McIntire DD, Nelson DB, Gary Cunningham F. Intrapartum trends of NT-proBNP and hs-cTnT in patients with severe features of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2024;35:1-5. doi:10.1016/J.PREGHY.2023.11.006
- [101] Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):537-548. doi:10.1016/J.JARE.2016.11.004
- [102] Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, Naicker T. The Role of Uric Acid in Preeclampsia: Is Uric Acid a Causative Factor or a Sign of Preeclampsia? *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(9). doi:10.1007/s11906-018-0878-7
- [103] Weisz B, Cohen O, Homko CJ, Schiff E, Sivan E. Elevated serum uric acid levels in gestational hypertension are correlated with insulin resistance. *Am J Perinatol.* 2005;22(3):139-144. doi:10.1055/s-2005-863786
- [104] Nakagawa T, Kang DH, Johnson RJ. An elevation in serum uric acid precedes the development of preeclampsia. *Hypertension Research.* 2023;46(3):809-811. doi:10.1038/s41440-023-01181-6
- [105] Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(12):744-748. doi:10.1038/NRNEPH.2010.125
- [106] Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens.* 2011;24(4):489-495. doi:10.1038/ajh.2010.262
- [107] Wu Y, Xiong X, Fraser WD, Luo ZC. Association of uric acid with progression to preeclampsia and development of adverse conditions in gestational hypertensive pregnancies. *Am J Hypertens.* 2012;25(6):711-717. doi:10.1038/ajh.2012.18

- [108] Pecoraro V, Trenti T. Predictive value of serum uric acid levels for adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with high blood pressure. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:447-454. doi:10.1016/J.EJOGRB.2020.07.042
- [109] Shakarami A, Ghafarzadeh M, Yari F, Fathi L. Association between maternal serum uric acid and preeclampsia. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(6):1434-1437. doi:10.1080/13813455.2020.1773863
- [110] Piani F, Agnoletti D, Baracchi A, Scarduelli S, Verde C, Tossetta G, et al. Serum uric acid to creatinine ratio and risk of preeclampsia and adverse pregnancy outcomes. *J Hypertens.* 2023;41(8):1333-1338. doi:10.1097/HJH.0000000000003472
- [111] Pasyar S, Wilson LM, Pudwell J, Peng YP, Smith GN. Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:106-111. doi:10.1016/j.preghy.2019.12.010
- [112] Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):160. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.066
- [113] Germany Paula L, Ercília Pinheiro Da Costa B, Eduardo Poli-De-Figueiredo C, Carlos Ferreira Antonello I. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(4):413-420. doi:10.1080/10641950801955709
- [114] Colmenares-Mejia CC, Quintero-Lesmes DC, Bautista-Niño PK, Guío E, Paez MC, Beltrán M, et al. Uric acid and risk of pre-eclampsia: results from a large case-control study and meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-29651-4
- [115] Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narducci PL. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension.* 2011;58(4):704-708. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177212

- [116] Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2020;22(5):826-834. doi:10.1111/jch.13865
- [117] Rezk M, Gaber W, Shaheen A, Nofal A, Emara M, Gamal A, et al. First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk. *Hypertens Pregnancy*. 2018;37(3):111-117. doi:10.1080/10641955.2018.1483508
- [118] Liu D, Li C, Huang P, Fu J, Dong X, Tang Y, et al. Serum levels of uric acid may have a potential role in the management of immediate delivery or prolongation of pregnancy in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(3):260-266. doi:10.1080/10641955.2020.1761377
- [119] Paula LG, Pinheiro da Costa BE, Hentschke MR, Antonello IC, Luz JH, da Cunha Filho E V., et al. Increased proteinuria and uric acid levels are associated with eclamptic crisis. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:93-97. doi:10.1016/j.preghy.2018.12.003
- [120] Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BWJ. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: Bivariate meta-analysis and decision analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;146(1):8-14. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.05.014
- [121] Sudjai D, Satho P. Relationship between maternal serum uric acid level and preeclampsia with or without severe features. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2022;42(7):2704-2708. doi:10.1080/01443615.2022.2099254
- [122] Li B jia, Zhu T ting, Hu X ying, He C man. Uric acid as a mediator in the correlation between white blood cells and preeclampsia severity: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-47625-4
- [123] Le TM, Nguyen LH, Phan NL, Le DD, Nguyen HVQ, Truong VQ, et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;144(1):21-26. doi:10.1002/ijgo.12697

- [124] Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98. doi:10.1159/000357592
- [125] 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.* 2022;27:148-169. doi:10.1016/j.preghy.2021.09.008
- [126] Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognit Lett.* 2006;27(8):861-874. doi:10.1016/J.PATREC.2005.10.010
- [127] Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens ACJW, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):473-481. doi:10.1093/AJE/KWS207
- [128] Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157-172. doi:10.1002/SIM.2929
- [129] Matsumoto T, Uemura S, Takeda Y, Matsui M, Okada S, Nishida T, et al. An elevated ratio of placental growth factor to soluble Fms-like tyrosine kinase-1 predicts adverse outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Internal Medicine.* 2013;52(10):1019-1027. doi:10.2169/internalmedicine.52.9073
- [130] Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin.* 2012;30(3):317-329. doi:10.1016/J.CCL.2012.05.004
- [131] Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9-10):748-754. doi:10.1016/J.CCA.2010.12.034
- [132] Trilla C, Mora J, Ginjaume N, Nan MN, Alejos O, Domínguez C, et al. Reduction in Preterm Preeclampsia after Contingent First-Trimester Screening and Aspirin Prophylaxis in a Routine Care Setting. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):1814. doi:10.3390/DIAGNOSTICS12081814

- [133] Hamaoui A, Mercado R. Evaluation of B-type natriuretic peptide levels in singleton hypertensive minority women. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist*. 2012;57(1):39-42.
- [134] Giannubilo SR, Pasculli A, Tidu E, Biagini A, Boscarato V, Ciavattini A. Relationship between maternal hemodynamics and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia and fetal growth restriction. *Journal of Perinatology*. 2017;37(5):484-487. doi:10.1038/jp.2016.264

IX. ANEXOS

1. Actividad científica realizada durante el doctorado

Participación en artículos científicos que no se han incluido en esta tesis:

- Trilla C, Mora J, Ginjaume N, **Nan MN**, Alejos O, Domínguez C, Vega C, Godínez Y, Cruz-Lemini M, Parra J, Llurba E. Reduction in Preterm Preeclampsia after Contingent First-Trimester Screening and Aspirin Prophylaxis in a Routine Care Setting. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jul 28;12(8):1814. doi: 10.3390/diagnostics12081814. PMID: 36010165; PMCID: PMC9406877.
- Garrido-Giménez C, Cruz-Lemini M, Álvarez FV, **Nan MN**, Carretero F, Fernández-Oliva A, Mora J, Sánchez-García O, García-Osuna Á, Alijotas-Reig J, Llurba E, On Behalf Of The EuroPE Working Group. Predictive Model for Preeclampsia Combining sFlt-1, PlGF, NT-proBNP, and Uric Acid as Biomarkers. *J Clin Med*. 2023 Jan 5;12(2):431. doi: 10.3390/jcm12020431. PMID: 36675361; PMCID: PMC9866466.

Participación en congresos nacionales e internacionales:

- **Nan MN**; Trilla C; Antonijuan A, Orantes V; Ferrer Pérez R; E. Llurba Olivé; García-Osuna Á; Mora J. Utilidad de los factores angiogénicos para predecir de manera precoz las complicaciones asociadas a la disfunción placentaria en el embarazo. XVI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico; Octubre 2021; Online

- **Nan MN**; Trilla C; Antonijuan A; Orantes V; Grau-Agramunt M; Ordoñez-Llano J.; Llurba E; García-Osuna Á; Mora J. NT-proBNP as a biomarker of maternal complications in first trimester of pregnancy. EUROMEDLAB 2021-24th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Abril 2022; Munich
- **Nan MN**; Garrido-Giménez C; Mora J; Ullmo J; Garcia Manau P; Sanchez-Garcia O; Garcia-Osuna Á; Cruz-Lemini M; Llurba E. NT-proBNP as a marker for ruling out preeclampsia. 58th ESCI Annual Scientific Meeting (ASM); Junio 2024; Barcelona
- **Nan MN**; Garrido-Giménez C; Garcia-Osuna Á; Mora J; Antonijuan A; Vanesa O; Cruz-Lemini M; Llurba E. Evaluation of NT-proBNP and sFlt-1/PlGF in predicting preeclampsia in women with suspected preeclampsia. EUROMEDLAB 2025 - 26th IFCC-EFLM EUROMEDLAB Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Mayo 2025, Bruselas

1. Información sobre registro de pacientes y consentimiento informado

Hoja de información del primer estudio:

HOJA DE INFORMACIÓN A LAS POSIBLES PARTICIPANTES

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio de las características morfológicas de la placenta para predecir el riesgo de preeclampsia y de retraso de crecimiento intrauterino en la gestación única

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-PLA-2016-31

PROMOTOR: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cristina Trilla Solà. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Tel: 93 553 70 41. e-mail: ctrilla@santpau.cat

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCIÓN

Le pedimos permiso para participar en un estudio de investigación clínica que analiza las características ecográficas de la placenta durante el embarazo para predecir el riesgo de hipertensión arterial en la embarazada (preeclampsia) y de retraso de crecimiento fetal. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Este documento se ha redactado para explicarle el proyecto y, si elige participar, se utilizará para documentar que usted está de acuerdo en participar en el estudio. En este documento encontrará la información necesaria para que pueda decidir si quiere participar en el proyecto. Le animamos a que discuta todas las preguntas y dudas que tenga.

¿Qué son la preeclampsia y el retraso de crecimiento fetal?

La preeclampsia es una complicación propia del embarazo que ocurre en un 2-8% de las embarazadas. Se caracteriza clásicamente por la aparición de tensión arterial elevada y pérdida de proteínas por la orina. Puede tratarse de una situación leve o muy grave tanto para la madre como para el feto. La gravedad dependerá del momento de aparición y de las repercusiones orgánicas (afectación de órganos como el hígado o el riñón).

El retraso de crecimiento fetal consiste en un crecimiento del bebé por debajo de la normalidad, dando lugar a niños de bajo peso y con potenciales complicaciones neurológicas entre otras. La preeclampsia y el retraso de crecimiento pueden presentarse conjuntamente o de forma independiente.

¿Por qué se realiza este estudio?

El objetivo principal de este estudio es valorar la efectividad de las características ecográficas de la placenta en el primer y segundo trimestres del embarazo para predecir el riesgo de preeclampsia y de retraso de crecimiento.

En este estudio se valorarán dichas características de forma aislada, y en combinación con sus características personales y con una serie de marcadores sanguíneos también relacionados con el riesgo de preeclampsia.

Creemos que conocer el riesgo individual de cada paciente de desarrollar preeclampsia y/o retraso de crecimiento durante el embarazo permitirá adaptar el seguimiento necesario en cada caso, así como desarrollar estrategias preventivas efectivas.

¿Qué implica la participación en el estudio?

Las participantes realizarán los controles habituales del embarazo en el ambulatorio o hospital, según sus características y riesgo iniciales. Se les pedirá que completen un autocuestionario sobre sus antecedentes familiares, personales y médicos, que se archivarán y guardará como parte de la documentación del estudio.

Durante las ecografías del primer y segundo trimestre se recogerán diversas características de la placenta no examinadas habitualmente. También se guardará una muestra de suero a partir de la muestra extraída para la analítica de primer trimestre. En esta muestra de suero se medirá posteriormente la concentración de unos marcadores bioquímicos relacionados con la preeclampsia y el retraso de crecimiento. Una vez finalizado el estudio esta muestra de suero será destruida.

No será preciso que acuda a ninguna visita o exploración adicional respecto a los controles necesarios en su embarazo.

Todas las exploraciones serán llevadas a cabo por especialistas con amplia experiencia en diagnóstico prenatal.

¿Tengo que participar?

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Por ello, le solicitaremos que firme el documento de Consentimiento Informado que se adjunta a continuación. En caso que acepte participar, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de justificarse o dar explicaciones. Esto no afectará de ningún modo a la atención médica que usted recibe ahora o recibirá en el futuro.

¿Cuánto tiempo formaré parte del estudio?

Usted formará parte del estudio durante todo el embarazo, aunque las exploraciones se realizarán sólo en el primer y segundo trimestres. Los datos de su embarazo y parto (aparición de complicaciones, tipo de parto, sexo del bebé, peso del bebé y la placenta...) serán incluidos para su análisis.

¿Cuáles son los riesgos del estudio?

No se le realizará ningún ni tratamiento o intervención adicional a parte de las ecografías y analíticas habituales del embarazo. La ecografía es una exploración que se considera segura durante el embarazo, por lo que no se prevé ningún riesgo específico para usted o para su bebé.

¿Será confidencial mi participación en el estudio?

La información obtenida durante el estudio es estrictamente confidencial y únicamente será facilitada a la persona que en él participe. Estos datos no podrán ser cedidos a ninguna entidad o persona sin su autorización expresa. Los datos serán utilizados para la obtención de resultados y conclusiones del estudio, y podrán también ser publicados en la comunidad científica, garantizando en todo momento su anonimato. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

¿Qué pasará con los resultados del estudio?

Al finalizar el estudio procederemos al análisis de los datos. Los resultados podrán ser difundidos mediante revistas médicas y presentados en conferencias científicas, manteniéndose siempre la confidencialidad sobre su identidad. Sus

registros médicos relacionados con este estudio serán manejados, almacenados y destruidos de acuerdo con el Acta de Protección de Datos de 1998. Se podrán obtener imágenes con fines científicos o de formación. Le garantizamos que su intimidad será estrictamente respetada y que los datos obtenidos durante el estudio nunca irán acompañados de datos o informaciones que puedan revelar su identidad a terceros.

¿Con quién contacto si tengo preguntas o alguna duda?

Puede contactar con las siguientes personas respecto a este proyecto:

Dra. Cristina Trilla Solà, teléfono 935537041 / 935537042 (Secretaría de Ginecología y Obstetricia). E-mail: ctrilla@santpau.cat

Su firma

Tiene el derecho de no firmar este consentimiento. Si no lo firma, no puede formar parte de este estudio de investigación. Sin embargo, esta decisión no afectará su relación con el hospital o el médico, su manejo médico, y de ninguna manera le causará ningún perjuicio.

Gracias por tomarse el tiempo de leer este documento y por participar en el estudio, si decide hacerlo. Su ayuda es muy valiosa.

Consentimiento informado del primer estudio;

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio de las características morfológicas de la placenta para predecir el riesgo de preeclampsia y de retraso de crecimiento intrauterino en la gestación única

Yo (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
 He podido hacer preguntas sobre el estudio.
 He recibido suficiente información sobre el estudio.
 He hablado con:

.....
 (nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
 Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1º Cuando quiera
 2º Sin tener que dar explicaciones.
 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos y muestras biológicas en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....
 Firma de la participante
 Fecha:

.....
 Firma del investigador
 Fecha:

De conformidad con lo dispuesto en el art. 5.1 LO 15/1999, de 13 de diciembre, la Fundació de Gestió Sanitaria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cotitularidad con el Institut de Recerca pone en su conocimiento que dispone de un fichero con datos de carácter personal denominado "Investigació i Recerca".

La finalidad de su creación es la realización de estudios de investigación y ensayos clínicos. Los destinatarios de la información son todos los profesionales intervinientes en los estudios de investigación y ensayos clínicos del hospital.

En cualquier caso, puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante comunicación escrita, adjuntando una fotocopia del DNI del participante, a la dirección del responsable del fichero: c/Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona, indicando como referencia "ensayo clínico".

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra la paciente

Hoja de información del segundo estudio:

HOJA DE INFORMACIÓN A LA POSIBLE PARTICIPANTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Incorporación del ratio sFlt1/PlGF en el diagnóstico y clasificación de preeclampsia: Ensayo clínico randomizado (estudio EuroPE)

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-EUR-2017-20

PROMOTOR: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

INVESTIGADOR COORDINADOR: Dra. Elisa Llurba. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Teléfono: 935537041. email: ellurba@santpau.cat

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

CENTRO:

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de su centro.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo principal de este estudio es evaluar dos opciones de manejo en las pacientes con sospecha clínica o diagnóstico de preeclampsia para conocer cuál de ellas es la más conveniente.

La sospecha de preeclampsia aparece en algún momento de la gestación en un 10% de las gestantes. La preeclampsia es una enfermedad potencialmente grave para la gestante y el feto. En el momento actual el diagnóstico de preeclampsia se lleva a cabo por la presencia de proteína en la orina así como TA>140/90. Los síntomas asociados también ayudan al diagnóstico (dolor de cabeza, dolor en la parte alta del abdomen, edemas o hinchazón alteraciones analíticas...), aunque todos ellos son muy frecuentes en el embarazo normal. Considerando todos estos datos clásicos de manera conjunta, se consigue diagnosticar sólo el 30% de las pacientes que presentarán una preeclampsia. El ratio sFlt1/PlGF ha sido estudiado en su utilidad para el diagnóstico precoz de preeclampsia y se ha visto que consigue descartar aquellas pacientes que no presentarán preeclampsia en las siguientes semanas con una fiabilidad del 99.3%. Este ratio se obtiene mediante una analítica de sangre aprovechando una de las extracciones que se realizan en las pacientes con este tipo de síntomas.

Por este motivo, el ratio sFlt1/PlGF ayuda a clasificar y a detectar de forma más fiable las pacientes que van a desarrollar la enfermedad y así evitar ingresos e intervenciones innecesarias en aquellas pacientes que no lo requieran y ser más precisos en las que sí que lo necesitan.

Además, el ratio sFlt1/PlGF predice mejor que ningún otro dato disponible, el riesgo de complicaciones maternas y fetales ligadas a la insuficiencia placentaria (preeclampsia/retraso de crecimiento).

A pesar de estas evidencias, no se ha llevado a cabo ningún estudio que demuestre que el uso del ratio sFlt1/PlGF en un entorno clínico permita seleccionar mejor las pacientes de mayor riesgo y por tanto, evitar complicaciones maternas y/o fetales.

En este estudio pretendemos demostrar que conocer el valor del ratio sFlt1/PlGF y actuar en consecuencia, permitirá clasificar mejor las pacientes con mayor riesgo de complicaciones y actuar de forma más adecuada para mejorar los resultados tanto de las madres como de los fetos.

Este estudio se realizará en 17 centros de España y un centro en Colombia, y se incluirán un total de 2536 pacientes en las distintas ramas del estudio: 1268 en el grupo control y 1268 en el grupo control.

Procedimientos del estudio:

En este estudio se pretenden comparar dos manejos clínicos en dos cohortes. La asignación a una de ellas vendrá determinada por el azar. Su médico no intervendrá en este proceso. Usted tendrá una probabilidad del 50% de ser asignada a una de las dos cohortes

contempladas en este estudio. En ambas cohortes se determinará el ratio sFlt1/PlGF. La diferencia entre ambas cohortes será el uso del ratio sFlt1/PlGF

Cohorte control: El médico y usted desconocerán el valor del ratio sFlt1/PlGF y se actuará según el protocolo habitual de preeclampsia de su hospital.

Cohorte estudio: El médico conocerá el valor del ratio sFlt1/PlGF y tomará decisiones en base al resultado del ratio sFlt1/PlGF, las semanas de gestación y los datos clínicos y analíticos habituales en preeclampsia.

Si decide participar, se le realizará una historia clínica y una exploración física detallada y se le extraerá un tubo adicional de 10 cc de sangre para el análisis del ratio sFlt1/PlGF y otros marcadores de preeclampsia.

Si es posible se extraerá la muestra al mismo tiempo que se extraiga sangre por otra razón necesaria para el control normal de la gestación.

En algunas ocasiones se requerirá la extracción de muestras adicionales, dependiendo del valor del ratio, así como de las semanas de gestación.

Adicionalmente al momento del parto, se extraerá una muestra de sangre del cordón umbilical para el estudio del ratio sFlt1/PlGF. Y además a las pacientes participantes del Hospital Sant Pau se les tomará una muestra de placenta para la evaluación de marcadores de lesión placentaria.

Su participación en el estudio será desde el momento que firme este documento hasta los 40 días posparto

Lugar de realización de los análisis:

Las muestras de sangre extraídas serán analizadas en el laboratorio de cada centro participante para la determinación del ratio sFlt1/PlGF. Posteriormente, las muestras se enviarán al H.Sant Pau para completar el estudio de otros marcadores en relación a la preeclampsia.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevas estrategias relacionadas con el tratamiento de la insuficiencia placentaria podría contribuir a mejorar el pronóstico en futuras pacientes.

Molestias y posibles riesgos:

La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días.

No hay otros riesgos esperables para la madre ni para el bebé.

Protección de datos personales:

- De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.
- Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el investigador coordinador del estudio (Dra. Elisa Llorba), o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al equipo investigador designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.
- Su historial médico no será divulgado voluntariamente ni por miembros del equipo investigador.
- De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio. Sin embargo, no puede conocer los resultados de las determinaciones realizadas durante el estudio.
- De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Implicaciones de la información obtenida en el estudio:

Si decide participar en el estudio, es posible que en el análisis de sus muestras biológicas se obtenga información relevante para su salud o la de su familia. De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos genéticos que se obtengan en el curso del estudio.

Si quiere conocer los datos genéticos relevantes para su salud que se obtengan, infórmese a través de su médico sobre las implicaciones que esta información puede tener para su persona y su familia. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Uso futuro de las muestras:

Las muestras de sangre materna y de cordón umbilical de las pacientes incluidas en el estudio se utilizarán directamente para realizar las valoraciones pertinentes en el marco del estudio.

Una vez finalizado el estudio las muestras biológicas sobrantes serán guardadas en la colección C.0004338, cuya responsable es la Dra. Elisa Llurba, si usted lo autoriza mediante la firma del consentimiento específico para ello (hoja de información y formulario de consentimiento aparte).

Compensación económica:

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto ni compensación económica.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador principal de su centro o con la investigadora coordinadora Dra. Elisa Llurba.

Recuerde que su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Muchas gracias por su colaboración

Consentimiento informado del segundo estudio:

Formulario de consentimiento informado
(copia investigador)

Título del estudio: Incorporación del ratio sFlt1/PlGF en el diagnóstico y clasificación de preeclampsia: Ensayo clínico randomizado (estudio EuroPE)

Yo (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con (nombre y apellidos del investigador): _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Doy mi consentimiento voluntariamente para que pueda realizarse el estudio sobre el uso del ratio sFlt1/PlGF en el manejo de la preeclampsia a partir de mis muestras biológicas, y la información clínica respectiva.

Firma de la paciente

Fecha:

Firma del investigador

Fecha:

De conformidad con lo dispuesto en el art. 5.1 LO 15/1999, de 13 de diciembre, la Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cotitularidad con el Institut de Recerca pone en su conocimiento que dispone de un fichero con datos de carácter personal denominado "Investigació i Recerca".

La finalidad de su creación es la realización de estudios de investigación y ensayos clínicos. Los destinatarios de la información son todos los profesionales intervinientes en los estudios de investigación y ensayos clínicos del hospital.

En cualquier caso, puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante comunicación escrita, adjuntando una fotocopia del DNI del participante, a la dirección del responsable del fichero: c/Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona, indicando como referencia "ensayo clínico".

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra la paciente

**Formulario de consentimiento informado
(copia paciente)**

Título del estudio: Incorporación del ratio sFlt1/PlGF en el diagnóstico y clasificación de preeclampsia: Ensayo clínico randomizado (estudio EuroPE)

Yo (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con (nombre y apellidos del investigador): _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Doy mi consentimiento voluntariamente para que pueda realizarse el estudio sobre el uso del ratio sFlt1/PlGF en el manejo de la preeclampsia a partir de mis muestras biológicas, y la información clínica respectiva.

Firma de la paciente

Fecha:

Firma del investigador

Fecha:

De conformidad con lo dispuesto en el art. 5.1 LO 15/1999, de 13 de diciembre, la Fundació de Gestió Sanitaria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cotitularidad con el Institut de Recerca pone en su conocimiento que dispone de un fichero con datos de carácter personal denominado "Investigació i Recerca".

La finalidad de su creación es la realización de estudios de investigación y ensayos clínicos. Los destinatarios de la información son todos los profesionales intervinientes en los estudios de investigación y ensayos clínicos del hospital.

En cualquier caso, puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante comunicación escrita, adjuntando una fotocopia del DNI del participante, a la dirección del responsable del fichero: c/Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona, indicando como referencia "ensayo clínico".

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra la paciente