



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Desarrollo de un test de diagnóstico rápido en orina de disfunción placentaria. POCT PLACENTA

Development of a rapid diagnostic test for
placental dysfunction using maternal urine.
POCT PLACENTA

Autor/es

Lucía Bescós Muñoz

Director/es

Daniel Orós López

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

CURSO 2024-2025



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

P.O.C.T

PLACENTA

**LUCÍA BESCÓS
MUÑOZ**

*DIRECTOR:
DANIEL ORÓS LÓPEZ*

**DESARROLLO DE UN TEST
DIAGNÓSTICO RÁPIDO EN ORINA
DE DISFUNCIÓN PLACENTARIA.**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA.

CURSO 2024-2025

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN	4
a. Estados hipertensivos del embarazo	4
b. Disfunción Placentaria	7
c. Diagnóstico actual y uso de marcadores	13
d. Desarrollo de POCT	16
4. HIPÓTESIS	18
5. OBJETIVOS	19
6. MATERIAL Y MÉTODOS	20
a. Diseño del estudio	20
b. Contribución personal al trabajo	21
c. Marcadores y medición	21
d. Procesamiento de las muestras	26
e. Justificación tamaño muestral	27
f. Análisis estadístico	27
g. Consideraciones éticas	29
h. Financiación	29
7. RESULTADOS	30
a. Análisis muestral	30
b. Análisis de marcadores	32
8. DISCUSIÓN	41
a. Hallazgos relevantes	41
b. Comparación con estudios previos	41
c. Implicaciones clínicas	43
d. Fortalezas, limitaciones y conclusiones	45
9. BIBLIOGRAFÍA	47

RESUMEN

Introducción. La preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) son manifestaciones clínicas de la disfunción placentaria, una entidad de alta morbilidad materno fetal. Actualmente, los marcadores angiogénicos séricos, como el ratio sFlt-1/PLGF, han demostrado gran utilidad diagnóstica, pero su implementación se ve limitada por el coste y la necesidad de equipamiento especializado.

Objetivo. Evaluar la biodisponibilidad en orina materna de diferentes biomarcadores angiogénicos y de daño endotelial, y analizar su utilidad potencial como base para el desarrollo de una prueba diagnóstica rápida (POCT) para la detección de disfunción placentaria en el tercer trimestre del embarazo.

Material y métodos. Estudio observacional y transversal basado en el análisis de muestras pareadas de orina y sangre de 151 gestantes con sospecha clínica de preeclampsia y CIR. Se estudiaron los niveles urinarios de PLGF, sFlt-1, VEGFA, MPO, SERPINA7 y TBG, y se compararon con el Gold Standard diagnóstico actual: el ratio sFlt-1/PLGF en suero.

Resultados. El PLGF en orina mostró niveles significativamente más bajos en mujeres con disfunción placentaria ($p < 0,001$) y presentó una correlación inversa moderada con el ratio sérico ($\rho = -0,476$). Además, obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,733 en toda la muestra, que se incrementó hasta 0,852 en gestaciones menores de 34 semanas. El resto de los biomarcadores no mostró utilidad diagnóstica relevante.

Conclusiones. El PLGF en orina destaca como un biomarcador prometedor para el desarrollo de un test rápido no invasivo para la detección de disfunción placentaria, especialmente útil en contextos con recursos limitados o donde no se disponga de analítica sanguínea inmediata.

Palabras clave. Preeclampsia, PLGF, orina materna, prueba rápida, disfunción placentaria, POCT.

ABSTRACT

Introduction. Preeclampsia and fetal growth restriction (FGR) are clinical manifestations of placental dysfunction, a major cause of maternal and perinatal morbidity. Although serum angiogenic markers such as the sFlt-1/PlGF ratio are useful for diagnosis, their application is limited by cost and technical requirements.

Objective. To evaluate the presence and diagnostic performance of angiogenic and endothelial damage biomarkers in maternal urine, with the aim of supporting the development of a non-invasive point-of-care test (POCT) for placental dysfunction in the third trimester.

Material and methods. A cross-sectional observational study was conducted on 151 pregnant women with clinical suspicion of placental dysfunction. Paired blood and urine samples were analyzed for PlGF, sFlt-1, VEGFA, MPO, SERPINA7 and TBG levels, and compared to the current gold standard: the sFlt-1/PlGF serum ratio.

Results. Urinary PlGF levels were significantly lower in women with placental dysfunction ($p < 0.001$) and showed a moderate inverse correlation with the serum ratio ($\rho = -0.476$). The ROC curve yielded an AUC of 0.733 overall, rising to 0.852 in pregnancies under 34 weeks. Other biomarkers showed limited diagnostic value.

Conclusions. Urinary PlGF emerges as a promising candidate for the development of a rapid, non-invasive test for placental dysfunction, with potential utility in resource-limited or urgent-care settings.

Keywords. Preeclampsia, PlGF, maternal urine, rapid test, placental dysfunction, POCT.

INTRODUCCIÓN

1. ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Durante la gestación, se considera que una paciente presenta hipertensión arterial (HTA) cuando presenta valores de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg en dos mediciones separadas por al menos 4 horas, realizadas en el mismo brazo. La sociedad española de Obstetricia y Ginecología clasifica los trastornos hipertensivos de acuerdo con los criterios de la *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (1):

Hipertensión previa a la semana 20:

- La hipertensión crónica: HTA conocida antes de la gestación o bien diagnosticada antes de la semana 20 de embarazo.

Hipertensión tras semana 20:

- En primer lugar, encontramos la hipertensión gestacional, que sería la manifestación más leve del espectro. Se define como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg después de la semana 20 en mujeres previamente normotensas. Generalmente es temporal, pero puede evolucionar hacia preeclampsia en hasta el 25% de los casos si ocurre antes de las 30 semanas. Su manejo incluye monitoreo regular, cambios en el estilo de vida y uso de antihipertensivos según la severidad (2,3)
- La preeclampsia es una complicación hipertensiva del embarazo caracterizada por la aparición de hipertensión arterial (cifras $\geq 140/90$ mmHg) tras la semana 20 de gestación, junto a otras manifestaciones: proteinuria (≥ 300 mg en orina de 24 horas), disfunción orgánica materna o disfunción útero placentaria. A su vez en este grupo diferenciamos la PE precoz y la tardía.
 - Precoz: La preeclampsia precoz se define como aquella que se presenta antes de la semana 34 de gestación y representa alrededor del 10% del total de casos. Esta variante se asocia habitualmente con una

placentación defectuosa grave, resultando en una insuficiencia placentaria marcada que conduce a un compromiso fetal temprano, con un riesgo elevado de parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y complicaciones maternas graves.

- Tardía: que se manifiesta después de la semana 34 de gestación. Es más frecuente y generalmente está relacionada con una alteración placentaria menos severa. Clínicamente, tiende a presentarse con síntomas más leves y complicaciones menos graves, aunque sigue teniendo un impacto considerable sobre la morbilidad materna y perinatal. (4)

Esta distinción no solo ayuda a comprender mejor la fisiopatología subyacente, sino que también tiene importantes implicaciones en el cribado, diagnóstico y manejo clínico de estas pacientes, resaltando la necesidad de estrategias diferenciadas y adecuadas al momento de aparición y gravedad del cuadro clínico.

Factores de alta gravedad	Factores de gravedad moderada
- Trastorno hipertensivo en un embarazo previo. - Enfermedad renal crónica. - Enfermedad autoinmune (por ejemplo, Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome Antifosfolípido). - Diabetes tipo 1 o tipo 2. - Hipertensión crónica.	- Nuliparidad - Edad materna ≥ 40 años. - Intervalo intergenésico (entre embarazos) mayor de 10 años. - Índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 en la primera visita clínica. - Historia familiar de preeclampsia. - Embarazo múltiple.

Tabla 1: Tabla de factores de riesgo para desarrollar la entidad, entre los que distinguimos de gravedad alta y moderada según las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (1)

- La eclampsia es una forma grave de preeclampsia que incluye convulsiones y puede llevar a fallo multiorgánico.

- Por último, el síndrome de HELLP es un subtipo severo de preeclampsia caracterizado por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia. Su importancia reside en la elevada morbimortalidad si no se trata adecuadamente

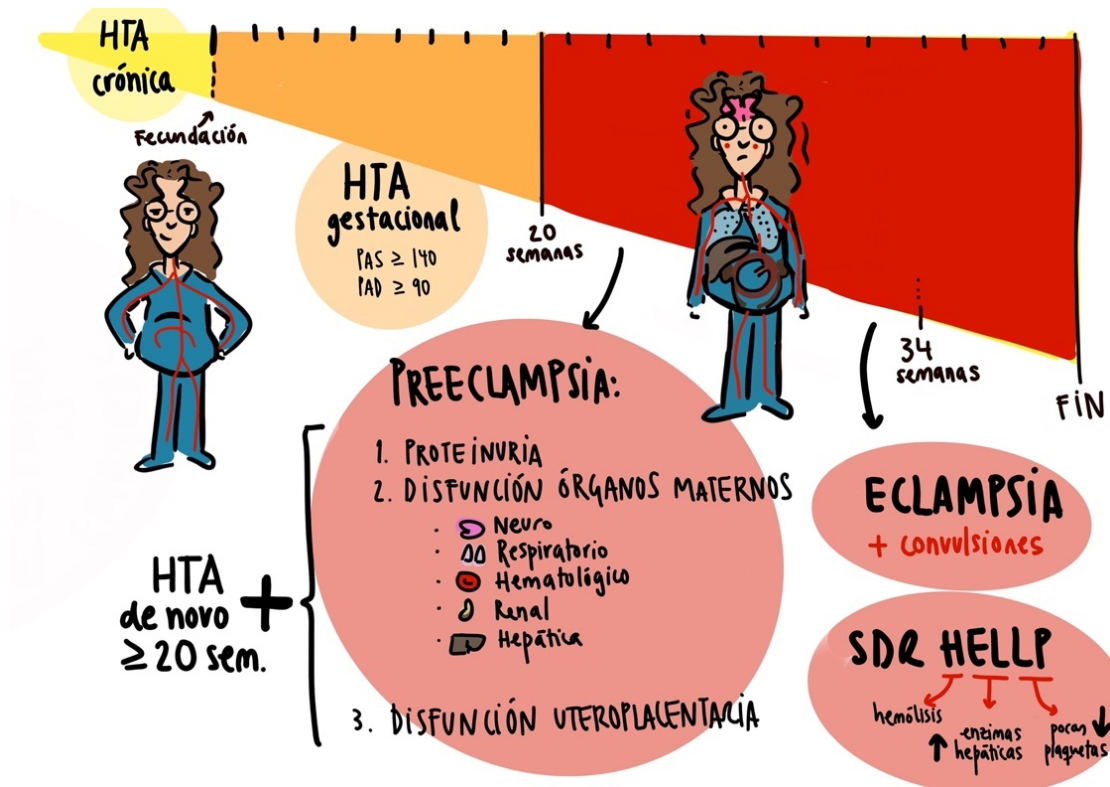


Fig 1: Dibujo propio. Esquema de los estados hipertensivos del embarazo y su clínica característica según la edad gestacional. Basado en <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008> (5)

2. DISFUNCIÓN PLACENTARIA: PREECLAMPSIA Y CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO

La placenta es un órgano de gran importancia para el desarrollo gestacional, ya que se encarga del aporte de oxígeno y nutrientes al feto para su correcto crecimiento. Los trastornos por tanto de este órgano representan un desafío en la salud materno-fetal, ya que está asociada a complicaciones graves como la preeclampsia (PE) y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Ambas condiciones están estrechamente relacionadas con una insuficiencia placentaria subyacente. La preeclampsia, una de las principales causas de morbilidad materna y neonatal en todo el mundo, afecta aproximadamente al 2-8% de las embarazadas, asociando un 10-15% de mortalidad neonatal (6). Es decir, más de medio millón de mujeres mueren al año por esta patología, en su mayoría en países de baja y media renta (7). La prevalencia varía según la región, teniendo África las mayores cifras de este tipo de patologías (335 mujeres por cada 100.000), mientras que en la región oeste del pacífico encontramos las tasas más bajas. Representan una causa importante de morbilidad materna y fetal, por lo que su control, diagnóstico y tratamiento son de gran trascendencia.

Como se menciona en el punto anterior, este cuadro se caracteriza por hipertensión arterial y daño multisistémico, con una fisiopatología que involucra una disfunción endotelial generalizada y alteraciones en la perfusión placentaria. Una de las características de la preeclampsia es su variabilidad clínica, ya que se puede manifestar de muchas maneras diferentes siendo su origen común, por ello se suele abordar con un enfoque sindrómico. Por otro lado, al haber patología en la placentación, las manifestaciones van a ser tanto de la madre como del feto, lo que frecuentemente se traduce en una restricción de crecimiento intrauterino. La coexistencia de PE y RCIU es común, ya que ambas condiciones comparten una fisiopatología subyacente relacionada con la disfunción placentaria. En aproximadamente el 30% de las gestaciones con disfunción placentaria, ambas manifestaciones clínicas (materna-PE y fetal-RCIU) aparecen simultáneamente.

La RCIU (restricción de crecimiento intrauterino) se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento intrauterino, lo que resulta en un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. El RCIU puede ser causado por factores maternos (hipertensión crónica, diabetes, enfermedades autoinmunes), factores fetales (anomalías genéticas, infecciones congénitas) o factores placentarios (insuficiencia placentaria, desprendimiento placentario) (8,9) La principal causa de RCIU es la insuficiencia placentaria, que lleva a una disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario y, por lo tanto, a una reducción en el suministro de oxígeno y nutrientes al feto. El RCIU se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal, así como con problemas de neurodesarrollo a largo plazo (10).

2.1 Fisiopatología disfunción placentaria

La fisiopatología de la PE y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) involucra una disfunción endotelial generalizada secundaria a una placentación defectuosa.

En condiciones normales, las células del citotrofoblasto invaden la decidua y el miometrio, remodelando las arterias espirales para establecer un flujo sanguíneo uteroplacentario adecuado. En la PE, este proceso es incompleto, resultando en arterias espirales estrechas y de alta resistencia que limitan la perfusión placentaria. La PE precoz, que se manifiesta antes de la semana 34 de gestación, está relacionada con la implantación anormal de la placenta y el remodelado insuficiente de la arteria espiral (11,12).

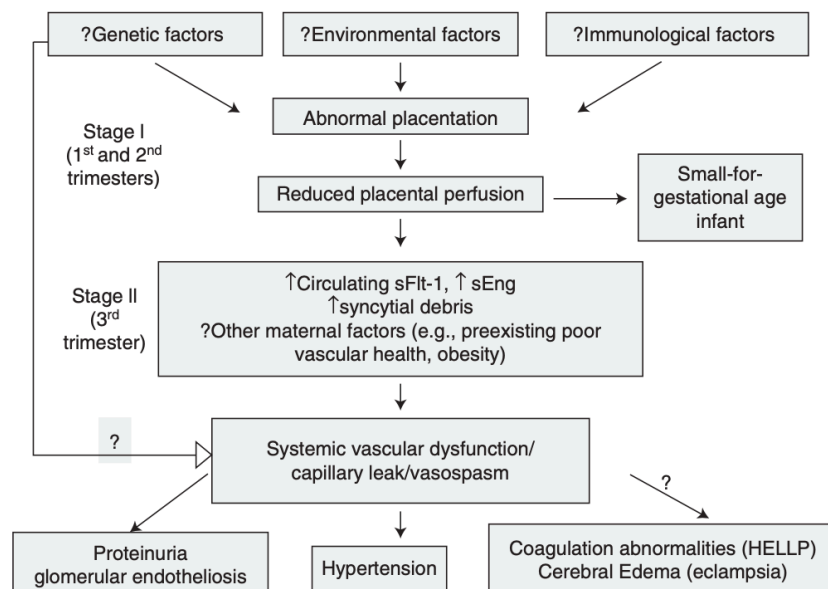


Fig 2: Esquema de la patogénesis de la preeclampsia. Extraído de <https://doi.org/10.1017/CBO9780511902529.006> (13).

La PE se caracteriza por un desequilibrio en la producción de factores angiogénicos y anti angiogénicos. Por una parte, la placenta isquémica produce sFlt-1 en exceso, un anti angiogénico que secuestra el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), impidiendo su unión a los receptores endoteliales. Este aumento de sFlt-1 se ha detectado semanas antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y se correlaciona con la gravedad de esta. A su vez, se sabe que los niveles de PIGF están disminuidos en mujeres con PE (13). La relación sFlt-1/PIGF se utiliza como marcador para predecir y diagnosticar la PE. El exceso de factores anti angiogénicos y otros factores circulantes (como citoquinas) activa el endotelio materno, causando disfunción endotelial sistémica (11). Esto lleva a:

- Vasoconstricción y aumento de la presión arterial.
- Aumento de la permeabilidad vascular y proteinuria.
- Activación de la cascada de coagulación y trombocitopenia.

La subperfusión placentaria puede inducir estrés e hipoxia. Especialmente sensible a este proceso es el retículo endoplásmico, llevando a la activación de vías proinflamatorias y a la liberación de factores anti angiogénicos. El estrés del RE puede desregular la función de las chaperonas, resultando en la exportación de proteínas mal plegadas a la circulación materna (13).

La perfusión placentaria reducida compromete el suministro de oxígeno y nutrientes al feto, resultando en RCIU. Además, el aumento de sFlt-1 en el líquido amniótico puede afectar el desarrollo pulmonar fetal, aumentando el riesgo de displasia broncopulmonar.

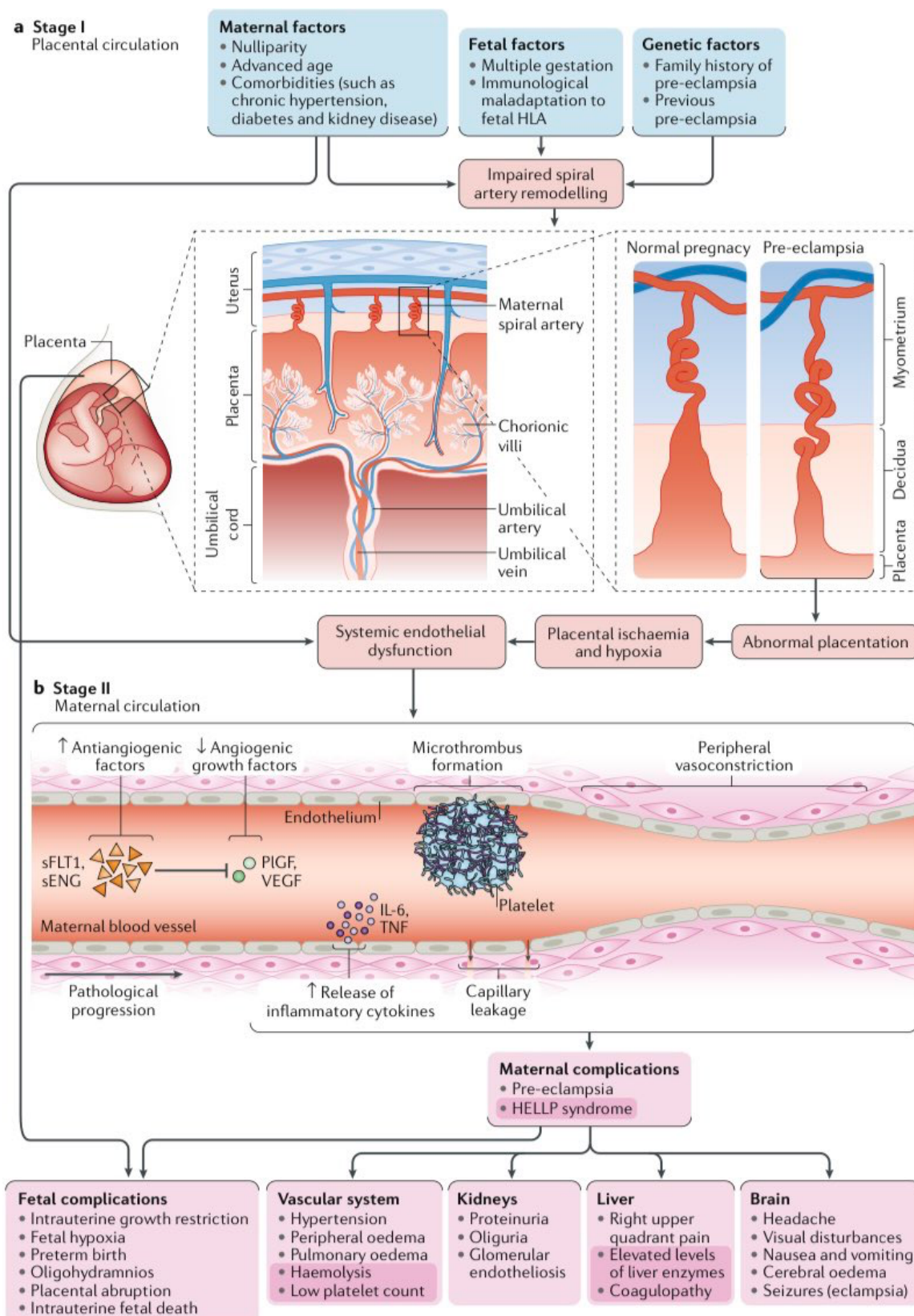


Fig 3: Fisiopatología de la preeclampsia: La figura representa las dos etapas principales en la fisiopatología de la preeclampsia (14).

De acuerdo con la figura 3, existen dos etapas dentro de la disfunción placentaria. En la etapa I, diversos factores maternos, fetales y genéticos afectan al remodelado de las arterias espirales uterinas, causando hipoxia placentaria temprana. En la etapa II, el estrés oxidativo desencadena la liberación de factores anti angiogénicos como sFLT1 y sENG, que inhiben al PlGF y al VEGF, generando una disfunción endotelial sistémica. Esto provoca síntomas clínicos maternos, incluyendo daño vascular, inflamación y síndrome HELLP, así como complicaciones fetales derivadas de una placentación defectuosa.

2.2 Manifestaciones clínicas y consecuencias de la insuficiencia placentaria

Por un lado, se ha visto que a nivel cardiovascular se produce un remodelado ventricular y disfunción diastólica en un 40% de las mujeres con preeclampsia severa (15). Estas alteraciones pueden persistir a largo plazo y contribuir al edema pulmonar en casos graves. Además, las mujeres que sufren preeclampsia presentan una reducción marcada en el volumen sanguíneo, lo que agrava los riesgos de hemorragias obstétricas durante el parto. La trombocitopenia es una característica también frecuente y puede reflejar la gravedad de la enfermedad (16). La hemólisis y alteraciones en la coagulación también son comunes en el síndrome de HELLP.

A nivel renal, la perfusión renal y la tasa de filtración glomerular están disminuidas, lo que puede provocar insuficiencia renal aguda en casos severos. Además, la proteinuria sigue siendo un marcador diagnóstico clínico clave, que orienta a pensar en disfunción orgánica. Se ha visto cierto grado de daño hepático, en el que se incluye elevaciones en las transaminasas, hemorragias subcapsulares y necrosis. En casos extremos, puede incluso requerir intervenciones quirúrgicas.

Los síntomas neurológicos como cefaleas, alteraciones visuales y convulsiones son marcadores de gravedad. La eclampsia puede causar ceguera temporal o permanente debido a edema o infartos cerebrales.

Además de daños agudos, la preeclampsia se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica, ictus, tromboembolismo venoso) y a enfermedades crónicas a largo plazo para la gestante (17).

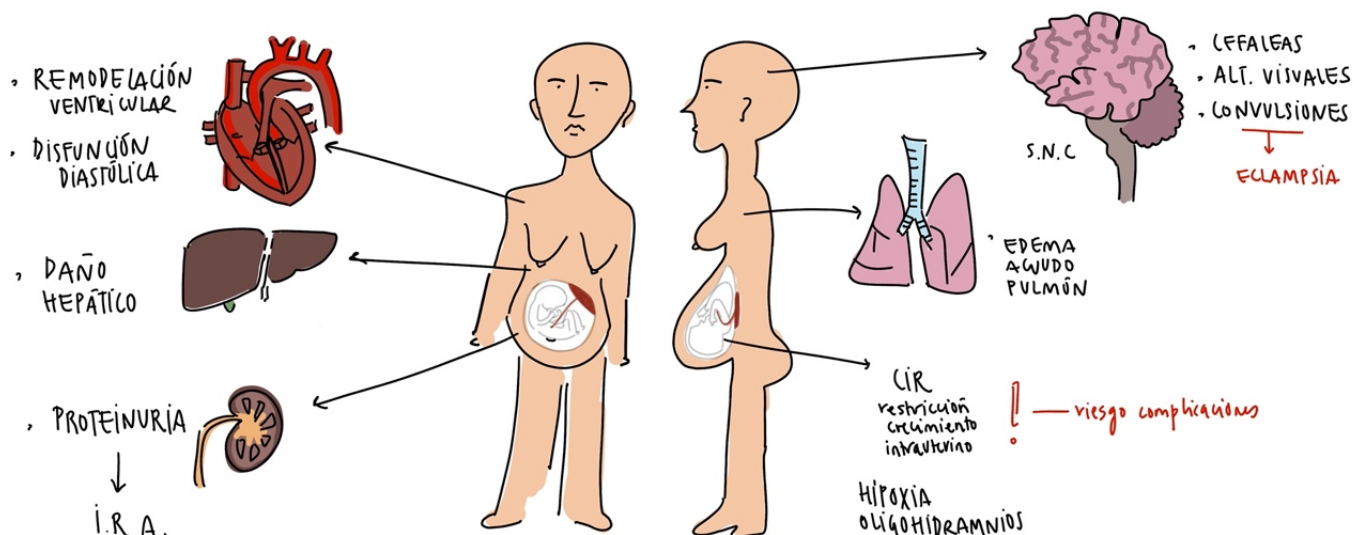


Fig 4: Representación gráfica de afectación orgánica de las posibles manifestaciones clínicas de la preeclampsia.

Como se ha comentado previamente, en muchos casos no se produce solamente sintomatología en la madre, sino también hay manifestación fetal. Al verse la perfusión uteroplacentaria dañada, la preeclampsia favorece la restricción del crecimiento fetal.

Con respecto al feto, los que sufren de RCIU tienen entre 5 y 6 veces mayor riesgo de muerte perinatal y se triplica el riesgo de parto pretérmino (18). La fisiopatología intrauterina de esta insuficiencia es dinámica y en ciertos artículos se introduce el concepto de “programación intrauterina” definida como cambios permanentes o a largo plazo de la fisiología, morfología o metabolismo del feto o neonato como respuesta a un estímulo o daño específico en un periodo crítico del desarrollo (19). Esto según apuntan, puede conllevar a un estado permanente de hipoxia, hiperplasia o hipoplasia de ciertos órganos, incluso la expresión de genes silentes, con sus respectivas consecuencias.

A largo plazo, esta insuficiencia placentaria se ha relacionado con complicaciones fetales en el neurodesarrollo, a nivel metabólico manifestado como resistencia a la insulina, diabetes mellitus o a nivel cardiovascular con síndrome coronario e hipertensión (20).

3. MARCADORES ANGIOGÉNICOS EN LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA

Durante muchos años, los criterios diagnósticos de la entidad de la preeclampsia han sido puramente clínicos junto con la evaluación ecográfica y estado hemodinámico fetal con Doppler (15,21), produciendo por lo tanto una identificación tardía de la patología y mucha incertidumbre del cuadro, ya que como hemos nombrado, la variabilidad clínica es muy amplia y puede dar lugar a cuadros muy diversos. Se ha visto que estos criterios de diagnóstico habituales basados en proteinuria e hipertensión no son suficientes y ofrecen tan solo un 20% de valor predictivo positivo (VPP) de eventos adversos relacionados con la PE (12). Por lo tanto, se necesitaba un cambio.

En la última década, el descubrimiento y la caracterización de nuevas vías de angiogénesis han resultado especialmente relevantes tanto para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos placentarios como para orientar los esfuerzos predictivos y terapéuticos en el campo de la medicina materno-fetal (22). La investigación ha permitido establecer que la disfunción tiene su origen principalmente en el sincitiotrofoblasto. Por lo tanto, los marcadores angiogénicos, cuya producción se localiza predominantemente, aunque no de manera exclusiva, en este sincitiotrofoblasto, han emergido como indicadores biológicos de gran valor clínico. Para el desarrollo estructural y funcional adecuado de la placenta resulta imprescindible mantener un equilibrio preciso entre la producción de factores angiogénicos y anti angiogénicos, condición sine qua non para garantizar una correcta remodelación de las arterias espirales y un proceso de neo-angiogénesis eficiente.

La incorporación de la evaluación de los marcadores angiogénicos en sangre materna para el manejo clínico de las consecuencias derivadas de la disfunción placentaria ha demostrado mejorar significativamente la precisión diagnóstica y terapéutica en diversas patologías obstétricas (23). Actualmente, la valoración del impacto de estos biomarcadores en el control gestacional constituye uno de los campos de investigación más activos dentro de la medicina materno-fetal.

En gran medida gracias a la incorporación de marcadores angiogénicos específicos como el PIGF (Factor de Crecimiento Placentario) en sangre materna, la comunidad científica dispone actualmente de un sistema eficaz para la predicción y prevención precoz de la preeclampsia durante el primer trimestre de gestación (24,25). Adicionalmente, tanto la determinación aislada del PIGF como el cálculo del ratio sFlt-1/PIGF (receptor soluble del factor de crecimiento endotelial vascular/factor de crecimiento placentario) se han integrado ya en los protocolos clínicos habituales para el manejo de la preeclampsia en numerosos centros hospitalarios, aunque en la práctica lo utilizado es el ratio sFlt-1/PIGF. El cociente entre el factor sFlt-1 y PIGF, tras numerosos estudios, se adoptó como el mejor método para descartar o diagnosticar preeclampsia. Fue en el 2016 cuando se estableció El punto de corte de 38 para el ratio sFlt-1/PIGF, identificado y validado en el estudio PROGNOSIS (Zeisler et al.) (26)

Utility of sFlt-1/PIGF ratio	Cut-off		Reference
	Early onset (< 34 weeks)	Late onset ($\geq$ 34 weeks)	
Suspicion of PE	38	38	Zeisler et al. ⁵⁷
Diagnosis of PE	85	110	Verloren et al. ⁵⁵

Fig 5: Valores de corte del ratio receptor tirosina quinasa soluble tipo fms 1 (sFlt-1)/factor de crecimiento placentario (PIGF) para la predicción y diagnóstico de preeclampsia en gestaciones únicas. (27).

La razón principal para utilizar el punto de corte de 38 (específicamente un ratio $\leq$ 38) es su muy alto valor predictivo negativo (VPN), siendo este del 99,3% por debajo de la semana 24 (28). Tener un valor numérico continuo también te permite estratificar a las pacientes por riesgo, donde las que obtuvieran un valor <38 tienen mínima posibilidad de desarrollar PE en la próxima semana y las que tuvieran un valor >110 sufren con alta seguridad de disfunción placentaria (27).

Sin embargo, a pesar de los grandes avances y la utilidad de los marcadores, siguen existiendo lagunas de conocimiento en el campo de la preeclampsia. Por un lado, a pesar de la investigación, las causas exactas de la PE siguen siendo desconocidas, lo que limita el desarrollo de estrategias preventivas primarias efectivas. Por otro lado, cada vez se

consigue identificar mejor moléculas diana para la detección, pero la verdadera comprensión de los procesos moleculares involucrados en el desarrollo de la preeclampsia sigue siendo insuficiente, lo que dificulta el diseño de terapias dirigidas. Podemos detectarlo pronto, pero no tenemos tratamientos específicos “curativo” para el cuadro. Las opciones actuales de tratamiento se centran en el manejo sintomático, siendo el único tratamiento definitivo la finalización del embarazo. Es crucial desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas capaces de prevenir o revertir la enfermedad. Por último, el diagnóstico mediante el ratio se realiza con sangre materna, debiendo este análisis realizarse en un laboratorio adaptado para esto y habiendo sospecha de patología. Es decir, los marcadores angiogénicos han demostrado ser altamente efectivos, sin embargo, su aplicación clínica real a nivel global es utópica. En muchos contextos de recursos limitados, la infraestructura necesaria para realizar estas pruebas no está disponible, lo que dificulta su implementación universal. Es por este motivo que el desarrollo de pruebas rápidas y accesibles, conocidas como "Point of Care Tests" (POCT), representa una oportunidad para superar estas barreras. Estas pruebas ofrecen la posibilidad de realizar un diagnóstico en tiempo real y en el lugar de atención, reduciendo la dependencia de laboratorios centralizados (29).

4. DESARROLLO DE UN *POINT OF CARE TESTING* (POCT)

La preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) son dos manifestaciones clínicas principales de la disfunción placentaria que, a pesar de los avances científicos, continúan representando importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos en la práctica obstétrica actual como bien se ha desarrollado en los apartados anteriores. Diversos estudios han intentado esclarecer la fisiopatología subyacente, identificando alteraciones angiogénicas y daño endotelial como mecanismos clave. Sin embargo, hoy en día la etiología exacta de estas patologías permanece parcialmente desconocida, limitando las estrategias de prevención y tratamiento efectivas.

Actualmente, el diagnóstico de la disfunción placentaria se basa en criterios clínicos combinados con marcadores angiogénicos en sangre materna, siendo la relación sFlt-1/PlGF el Gold Standard para identificar a las pacientes en riesgo elevado. Aunque esta técnica presenta una alta precisión diagnóstica, su implementación universal está restringida por costes elevados, la necesidad de infraestructura especializada y la dependencia de laboratorios centralizados, lo que limita considerablemente su accesibilidad en contextos con recursos limitados.

En este contexto surge la necesidad de desarrollar alternativas diagnósticas más económicas, rápidas y accesibles, tales como pruebas en el punto de atención (POCT), que permitan identificar tempranamente a las pacientes en riesgo. La posibilidad de utilizar biomarcadores angiogénicos y de daño endotelial detectados en orina materna, muestra biológica fácilmente accesible y no invasiva, representa una prometedora estrategia para superar dichas barreras logísticas y económicas.

Llamamos POCT a los análisis o pruebas diagnósticas que se realizan cerca o en el lugar de atención al paciente, fuera del laboratorio central, con resultados disponibles en pocos minutos para tomar decisiones clínicas rápidas. Las Pruebas de Laboratorio en el Punto de Atención (Point Of Care Testing - POCT) constituyen actualmente una

herramienta diagnóstica ampliamente implementada en numerosos ámbitos de la medicina, con un crecimiento exponencial en sus aplicaciones clínicas debido a sus características.

Estas determinaciones presentan múltiples ventajas:

- Son procedimientos no invasivos que requieren volúmenes mínimos de muestra
- Ofrecen resultados de sencilla interpretación mediante interfaces intuitivas, y pueden ser realizadas por cualquier usuario sin necesidad de formación técnica especializada.
- Su versatilidad permite su aplicación en cualquier entorno, ya sea en instalaciones sanitarias o en el ámbito domiciliario.
- Destaca también la posibilidad de obtener resultados de forma inmediata, facilitando la toma de decisiones clínicas rápidamente y optimizando los tiempos de respuesta terapéutica.
- Desde una perspectiva económica, estas pruebas resultan coste-efectivas, reduciendo la necesidad de derivaciones a centros especializados y minimizando los costes asociados al procesamiento de muestras en laboratorios centralizados.
- Adicionalmente, las POCT promueven el empoderamiento del paciente mediante su participación en el proceso diagnóstico y contribuyen significativamente a aliviar la presión asistencial sobre un sistema sanitario frecuentemente saturado.

Un ejemplo claro de lo descrito son las pruebas rápidas de detección de SARS-CoV-2 durante la pandemia de COVID-19, representando así el incuestionable impacto de esta metodología diagnóstica. Mismamente, en el campo de la ginecología y la obstetricia, la prueba de embarazo o la determinación en flujo vaginal de la IGFBP-1, PAMG-1 o fibronectina fetal para el diagnóstico de rotura de membranas amnióticas o sospecha de parto pretérmino son en la actualidad pruebas de gran fiabilidad y facilidad que implementan todas las ventajas nombradas de una POCT.

Sin embargo, antes de implementar estas nuevas pruebas diagnósticas, es imprescindible evaluar de manera exhaustiva la biodisponibilidad y capacidad diagnóstica de los biomarcadores seleccionados en muestras de orina materna.

Por lo tanto, lo que pretende este estudio es determinar qué marcador en orina tiene una especificidad y sensibilidad suficiente para poder servir en una prueba POCT ante una patología tan relevante como la disfunción placentaria, en todas sus formas clínicas. Desarrollar una prueba similar serviría para la detección precoz y para el manejo presintomático, saber qué paciente tiene riesgo y prestarle atención sin las molestias y los costes del ratio. No solo en nuestro país, sino a nivel mundial, especialmente en países en vías de desarrollo donde la asistencia es limitada, y la utilización de este tipo de pruebas puede ser clave para un cribado.

HIPÓTESIS

1. **Hipótesis principal:** Existen biomarcadores angiogénicos y de daño endotelial detectables en orina materna durante el tercer trimestre que presentan una correlación significativa con el ratio sFlt-1/PIGF en suero, lo que permitiría considerar su uso como base para el desarrollo de una prueba diagnóstica rápida (POCT) no invasiva para la detección de disfunción placentaria.
2. **Hipótesis secundarias:**
 - a. Ciertos biomarcadores en orina materna (sFlt-1, PIGF, VEGF, ET-1, sENG, MPO y SERPINA7) presentan valores alterados en gestantes que desarrollan preeclampsia y/o RCIU frente a embarazos sin complicaciones.
 - b. Existe una correlación estadísticamente significativa entre los niveles urinarios de los biomarcadores seleccionados y el ratio sFlt-1/PIGF en sangre, lo que sugiere que la determinación urinaria refleja el estado de disfunción placentaria.
 - c. Es posible determinar puntos de corte en orina materna para estos biomarcadores que permitan identificar con sensibilidad y especificidad adecuadas el riesgo de disfunción placentaria, siendo comparables a las técnicas diagnósticas convencionales en sangre.

OBJETIVOS

Objetivo principal: desarrollar una prueba de diagnóstico rápido basado en la determinación de marcadores angiogénicos y de daño endotelial en orina materna, durante el tercer trimestre de la gestación, para determinar de forma rápida, económica, cualitativa y no invasiva, el riesgo disfunción placentaria (RCIU, Preeclampsia), siendo posteriormente corroborada por el Gold Standard.

Los objetivos específicos de este trabajo se centran en la fase 1 de dicho estudio:

- Analizar la biodisponibilidad de cada uno de los marcadores angiogénicos y de daño endotelial seleccionados en orina. (FASE 1)
 - Soluble VEGF receptor-1 (sFlt-1)
 - Placental growth factor (PIGF)
 - Vascular endothelial growth factors (VEGF)
 - Endothelin 1 (END1/ET-1)
 - Soluble endoglin (sENG)
 - MPO o mieloperoxidasa
 - Serpina 7 o TBG
- Evaluar la correlación de los valores de cada uno de los marcadores angiogénicos y de daño endotelial seleccionados entre orina y el Gold standard (sFlt-1/PIGF) en sangre.
- Determinar los puntos de corte de los marcadores angiogénicos y de daño endotelial seleccionados en orina materna para evaluar el riesgo de presentar disfunción placentaria

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo transversal prospectivo sobre casos de insuficiencia placentaria. La investigación se desarrolla dentro del marco del proyecto POCT-PLACENTA, (PI22/00143) centrándose en la Fase 1, cuya finalidad es determinar y los puntos de corte de los biomarcadores angiogénicos en orina materna y su correlación con los valores en sangre, actual gold-standard.

Las participantes fueron gestantes atendidas en la Unidad de Medicina Materno-Fetal del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCUZ) de Zaragoza, reclutadas entre el 1 de junio de 2023 hasta el 31 de enero de 2025.

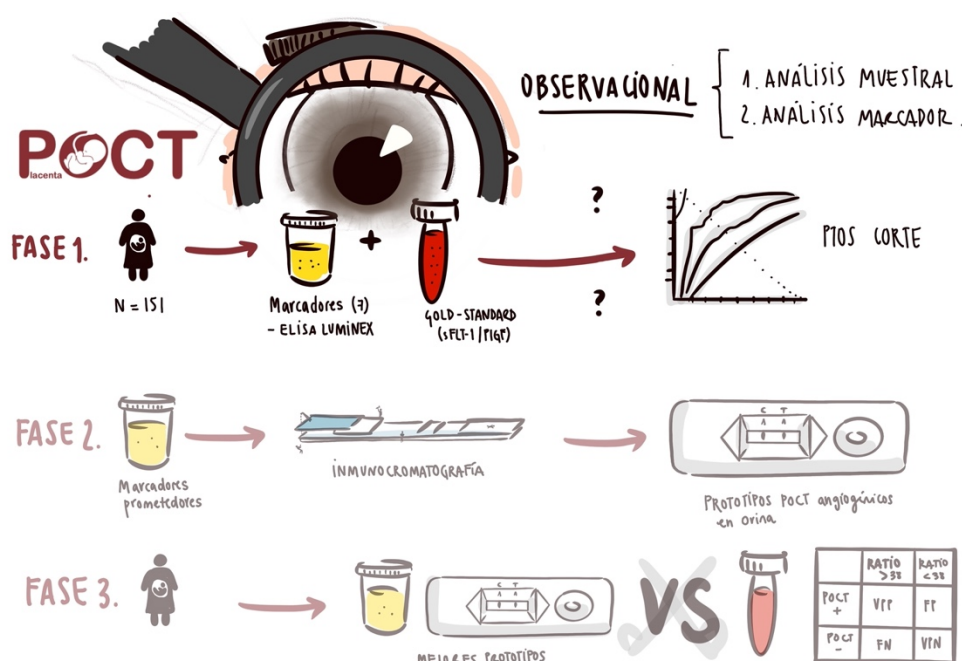


Fig 6: Representación gráfica las diferentes fases del proyecto POCT placenta.

Criterios de inclusión:

1. Al menos uno de los siguientes diagnósticos
 - a. Peso fetal estimado inferior al percentil 10, cumpliendo la definición establecida por *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136(1):20-4)(30).
 - b. Preeclampsia según lo establecido por *(ISSHP) Pregnancy Hypertension*;2018, 13:291-310)(5).

2. Gestación única
3. Edad gestacional igual o superior a las 28+0 semanas, confirmada por la ecografía del primer trimestre de la gestación.
4. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: fetos con alteraciones cromosómicas, malformaciones o infecciones congénitas.

Contribución personal al trabajo de investigación

Como estudiante investigadora, mi participación en este estudio ha consistido en la gestión y depuración de la base de datos, la realización del análisis estadístico descriptivo y comparativo, así como en la interpretación de los resultados obtenidos. Además, he llevado a cabo una búsqueda y revisión bibliográfica exhaustiva para contextualizar los hallazgos dentro del marco científico actual y he participado activamente en la redacción, estructuración y desarrollo del trabajo final, en constante coordinación con el equipo investigador y bajo la supervisión directa del director del proyecto.

Marcadores y medición

Se recogieron muestras de orina materna y sangre periférica en el mismo momento de la evaluación clínica. Las muestras de sangre fueron procesadas en el Servicio de Bioquímica Clínica del HCUZ mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente automatizado en el analizador Cobas e601 (Roche Diagnostics). Las muestras de orina fueron procesadas a su vez en el Centro de Investigaciones Biomédicas de Aragón (CIBA), analizando los biomarcadores mediante inmunoensayo Luminex y ELISA.

Todas las muestras fueron almacenadas a -80°C hasta su análisis. Se aplicaron controles de calidad para garantizar la validez de los resultados.

Tras una revisión sistemática, se decidió analizar los siguientes marcadores angiogénicos y de daño endotelial:

1. Receptor Soluble Tipo Fms-Like Tirosina Quinasa 1 (sFlt-1):

El sFlt-1 es una forma soluble del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Actúa como un antagonista al unirse a VEGF y al factor de crecimiento placentario (PlGF), reduciendo su disponibilidad y contribuyendo a la disfunción endotelial observada en la preeclampsia. Algunos estudios han demostrado que niveles elevados de sFlt-1 en suero materno están asociados con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Entre ellos, artículos de *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* en 2015 nombran ya la asociación entre un nivel elevado de sFlt-1 con mayor riesgo de complicaciones materno-fetales y progresión rápida de la enfermedad (27). En este mismo artículo también se menciona que un ratio sFlt-1/PlGF >85 en <34 semanas y >110 después de 34 semanas es altamente predictivo de preeclampsia. Y por otra parte, un ratio sFlt-1/PlGF <38 tiene un 99.3% de valor predictivo negativo para descartar preeclampsia en la siguiente semana (23).

Como hemos mencionado, los marcadores angiogénicos se han ido investigando cada vez más y el factor sFlt-1 se ha encontrado útil para identificar mujeres en riesgo de parto prematuro por preeclampsia. (31). Aun así, no se utiliza solo, sino en ratio. Un sFlt-1/PlGF >655 en preeclampsia de inicio temprano se asocia con parto dentro de 48 horas (27).

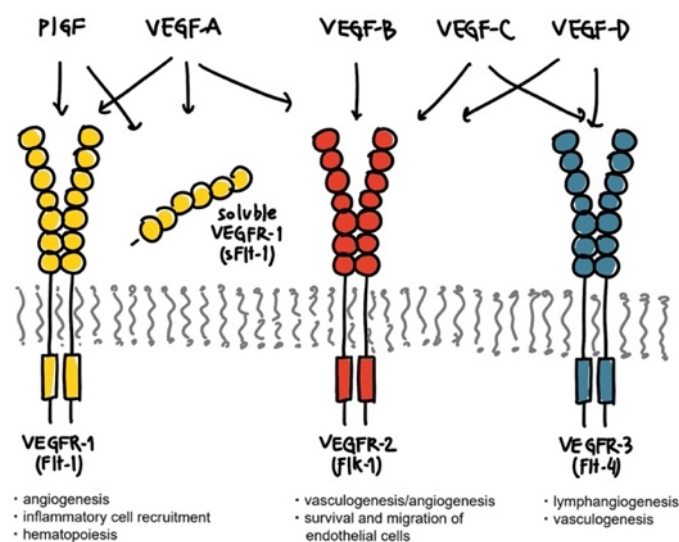


Fig 7: Representación molecular de marcadores sFlt-1/PlGF, VEGF y la interacción con los diferentes receptores. Basado en artículo del International Journal of Molecular Sciences (32)

2. Placental growth factor (PLGF):

El PLGF es una proteína proangiogénica que pertenece a la familia del VEGF, producida por el sincitiotrofoblasto de la placenta. Es una proteína única del embarazo. Cuando se produce la fecundación y posterior anidación, la invasión adecuada de las células trofoblásticas extra vellosas de la pared uterina y las arterias espirales maternas es vital para proporcionar un mayor flujo sanguíneo y reducir la resistencia vascular (33).

En un embarazo normal, las concentraciones de PLGF son bajas en el primer trimestre y aumentan a partir de entonces, con un pico alrededor de las 30 semanas y un descenso posterior. Desempeña un papel crucial en la angiogénesis y la vasculogénesis durante el embarazo, especialmente en la remodelación de las arterias uterinas. En mujeres con preeclampsia, se han observado niveles reducidos de PLGF en el suero materno, lo que refleja una alteración en el equilibrio angiogénico, pero no solamente en fase clínica, sino también antes de producir sintomatología. (23,34)

Su uso actual es en forma de ratio sFlt-1/PLGF ratio, teniendo este alta sensibilidad para detectar preeclampsia (28). Se ha demostrado que, en mujeres con sospecha de preeclampsia, las bajas concentraciones maternas de PLGF circulante (percentil <5 o ≤ 100 pg/ml) tienen una alta sensibilidad (96%; IC del 95% 89–99) y un valor predictivo negativo (98%; 93–99.5) en el diagnóstico de preeclampsia que requiere el parto dentro de los 14 días (35). Tal es su importancia en este tipo de patología, o incluso durante el embarazo, que Un ensayo multicéntrico aleatorizado controlado encontró que cuando el PLGF se incluía en el algoritmo de manejo, el diagnóstico de preeclampsia ocurría en 1.9 días frente a 4.1 días en el grupo de control (36). Además, hubo una diferencia pequeña pero significativa en los eventos adversos maternos graves: 4% (22/573) en el grupo de prueba de PLGF frente a 5% (24/447) en el grupo de control (razón de probabilidades ajustada 0.32, IC 95%: 0.11–0.96; $p = 0.043$)(26). Esto probablemente se deba a una mayor vigilancia, así mencionan en el artículo correspondiente. No encontraron diferencias en los resultados perinatales adversos ni en la edad gestacional al momento del parto.

Además de su utilidad como diagnóstico, por su valor predictivo positivo, un bajo nivel de PIGF junto con un alto sFlt-1/PIGF ratio ayuda a diferenciar la preeclampsia de otros trastornos hipertensivos del embarazo (31). Podemos encontrar otras entidades durante la gestación, y poder descartar con alta seguridad también es una herramienta útil. Se ha demostrado que un nivel de PIGF <100 pg/ml tiene un 98% de valor predictivo negativo para preeclampsia severa en las siguientes dos semanas. (23)

3. Vascular endothelial growth factors (VEGF):

Los VEGF son una familia de factores de crecimiento que incluyen VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D. Son fundamentales para la angiogénesis y la vasculogénesis. En un embarazo saludable, el receptor 1 soluble similar a FMS (sFlt-1) se une al factor de crecimiento placentario (PIGF) y la endoglina (ENG) se une al factor de crecimiento transformante β (TGF- β) (1). En la preeclampsia, el sFlt-1 se escinde del Flt-1 y compite con el Flt-1 para unirse al PIGF. La neutralización del VEGF circulante por anticuerpos anti-VEGF y el receptor 1 de VEGF soluble (sFlt-1) induce proteinuria, manifestación característica de la preeclampsia (37).

4. Soluble endoglin (sEng):

El sEng es una forma soluble de endoglina, una glicoproteína que actúa como co-receptor para el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). En la preeclampsia, los niveles de sEng están elevados, lo que impide su unión con el receptor correspondiente, interfiriendo así en la señalización de TGF- β y contribuye a la disfunción endotelial y a la hipertensión.

Como se representa en la figura 8, en condiciones normales, una placenta sana secreta niveles equilibrados de sFLT, permitiendo una correcta disponibilidad de factores vasodilatadores y anticoagulantes para su acción en las células endoteliales. Sin embargo, en la placenta isquémica se libera un exceso de sFLT, que secuestra estos factores y reduce su unión al receptor FLT1, provocando disfunción endotelial sistémica y vasculopatía materna.

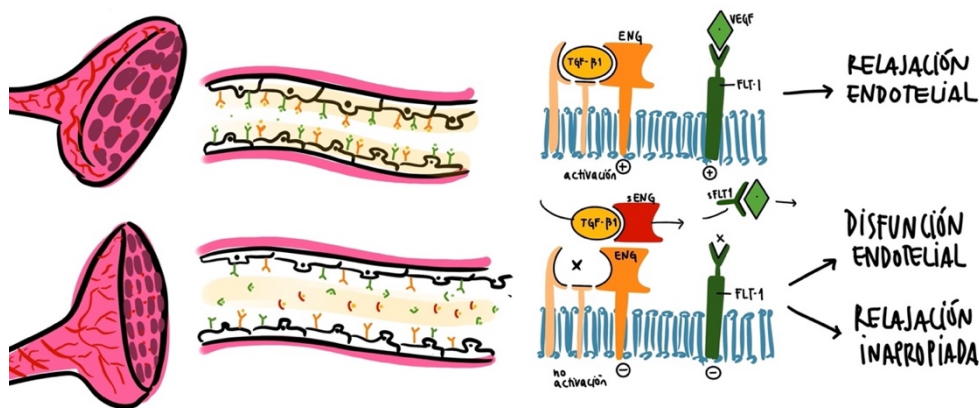


Fig 8: Impacto de la placenta isquémica en la función endotelial. Ilustración propia a partir de la imagen publicada en Roberts DJ et al. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(4):317.e1–317.e7 (9).

5. Endotelina 1 (ET-1):

La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor producido por las células endoteliales. Se ha implicado en la fisiopatología de la preeclampsia debido a su capacidad para inducir vasoconstricción y promover la proliferación de células musculares lisas vasculares, contribuyendo a la hipertensión y al daño endotelial característicos de la enfermedad. (22,37).

6. MPO

La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima presente en los neutrófilos que desempeña un papel crucial en la respuesta inmune innata. En condiciones normales, la MPO cataliza la producción de ácido hipocloroso, un potente agente antimicrobiano. En el contexto de la preeclampsia, se ha observado un aumento significativo de los niveles de MPO en plasma y tejido placentario de pacientes afectadas (38). Este incremento se asocia con un mayor estrés oxidativo y daño endotelial, lo que sugiere que la MPO podría ser un marcador de la respuesta inflamatoria secundaria a la disfunción vascular en la preeclampsia. Sin embargo, su utilidad como predictor temprano parece ser limitada, ya que estudios prospectivos no han mostrado diferencias significativas en los niveles de MPO antes del inicio clínico de la enfermedad (39).

7. Serpina7

La SERPINA7, también conocida como globulina fijadora de tiroxina (TBG), es una proteína transportadora de hormonas tiroideas en el plasma. En el contexto de la preeclampsia, estudios recientes han identificado a la SERPINA7 como un biomarcador prometedor para la detección precoz de la enfermedad. Se ha observado una elevación significativa de SERPINA7 en la orina materna desde las 20-24 semanas de gestación en mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia. Su función en la regulación de la invasión trofoblástica, posiblemente a través de la inhibición de proteasas, sugiere un papel importante en la fisiopatología de la disfunción placentaria. La estabilidad de SERPINA7 en la orina y su detección temprana la convierten en un candidato atractivo para el desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido (POCT) en la predicción de preeclampsia, especialmente cuando se combina con otros marcadores clínicos y ecográficos (40).

Procesamiento de las muestras

Las muestras de sangre materna fueron extraídas en tubos de suero Vacutainer con gel separador en la Unidad Central de Laboratorios del HCULB. Las muestras de orina se recogieron en tubos Vacutainer sin aditivos, se etiquetaron de forma anónima, se registraron en una base de datos restringida al equipo investigador, se centrifugaron (1200g, 10 min), se alicuotaron y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

Los biomarcadores disponibles tanto en suero como en orina se cuantificaron mediante análisis multiplex (Luminex), técnica que combina inmunoensayos con citometría de flujo. Estos análisis se realizaron en el Citómetro Separador SONY SH800S y el Analizador Multiplex LABSCAN 100 del CIBA. Los niveles de sFlt-1, PlGF y sENG se midieron mediante Luminex.

Otros biomarcadores como TBG (serpina 7), END1 y MPO (mieloperoxidasa) se analizaron mediante ensayos ELISA con kits comerciales (Biolegend). Para validar los resultados, los niveles de sFlt-1, PlGF y sENG obtenidos por Luminex se confirmaron posteriormente mediante ELISA.

Justificación de tamaño muestral

Además de criterios clínicos y logísticos, el tamaño muestral fue condicionado por limitaciones económicas y de recursos, ya que el análisis de múltiples biomarcadores por técnicas Luminex y ELISA implica un coste elevado por muestra. Por tanto, el número de participantes fue determinado estratégicamente para alcanzar los objetivos exploratorios de esta fase sin comprometer la viabilidad del estudio.

El presente estudio forma parte de la fase 1 del proyecto POCT-PLACENTA, cuyo objetivo es identificar biomarcadores urinarios con potencial diagnóstico para la detección de disfunción placentaria (preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino) y, a partir de ellos, desarrollar una prueba de diagnóstico rápido (POCT) no invasiva, económica y accesible. Dado que esta fase se centra en el análisis exploratorio de la biodisponibilidad de biomarcadores en orina materna y en su correlación con el Gold Standard actual (ratio sFlt-1/PIGF en suero), se consideró suficiente trabajar con un tamaño muestral de **151 gestantes**. Este tamaño muestral ha permitido:

- Evaluar la presencia y variabilidad de siete biomarcadores angiogénicos y de daño endotelial en orina.
- Comparar niveles entre pacientes con y sin disfunción placentaria.
- Estimar correlaciones con el ratio sérico y calcular curvas ROC preliminares para detectar capacidad discriminativa y puntos de corte.

Los resultados obtenidos servirán como base para fases posteriores del proyecto, en las que será necesaria una validación en cohortes más amplias y representativas.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico del presente estudio, se establecieron dos fases principales. La primera, de carácter descriptivo, estuvo orientada a caracterizar las variables clínicas y a explorar la biodisponibilidad de los biomarcadores en orina materna. Se describieron variables demográficas y clínicas relevantes como la edad materna, edad gestacional, hipertensión gestacional, y resultados neonatales como el peso al nacer y la prematuridad. Las variables categóricas se expresaron en forma de frecuencias absolutas

y porcentajes, mientras que las variables continuas se resumieron mediante medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos, según la distribución. Para comparar las características clínicas entre los grupos definidos por el valor del ratio sFlt-1/PlGF (≤ 38 y > 38), se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado o exacta de Fisher en variables categóricas, y pruebas t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas, según correspondiera.

En la segunda fase del análisis, se evaluó la utilidad diagnóstica de los biomarcadores en orina utilizando como referencia el valor del ratio sFlt-1/PlGF en suero, considerado el Gold Standard. Se realizaron análisis de correlación entre biomarcadores y variables clínicas mediante coeficientes de Spearman. Asimismo, se calcularon curvas ROC para cada biomarcador con el fin de estimar su capacidad discriminativa, expresada mediante el área bajo la curva (AUC), y se determinaron los puntos de corte óptimos utilizando el índice de Youden. Para cada punto de corte, se calcularon la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Para la gestión de los datos clínicos, analíticos y sociodemográficos recogidos en el estudio, se utilizó el software Microsoft Excel como herramienta para la construcción y mantenimiento de la base de datos, permitiendo una organización estructurada y segura de la información. Posteriormente, se empleó el programa IBM SPSS Statistics versión 25 para la realización del análisis estadístico, aplicando pruebas paramétricas y no paramétricas según la distribución de las variables, así como análisis de correlación y curvas ROC para evaluar la capacidad diagnóstica de los biomarcadores.

Asimismo, en el proceso de redacción y estructuración del presente trabajo, se contó con el apoyo de la herramienta de inteligencia artificial ChatGPT (OpenAI). Esta fue utilizada como asistente de redacción científica en tareas como organización del contenido, clarificación de conceptos, propuestas de estilo académico y revisión lingüística. Su uso fue realizado de forma responsable y crítica, y en todo momento bajo el conocimiento, aprobación y supervisión del director del proyecto, garantizando el rigor metodológico, la integridad científica y la autoría original del trabajo.

Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEICA) de Aragón. Todas las participantes firmarán un consentimiento informado antes de la recogida de muestras. Se garantizará el anonimato de los datos y su tratamiento conforme a la normativa vigente (Reglamento (UE) 2016/679, Ley Orgánica 3/2018)

Financiación

Este estudio se enmarca en el proyecto POCT-PLACENTA, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno de España). Además, ha contado con el apoyo de una beca de colaboración del Ministerio de Educación y Formación Profesional, en el marco de ayudas para la iniciación en tareas de investigación por parte de estudiantes universitarios.

RESULTADOS

1. Características clínicas y perinatales de la muestra

El presente análisis incluyó una muestra de 151 gestantes evaluadas durante el tercer trimestre del embarazo.

Tabla 1: Características clínicas y perinatales de la muestra.

	<i>n=151</i>
Edad materna (años) (media, DS)	32,85 (5,72)
Días POCT desde Parto (días) (media, DS)	15,26 (17,82)
Edad gestacional (días) (media, DS)	260,79 (17,82)
Peso neonatal (gramos) (media, DS)	2586,85 (865,89)
Ingresos UCI maternos (%)	2 (1,30%)
Ingresos UCI recién nacido (%)	46 (30,50%)
Estados hipertensivos	
Preeclampsia (%)	67 (46,20%)
HTA gestacional (%)	9 (6,20%)
HTA crónica (%)	6 (4,10%)
Sexo recién nacido	
Hombre (%)	62 (42,80%)
Mujer (%)	83 (57,20%)
Manifestaciones clínicas	
Proteinuria* (%)	42 (28,40%)
Anemia* (%)	1 (0,70%)
Trombocitopenia* (%)	3 (2,00%)
Hipertransaminasemia* (%)	12 (8,00%)
Hemolisis* (%)	57 (38,30%)
Muertes (%)	3 (2,00%)
Diabetes gestacional (%)	8 (7,30%)
Peso neonatal <p10 (PEG) (%)	40 (27,20%)
Apgar 5<7 (%)	12 (8,20%)
ph AU<7,10 (%)	9 (6,10%)
Cesárea (%)	50 (35,70%)
Pretérmino (%)	41 (27,70%)

** Considerada proteinuria >0,3g de proteína en orina en 24h. Considerado anemia una Hb<10. Considerado hipertransaminasemia cuando los valores de AST/ALT se encuentran 2 veces por encima de su valor normal. Considerado hemolisis cuando LDH > 600. Considerado trombocitopenia <100.000 plaquetas. Considerado pretérmino todo nacimiento por debajo de las 37 semanas.*

La edad materna media fue de 32,85 años (DE = 5,72) y la edad gestacional media al momento del parto fue de 260,79 días (DE = 17,82). El peso neonatal medio fue de 2586,85 gramos (DE = 865,89). El 1,3 % de las pacientes requirió ingreso en UCI materna, mientras que el 30,5 % de los recién nacidos precisaron cuidados intensivos neonatales.

En cuanto a los trastornos hipertensivos del embarazo, se diagnosticó preeclampsia en el 46,2 % de los casos, hipertensión gestacional en el 6,2 % e hipertensión crónica en el 4,1 %. El 27,7 % de los partos fueron pretérmino y el 35,7 % se resolvieron mediante cesárea. El 27,2 % de los recién nacidos presentaron peso inferior al percentil 10 (PEG), y se registraron valores alterados en parámetros neonatales como el Apgar (<7 en el 8,2 %) y el pH AU (<7,10 en un 6,1 %).

Tabla 2: Datos analíticos muestrales.

	Media (DS)
LDH	200,15 (865,89)
Cociente PC	0,67 (1,65)
Hemoglobina	11,8 (1,05)
Hematocrito	34,97 (3,09)
Plaquetas	222,03 (72,08)
AST	26,07 (21,99)
ALT	21,22 (25,65)
Creatinina	0,62 (0,12)

En relación con las manifestaciones clínicas y analíticas asociadas a disfunción placentaria, se observaron casos de proteinuria (28,4 %), hemólisis (38,3 %), y hipertransaminasemia (8 %) como se muestra en la tabla 1, mientras que los valores

medios de laboratorio se mantuvieron globalmente dentro de rangos normales. La media de LDH fue de 200,15 U/L (DE = 865,89), con valores de AST y ALT de 26,07 U/L y 21,22 U/L respectivamente. La cifra media de plaquetas fue de 222.030/mm³, y los niveles de hemoglobina y hematocrito fueron de 11,8 g/dL y 34,97 %, respectivamente. La creatinina sérica media fue de 0,62 mg/dL (DE = 0,12), y el CPC (cociente proteína/creatinina) fue de 0,67 (DE = 1,65).

Este perfil clínico y bioquímico refleja una cohorte heterogénea, con una alta prevalencia de alteraciones compatibles con disfunción placentaria, lo que refuerza la relevancia del análisis de biomarcadores angiogénicos como posibles herramientas diagnósticas complementarias.

Tabla 3: Distribución de variables muestrales clínicas con el Gold standard actual para el diagnóstico de preeclampsia en sangre materna.

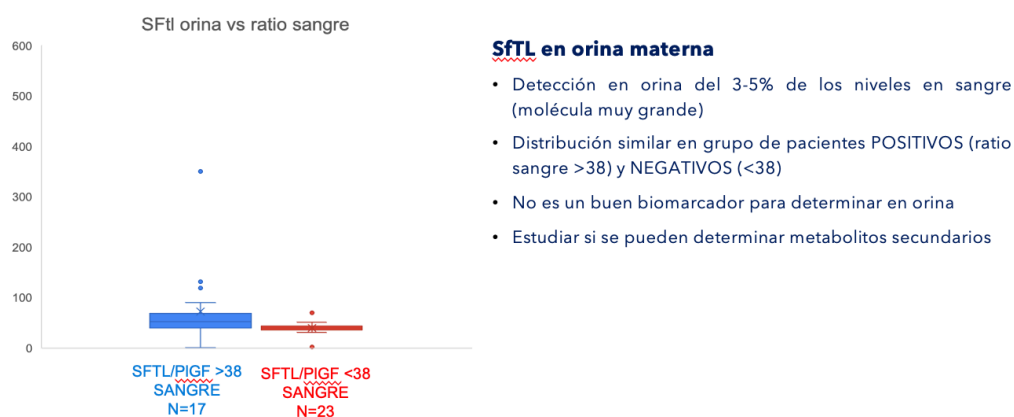
	<i>sFlt-1/PIGF <38</i> <i>(n=55)</i>	<i>sFlt-1/PIGF >38</i> <i>(n=96)</i>	<i>p</i>
Proteinuria* (%)	8 (19,0%)	34 (81,0%)	0,007
Anemia* (%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0,185
Trombocitopenia* (%)	0 (%)	3 (100%)	0,185
Hipertransaminasemia * (%)	2 (16,2%)	10 (62,3%)	0,146
Hemólisis* (%)	12 (21,1%)	45 (78,9%)	0,04
Pretérmino* (%)	3 (7,3%)	38 (92,7%)	<0,001
Cesárea (%)	10 (20,0%)	40 (80,0%)	0,004
pH AU<7,10 (%)	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0,1
Apgar 5 <7 (%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0,132
Peso neonatal <p10 (%)	9 (22,5%)	31 (77,5%)	0,036
Preeclampsia (%)	10 (14,9%)	57 (85,1%)	<0,001
HTA gestacional (%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
HTA crónica (%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
Sin estado hipertensivo (%)	39 (61,9%)	24 (38,1%)	
Muertes RN (%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,904

*Consultar puntos de corte en tabla 1.

Al dividir la cohorte según el valor del ratio sFlt-1/PlGF (≤ 38 vs. > 38), se observaron diferencias clínicas relevantes. La presencia de proteinuria fue significativamente mayor en el grupo con ratio > 38 (81,0 % frente a 19,0 %; $p = 0,007$), al igual que la hemólisis (78,9 % vs. 21,1 %; $p = 0,04$), y el diagnóstico de preeclampsia, que fue significativamente más frecuente en el grupo con ratio elevado (85,1 % vs. 14,9 %; $p < 0,001$). También se registró una mayor proporción de partos pretérmino (92,7 % vs. 7,3 %; $p < 0,001$), de cesáreas (80,0 % vs. 20,0 %; $p = 0,004$) y de peso neonatal $< p10$ (77,5 % vs. 22,5 %; $p = 0,036$) en el grupo con disfunción placentaria.

2. Análisis de marcadores

Previamente al inicio del presente Trabajo de Fin de Grado, se llevó a cabo un estudio piloto en el marco del proyecto general, en el que se evaluó la expresión urinaria de los siete biomarcadores seleccionados según la revisión de la literatura. Tras analizar los resultados obtenidos, se decidió excluir del estudio los marcadores sENG, endotelina-1 y sFlt-1 debido a que presentaron una expresión urinaria muy baja en comparación con los niveles séricos, lo cual los inhabilita como candidatos viables para el desarrollo de un test diagnóstico tipo POCT no invasivo basado en orina. Véase aquí un ejemplo de uno de los marcadores, representado como gráfica tipo boxplot:



10

Fig 9: Estudio piloto de viabilidad de marcadores. Ejemplo de descarte sFlt-1.

Así pues, solo se realizó la siguiente fase con 4 de los 7 marcadores iniciales, siendo estos VEGF, PLGF orina, MPO y TBG (serpina7).

Tabla 3: Comparación marcadores en orina con Gold Standard, siendo este sFlt-1/PlGF

Marcador	sFlt-1/PlGF < 38	sFlt-1/PlGF >38	p
VEGFA (media, DS)	286,16 (35,08)	352,65 (42,19)	0.284
PLGF orina (media, DS)	47,98 (6,33)	21,20 (1,27)	0,001
MPO (media, DS)	14941 (1153,95)	12332,72(937,87)	0.088
TBG (media, DS)	116433,11 (19571,65)	142450,65 (19423,92)	0,382

Se compararon los niveles medios de los biomarcadores urinarios entre los grupos con ratio sFlt-1/PlGF ≤ 38 y > 38 . Solo el PLGF en orina mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$), con valores más bajos en el grupo con disfunción placentaria. Los demás marcadores (VEGFA, MPO y TBG) no presentaron diferencias significativas entre grupos.

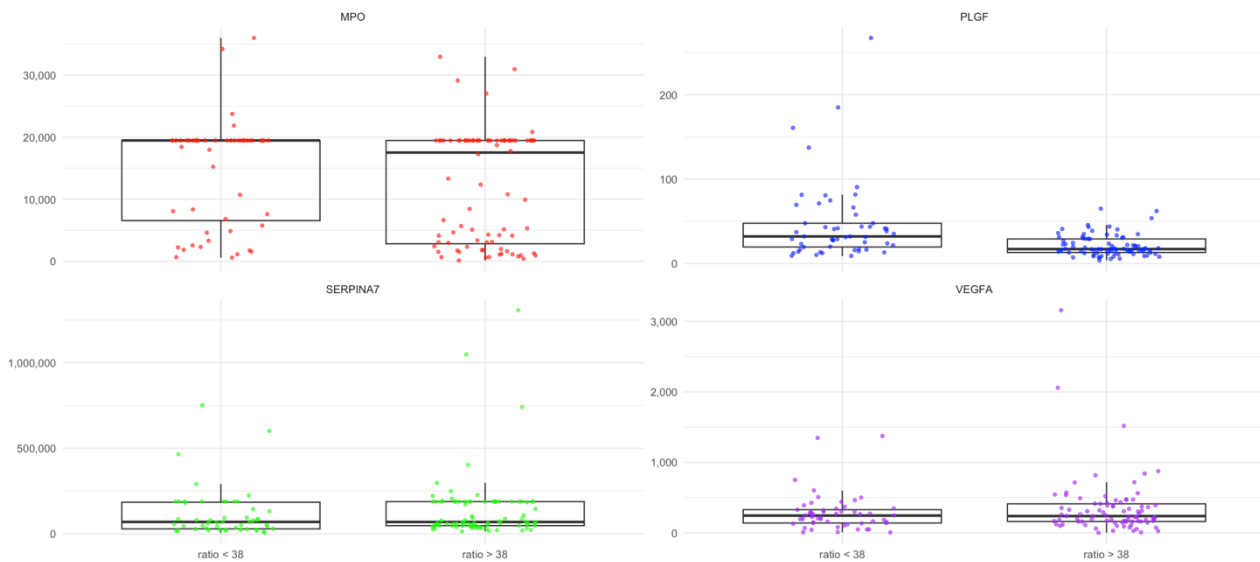


Fig 10: Representación gráfica en forma de boxplot de los marcadores angiogénicos, según ratio en sangre materna.

En la figura 10 se muestran los diagramas de caja de los biomarcadores urinarios MPO, PLGF, SERPINA7 y VEGFA, comparando su distribución según dos grupos definidos por el valor del ratio sFlt-1/PLGF en suero (≤ 38 y >38). En todos los biomarcadores se observa una amplia dispersión de valores. Los niveles de PLGF presentan una mayor concentración en el grupo con ratio ≤ 38 , mientras que MPO, SERPINA7 y VEGFA muestran distribuciones similares entre ambos grupos, sin diferencias visuales destacadas.

2.1. Correlaciones entre biomarcadores en orina y ratio diagnóstico.

Tabla 4: Correlación entre biomarcadores analizados en orina materna y el ratio sFlt-1/PLGF en suero mediante coeficientes de correlación de Spearman.

			rho	p
Toda la muestra	sFlt-1/PLGF suero	PLGF orina	-0,476	0,000
		MPO	-0,041	0,639
		SERPINA7	0,215	0,012
		VEGFA	0,102	0,236
	PLGF suero	PLGF orina	0,442	0,000
		MPO	0,027	0,757
		SERPINA7	-0,129	0,137
		VEGFA	-0,131	0,127
	PLGF orina	MPO	0,176	0,040
		SERPINA7	0,127	0,143
		VEGFA	0,167	0,050

Se observó una correlación negativa moderada entre los niveles de PLGF en orina y el ratio sFlt-1/PLGF ($\text{rho} = -0,476$; $p < 0,001$), indicando que una menor concentración de PLGF en orina se asocia con un mayor riesgo de disfunción placentaria. Asimismo, se identificó una correlación positiva entre los niveles de PLGF en suero y PLGF en orina ($\text{rho} = 0,442$; $p < 0,001$), lo que respalda la coherencia fisiopatológica de la medición urinaria como reflejo de la situación angiogénica materna.

Tabla 5: Correlación entre marcadores según el Gold standard actual

			rho	p
sFlt-1/PIGF suero < 38	sFlt-1/PIGF suero	PLGF orina	-0,565	0,000
		MPO	0,152	0,282
		SERPINA7	0,271	0,054
		VEGFA	0,069	0,625
	PLGF suero	PLGF orina	0,381	0,005
		MPO	-0,047	0,741
		SERPINA7	-0,335	0,016
		VEGFA	-0,165	0,238
	PLGF orina	MPO	-0,058	0,682
		SERPINA7	0,061	0,669
		VEGFA	0,140	0,315
sFlt-1/PIGF suero > 38	sFlt-1/PIGF suero	PLGF orina	-0,245	0,024
		MPO	0,150	0,174
		SERPINA7	0,190	0,084
		VEGFA	0,058	0,600
	PLGF suero	PLGF orina	0,208	0,056
		MPO	-0,186	0,091
		SERPINA7	0,052	0,637
		VEGFA	-0,082	0,455
	PLGF orina	MPO	0,252	0,021
		SERPINA7	0,255	0,019
		VEGFA	0,242	0,026

Cabe destacar la relación fuerte e inversa con significancia entre el grupo con ratio <38 y el PIGF en orina. Como ya se ha comentado en la tabla anterior, la correlación positiva y coherente de PLGF en orina y en suero se refleja en la segunda fila. Por otro lado, las correlaciones entre PLGF en orina y otros biomarcadores como MPO, SERPINA7 y VEGFA fueron débiles o no significativas en la mayoría de los subgrupos. Únicamente destacaron correlaciones positivas en el grupo con ratio > 38 entre PLGF orina y MPO ($\rho = 0,252$; $p = 0,021$), SERPINA7 ($\rho = 0,255$; $p = 0,019$) y VEGFA ($\rho = 0,242$; $p = 0,026$), aunque de intensidad baja. Cabe destacar a su vez que en el grupo de ratio >38, la relación entre PLGF en orina y PIGF en suero se debilita.

Tabla 6: Correlación de marcadores según edad gestacional.

			rho	p
Edad gestacional < 34	sFlt-1/PLGF suero	PLGF orina	-0,678	0,000
		MPO	0,235	0,139
		SERPINA7	0,266	0,084
		VEGFA	0,110	0,480
	PLGF suero	PLGF orina	0,692	0,000
		MPO	-0,196	0,219
		SERPINA7	-0,237	0,126
		VEGFA	-0,021	0,891
	PLGF orina	MPO	-0,086	0,592
		SERPINA7	-0,291	0,058
		VEGFA	0,130	0,406
Edad gestacional > 34	sFlt-1/PLGF suero	PLGF orina	-0,334	0,001
		MPO	-0,211	0,040
		SERPINA7	0,221	0,034
		VEGFA	0,179	0,082
	PLGF suero	PLGF orina	0,259	0,011
		MPO	0,160	0,122
		SERPINA7	-0,089	0,399
		VEGFA	-0,221	0,031
	PLGF orina	MPO	0,295	0,004
		SERPINA7	0,341	0,001
		VEGFA	0,162	0,117

En gestaciones < 34 semanas, se observó una fuerte correlación inversa entre el ratio sFlt-1/PLGF en suero y los niveles de PLGF en orina ($\rho = -0,678$; $p < 0,001$), así como una alta correlación directa entre PLGF en orina y en suero ($\rho = 0,692$; $p < 0,001$). En este grupo, no se encontraron otras correlaciones estadísticamente significativas, aunque algunas relaciones con SERPINA7 se acercaron al umbral ($p = 0,058$).

En gestaciones > 34 semanas, la correlación entre PLGF en orina y el ratio sérico fue más significativa, aunque débil ($\rho = -0,334$; $p = 0,001$), al igual que la correlación entre PLGF en orina y PLGF en suero ($\rho = 0,259$; $p = 0,011$). Además, en este grupo se identificaron correlaciones positivas significativas entre PLGF en orina y MPO ($\rho = 0,295$; $p = 0,004$), y con SERPINA7 ($\rho = 0,341$; $p = 0,001$), lo que podría reflejar una interacción funcional mayor entre estos marcadores en etapas más avanzadas de la gestación.

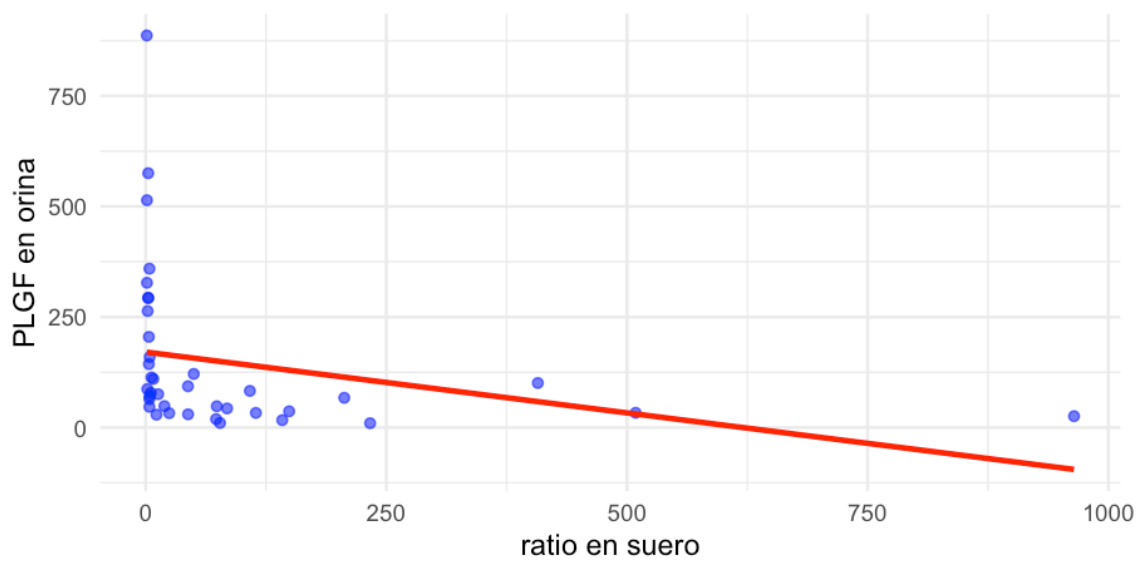


Fig 11: Correlación ratio vs PLGF en orina

En la figura 11 se muestra una gráfica dónde se expone la correlación inversa entre el ratio sFlt-1/PLGF en suero y los niveles de PLGF en orina, con una tendencia descendente clara, especialmente significativa en pacientes con $\text{ratio} \leq 38$ ($\rho = -0,565$; $p < 0,001$) y más débil en el subgrupo con $\text{ratio} > 38$ ($\rho = -0,245$; $p = 0,024$). Esta relación negativa se mantuvo en el análisis estratificado por edad gestacional, siendo más pronunciada en gestaciones < 34 semanas ($\rho = -0,678$; $p < 0,001$).

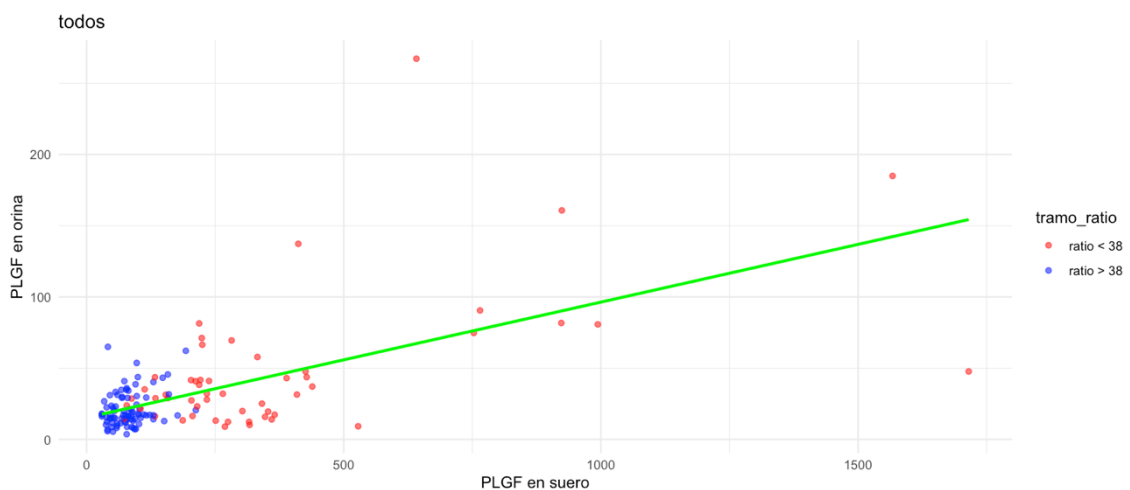


Fig 12: Relación PLGF en orina vs PLGF en suero

La figura 12 representa la relación entre los niveles de PLGF en orina y PLGF en suero, donde se aprecia una correlación directa moderada en el total de la muestra

(rho = 0,381; p = 0,005), que fue más fuerte en gestaciones < 34 semanas (rho = 0,692; p < 0,001). Estos resultados refuerzan el valor del PLGF urinario como biomarcador potencial, al reflejar tanto el equilibrio angiogénico sistémico como el perfil plasmático actual empleado en el diagnóstico.

2.2. Evaluación del rendimiento diagnóstico de los biomarcadores.

Tabla 7: Evaluación de rendimiento diagnóstico de cada marcador en orina.

	Marcador	AUC	IC95% inf	IC95% sup	Punto de corte	Esp.	Sens.	NPV	PPV
todo	PLGF	0,733	0,64	0,82	23,2	0,7	0,71	0,79	0,6
	MPO	0,419	0,33	0,51	25385,3	0,96	0,05	0,67	0,38
	SERPINA7	0,574	0,47	0,68	30270,8	0,27	0,93	0,68	0,7
	VEGFA	0,547	0,45	0,65	351,1	0,79	0,34	0,72	0,43
EG < 34	PLGF	0,852	0,74	0,97	23,5	0,8	0,83	0,83	0,8
	MPO	0,557	0,38	0,73	18942,8	0,63	0,55	0,63	0,55
	SERPINA7	0,567	0,39	0,75	48639	0,35	0,87	0,61	0,7
	VEGFA	0,474	0,29	0,66	85,5	0,2	0,96	0,58	0,8
EG > 34	PLGF	0,655	0,54	0,78	24,8	0,61	0,69	0,77	0,51
	MPO	0,345	0,24	0,45	613,5	0,03	0,98	0,66	0,5
	SERPINA7	0,584	0,46	0,71	30270,8	0,29	0,93	0,72	0,69
	VEGFA	0,59	0,47	0,71	159,2	0,39	0,82	0,72	0,54

**EG significando edad gestacional, utilizadas las siglas para la mejor gestión del espacio*

En la tabla 7, el PLGF en orina demostró una buena capacidad predictiva, con un área bajo la curva (AUC) de 0,733 (IC 95%: 0,64–0,82), una sensibilidad del 71% y una especificidad del 70% para un punto de corte de 23,2 ng/mL.

Esta capacidad predictiva fue aún mayor en los embarazos de menos de 34 semanas, donde el PLGF alcanzó un AUC de 0,852 (IC 95%: 0,74–0,97), con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 80%. En contraste, los biomarcadores MPO, SERPINA7 y VEGFA presentaron áreas bajo la curva inferiores a 0,6, lo que indica baja capacidad diagnóstica en este contexto

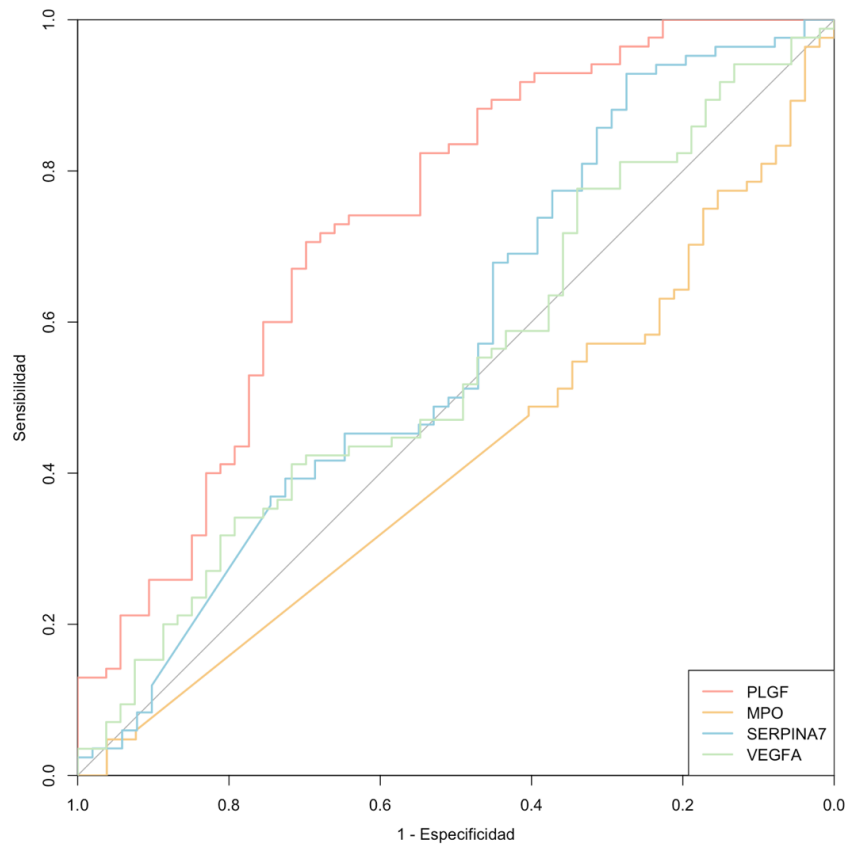


Fig 11. Comparación de rendimiento diagnóstico de los cuatro posibles biomarcadores mediante curvas ROC.

Se analizaron las curvas ROC para evaluar la capacidad de los biomarcadores en orina materna para predecir un ratio sFlt-1/PlGF superior a 38, considerado indicativo de disfunción placentaria. Destaca la superior capacidad del marcador PlGF en orina materna.

DISCUSIÓN

1. Hallazgos relevantes

El análisis de la cohorte estudiada reveló una población caracterizada por una alta prevalencia de factores de riesgo obstétrico, como hipertensión gestacional, parto pretérmino y bajo peso neonatal. En relación con el análisis de biomarcadores en orina materna, únicamente el factor de crecimiento placentario (PLGF) mostró diferencias estadísticamente significativas entre mujeres con y sin disfunción placentaria, con niveles notablemente reducidos en aquellas con ratio sFlt-1/PLGF superior a 38. Además, el PLGF en orina presentó una correlación negativa moderada con el ratio diagnóstico en sangre, apoyando su papel como potencial biomarcador de disfunción placentaria. Por el contrario, otros marcadores analizados (VEGFA, MPO y TBG) no demostraron diferencias relevantes ni correlaciones significativas, limitando su utilidad clínica en este contexto, aunque podrían tener un valor complementario a estudio. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el PLGF en orina podría ser una herramienta útil en el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico rápido (POCT) para la disfunción placentaria.

2. Comparación con estudios previos

Los hallazgos de nuestro trabajo, centrados en evaluar la viabilidad de marcadores angiogénicos y de daño endotelial en orina materna para la identificación de disfunción placentaria, coinciden y se complementan con múltiples estudios previos. Diversas investigaciones han mostrado que el uso clínico del ratio sFlt-1/PLGF en suero posee un valor predictivo negativo particularmente alto, capaz de descartar con confianza casos de preeclampsia y evitar hospitalizaciones innecesarias, siendo, en cambio, más limitado su valor predictivo positivo debido a la ausencia de tratamientos curativos específicos (29). En este sentido, la detección del factor de crecimiento placentario (PLGF) destaca especialmente en escenarios clínicos, mostrando utilidad como herramienta de triaje en preeclampsia. Su capacidad para predecir la necesidad de finalizar la gestación dentro de los siguientes 14 días (26,35), así como el alto valor predictivo negativo (hasta un

87%) antes de la semana 35, respaldan firmemente su inclusión en protocolos clínicos. De hecho, instituciones como NICE han recomendado en 2022 explícitamente su uso en la práctica clínica habitual debido a su capacidad de triaje, precisión diagnóstica y coste-efectividad (41).

No obstante, algunos estudios, como el ensayo PELICAN (35) puntualizan que valores menores de 100 pg/ml de PIGF en sangre podrían tener una aplicabilidad clínica limitada, a pesar de su alta sensibilidad. Asimismo, aunque inicialmente prometedor, el uso aislado de PIGF en pruebas rápidas (POCT) ha sido discontinuado comercialmente, lo que indica que se necesitan más investigaciones para optimizar su aplicación clínica (4).

La evaluación de PIGF en orina, tal como hemos realizado, ya ha sido explorada en algunos estudios con resultados alentadores. Por ejemplo, un estudio publicado en 2019 (42) demostró una fuerte correlación entre niveles de PIGF en suero y en orina materna, concluyendo que la evaluación urinaria de PIGF podría ser una alternativa no invasiva efectiva para detectar preeclampsia y restricción de crecimiento fetal (RCIU). Además, esta investigación observó una sensibilidad diagnóstica del PIGF urinario comparable a la del ratio plasmático sFlt-1/PIGF (26,42). Concordantemente, otro estudio confirmó que el análisis proteómico de orina materna puede diferenciar significativamente a mujeres con y sin preeclampsia, identificando proteínas adicionales como la ceruloplasmina y la SERPINA A7 hasta 12 semanas antes del diagnóstico clínico, reforzando así la orina como fuente atractiva y no invasiva de biomarcadores diagnósticos (43).

Por otro lado, tanto en este estudio como en previos, se respalda la decisión de descartar al sFlt-1 urinario como marcador diagnóstico debido a su baja biodisponibilidad en orina (6,2-29,0 pg/ml) y la dificultad asociada a su elevado peso molecular (110kDa), siendo este hallazgo consistente con lo previamente descrito en literatura (42).

Es destacable que, mientras algunos estudios han encontrado asociaciones claras entre proteinuria y niveles bajos de PIGF en orina, otros autores, como lo expuesto en el artículo de Kewei Zhang, et.al. de 2019 (42), no hallaron dicha asociación, lo cual sugiere que aún quedan aspectos fisiopatológicos por esclarecer y enfatiza la complejidad inherente a la disfunción placentaria y la variabilidad clínica de la preeclampsia (44)

Desde una perspectiva fisiopatológica más amplia, estudios recientes, como el del Elizabeth A. Phipps (22), han subrayado que el desequilibrio angiogénico constituye el núcleo central de la preeclampsia, lo cual justifica plenamente la evaluación clínica sistemática de biomarcadores como sFlt-1 y PIGF. Este mismo estudio destaca que la identificación temprana de estas alteraciones no solo tiene utilidad diagnóstica, sino también pronóstica, permitiendo tomar decisiones clínicas más precisas y oportunas para evitar intervenciones innecesarias.

Asimismo, hay investigaciones llevándose a cabo en las que se intenta esclarecer la fisiopatología de estos cuadros y recientemente se ha demostrado que alteraciones en la vía de biosíntesis del ancla de GPI, que incluye la proteína PIGF, generan defectos críticos en el desarrollo placentario, especialmente en la diferenciación adecuada del sincitiotrofoblasto (SynT-II), esencial para el intercambio materno-fetal de nutrientes (45). Este hallazgo podría sugerir mecanismos moleculares subyacentes que expliquen las variaciones de concentración de PIGF observadas en nuestro estudio.

Finalmente, un estudio reciente confirmó la utilidad del PIGF urinario normalizado por creatinina como herramienta diagnóstica, con una sensibilidad del 87% y especificidad del 95% para la detección de preeclampsia y RCIU, estableciendo incluso un punto de corte específico (10 pg/mg creatinina) para discriminar estos estados patológicos (42). Estos resultados son coherentes y apoyan directamente la propuesta de nuestro trabajo: el desarrollo de una prueba rápida (POCT) en orina materna basada en biomarcadores angiogénicos, como el PIGF, que permita una identificación precoz, económica y accesible de la disfunción placentaria.

En conjunto, nuestros hallazgos confirman y extienden los resultados descritos en estudios previos, resaltando la relevancia clínica del análisis urinario del PIGF como alternativa no invasiva, y abriendo la puerta al desarrollo futuro de pruebas rápidas con mejor capacidad predictiva y aplicabilidad clínica inmediata.

3. Implicación clínica del estudio

La implementación clínica de una prueba diagnóstica rápida basada en biomarcadores angiogénicos y de daño endotelial en orina materna, como la propuesta en este trabajo, podría suponer un avance significativo en el manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo, especialmente en el contexto de la disfunción placentaria, que engloba la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

En primer lugar, la disponibilidad de un método no invasivo, económico y accesible basado en la detección urinaria de PIGF permitiría un diagnóstico temprano o el descarte rápido de la preeclampsia en mujeres con sospecha clínica, disminuyendo así la necesidad de hospitalizaciones innecesarias, optimizando los recursos sanitarios y reduciendo la ansiedad materna asociada a una sospecha diagnóstica incierta. Esto es especialmente relevante dado el alto valor predictivo negativo del PIGF, ya validado por estudios anteriores, que permite descartar con seguridad la enfermedad en pacientes con un resultado negativo.

Además, la correlación demostrada entre el PIGF urinario y el ratio sFlt-1/PIGF en suero, que es el actual Gold Standard diagnóstico y pronóstico, respalda fuertemente la utilidad clínica de esta nueva herramienta diagnóstica, facilitando un triaje más ágil y eficiente en entornos donde el acceso a pruebas serológicas convencionales es limitado, como en zonas rurales o centros de atención primaria con menos recursos tecnológicos.

Por otro lado, la identificación precoz de la disfunción placentaria tiene implicaciones directas en el manejo clínico, al permitir un seguimiento más estrecho, mejorar el asesoramiento a las pacientes y facilitar decisiones críticas, como la administración oportuna de corticoides prenatales en casos de parto pretérmino anticipado. Esto está en línea con la evidencia de estudios previos, que subrayan la capacidad pronóstica del

PIGF para predecir la necesidad de finalizar la gestación dentro de periodos críticos, como los 14 días siguientes al diagnóstico.

Finalmente, desde una perspectiva más amplia y a largo plazo, nuestro estudio refuerza la necesidad de considerar la preeclampsia no solo como una patología obstétrica aguda, sino también como un importante marcador de riesgo cardiovascular y renal materno posterior. La detección temprana y accesible de mujeres en riesgo elevado permitiría implementar estrategias preventivas de seguimiento posterior, beneficiando sustancialmente la salud materna futura.

En definitiva, este estudio aporta una base sólida para avanzar hacia el desarrollo y validación de una prueba rápida en orina, que podría cambiar sustancialmente la práctica clínica habitual en la detección y manejo de la disfunción placentaria, mejorando tanto la experiencia clínica de las pacientes como la eficiencia del sistema sanitario en conjunto.

4. Fortalezas, limitaciones y conclusión

4.1 Fortalezas

Este estudio presenta múltiples fortalezas que respaldan sus resultados y aportan valor clínico al diagnóstico de la disfunción placentaria. En primer lugar, forma parte de un proyecto clínico estructurado, con recogida sistemática de datos, lo que asegura su rigor metodológico y futura aplicabilidad clínica.

Una fortaleza clave es el uso de muestras biológicas pareadas (orina y sangre), permitiendo una comparación directa con el Gold Standard actual (ratio sFlt-1/PIGF en suero). Además, el estudio analiza una amplia variedad de biomarcadores angiogénicos, inflamatorios y endoteliales, aplicando técnicas estadísticas robustas (correlaciones, curvas ROC e índice de Youden).

Destaca especialmente la evaluación del potencial diagnóstico del PIGF en orina durante el tercer trimestre, mostrando una correlación significativa con los niveles séricos,

particularmente antes de las 34 semanas. Por último, el enfoque práctico e innovador de este estudio ofrece soluciones accesibles, económicas y no invasivas, especialmente relevantes en contextos clínicos con recursos limitados, en línea con la medicina basada en la evidencia y la equidad en salud.

4.2 Limitaciones

Este trabajo presenta algunas limitaciones relevantes que deben tenerse en cuenta al interpretar sus resultados. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, transversal y exploratorio, por lo que no permite establecer relaciones causales ni evaluar la evolución dinámica de los biomarcadores durante el embarazo. El tamaño muestral, aunque adecuado para esta fase inicial, limita análisis detallados por subgrupos. Además, la muestra procede de un único centro hospitalario, lo que podría afectar a la generalización de los hallazgos. Finalmente, al tratarse únicamente de la primera fase del proyecto POCT-PLACENTA, los resultados requieren validación externa y desarrollo posterior del POCT, que podría no concretarse finalmente debido a otros factores técnicos o económicos.

4.3. Conclusiones

Los resultados obtenidos en esta primera fase del estudio indican que, de los biomarcadores evaluados, el factor de crecimiento placentario (PIGF) en orina materna es especialmente prometedor para la identificación precoz de disfunción placentaria durante el tercer trimestre del embarazo. En concreto, el PIGF mostró una correlación significativa y un rendimiento diagnóstico adecuado en comparación con el Gold Standard actual (ratio sFlt-1/PIGF sérico). Sin embargo, estos hallazgos iniciales deben confirmarse mediante el desarrollo efectivo de una prueba diagnóstica rápida (POCT) y su posterior validación clínica en escenarios reales, antes de considerar su incorporación definitiva a la práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *Bmj*. 2023;
2. José M, Sasig Y, David C, Alvarez C, Gonzalo M, Castillo V. Actualización en el manejo de la Hipertensión Gestacional : Artículo de revisión Update on the management of Gestational Hypertension : Review article Resumen. 2024;3404–15.
3. Rosas M, Lomelí C, Mendoza-González C, Lorenzo JA, Méndez A, Férez Santander SM, et al. Hipertensión arterial sistémica en el embarazo. *Arch Cardiol México*. 2008;78 Suppl 2(52):104–8.
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Trastornos hipertensivos en la gestación. *Prog Obs Ginecol*. 2020;63:244–72.
5. P MLbMhDgShAkSkLmFmJpLrSsSsAtED. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148–69.
6. Chaemsathong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022;226(2):S1071-S1097.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>
7. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol* [Internet]. 2009;33(3):130–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>
8. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(4):274–80.
9. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1254–60.
10. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;208(2):130.e1-130.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.014>
11. Gary Cunningham F, Roberts JM, Taylor RN. The clinical spectrum of preeclampsia [Internet]. Fourth Edi. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, Fourth Edition. Elsevier Inc.; 2014. 25–36 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-407866-6.00002-X>
12. Maesa JM, Romero A, Benot-López S. Validez diagnóstica del ratio sFlt-1 / PlGF una revisión sistemática. 2020;47(1).
13. Axt-Flidner R, Schroer A, Diedrich K. Molecular mechanisms of preeclampsia. [German]. *Gynakologe* [Internet]. 2015;37(2):132–9. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed6&AN=2004136466%5Cnhttps://maastrichtuniversity.on.worldcat.org/atoztitles/link?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1007%2Fs00129-003-1480-9&issn=0017-5994&isbn=&volume=37&issue=2&spa>

14. Ramlakhan KP, Johnson MR, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020;17(11):718–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0390-z>
15. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771–81.
16. Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA. The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(2):127–37.
17. Buizza C, Candini V, Ferrari C, Ghilardi A, Saviotti FM, Turrina C, et al. The Long-Term Effectiveness of Psychoeducation for Bipolar Disorders in Mental Health Services. A 4-Year Follow-Up Study. *Front Psychiatry*. 2019 Nov 26;10.
18. Lackman F, Capewell V, Richardson B, DaSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):946–53.
19. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(SUPPL.):99–107.
20. 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. *Br Med J*. 2007;335(7627):974–7.
21. Galan H, Grobman W. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):E297–E109.
22. Phipps EA, Thadhani R, Thomas Benzing SAK. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies Elizabeth. *J Natl Med Assoc*. 2019;15(5):275–89.
23. Patel D, Yulia A. Placental growth factor testing for pre-eclampsia. *Case Reports Women's Heal* [Internet]. 2022;33:e00387. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00387>
24. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(2):S803–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.575>
25. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillo A, López-Jiménez EA, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal

- growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2018;13:279–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.017>
26. 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.
 27. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: Implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):241–6.
 28. 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):700–7.
 29. Elbarbary N, Pritsini F, Kazi A, Wang C, Thilaganathan B, Bhide A. Point-of-Care Tests for Preeclampsia: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2024;414–25.
 30. Coffey J HJ. *Visual Encyclopedia of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023. Screening for preterm preeclampsia. Available from: www.isuog.org,
 31. Mendoza M, Hurtado I, Bonacina E, Garcia-Manau P, Serrano B, Tur H, et al. Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(3):504–12.
 32. Matsui M, Onoue K, Saito Y. sFlt-1 in Chronic Kidney Disease: Friend or Foe? *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):1–13.
 33. Hurrell A, Beardmore-Gray A, Duhig K, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. Placental growth factor in suspected preterm pre-eclampsia: a review of the evidence and practicalities of implementation. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2020;127(13):1590–7.
 34. Rădulescu C, Bacărea A, Huanu A, Gabor R, Dobreanu M. Placental Growth Factor, Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1, Soluble Endoglin, IL-6, and IL-16 as Biomarkers in Preeclampsia. *Mediators Inflamm*. 2016;2016.
 35. 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):2121–31.
 36. 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):1807–18.
 37. Aggarwal PK, Chandel N, Jain V, Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *J Hum*

- Hypertens [Internet]. 2012;26(4):236–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2011.29>
38. Gandley RE, Rohland J, Zhou Y, Shibata E, Harger GF, Rajakumar A, et al. Increased myeloperoxidase in the placenta and circulation of women with preeclampsia. *Hypertension*. 2008;52(2):387–93.
 39. Rocha-Penha L, Bettiol H, Barbieri MA, Cardoso VC, Cavalli RC, Sandrim VC. Myeloperoxidase is not a good biomarker for preeclampsia prediction. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-09272-4>
 40. Martinez A. Marcadores Bioquímicos Predictores De Preeclampsia. *Aefa* [Internet]. 2014;1:10–20. Available from: http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo_completo.pdf
 41. Rana S, Hacker MR, Modest AM, Salahuddin S, Lim KH, Verlohren S, et al. Angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension*. 2012;60(2):451–8.
 42. Zhang K, Zen M, Popovic NL, Lee VW, Alahakoon TI. Urinary placental growth factor in preeclampsia and fetal growth restriction: An alternative to circulating biomarkers? *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(9):1828–36.
 43. Bujold E, Fillion A, Roux-Dalvai F, Scott-Boyer MP, Giguère Y, Forest JC, et al. Proteomic analysis of maternal urine for the early detection of preeclampsia and fetal growth restriction. *J Clin Med*. 2021;10(20).
 44. Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, Norwitz ER, Kuczynski E, Martin R, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1103–13.
 45. Álvarez-Sánchez A, Grinat J, Doria-Borrell P, Mellado-López M, Pedrera-Alcócer É, Malenchini M, et al. The GPI-anchor biosynthesis pathway is critical for syncytiotrophoblast differentiation and placental development. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2024;81(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05284-2>

Sr/Sra. D/Dña.
BESCOS MUNOZ, LUCIA JOSE
C/ Gran Vía 9, 3º- 1
50006, ZARAGOZA, ZARAGOZA
N.I.F.: 53866885B

CREDENCIAL BECA-COLABORACIÓN CURSO 2024/2025

De conformidad con lo dispuesto en la Resolución de 25 de mayo de 2024 de la Secretaría de Estado de Educación (BOE de 30 de mayo) por la que se convocan Becas de Colaboración en Departamentos Universitarios para el curso académico 2024/2025, pongo en su conocimiento que por Resolución de la Directora General de Planificación y Gestión Educativa le ha sido concedida una beca con las características que se especifican:

CLASE DE BECA: **Beca Colaboración**
CUANTÍA: **2.000,00 €**
CURSO Y ESTUDIOS: **6 º Graduado o Graduada en Medicina por la Universidad de Zaragoza**
UNIVERSIDAD: **UNIV. DE ZARAGOZA**
DPTO. COLABORACIÓN: **CIRUGÍA**
NÚMERO DE SOLICITUD: **24CO1/004278**

El importe de la beca le será ingresado en el mes de febrero en la cuenta y entidad bancaria indicada por Vd. en la solicitud de la beca, cuyos datos son los siguientes:

ENTIDAD: 0049 **OFICINA:** 5482 **DC:** 12 **CUENTA:** 2816120990

Son obligaciones de los becarios de Colaboración entre otras:

- Seguir durante el curso 2024/2025, por enseñanza oficial, los estudios en los que se encuentra matriculado.
- Prestar su colaboración en la universidad en la que está matriculado en el curso 2024/2025, a razón de tres horas diarias durante siete meses y medio a contar desde la fecha de incorporación al destino en los términos recogidos en el proyecto de colaboración. En el caso de enseñanzas no presenciales, ver artículo 5. e) de la convocatoria.
- Dentro del mes siguiente a la finalización de la colaboración, presentar certificación acreditativa del Departamento de haber prestado la colaboración en los términos previstos en el proyecto, en la unidad de becas de su Universidad.

Contra dicha Resolución, que pone fin al procedimiento de concesión, se podrá interponer, en el plazo de dos meses, recurso contencioso-administrativo ante la Audiencia Nacional, sin perjuicio del recurso potestativo de reposición que podrá interponerse en el plazo de un mes a partir del día siguiente al de la fecha de la publicación de la resolución de la convocatoria en la página web del Departamento.

Madrid, 05 de noviembre de 2024
LA DIRECTORA GENERAL DE
PLANIFICACIÓN Y GESTIÓN EDUCATIVA



Dña. María González Hincos, Secretaria del CEI Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido la declaración relativa al trabajo académico:

Título: Impacto clínico de los marcadores angiogénicos en la insuficiencia placentaria (preeclampsia y restricción del crecimiento fetal): evaluación en un escenario clínico real.

Estudiante: Lucía Bescós Muñoz

Tutor: Daniel Orós López

2º. Que, según consta en la declaración del tutor, dicho trabajo se enmarca íntegramente dentro de los objetivos del proyecto de investigación:

Título: Desarrollo de un test diagnóstico rápido en orina de disfunción placentaria. (POCT-PLACENTA).

Que ha sido previamente evaluado por el CEICA (PI23/102)

3º. Considera que

- El Tutor/Director garantiza el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos (si procede), el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

4º. Por lo que este CEI considera adecuada la realización del trabajo académico en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA
- DNI 03857456B
Fecha: 2024.12.26
17:21:07 +01'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)