

Artículo de revisión

**Biomarcadores para determinar preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.
Biomarkers to determine preeclampsia and intrauterine growth restriction.**

León San Miguel Gabriel *, Calderón León María Fernanda **, Villamar Flores Genesis Cecilia ***, Torres Domínguez Rosileidy ****

Gestar-Unifetal Guayaquil-Ecuador

Hospital Universitario Guayaquil - Ecuador; <https://orcid.org/0000-0002-4121-6006>

Hospital del Norte de Guayaquil Los Ceibos Guayaquil-Ecuador, <https://orcid.org/0009-0008-7810-4455>

Hospital Materno Infantil Matilde Hidalgo de Procel, <https://orcid.org/0009-0003-6533-8897>.

dracalderonleon@hotmail.es

Recibido: 15 de julio del 2024

Revisado: 02 de agosto del 2024

Aceptado: 15 de septiembre del 2024

Resumen.

Introducción: Actualmente existen múltiples biomarcadores para predecir efectos maternos y fetales adversos durante la gestación, entre los cuales se encuentran: tirosina quinasa-1 soluble (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF). El objetivo de este trabajo fue identificar la utilidad de biomarcadores como sFlt-1 y PIGF para determinar preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. **Métodos:** se elaboró la revisión bibliográfica de 50 artículos en los idiomas inglés y español, provenientes de bases de datos como: Pubmed, ScienceDirect, Epistemonikos y revistas: International journal of molecular science, Obstetrics and Gynecology. **Resultados:** Los resultados de un metaanálisis, muestra que la relación PIGF / sFlt-1, tuvo valor significativo más alto en el grupo de preeclampsia, lo que sugiere que es una combinación de marcadores útil en la detección de preeclampsia. En una investigación donde evaluaron a más de 200 pacientes con una relación PIGF/sFlt-1 >655, una de las complicaciones maternas fue hipertensión grave. Ocho estudios con 339 pacientes demostraron que, una relación sFlt-1/PIGF alta mayor a 33, tiene un valor predictivo para la restricción del crecimiento fetal **Conclusiones:** La medición en sangre de la relación entre los biomarcadores tirosina quinasa-1 soluble y el factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PIGF) durante la gestación, son útiles en la predicción y diagnóstico de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, permitiendo detectar en etapas tempranas las lesiones placentarias que producen mala perfusión vascular materna, mejorando los resultados clínicos.

Palabras clave: factor de crecimiento de la placenta, PIGF, tirosina quinasa-1 soluble similar a fms (sFlt-1), utilidad, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia.

Abstract

Introduction: There are currently multiple biomarkers to predict adverse maternal and fetal effects during pregnancy, among which are: soluble tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PIGF). The objective of this study was to identify the usefulness of biomarkers such as sFlt-1 and PIGF to determine preeclampsia and intrauterine growth restriction. **Methods:** A bibliographic review of 50 articles in English and Spanish from databases such as Pubmed, ScienceDirect, Epistemonikos and journals: International Journal of Molecular Science, Obstetrics and Gynecology was carried out. **Results:** A meta-analysis shows that the PIGF/sFlt-1 ratio had a significantly higher value in the preeclampsia group, suggesting that it is a useful combination of markers for detecting preeclampsia. In a study where more than 200 patients with a PIGF/sFlt-1 ratio >655 were evaluated, severe hypertension was one of the maternal complications. Eight studies with 339 patients showed that a high sFlt-1/PIGF ratio greater than 33 has predictive value for fetal growth restriction

Conclusions: The measurement in blood of the relationship between soluble tyrosine kinase-1 biomarkers and placental growth factor (sFlt-1/PlGF) during pregnancy is useful in the prediction and diagnosis of preeclampsia and intrauterine growth restriction, allowing the detection in early stages of placental lesions that produce poor maternal vascular perfusion, improving clinical results.

Keywords: placental growth factor, PlGF, fms-like soluble tyrosine kinase-1 (sFlt-1), utility, intrauterine growth restriction, preeclampsia.

Introducción.

Existen biomarcadores que durante el embarazo pueden ayudar a predecir trastornos como preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), para tomar medidas de prevención y evitar resultados materno-fetales adversos (1).

En el año 2003, Maynard et al. demostraron que, la placenta producía niveles altos de factor anti angiogénico, el cual se une al factor de crecimiento placentario (PlGF) y al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que producen interacción con las células endoteliales, generando disfunción endotelial, hipertensión y endoteliosis glomerular, dando como resultado la producción de niveles altos de tirosina quinasa-1 soluble (sFlt-1) y niveles bajos de PlGF, asociándose con la aparición de preeclampsia (2)(3), por lo tanto, el uso de índices de biomarcadores en las primeras etapas del embarazo, ayuda a una estratificación adecuada, clasificándolo en embarazo de alto y bajo riesgo (4). Fisiopatológicamente, el aumento en la relación entre sFlt-1/PlGF, se debe a isquemia uterina y placentaria, y se asocia con la aparición de preeclampsia, 4 a 5 semanas antes de su inicio clínico (5)(6).

La tirosina quinasa-1 soluble, es una proteína importante como marcador de preeclampsia, que inactiva tanto VEGF como PlGF (7). Es importante recalcar que la relación sFlt-1/PlGF, también es un marcador específico de restricción del crecimiento fetal (8), siendo útil en embarazos gemelares para detectar disfunción placentaria, preeclampsia o RCIU (9) prediciendo el parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y preeclampsia grave (10)(11).

Normalmente el nivel de sFlt-1 comienza a aumentar después de las 30 a 32 semanas de gestación y el nivel de PlGF comienza a disminuir después de las 30 semanas, no obstante, en una mujer con preeclampsia, la concentración de sFlt-1, es cinco veces mayor en comparación con los

grupos de control, acompañada de una disminución en los niveles circulantes de PlGF libre (12).

La expresión de sFlt-1, está regulada por el sistema renina-angiotensina de la placenta, por lo que, las mujeres con hipertensión crónica que posteriormente experimentaron preeclampsia, tienen concentraciones aumentadas de sFlt-1 en el primer trimestre (13)(14). La utilidad de los marcadores disminuye luego de las 35 semanas de gestación (15).

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE), ha aprobado pruebas para el factor de crecimiento placentario (PlGF), junto con la evaluación clínica estándar. El problema es que, estas pruebas solo están disponibles en pocos países desarrollados, siendo necesaria la universalización de las mismas, principalmente en nuestro país Ecuador donde la primera causa de mortalidad materna es la preeclampsia.

Se realiza una revisión sistemática para conocer la utilidad de utilizar biomarcadores como sFlt-1 y PlGF para determinar preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino

Objetivo: Identificar la utilidad de biomarcadores como sFlt-1 y PlGF para determinar preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

Métodos: Se seleccionaron 50 artículos publicados en los últimos 5 años, en inglés y español.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para lo que se consultaron bases de datos como Pubmed, ScienceDirect, Epistemonikos y revistas como: International Journal of Molecular Science, Obstetrics and Gynecology. Periodo de búsqueda año 2023 y 2024, fecha en la que cada recurso se consultó por última vez 5 de julio de 2024.

Para evaluar la certeza de la evidencia, se utilizaron estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, sobre biomarcadores para determinar

preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

Criterios de inclusión

1. Artículos en idiomas español o inglés con el tema; biomarcadores para determinar preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.
2. Artículos con los términos: sFlt-1/PIGF, preeclampsia, RCIU.

3. El 75% de los artículos fueron de los últimos cinco años.

Criterios de exclusión

1. Artículos sobre otros biomarcadores
2. Estudios experimentales.
- 3.- Artículos no concluyentes

Resultados

Tabla 1: Tabla de resultados de varios estudios que demuestran la utilidad del uso de biomarcadores como sFlt-1 y PIGF.

Autor	Intervención	Resultados	Conclusiones
Müller A, et al 2019	Relación entre sFlt-1 / PIGF como posible indicador de la gravedad de la preeclampsia: experiencia de una sola institución	El valor de la relación sFLT-1/PIGF fue significativamente mayor en el grupo de preeclampsia con parto prematuro.	La relación sFLT-1/PIGF podría usarse como un indicador para el desarrollo y estimación de la gravedad de la preeclampsia
Stepan H, et al 2020	Combinación de biomarcadores para predecir las complicaciones del embarazo y redefinir la preeclampsia: el síndrome angiogénico-placentario	El cociente sFlt-1/PIGF + ecografía puede descartar una restricción temprana del crecimiento fetal. La relación sFlt-1/PIGF es una herramienta confiable para discriminar entre trastornos hipertensivos del embarazo	Los biomarcadores angiogénicos alterados indican disfunción placentaria y su implementación en la práctica clínica ayudará a reducir la considerable carga de morbilidad y mortalidad asociada con resultados adversos del embarazo
Graupner O, et al 2020	Papel de la relación sFlt-1/PIGF y el Doppler fetomaterno para la predicción de resultados perinatales adversos en la preeclampsia de aparición tardía	Las anomalías de sFlt-1/PIGF, se asociaron con un menor peso al nacer, parto prematuro tardío (< 37 semanas), así como el diagnóstico posnatal de pequeño para la edad gestacional	Se debería agregar el cociente sFlt-1/PIGF a la vigilancia fetal antes del parto
Karge A, et al 2020	Papel de la relación sFlt-1/PIGF y el Doppler uterino en embarazos con enfermedad renal crónica con sospecha de preeclampsia (PE) o síndrome HELLP	(28,6%) desarrollaron un síndrome PE/HELLP. Se observaron con frecuencia resultados maternos adversos (28,6%) y resultados adversos perinatales (32,1%). Los análisis revelaron un valor predictivo para resultados adversos maternos y sFlt-1/PIGF	El Doppler uterino y el sFlt-1/PIGF son predictores de resultados maternos adversos en embarazos con enfermedad renal crónica.
Karge A, et al 2021	Predicción del resultado perinatal adverso y el tiempo medio hasta el parto en embarazos gemelares con sospecha de preeclampsia utilizando el índice sFlt-1/PIGF	La relación sFlt-1/PIGF mostró un valor predictivo para restricción del crecimiento intrauterino (IC 95%: 0,545-0,965, p = 0,032).	En embarazos gemelares con PE y/o HELLP, la relación sFlt-1/PIGF puede ser útil para la predicción de restricción selectiva del crecimiento fetal y la toma de decisiones con respecto al seguimiento de pacientes de alto riesgo.
Kumar N, et al 2023	Correlación de la relación sFlt/PIGF con la gravedad de la preeclampsia en una población india	Los embarazos con un resultado perinatal adverso tuvieron una mayor concentración de sFlt y una menor concentración de PIGF.	La relación sFlt-1/PIGF se correlaciona con resultados maternos y perinatales adversos en una población india.

Li S, et al 2024	Valor predictivo de los niveles del factor de crecimiento placentario en suero materno para el crecimiento fetal discordante en gemelos: un estudio de cohorte retrospectivo	Los niveles de PIGF en el segundo trimestre fueron más bajos en mujeres con gemelos que desarrollaron un crecimiento fetal discordante	Un nivel bajo de PIGF materno en el segundo trimestre es un factor de riesgo y un predictor de crecimiento fetal discordante.
------------------	--	--	---

Fuente: elaborada por Dra. María Fernanda Calderón

La utilidad de los biomarcadores muestra que, la correlación entre sFlt-1/PIGF predice el riesgo de desarrollar preeclampsia (16), brindando utilidad en el tratamiento (17). La inclusión de estos biomarcadores en combinación con ecografía podría ayudar a disminuir la morbimortalidad materno - fetal asociada a las complicaciones de la preeclampsia (18-21), ambos biomarcadores tienen que utilizarse en conjunto para su análisis (22), y han demostrado su utilidad en diversas investigaciones como predictores (23)(24).

Los resultados de un metaanálisis, muestra la relación PIGF / sFlt-1, con valor significativo más alto en el grupo de preeclampsia (3). En una investigación donde evaluaron a más de 200 pacientes con una relación PIGF/sFlt-1 >655, una de las complicaciones maternas fue hipertensión grave (13). Ocho estudios con 339 pacientes demostraron que, una relación sFlt-1/PIGF alta mayor a 33, tiene un valor predictivo para la restricción del crecimiento fetal (8).

La infección grave por COVID-19 y SARS-CoV-2 en embarazadas hipertensas se relacionó con proporciones sFlt-1/PIGF significativamente más altas, esto probablemente se debió a mecanismos similares de daño e insuficiencia placentaria en preeclampsia y COVID-19 (25).

En un estudio prospectivo, multicéntrico que incluyó a embarazadas con factor de riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, mostraron la relación sFlt-1/PIGF a las 20, 24 y 28 semanas de gestación y concluyeron que, la relación sFlt-1/PIGF puede mejorar la predicción de la preeclampsia de aparición temprana en mujeres con riesgo (26).

Un estudio realizado en India reveló que sFlt-1/PIGF y su correlación, está asociada directamente a los resultados perinatales y maternos adversos superando a otros tipos de biomarcadores (27).

De acuerdo a los datos obtenidos en esta investigación, es importante reconocer el papel de los biomarcadores sFlt-1/PIGF, por cuanto deberían formar parte de la batería de exámenes solicitados durante el control prenatal en conjunto con otras herramientas diagnósticas como la ecografía Doppler uterina, principalmente en las pacientes que presentan factores de riesgo y poder así evitar, efectos adversos maternos y fetales (28) (29).

Los biomarcadores también permiten clasificar la gravedad, facilitando el seguimiento de los casos para toma de decisiones (30-32), pero siempre deben ser solicitados juntos, debido a que, es su relación sFlt-1/PIGF, la que tiene mayor sensibilidad y especificidad (33-37).

Actualmente existe métodos a nivel mundial como Elecsys y Kryptor para solicitar los mencionados biomarcadores a las 24-28 semanas de gestación, cuyos puntos de corte diagnóstico son de: >38 sFlt-1 y ≥85 PIGF respectivamente, con alta precisión diagnóstica para evaluar preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino de forma temprana (38).

La relación sFlt1/PIGF se correlaciona con un deterioro fetal más rápido en la restricción temprana del crecimiento fetal, independientemente de la preeclampsia. Se necesitan mediciones repetidas para evaluar la dinámica de los valores sérico (39)(40), no obstante, esto lleva a un alto costo financiero por lo cual debería tomarse estrategias económicas para poder implementar el uso de estos métodos durante el control prenatal (41-43).

En estudios de mujeres con características de bajo riesgo, cuatro subgrupos de siete estudios demostraron índices sFlt-1/PIGF más altos en mujeres que desarrollaron preeclampsia en

comparación con aquellas que no la desarrollaron (44).

En una investigación, cuyo objetivo fue determinar la utilidad del factor de crecimiento placentario (PIGF) y la tirosina quinasa soluble tipo fms-1 (sFlt-1) para predecir el momento de la interrupción del embarazo en 44 mujeres con inicio conocido de preeclampsia, obtuvieron como resultado que, entre sFlt-1, PIGF y sFlt-1/PIGF, sFlt-1 fue el que se asoció de manera más significativa con el momento de la interrupción del embarazo (45) (46).

En otra indagación, donde evaluaron los niveles de sFlt-1/PIGF, se encontraron resultados perinatales significativamente peores en el grupo sFlt-1/PIGF >85, lo que les sugirió que los biomarcadores son útiles para determinación de preeclampsia u otras formas de insuficiencia placentaria (47).

En una investigación cuyo objetivo fue evaluar la correlación de la relación sFlt-1/PIGF materna con el resultado motor temprano de 88 bebés prematuros ≤ 34 SG, nacidos entre febrero de 2017 y agosto de 2020 en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Essen en Alemania, con las variables: niveles maternos de sFlt-1/PIGF al parto y evaluación general del movimiento del bebé a la edad corregida de 3 a 5 meses. Para la evaluación usaron el puntaje de optimización motora (MOS-R) basado en movimientos antigraavedad y patrones de postura. Los niños con restricción del crecimiento intrauterino, cuyas madres tuvieron una elevada relación sFlt-1/PIGF, tuvieron un efecto negativo en el resultado en la MOS-R, pero no se demostró una correlación directa entre una mayor relación y un peor resultado motor, por lo que se requiere más estudios para esta evaluación (48)

En otro estudio de cohorte prospectivo desarrollado en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron 70 gestantes con embarazo gemelar, y midieron el cociente sFlt-1/PIGF a las 12, 24 y 32 semanas de gestación. El cociente sFlt-1/PIGF en la semana 32 por sí solo presentó capacidades predictivas considerables con una sensibilidad del 71% y especificidad del 72%. De manera similar, sucedió en semana 24, hubo un aumento de una unidad en el cociente sFlt-1/PIGF y se asoció con un aumento de 1,24 veces en la probabilidad, por lo que,

concluyeron que, el cociente sFlt-1/PIGF sirve como herramienta predictiva de resultados perinatales adversos como restricción del crecimiento intrauterino en embarazos gemelares (49)(50).

Conclusión

La medición en sangre de la relación entre los biomarcadores tirosina quinasa-1 soluble y el factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PIGF) durante la gestación, son útiles en la predicción y diagnóstico de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, permitiendo detectar en etapas tempranas las lesiones placentarias que producen mala perfusión vascular materna, mejorando los resultados clínicos.

Referencias.

- 1.- Honigberg MC, Truong B, Khan RR, Xiao B, Bhatta L, Vy HMT, Guerrero RF, Schuermans A, Selvaraj MS, Patel AP, Koyama S, Cho SMJ, Vellarikkal SK, Trinder M, Urbut SM, Gray KJ, Brumpton BM, Patil S, Zöllner S, Antopia MC, Saxena R, Nadkarni GN, Do R, Yan Q, Pe'er I, Verma SS, Gupta RM, Haas DM, Martin HC, van Heel DA, Laisk T, Natarajan P. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Nat Med.* 2023 Jun;29(6):1540-1549. <https://10.1038/s41591-023-02374-9>.
- 2.- SE Maynard , J.-Y. Min , J. Merchan , K.-H. Lim , J. Li , S. Mondal , et al. El exceso de tirosina quinasa 1 similar a fms soluble placentaria (sFlt1) puede contribuir a la disfunción endotelial, la hipertensión y la proteinuria en la preeclampsia *J Clin Invest* , 111 (5) (2003) , págs . 649-658
- 3.-Shahid R, Bari MF, Hussain M. Serum biomarkers for the prediction and diagnosis of preeclampsia: A meta-analysis. *J Taibah Univ Med Sci.* 2021 Aug 11;17(1):14-27. <https://10.1016/j.jtumed.2021.07.003>.
- 4.- Veisani Y, Jenabi E, Delpisheh A, Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2019 Mar 3;17(1):1-10. <https://10.18502/ijrm.v17i1.3815>.
- 5.-Mendoza M, Bonacina E, Garcia-Manau P, López M, Caamiña S, Vives À, Lopez-Quesada E, Ricart M, Maroto A, de Mingo L, Pintado E, Ferrer-Costa R, Martin L, Rodríguez-Zurita A,

- García E, Pallarols M, Vidal-Sagnier L, Teixidor M, Orizales-Lago C, Pérez-Gomez A, Ocaña V, Puerto L, Millán P, Alsius M, Diaz S, Maiz N, Carreras E, Suy A. Aspirin Discontinuation at 24 to 28 Weeks' Gestation in Pregnancies at High Risk of Preterm Preeclampsia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Feb 21;329(7):542-550. <https://10.1001/jama.2023.0691>.
- 6.-Cerqueira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Mackillop L, Impey L, Greenwood C, James T, Smith I, Papageorgiou AT, Knight M, Vatish M. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*. 2019 Oct;74(4):983-990. <https://10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739>.
- 7.-Awe O, Sinkway JM, Chow RP, Wagener Q, Schulz EV, Yu JY, Nietert PJ, Wagner CL, Lee KH. Differential regulation of a placental SAM68 and sFLT1 gene pathway and the relevance to maternal vitamin D sufficiency. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Oct;22:196-203. <https://10.1016/j.preghy.2020.09.004>.
- 8.- Chen W, Wei Q, Liang Q, Song S, Li J. Diagnostic capacity of sFlt-1/PIGF ratio in fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2022 Sep;127:37-42. <https://10.1016/j.placenta.2022.07.020>.
- 9.-Satorres E, Martínez-Varea A, Diago-Almela V. sFlt-1/PIGF ratio as a predictor of pregnancy outcomes in twin pregnancies: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023 Dec;36(2):2230514. <https://10.1080/14767058.2023.2230514>.
- 10.-Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Jan 1;137(1):72-81. <https://10.1097/AOG.0000000000004149>.
- 11.-Mitlid-Mork B, Bowe S, Gran JM, Bolstad N, Berg JP, Redman CW, Staff AC, Sugulle M. Maternal placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 reference ranges in post-term pregnancies: A prospective observational study. *PLoS One*. 2020 Oct 20;15(10):e0240473. <https://10.1371/journal.pone.0240473>.
- 12.- Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, Haidari S. Diagnostic accuracy of sFlt1/PIGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb 7;20(1):80. <https://10.1186/s12884-020-2744-2>.
- 13.-Modzelewski J, Siarkowska I, Pajurek-Dudek J, Feduniw S, Muzyka-Placzyńska K, Baran A, Kajdy A, Bednarek-Jędrzejek M, Cymbaluk-Ploska A, Kwiatkowska E, Kwiatkowski S. Atypical Preeclampsia before 20 Weeks of Gestation-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 13;24(4):3752. <https://10.3390/ijms24043752>.
- 14.- Nzelu D, Biris D, Karampitsakos T, Nicolaidis 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 Apr;222(4):374.e1-374.e9. <https://10.1016/j.ajog.2019.10.101>.
- 15.-Perry H, Binder J, Kalafat E, Jones S, Thilaganathan B, Khalil A. Angiogenic Marker Prognostic Models in Pregnant Women With Hypertension. *Hypertension*. 2020 Mar;75(3):755-761. <https://10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13997>.
- 16.-Müller A, Horvat V, Vulin M, Mandić S, Šerić V, Vidosavljević D. The soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1) to placental growth factor (PIGF) ratio as a possible indicator for the severity of preeclampsia - single institution experience. *Med Glas (Zenica)*. 2019 Feb 1;16(1):53-59. <https://10.17392/994-19>.
- 17.-Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020 Apr;75(4):918-926. <https://10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>.
- 18.-Graupner O, Karge A, Flechsenhar S, Seiler A, Haller B, Ortiz JU, Lobmaier SM, Axt-Flidner R, Enzensberger C, Abel K, Kuschel B. Role of sFlt-1/PIGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Feb;301(2):375-385. <https://10.1007/s00404-019-05365-9>.
- 19.-Karge A, Beckert L, Moog P, Haller B, Ortiz JU, Lobmaier SM, Abel K, Flechsenhar S, Kuschel B, Graupner O. Role of sFlt-1/PIGF ratio and uterine Doppler in pregnancies with chronic kidney disease suspected with Pre-eclampsia or HELLP syndrome. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Oct;22:160-166. <https://10.1016/j.preghy.2020.09.007>.
- 20.-Karge A, Seiler A, Flechsenhar S, Haller B, Ortiz JU, Lobmaier SM, Axt-Flidner R, Enzensberger C, Abel K, Kuschel B, Graupner O. Prediction of adverse perinatal outcome and the

- mean time until delivery in twin pregnancies with suspected pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Jun;24:37-43. <https://10.1016/j.preghy.2021.02.003>.
- 21.-Kluyvers ACM, Biesbroek A, Visser W, Saleh L, Russcher H, Danser AHJ, Neuman RI. Angiogenic imbalance in pre-eclampsia and fetal growth restriction: enhanced soluble fms-like tyrosine kinase-1 binding or diminished production of placental growth factor? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Apr;61(4):466-473. <https://10.1002/uog.26088>.
- 22.-Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 May;59(5):596-605. <https://10.1002/uog.24851>.
- 23.-Kumar N, Das V, Agarwal A, Agrawal S. Correlation of sFlt/PIGF ratio with severity of preeclampsia in an Indian population. *AJOG Glob Rep.* 2023 Feb 7;3(2):100177. <https://10.1016/j.xagr.2023.100177>.
- 24.-Li S, Wu K, Zhou S, Yin B, Bai X, Zhu B. Predictive value of maternal serum placental growth factor levels for discordant fetal growth in twins: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024 Jan 2;24(1):10. <https://10.1186/s12884-023-06212-1>.
- 25.-Kosinska-Kaczynska K, Malicka E, Szymusik I, Dera N, Pruc M, Feduniw S, Rafique Z, Szarpak L. The sFlt-1/PIGF Ratio in Pregnant Patients Affected by COVID-19. *J Clin Med.* 2023 Jan 29;12(3):1059. <https://10.3390/jcm12031059>.
- 26.-Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, Sarabia MD, Laíz B, Duque M, Navarro M, Calmarza P, Hund M, Álvarez FV; STEPS investigators. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Preeclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):373-382. doi: 10.1002/uog.17373. PMID: 27883242; PMCID: PMC5836987.
- 27.- Miyatake R, Fujii T, Kumasawa K, Ichinose M, Toshimitsu M, Sayama S, Seyama T, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y. The sFlt-1/PIGF Ratio Trend Is Useful in Predicting Preeclampsia Severity in Hyperreactio Luteinalis Complicated with Preeclampsia. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2023 Sep 19;2023:7352947. <https://10.1155/2023/7352947>.
- 28.- De Oliveira L, Roberts JM, Jeyabalan A, Blount K, Redman CW, Poston L, Seed PT, Chappell LC, Dias MAB; PREPARE trial group. PREPARE: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial to Evaluate Whether Risk Stratification Can Reduce Preterm Deliveries Among Patients With Suspected or Confirmed Preterm Preeclampsia. *Hypertension.* 2023 Oct;80(10):2017-2028. <https://10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20361>.
- 29.- Sharp A, Jackson R, Cornforth C, Harrold J, Turner MA, Kenny L, Baker PN, Johnstone ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papageorgiou AT, Alfirevic Z. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Oct;241:109-118. <https://10.1016/j.ejogrb.2019.08.007>.
- 30.- Bonacina E, Armengol-Alsina M, Hurtado I, Garcia-Manau P, Ferrer-Oliveras R, Monreal S, Pancorbo M, Mendoza M, Carreras E. sFlt-1 to PIGF ratio cut-offs to predict adverse pregnancy outcomes in early-onset FGR and SGA: a prospective observational study. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Oct;42(7):2840-2845. <https://10.1080/01443615.2022.2109956>.
- 31.- Bonacina E, Mendoza M, Farràs A, Garcia-Manau P, Serrano B, Hurtado I, Ferrer-Oliveras R, Illan L, Armengol-Alsina M, Carreras E. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. *BJOG.* 2022 Oct;129(11):1870-1877. <https://10.1111/1471-0528.17151>.
- 32.-Wang Y, Bao J, Peng M. Effect of magnesium sulfate combined with labetalol on serum sFlt-1/PIGF ratio in patients with early-onset severe preeclampsia. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):276. doi: 10.3892/etm.2020.9406. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33200001; PMCID: PMC7664615.
- 33.- Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, Vatish M. Clinical utility of sFlt-1 and PIGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Feb;61(2):168-180. doi: 10.1002/uog.26032. PMID: 35816445.
- 34.- Stepan H, Hund M, Dilba P, Sillman J, Schlembach D. Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PIGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? *Clin Chem Lab Med.* 2019 Aug 27;57(9):1339-1348. doi: 10.1515/cclm-2018-1228. PMID: 31323000.
- 35.- Rajiv P, Cade T, Dean J, Jones GD, Brennecke SP. Maternal serum soluble fms-like tyrosine

- kinase-1-to-placental growth factor ratio distinguishes growth-restricted from non-growth-restricted small-for-gestational-age fetuses. *AJOG Glob Rep.* 2024 Jan 9;4(1):100302. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100302. PMID: 38318268; PMCID: PMC10839529.
- 36.-Velegrakis A, Kouvidi E, Fragkiadaki P, Sifakis S. Predictive value of the sFlt 1/PIGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). *Int J Mol Med.* 2023 Oct;52(4):89. doi: 10.3892/ijmm.2023.5292. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37594116; PMCID: PMC10500221.
- 37.-Dymara-Konopka W, Laskowska M, Grywalska E, Hymos A, Leszczyńska-Gorzela B. Maternal Serum Angiogenic Profile and Its Correlations with Ultrasound Parameters and Perinatal Results in Normotensive and Preeclamptic Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction. *J Clin Med.* 2023 Jun 26;12(13):4281. doi: 10.3390/jcm12134281. PMID: 37445317; PMCID: PMC10342798.
- 38.-Simón E, Herraiz I, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, López-Jiménez EA, Galindo A. Correlation of Kryptor and Elecsys® immunoassay sFlt-1/PIGF ratio on early diagnosis of preeclampsia and fetal growth restriction: A case-control study. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Apr;20:44-49. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.002. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32172169.
- 39.- Palma Dos Reis CR, Brás S, Meneses T, Cerdeira AS, Vatish M, Martins AT. The sFlt1/PIGF ratio predicts faster fetal deterioration in early fetal growth restriction: A historical cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023 May;102(5):635-643. doi: 10.1111/aogs.14546. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36933005; PMCID: PMC10072244.
- 40.- Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, Verlohren S. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med.* 2014 Jan;42(1):61-8. doi: 10.1515/jpm-2013-0074. PMID: 23929878.
- 41.- Trilla C, Luna C, De León Socorro S, Rodríguez L, Ruiz-Romero A, Mora Brugués J, Benítez Delgado T, Fabre M, Martín Martínez A, Ruiz-Martínez S, Llubra E, Oros D. First-Trimester Sequential Screening for Preeclampsia Using Angiogenic Factors: Study Protocol for a Prospective, Multicenter, Real Clinical Setting Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 26;9:931943. doi: 10.3389/fcvm.2022.931943. PMID: 35958398; PMCID: PMC9361843
- 42.- Bubeníková Š, Cíhová A, Roubalová L, Durdová V, Vlk R. Využití poměru koncentrací solubilního receptoru tyrozinkinázového typu 1 a placentárního růstového faktoru pro krátkodobou predikci a diagnostiku preeklampsie [Application of the concentrations ratio of soluble receptor tyrosine kinase type 1, and placental growth factor for short-term prediction and diagnosis of preeclampsia]. *Ceska Gynekol.* 2016 Summer;81(4):272-278. Czech. PMID: 27882748.
- 43.- Maseliénė T, Struckutė E, Breivienė R, Ramašauskaitė D, Dženkevičiūtė V. The Importance of Inflammatory and Angiogenic Markers in the Evaluation of Early Cardiovascular Disease Risk in Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 Sep 22;10(10):407. doi: 10.3390/jcdd10100407. PMID: 37887854; PMCID: PMC10607798.
- 44.- Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PIGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 May;40(5):618-626. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.014. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28927814.
- 45.- Tanaka H, Tanaka K, Takakura S, Enomoto N, Ikeda T. Predicting Preeclampsia Pregnancy Termination Time Using sFlt-1. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 20;9:900639. doi: 10.3389/fmed.2022.900639. PMID: 35795634; PMCID: PMC9251116.
46. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Garrido-Gimenez C, Fernandez-Oliva A, Zanini J, Catalan M, Tur H, Serrano B, Carreras E. 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 Jan;100(1):119-128. doi: 10.1111/aogs.13978. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32860218.
- 47.- Bednarek-Jędrzejek M, Kwiatkowski S, Ksel-Hryciów J, Tousty P, Nurek K, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płoska A, Torbé A. The sFlt-1/PIGF ratio values within the <38, 38-85 and >85 brackets as compared to perinatal outcomes. *J Perinat Med.* 2019 Sep 25;47(7):732-740. doi: 10.1515/jpm-2019-0019. PMID: 31339858.
- 48.- Middendorf L, Gellhaus A, Iannaccone A, Königer A, Dathe AK, Bendix I, Reisch B, Felderhoff-Mueser U, Huening B. The Impact of Increased Maternal sFlt-1/PIGF Ratio on Motor Outcome of Preterm Infants. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 30;13:913514. doi: 10.3389/fendo.2022.913514. PMID: 35846340; PMCID: PMC9279729.

49.- Satorres-Pérez E, Martínez-Varea A, Novillo-Del Álamo B, Morales-Roselló J, Diago-Almela V. The sFlt-1/PlGF Ratio at 12, 24, and 32 Weeks Gestation in Twin Pregnancies as a Predictor of Late Preterm Birth and Perinatal Event Secondary to Prematurity. *J Clin Med.* 2024 May 4;13(9):2699. doi: 10.3390/jcm13092699. PMID: 38731228; PMCID: PMC11084454.

50.- Romero R, Jung E, Chaiworapongsa T, Erez O, Gudicha DW, Kim YM, Kim JS, Kim B, Kusanovic JP, Gotsch F, Taran AB, Yoon BH, Hassan SS, Hsu CD, Chaemsaihong P, Gomez-Lopez N, Yeo L, Kim CJ, Tarca AL. Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Oct;227(4):615.e1-615.e25. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.015. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36180175; PMCID: PMC9525890.