

PROTOCOLO DE ESTUDIO

**Remodelado y disfunción cardíaca en pacientes con preeclampsia
regulado por el ambiente anti- angiogénico: estudio clínico y
experimental.**

Versión del protocolo y fecha	Versión: 1.0. Fecha: 12/07/2019
Código del Protocolo	IIBSP-PRE-2019-63
Título abreviado	ANGIOCOR
Promotor	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 78 69 Fax: 93 553 78 12
Investigadores Principales	Elisa Llurba Olivé Unidad de Obstetricia Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: ellurba@santpau.cat Jordi Ordóñez Llanos Unidad de Bioquímica Servicio de Laboratorio Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: jordonez@santpau.cat

Este Protocolo de Estudio es propiedad del Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau, y es un documento confidencial. No debe ser copiado o distribuido a otras partes sin autorización escrita previa del Institut de Recerca.

INDICE

1. Resumen

2. Marco teórico. Planteamiento del problema

1. Antecedentes y Justificación del estudio
2. Preguntas de Investigación
3. Hipótesis

3. Objetivo del Estudio

1. Objetivo principal
2. Objetivos secundarios

4. Metodología del Estudio

1. Diseño General del Estudio : Criterios de Inclusión y Criterios de Exclusión
2. Población de estudio
3. Definición de las variables (Principal y Secundarias)
4. Tamaño de la muestra previsto

5. Análisis Estadístico

1. Manejo y análisis de los datos
2. Control de calidad

6. Plan de Trabajo

7. Aspectos Éticos

1. Evaluación beneficio-riesgo de la investigación
2. Consideraciones éticas, sobre información a los sujetos y consentimiento informado
3. Consideraciones sobre el tratamiento de las muestras biológicas
4. Confidencialidad de los Datos
5. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

8. Recursos para la Realización del Estudio y Financiación

9. Modificaciones del Protocolo

10. Consideraciones prácticas

11. Bibliografía

12. Anexos

1. RESUMEN:

Identificación del promotor	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau c/Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel : 93 553 78 69
Título del estudio	Remodelado y disfunción cardíaca en pacientes con preeclampsia regulado por el ambiente anti-angiogénico: estudio clínico y experimental.
Código del protocolo	IIBSP-PRE-2019-63
Versión del Protocolo y fecha	Versión: 1.0. Fecha: 01/08/2019
Investigadores principales	<p>Elisa Llurba Olivé Unidad de Obstetricia Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: ellurba@santpau.cat</p> <p>Jordi Ordóñez Llanos Unidad de Bioquímica Servicio de Laboratorio Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: jordonez@santpau.cat</p>
Investigadores colaboradores	<p>Francesc Carreras Costa Servicio de Cardiología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: FCarreras@santpau.cat</p> <p>Alessandro Sionis Servicio de Cardiología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: asionis@santpau.cat</p> <p>Josefina Mora Bruges Unidad de Bioquímica Servicio de Laboratorio Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537273 e-mail: jmora@santpau.cat</p>

Investigadores colaboradores	<p>Álvaro García Osuna Servicio de Laboratorio Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537273 e-mail: agarciao@santpau.cat</p> <p>Olga Sánchez García Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: osanchezg@santpau.cat</p> <p>Maria Julia Zanini Mangiarlardi Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: mjuliazanini@gmail.com</p> <p>Antonio Fernandez Oliva Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: afernandez@santpau.cat</p> <p>Carla Domínguez Gallardo Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: cdominguezg@santpau.cat</p> <p>Carmen Garrido Gimenez Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: cgarrido@santpau.cat</p> <p>Irene Ribera Casellas Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: iribera@santpau.cat</p> <p>Cristina Trilla Solà Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: ctrilla@santpau.cat</p> <p>Gemma Ginovart Galiana Servicio de Pediatría Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: gginovart@santpau.cat</p>
---	--

	<p>Maria Josa Eritja Servicio de Pediatría Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: mjosa@santpau.cat</p> <p>Astrid Maria Batalla Gonzalez Servicio de Anestesiología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537541 e-mail: abatalla@santpau.cat</p> <p>Jose Maria Gil Sanchez Servicio de Anestesiología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537541 e-mail: igils@santpau.cat</p>
Centros participantes	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
CEIC de referencia	Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Objetivo principal	Determinar la relación entre el ambiente antiangiogénico durante el embarazo y el riesgo de desarrollar disfunción cardiovascular y remodelado cardiaco.
Diseño	<p>Estudio observacional unicéntrico nacional de estudio de casos y controles.</p> <p>Se ha decidido realizar una inclusión de pacientes consecutivos, incluyendo todas las pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante el tiempo del estudio y se subclasificaran en casos o controles en función de si desarrollan o no Preeclampsia.</p>
Enfermedad en estudio	Preeclampsia y riesgo Cardiovascular

Metodología

Se reclutaran las pacientes embarazadas que acudan a la ecografía de primer trimestre en nuestro centro y que acepten participar en el estudio tras firmar el Consentimiento informado.

Se dividirán en dos grupos según el cribado de riesgo de Preeclampsia (alto o bajo riesgo).

En esta población, se analizarán los marcadores angiogénicos (PlGF) y antiangiogénico (sFlt1) durante el embarazo, así como las variables de riesgo cardiovascular (IMC, TA, rigidez arterial, copectina, proBNP, troponina de alta sensibilidad, grosor de la íntima de la carótida y parámetros ecocardiográficos) en 280 pacientes con alto riesgo de PE en el 1r trimestre y 100 gestantes con bajo riesgo de PE.

Posteriormente, a las pacientes de la cohorte que desarrollen Preeclampsia durante la gestación (N=40), se analizarán parámetros de disfunción cardíaca (se analizará en el 1r y 3r trimestre y a los 12 meses postparto) mediante Ecocardiografía y /o Marcadores cardíacos (copectina, proBNP, Troponina), Tensión arterial, perfil lipídico, grosor de la íntima de la A. Carótida en el 1r y 3r trimestre y a los 12 meses postparto, con la finalidad de establecer un:

- Modelo de predicción que incluya marcadores bioquímicos y biofísicos de disfunción cardíaca y placentaria para el desarrollo de PE
- Modelo de predicción que incluya marcadores bioquímicos y biofísicos de disfunción cardíaca y placentaria para el desarrollo de riesgo cardiovascular 12m postparto
- Estatus cardíaco y metabólico tras 18 meses postparto y correlación con factores de riesgo de Preeclampsia obtenidos durante la gestación.

Todas las pruebas se realizarán en el mismo centro de estudio y serán llevadas a cabo por exploradores independientes.

Los datos obtenidos en cada prueba serán recogidos en una base de datos anonimizada para su estudio posterior.

<p>Población en estudio y número total de sujetos</p>	<p>Población 1: Mujeres con gestación única que acuden a visita gestacional. Y cumplen los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none">- Alto riesgo de PE en el screening de 1r trimestre entre las 11+0 y 13+6sg (Factores de riesgo materno, Tensión arterial, PPAP-A, Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas) n=280. <p>Las mujeres de este grupo serán subdivididas en grupo caso y grupo control de acuerdo a si posteriormente desarrollaran o no PE . Casos: mujeres que desarrollen una PE. (N estimada=40). Controles: mujeres que no desarrollen una PE (n estimada=240).</p> <p>Población 2: Grupo control de mujeres sanas con bajo riesgo de PE en el screening de 1r trimestre entre las 11+0 y 13+6sg (n=100).</p>
<p>Calendario. Duración prevista del estudio.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Solicitud de evaluación a primer CEIC: Agosto- Septiembre 2019• Fecha inclusión primer paciente: Octubre 2019• Recogida de los datos: Octubre 2019 - Octubre 2023• Análisis de los datos: Octubre 2023 - Febrero 2024• Informe final: Marzo- Mayo 2024

<p>Consideraciones éticas</p>	<p>El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos. Así mismo, se garantizarán las normas recogidas en la Declaración de Helsinki y se desarrollará de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC).</p> <p>El investigador deberá explicar a las posibles participantes, la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración estimada, los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que éste le pueda suponer. Cada una de las participantes debe ser advertida de que su participación en el estudio es voluntaria y de que puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento posterior, ni a su relación con los profesionales que le tratan.</p>
	<p>Para ello se ha diseñado una hoja de información y de consentimiento para las participantes que se adjunta. Cabe destacar que la realización de este estudio no lleva implícito ningún cambio en la atención y estudio en las pacientes.</p> <p>Los datos obtenidos de dichas pruebas se recogerán en una base de datos anonimizada y de acceso restringido a los investigadores, para su posterior estudio.</p>
<p>Fuente de Financiación</p>	<p>Pendiente de resolución beca FIS</p>

2. MARCO TEÓRICO. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Antecedentes

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo mediado por un desequilibrio en la expresión de factores angiogénicos placentarios. Las madres con PE, tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de presentar enfermedad cardiovascular (ECV), aunque el mecanismo específico que enlaza PE y ECV aún no se conoce con exactitud. Los niveles de factores angiogénicos son un predictor independiente de mal pronóstico en la enfermedad isquémica coronaria. Planteamos la hipótesis que en la PE, el ambiente antiangiogénico determina el grado de disfunción y remodelación cardíaca y por tanto, es un factor determinante para el incremento del riesgo de ECV.

Justificació

La evidencia actual disponible a través de estudios llevados a cabo en pacientes con cardiopatía isquémica y también en preeclampsia determinan una posible fisiopatología común. Este hecho aconseja continuar estudiando las causas y posibilidades de predicción y prevención, especialmente en mujeres, un grupo poblacional que no ha sido específicamente estudiado en relación con complicaciones obstétricas.

La hipótesis principal es que el ambiente antiangiogénico determina el grado de daño cardíaco y remodelación y, por tanto, el riesgo cardiovascular en un futuro. Nuestro proyecto tiene el objetivo principal, des de una perspectiva multidisciplinar, de analizar el potencial de los marcadores angiogénicos para predecir un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Como objetivo secundario, determinar la relación entre el estatus cardiovascular en el primer trimestre de embarazo y el desarrollo de complicaciones placentarias y riesgo cardiovascular postparto en pacientes con riesgo de PE y en aquellas que han desarrollado una PE.

Como tercer objetivo, evaluar la relación entre parámetros de disfunción cardíaca y endotelial en pacientes que presentan PE y los factores antiangiogénicos en serum materno y placenta.

Este estudio proporcionará evidencia para evaluar y caracterizar la asociación entre el desbalance antiangiogénico y disfunción cardíaca y remodelación en la Preeclampsia.

Además, evaluaremos la angiogénesis placentaria y la expresión cardiovascular. Esperamos obtener evidencia a favor de la asociación entre angiogénesis anómala y disfunción cardíaca y remodelación, y a partir de aquí, identificar nuevas dianas terapéuticas para futuros estudios que tengan como objetivo la prevención de la morbilidad cardiovascular asociada a la preeclampsia.

Como último objetivo, mejorar la salud cardiovascular de las mujeres y reducir la prevalencia de la enfermedad.

Preguntas de investigación

1. ¿Las mujeres con predisposición a desarrollar PE, presentan signos de disfunción y remodelación cardíaca?, y ¿esto se correlaciona con el grado de desbalance angiogénico?
2. ¿Durante el episodio agudo de PE, existe una correlación directa entre los niveles sanguíneos de factores angiogénicos (PIGF) y antiangiogénicos (sFlt1) y marcadores bioquímicos y de imagen de disfunción cardíaca?
3. ¿Los factores angiogénicos están correlacionados con el grado de disfunción cardiovascular y remodelado persistente después del embarazo en mujeres que han sufrido una preeclampsia?
4. ¿La expresión de factores angiogénicos de mRNA placentario y cardiokynas, se asocia con el grado de disfunción cardíaca y remodelado en la preeclampsia?

Hipótesis

Hipótesis principal: existe una relación entre el ambiente antiangiogénico y disfunción y remodelado cardíaco en mujeres con preeclampsia, evidenciando la implicación de los factores angiogénicos en el aumento del riesgo cardiovascular en la vida futura de la mujer

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Objetivo principal: Determinar la relación entre el ambiente antiangiogénico durante el embarazo y el riesgo de desarrollar disfunción cardiovascular y remodelado.

Objetivos secundarios:

1. Establecer marcadores bioquímicos y biofísicos de disfunción cardiovascular en una cohorte de pacientes con riesgo de PE y en mujeres gestantes sanas en el primer trimestre de embarazo.
2. Determinar la correlación entre factores angiogénicos (PIGF) y antiangiogénicos (sFlt1) en sangre materna y marcadores bioquímicos y biofísicos de disfunción cardíaca y remodelado en pacientes con PE establecida.
3. Determinar el grado de disfunción cardíaca y estado metabólico después de 12 meses del parto en mujeres que han tenido Preeclampsia y su correlación con las variables de riesgo de PE y disfunción cardíaca obtenidos durante el embarazo.
4. Investigar los genes relacionados con angiogénesis y estatus cardiovascular en muestras placentarias de mujeres con Preeclampsia vs controles en microarrays y PCR.

4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:

Analizaremos los marcadores angiogénicos (PIGF) y antiangiogénico (sFlt1) durante el embarazo, así como las variables de riesgo cardiovascular (IMC, TA, rigidez arterial, copectina, proBNP, troponina de alta sensibilidad, grosor de la íntima de la carótida y parámetros ecocardiográficos) en 280 pacientes con riesgo de PE según las cribado de primer trimestre y 100 gestantes control.

Además, los parámetros de disfunción y remodelado cardíaco se evaluarán en madres con PE establecida (n=60). Se valorará la expresión génica y transcriptómica en relación a vías fisiopatológicas de angiogénesis y daño cardiovascular en muestras de placentas de pacientes con PE (n=10) y controles (n=10).

Diseño del estudio

Estudio observacional unicéntrico nacional de estudio de casos y controles.

Se ha decidido realizar una inclusión de pacientes consecutivos, incluyendo todas las pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante el tiempo del estudio y se subclasificaran en casos o controles en función de si desarrollan o no Preeclampsia.

Población de estudio. Criterios de inclusión, exclusión

- **OBJETIVO 1:** Establecer marcadores bioquímicos y biofísicos de disfunción cardiovascular en una cohorte de pacientes con riesgo de PE y en mujeres gestantes sanas en el primer trimestre de embarazo.

Población 1: Mujeres con gestación única que acuden a visita gestacional. Y cumplen los siguientes criterios:

- Alto riesgo de PE en el screening de 1r trimestre entre las 11+0 y 13+6sg (Factores de riesgo materno, Tensión arterial, PPAP-A, Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas) n=280.
- Las mujeres de este grupo serán subdivididas en grupo caso y grupo control de acuerdo a si posteriormente desarrollaran o no PE . Casos: mujeres que desarrollen una PE. (N estimada=40). Controles: mujeres que no desarrollen una PE (n estimada=240).

Población 2: Grupo control de mujeres sanas con bajo riesgo de PE en el screening de 1r trimestre entre las 11+0 y 13+6sg (n=100).

- **OBJETIVO 2:** Determinar la correlación entre factores angiogénicos (PIGF) y antiangiogénicos (sFlt1) en sangre materna y marcadores bioquímicos y biofísicos de disfunción cardíaca y remodelado en pacientes con PE establecida. **OBJETIVO 3:** Determinar el grado de disfunción cardíaca y estado metabólico después de 12 meses del parto en mujeres que han tenido Preeclampsia y su correlación con las variables de riesgo de PE y disfunción cardíaca obtenidos durante el embarazo.

Población: pacientes que presenten signos clínicos y síntomas de PE (n=60).

Definición de variables

- Disfunción cardíaca/Remodelado: se analizará en el 1r y 3r trimestre y a los 12 meses postparto:
 - Ecocardiografía anómala y /o
 - Marcadores cardíacos alterados (copectina, proBNP, Troponina)
- Tensión arterial, perfil lipídico, grosor de la íntima de la A. Carótida en el 1r y 3r trimestre y a los 12 meses postparto.
- Modelo de predicción que incluya marcadores bioquímicos y biofísicos de disfunción cardíaca y placentaria para el desarrollo de PE
- Modelo de predicción que incluya marcadores bioquímicos y biofísicos de disfunción cardíaca y placentaria para el desarrollo de riesgo cardiovascular 12m postparto
- Estatus cardíaco y metabólico tras 18 meses postparto y correlación con factores de riesgo de Preeclampsia obtenidos durante la gestación.

Tamaño de la muestra previsto

El objetivo 1 podría responderse con un tamaño muestral estimado de 280 mujeres gestantes de 1r trimestre con alto riesgo de PE en el screening de 1r trimestre, con un riesgo de desarrollar PE del 15% y una tasa de falsos positivos del 10%. Para obtener este tamaño muestral han de evaluarse un total de 2800 screenings. Se ha asumido un ratio de casos y controles de 1/6 (con PE/sin PE), por lo que se precisan 40 casos con PE + 240 casos de mujeres con alto riesgo de PE pero que no la desarrollen,

Se han estimado un 10% de pérdidas. EL error de Tipo I se ha fijado del 5% ($\alpha=0,05$) con un poder de 80% (Error de Tipo II del 0,20). Para el grupo control, se precisará de un grupo adicional de 100 mujeres con screening de bajo riesgo de PE en el 1r trimestre.

Para el objetivo 2 y 3, de acuerdo con estudios epidemiológicos, las mujeres que tienen PE tienen anomalías en la función cardíaca comparada con controles (*Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. BJOG. 2013;120:496–504.*) . Planeamos incluir 40 pacientes con PE establecida que serán obtenidas de la cohorte inicial y 20 pacientes que desarrollen PE pero que no fueron seleccionadas en el screening de 1r trimestre.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Manejo y Análisis de los datos

Los datos obtenidos serán recogidos en una base de datos anonimizada para facilitar el estudio y procesamiento posterior de los datos. El responsable de la creación de la base de datos es el propio Investigador Principal. La introducción de los datos se realizará en el momento de la realización de las visitas o exploraciones por parte de los Investigadores colaboradores ELI, CD, AF, IR, CG, JZ, GG, MJ, JMG, AB, CT.

Para el análisis de los datos: las medidas serán ajustadas al valor esperado según la edad gestacional. Computaremos el valor esperado en los pacientes control mediante un modelo lineal por MoM. El grupo comparación se realizará mediante análisis de varianza, seguido de un post hoc Dunnett test, con los controles como grupo de referencia.

NT-proBNP, Troponina, copectin y sFlt-1/PIGF ratio siguen una distribución normal y se transformaran antes del análisis.

Para la regresión logística, una odds ratio de 2 indica el doble de riesgo comparado con los MoM normal.

En el objetivo 1, la asociación entre los tres grupos de estudio (alto riesgo sin PE, alto riesgo con PE, bajo riesgo sin PE) y la existencia de disfunción/remodelado cardíaco será evaluado utilizando el test chi-cuadrado. También se analizarán otras variables mediante análisis multivariado y regresión logística.

En los objetivos 2 y 3, la correlación entre el desbalance angiogénico y la disfunción cardíaca se analizará mediante correlación lineal.

Para cada paso calcularemos una sensibilidad y especificidad. Una odds ratio >1 indicará incremento proporcional del riesgo cardiovascular. En todos los casos, el nivel

de significación será el habitual (5%). El pack de análisis estadístico que se utilizará será IBM-SPSS (V25).

Control de calidad

El estudio se centraliza en una BBDD electrónica anonimizada y con acceso restringido a los investigadores, por lo que no se dispondrá de CRD en papel.

El investigador garantizará la exactitud e integridad de los datos, así como de todos los informes que se le requieran. El investigador guardará los documentos del estudio hasta al menos 5 años de finalizada su realización.

Ante la solicitud del monitor, auditor, CEIC o autoridad sanitaria, el investigador tendrá disponible todos los archivos relacionados con el estudio, permitiendo el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoria, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades competentes.

6. PLAN DE TRABAJO (tareas, hitos y cronología del estudio):

Abril 2019- Julio 2019

Elaboración del protocolo. Edición de los materiales de estudio. Diseño de la base de datos. Reunión de los investigadores para la resolución de dudas. Preparación de los aspectos logísticos para la puesta en marcha del estudio.

Agosto 2019 - Septiembre 2019

Presentación a CEIC

Octubre 2019- Octubre 2023

Inicio del estudio. Identificación de los pacientes. Recogida e introducción de los datos.

Noviembre 2023 - Febrero 2024

Depuración y análisis de datos. Reunión de investigadores para discusión de los resultados y cierre del estudio.

Marzo - Mayo 2024

Elaboración del informe final. Elaboración de un manuscrito para publicación de los resultados.

Duración: 49 meses

7. ASPECTOS ÉTICOS:

Evaluación beneficio-riesgo de la investigación

Debido a que se trata de un estudio observacional, no se esperan riesgos asociados a la participación, siendo el mismo tanto si las pacientes participan o no. Tampoco se esperan beneficios directos para las participantes, pero los resultados podrán ser de utilidad para determinar la relación entre el ambiente antiangiogénico durante el embarazo y el riesgo de desarrollar disfunción cardiovascular y remodelado.

Consideraciones éticas, sobre información a los sujetos y consentimiento informado

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador será responsable de garantizar que el estudio se realice de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.

Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau debe de aprobar el protocolo del estudio, la información que se dará al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizará.

Se informará al CEIC de cualquier enmienda posterior al protocolo y se deberá solicitar su opinión en el caso de que fuera necesaria una nueva evaluación de los aspectos éticos del estudio.

Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado del paciente. El paciente no podrá participar en ningún procedimiento específico del estudio antes de obtener su consentimiento.

Antes de incluir algún sujeto en el estudio y antes de la obtención del consentimiento informado, el investigador o la persona designada por el mismo, explicará al posible sujeto participante o a su tutor legal/familiar, los objetivos, métodos y riesgos potenciales del estudio y cualquier molestia que éste pueda ocasionar. La explicación acerca de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio se realizarán en un lenguaje entendible.

El posible sujeto participante o su tutor legal/familiar deben tener tiempo para meditar su decisión de participar en el estudio, y tener la oportunidad de formular preguntas. Después de esta explicación, y antes de entrar en el estudio, el consentimiento deberá quedar adecuadamente registrado mediante la firma del sujeto o su tutor legal/familiar.

Consideraciones sobre el tratamiento de las muestras biológicas

En lo referente a la obtención, manejo, identificación y almacenamiento de muestras biológicas, será de aplicación lo dispuesto en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, de 3 de julio, específicamente en los capítulos III y IV del título V, así como lo dispuesto en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, específicamente en el capítulo I del título II, por el que se establece el tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica.

De acuerdo con dichas normativas, la obtención de muestras biológicas con fines de investigación biomédica podrá realizarse únicamente cuando se haya obtenido previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente y previa información de las consecuencias y los riesgos que pueda suponer tal obtención para su salud. Dicho consentimiento será revocable.

Una vez finalizado el estudio las muestras biológicas serán guardadas en el Biobanco del IIB Sant Pau, tras el consentimiento específico del participante para ello.

Confidencialidad de los datos

En lo referente a la confidencialidad de los datos del estudio se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

El manejo clínico de los pacientes se adecuará a los estándares de tratamiento del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, sin que la realización de este estudio influya en tal proceso.

8. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y FINANCIACIÓN:

El estudio está pendiente de la resolución de una Beca Fis, solicitada para financiar los gastos generados por el mismo (ver documento adjunto: Memoria económica)

9. MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO:

Cualquier modificación del protocolo del estudio adoptará siempre la forma de enmienda o addendum por escrito. Para su formalización, se requerirá la aprobación de todas las personas responsables del estudio. En caso de tratarse de modificaciones relevantes, se solicitará la aprobación expresa del Comité Ético de Investigación Clínica.

10. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS:

Informe final

Tras obtener las conclusiones del estudio, se elaborará un informe final que será presentado al CEIC.

11. BIBLIOGRAFÍA:

- 1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-13.
- 2. Lazdam M, Davis EF, Lewandowski AJ, Worton SA, Kenworthy Y, Kelly B, Leeson P. Prevention of vascular dysfunction after preeclampsia: a potential long-term outcome measure and an emerging goal for treatment. *J Pregnancy*. 2012;2012:704146.
- 3. Merz CND, Regitz-Zagrosek V. The case for sex-and gender-specific medicine. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (8): 1348-9.
- 4. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97:261-7.
- 5. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014; 101:579-86.
- 6. Cain MA, Salemi L, Tanner JP, Kirby RS, Salihu HM, Louis JM. Pregnancy as a window for future Health: maternal placental syndromes and short term cardiovascular outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. Oct;215(4):484.e1-484.e14.
- 7. Groenhof TKJ,; PREVEND Group. Trajectory of Cardiovascular Risk Factors After Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension*. 2019 Jan;73(1):171-178.
- 8. Sanghavi M and Rutherford JD Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014; 130:1003-8.
- 9. Melchiorre K. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 5
- 10. Romero R. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruption placentae. *Best Pract Clin Obstet Gynecol* 2011; 25: 313-327.
- 11. Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta*.

- 12.Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 2004; 25: 114
- 13.Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int* 71: 959–961, 2007.
- 14.Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10705–10709, 1993.
- 15.Sitras V. Gene expression profile in cardiovascular disease and preeclampsia: a meta-analysis of the transcriptome based on raw data from human studies deposited in Gene Expression Omnibus. *Placenta*. 2015 Feb;36(2):170-8.
- 16.Valdés G. Preeclampsia and cardiovascular disease: *Integr Blod Press Control*. 2017 Aug 28;10:17-23.
- 17.Hromadnikova I. Profiling of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNA expression, preeclampsia and fetal growth restriction. *Int J Cardiol*. 2017 Dec 15;249:402-409.
- 18.Hromadnikova I. *PLoS One*. 2017 Feb 9;12(2):e0171756.
- 19.Zeisler H, Llurba E. Predictive sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13-22.
- 20.Herraiz I. Characterization of the Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology*, 2014; 124.
- 21.Matsumoto T. An elevated ratio of placental growth factor to soluble fms-like tyrosine kinase-1 predicts adverse outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Intern Med*. 2013;52:1019-27.
- 22.Accornero F, Molkentin JD. Placental Growth Factor (PGF) as a protective paracrine effector in the heart. *Trends Cardiovasc Med*. 2011, 21: 220–224.
- 23.Patten IS. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012; 485:333-8.
- 24.Llurba E. Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. [Eur Heart J](#). 2014 Mar;35(11):701.
- 25.Ruiz A, Llurba E. Placenta-related complications in women carrying a foetus with congenital heart disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Oct;29(20):3271-

- 26. Bytautiene E. Long-term maternal cardiovascular mouse model of sFlt-1-induced preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 298:H189-93.
- 27. Santillan MK. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension* 2014; 64:852-9.
- 28. Yeung EH, et al. Increased levels of copeptin before clinical diagnosis of preeclampsia. *Hypertension* 2014; 64:1362-7.
- 29. Rafik Hamad R. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; 27:2257-6.
- 30. Giannubilo SR. Relationship between maternal hemodynamics and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia and fetal growth restriction. *J Perinatol* 2017; 37:484-7.
- 31. Stefan Verlohren, et al. Angiogenic Markers and Cardiovascular Indices in the Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy

12. ANEXOS:

Anexo 1: Evaluaciones del estudio

Anexo 2: Hoja de información a los sujetos (se presenta en documento aparte)

Anexo 3: Formulario de consentimiento informado (se presenta en documento aparte)

Anexo 1

ESQUEMA DE EVALUACIONES DEL ESTUDIO

PROJECT SCHEDULE	Year 1			Year 2				Year 3				
	1-3 m	3-6 m	6-9 m	9-12 m	12-15 m	15-18 m	18-21 m	21-24 m	24-27 m	27-30 m	30-33 m	33-36 m
Harmonization of interdisciplinary research activity												
Ethical Committee approval												
Patient enrollment into the study (12 and 32 weeks of gestation visit)												
Women with preeclampsia recruitment												
Follow-up at 12 months after delivery												
Biochemical blood analysis												
Statistical analysis and datamining												
Follow-up meetings												
Publication and Communication Plan												
Guidelines and protocols, future patents												