



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Estrategias de predicción de la insuficiencia placentaria con repercusiones maternas y fetales

Raquel Mula Used



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0. Spain License.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



# **Estrategias de predicción de la insuficiencia placentaria con repercusiones maternas y fetales**

Memoria de tesis doctoral presentada por Raquel Mula Used para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Doctora Eva Meler Barrabés. Departamento de Medicina Maternofetal. Instituto Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Hospital Clínic de Barcelona  
Doctora Pilar Prats Rodríguez. Departamento de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Hospital Universitario Dexeus

Tutor:

Profesor Francesc Figueras Retuerta. Departamento de Cirugía y Especialidades Medicoquirúrgicas. Universidad de Barcelona

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Marzo 2023

## AUTORIZACIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS

La Dra Eva Meler Barrabés, Investigadora del Hospital Clínic de Barcelona, con DNI: 46341317C y La Dra Pilar Prats Rodríguez, Investigadora del Hospital Universitari Dexeus, con DNI: 38826230E

DECLARAN QUE:

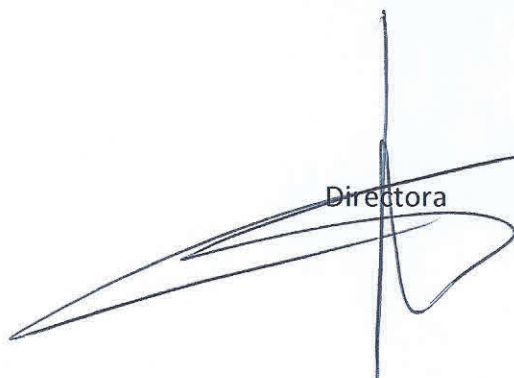
La memoria de tesis presentada por la Sra Raquel Mula Used con título "Estrategias de predicción de la insuficiencia placentaria con repercusiones maternas y fetales", ha sido realizada bajo nuestra dirección y que autorizamos su depósito para ser defendida y juzgada por un tribunal.

Firmado el día 28 de marzo de 2023

Directora



Directora



**DECLARACIÓN DE LA PERSONA DOCTORANDA Y DE LA PERSONAS QUE DIRIGEN DE LA ORIGINALIDAD Y BUENAS PRÁCTICAS DE LA TESIS**

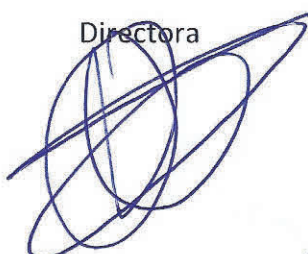
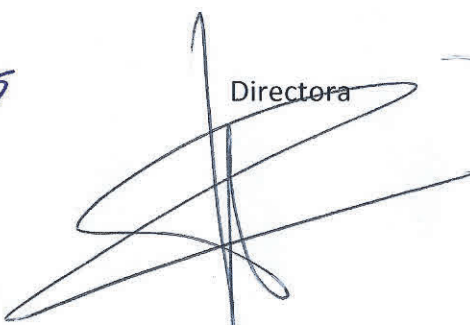
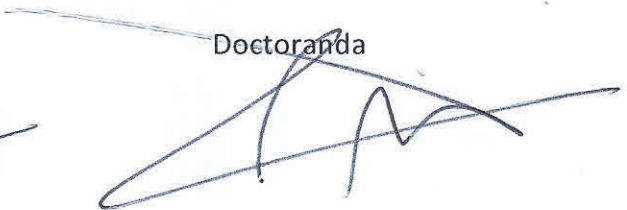
La Dra Eva Meler Barrabés, Investigadora del Hospital Clínic de Barcelona, con DNI: 46341317C, la Dra Pilar Prats Rodríguez, Investigadora del Hospital Universitari Dexeus, con DNI: 38826230E y la doctoranda Raquel Mula Used con DNI: 47648628-B

DECLARAN QUE

La tesis doctoral, con título “Estrategias de predicción de la insuficiencia placentaria con repercusiones maternas y fetales”, es original, conteniendo resultados e información fruto de investigación propia, y que no contiene plagios de otras tesis, publicaciones o investigaciones de otros autores. Asimismo, confirman que se han seguido los códigos éticos y de buenas prácticas, para su elaboración.

Manifiestan que consienten que la memoria de tesis pueda ser sometida a procedimientos para la comprobación de su originalidad.

Para que así conste, firman el 28 de marzo de 2023

Directora  Directora  Doctoranda 

## DECLARACION DE AUTORIA DE LA TESIS

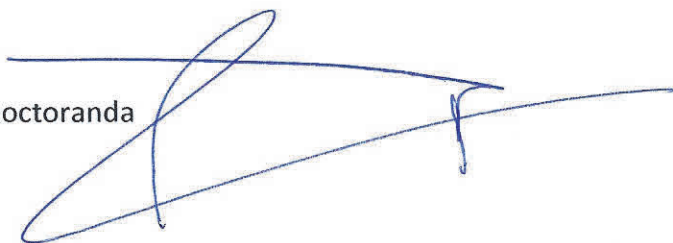
La doctoranda Sra Raquel Mula Used, con DNI: 47648628B

DECLARA QUE

Es autora de la tesis doctoral titulada "Estrategias de predicción de la insuficiencia placentaria con repercusiones maternas y fetales"

Firmado el día 28 de marzo de 2023

La Doctoranda

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized loop followed by a horizontal line and a vertical stroke at the end.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a la Dra. Eva Meler. Desde que tuve mi primera guardia, con ella como residente mayor, nunca he dejado de tenerla como referente. Gracias por su apoyo y por ser guía en este difícil camino.

A la Dra. Pilar Prats. Su energía inacabable y su positividad han hecho posible que finalmente esta tesis doctoral haya salido adelante.

Al profesor Francesc Figueras, quien desde el principio de la residencia me dio la oportunidad de implicarme en numerosos estudios, despertando así mi pasión por la ciencia y la investigación.

A Sandra García y Nacho Rodríguez, por su inestimable ayuda y su predisposición a aclararme todas las dudas relacionadas con la estadística.

A la Dra. Elena Scazzocchio, por tenerme en cuenta para sus proyectos de investigación. Al Dr. Serra y Dr. Albaigés, por revisar con espíritu crítico mis trabajos.

A mis compañeros de Dexeus, por ser una familia con la que compartir experiencias no solo profesionales si no también personales.

A la Dra. Nuria Sanz, por sus sabios consejos.

A mis padres, Loli y Toni, por estar siempre a mi lado y ayudarme en todo lo que he necesitado. Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin ellos. A mi hermana Sara, por escucharme siempre y darme ánimos en este largo camino.

A Álex, mi marido, por su amor, su paciencia y por darme el apoyo necesario para poder desarrollar mi trabajo. A mis hijos, Emma y Èric, por ser la luz de mi vida.

## **FINANCIACIÓN**

Los reactivos para la determinación de PIGF y sFlt-1 fueron proporcionados por Roche Diagnostics, quien no tuvo influencia en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, o la interpretación de los resultados.

## ÍNDICE

<b>Agradecimientos</b>	5
<b>Financiación</b>	6
<b>Índice</b>	7
<b>Abreviaturas</b>	10
<b>1. Enumeración de los artículos que componen la tesis</b>	12
<b>2. Resumen</b>	13
<b>3. Introducción</b>	16
<b>3.1 Insuficiencia placentaria. Definición</b>	16
<b>3.2 Fisiopatología del desarrollo placentario anómalo</b>	17
<b>3.3 Factores angiogénicos y antiangiogénicos</b>	18
<b>3.4 Preeclampsia</b>	20
3.4.1 Dos enfermedades diferentes	20
3.4.2 Implicaciones	21
3.4.3 Factores de riesgo	22
3.4.4 Definición	22
3.4.5 Complicaciones	23
<b>3.5 Restricción de crecimiento intrauterino</b>	24
3.5.1 Dos enfermedades diferentes	24
3.5.2 Implicaciones	25
3.5.3 Factores de riesgo	26
3.5.4 Detección prenatal	26
3.5.5 Diferenciación entre CIR y PEG	27
<b>3.6 Prevención de la insuficiencia placentaria</b>	30
3.6.1 Suplementación con calcio	30
3.6.2 Dieta	30
3.6.3 Aspirina	31
3.6.4 Heparina de bajo peso molecular	32
<b>3.7 Predicción de patologías asociadas a la insuficiencia placentaria</b>	33
3.7.1 Parámetros incluidos en la predicción	33
3.7.2 Predicción de PE	35
3.7.2.1 Predicción de PE precoz	36
3.7.2.2 Predicción de PE tardía	36



3.7.3 Predicción de restricción de crecimiento intrauterino	37
3.7.4 Predicción en mujeres de alto riesgo	38
<b>3.8 Tratamiento de la insuficiencia placentaria</b>	40
3.8.1 Estatinas	40
3.8.2 Sildenafil	41
3.8.3 Plasmaféresis	42
3.8.4 Heparina de bajo peso molecular	42
<b>4. Hipótesis de trabajo</b>	44
<b>5. Objetivos</b>	45
<b>6. Material y métodos y resultados</b>	46
6.1 Publicación 1: resumen	46
6.1.1 PDF publicación 1	47
6.2 Publicación 2: resumen	52
6.2.1 PDF publicación 2	53
6.3 Publicación 3: resumen	62
6.3.1 PDF publicación 3	63
<b>7. Discusión</b>	71
<b>7.1 Predicción de preeclampsia tardía</b>	72
7.1.1 Parámetros incluidos en el modelo	72
7.1.2 Comparación con estudios previos	73
<b>7.2 Predicción de CIR</b>	78
7.2.1 ¿Por qué en una población de riesgo?	78
7.2.2 Parámetros incluidos en el modelo	78
7.2.3 Cribado en tercer trimestre precoz	82
7.2.3.1 Comparación con estudios previos	82
7.2.4 Modelos de predicción longitudinales	86
7.2.4.1 Evaluación longitudinal de los parámetros bioquímicos	86
7.2.4.2 Comparación con estudios previos	87
7.2.5 Cribado en segundo trimestre	88
7.2.6 ¿Es útil la evaluación longitudinal de los parámetros bioquímicos?	89
<b>7.3 Hallazgos relevantes para la práctica clínica</b>	91
<b>7.4 Puntos fuertes de los estudios</b>	93
<b>7.5 Limitaciones de los estudios</b>	94

**8. Conclusiones**

96

**9. Bibliografía**

97

## ABREVIATURAS

PE	Preeclampsia
CIR	Restricción de crecimiento intrauterino
PAM	Presión arterial media
IPm AUt	Índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas
PIGF	Factor de crecimiento placentario
sFlt-1	Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms
PA	Perímetro abdominal
TD	Tasa de detección
FP	Falsos positivos
ROC	Receiver Operating Characteristic
PFE	Peso fetal estimado
VPN	Valor predictivo negativo
DPPNI	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
AVC	Accidente vascular cerebral
CID	Coagulación intravascular diseminada
IMC	Índice de masa corporal
TRA	Técnica de reproducción asistida
HTA	Hipertensión arterial
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
EG	Edad gestacional
PEG	Pequeño para edad gestacional
AU	Arteria umbilical
ACM	Arteria cerebral media
RCP	Ratio cerebroplacentario
AAS	Aspirina
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
MoMs	Múltiplos de la mediana
HMG-Coa reductasa	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad

LF

Longitud del fémur

## 1. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de 2 objetivos y 3 artículos:

Artículo 1:

**Raquel Mula**, Eva Meler, Gerard Albaigés, Ignacio Rodríguez.

Strategies for the prediction of late preeclampsia

J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Nov;32(22):3729-3733

Factor de impacto: 2.323 (JCR)

Cuartil: 3

Artículo 2:

**Raquel Mula**, Eva Meler, Sandra García, Gerard Albaigés, Elena Scazzocchio, Bernat Serra, Pilar Prats.

Screening for small-for-gestational age neonates at early third trimester in a high-risk population for preeclampsia

BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Sep 25;20(1):563

Factor de impacto: 3.105 (JCR)

Cuartil: 2

Artículo 3:

**Raquel Mula**, Pilar Prats, Sandra García, Bernat Serra, Elena Scazzocchio, Eva Meler

Angiogenic factors assessment in pre-eclampsia high risk population for the prediction of small-for-gestational age neonates: A prospective longitudinal study  
Int J Gynaecol Obstet. 2022 Oct 13. Online ahead of print.

Factor de impacto: 4.447 (JCR)

Cuartil: 1

## **2. RESUMEN**

### **Estrategias de predicción de la insuficiencia placentaria con repercusiones maternas y fetales**

#### **Introducción:**

Dos de las manifestaciones más relevantes de la insuficiencia placentaria son la preeclampsia (PE) y la restricción de crecimiento intrauterino (CIR). Ambas patologías comportan una elevada morbimortalidad, tanto materna como neonatal, por lo que conseguir prevenirlas es uno de los objetivos principales de la medicina Maternofetal. Hoy en día, existe un cribado para la preeclampsia precoz en primer trimestre que resulta muy eficaz y que se utiliza en la práctica clínica habitual. No obstante, existe menos evidencia sobre el cribado de las patologías de aparición tardía.

#### **Hipótesis:**

La evaluación de las características maternas y diferentes parámetros biofísicos y bioquímicos nos permitirá predecir qué gestantes presentarán una PE tardía o un CIR.

#### **Objetivos:**

El objetivo de este estudio fue crear diferentes modelos de predicción de PE tardía y de CIR.

#### **Métodos:**

Se analizaron 2 poblaciones de estudio. Ambas fueron gestaciones únicas controladas en el Hospital Dexeus, en Barcelona.

El primer estudio fue un estudio retrospectivo en el que se crearon modelos predictivos de PE tardía combinando características maternas con la presión arterial media (PAM) y el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IPm AUt). Se evaluó un modelo predictivo individual en cada trimestre (11-13.6 semanas, 20-22.6 semanas y 32-33.6 semanas) y posteriormente un modelo integrado.

El segundo estudio fue un estudio prospectivo longitudinal que incluyó gestaciones únicas con alto riesgo de PE precoz según un algoritmo multiparamétrico de primer trimestre y en el que se evaluaron diferentes modelos predictivos de CIR.

Primero, se crearon diferentes modelos predictivos de CIR a las 27-30 semanas combinando características maternas, IPm AUt y marcadores bioquímicos (PIGF y sFlt-1).

En segundo lugar, se crearon modelos transversales de predicción de CIR a las 19-22, 24-26 y 27-30 semanas combinando el riesgo basal de primer trimestre con PIGF y ratio sFlt-1/PIGF, respectivamente. Estos modelos fueron comparados con un modelo longitudinal que incluyó riesgo el basal de primer trimestre y los cambios longitudinales de los parámetros bioquímicos. Posteriormente, se crearon nuevos modelos añadiendo el perímetro abdominal (PA) y el IPm AUt.

## **Resultados:**

### Modelos de predicción de PE tardía:

El modelo de tercer trimestre fue el que tuvo una mayor tasa de detección (TD), 55.5% para un 10% de falsos positivos (FP). El área bajo la curva ROC fue 0.86. La integración de los 3 modelos no mejoró la predicción del modelo de tercer trimestre.

### Modelos de predicción de CIR:

A las 27-30 semanas, el modelo que combinó características maternas, peso fetal estimado (PFE), IPm AUt y PIGF, tuvo una TD del 56% (15% FP) con un valor predictivo negativo (VPN) del 92.2%. El modelo que combinó características maternas y PIGF tuvo una TD similar.

La capacidad predictiva de los modelos longitudinales fue similar a los modelos transversales a las 19-22, 24-26 y 27-30 semanas. La capacidad predictiva de los modelos que añadieron el PA y el IPm AUt fue superior. Sin embargo, la evaluación longitudinal de los parámetros bioquímicos tampoco aumentó su capacidad predictiva.

**Conclusiones:**

La predicción de la disfunción placentaria tardía es posible, pero con resultados limitados.

La predicción de la PE tardía a partir de parámetros no invasivos funciona mejor en tercer trimestre.

La predicción de CIR en una población de alto riesgo de PE precoz a las 27-30 semanas es modesta.

Sin embargo, el elevado VPN del modelo de predicción de CIR en tercer trimestre precoz sugiere que éste podría ser útil para reducir la ansiedad materna, reducir intervenciones iatrogénicas y proponer un plan específico para las gestantes de mayor riesgo.

La creación de modelos de predicción de CIR que incluyan la evaluación longitudinal de factores angiogénicos y antiangiogénicos no aumenta la capacidad predictiva de los modelos transversales.



### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 INSUFICIENCIA PLACENTARIA. DEFINICIÓN

El desarrollo normal de la placenta es esencial para que ésta pueda realizar sus funciones durante todo el embarazo. Durante la primera mitad del embarazo se produce un proceso de remodelación de las arterias espirales, transformándose en vasos de baja resistencia y alto flujo, lo que permitirá mantener un flujo adecuado para la unidad fetoplacentaria. En cambio, un defecto en la invasión trofoblástica y en la remodelación de las arterias espirales comporta una inadecuada perfusión placentaria, provocando secundariamente una insuficiencia placentaria. Esta insuficiencia placentaria puede comportar un compromiso materno, en forma de preeclampsia y un compromiso fetal, provocando una restricción de crecimiento intrauterino. En aproximadamente un 50% de los casos, estas dos entidades se manifestarán de forma conjunta. Otras manifestaciones menos frecuentes del mal funcionamiento placentario son el desprendimiento de placenta (DPPNI) y el óbito fetal (1).

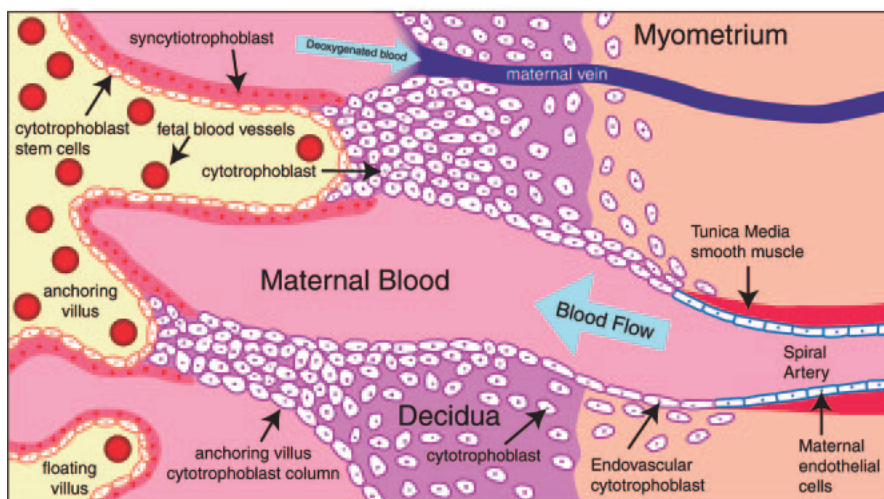


Figura 1. Invasión trofoblástica adecuada de las arterias espirales (2).

### 3.2 FISIOPATOLOGÍA DEL DESARROLLO PLACENTARIO ANÓMALO

La formación adecuada de la placenta requiere que las células del citotrofoblasto invadan las arterias espirales, sustituyendo el revestimiento endotelial y destruyendo el tejido músculo-elástico de estas arterias, de forma que estos vasos estrechos y tortuosos se transforman en vasos de baja resistencia y alta capacidad. Durante el proceso de invasión vascular, los citotrofoblastos se diferencian de un fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial en un proceso llamado pseudovasculogénesis. Este proceso implica la participación de factores de transcripción, factores de crecimiento y citoquinas. Esta transformación se inicia en el primer trimestre y termina sobre las 18-20 semanas.

En mujeres con insuficiencia placentaria, las células del citotrofoblasto no consiguen una correcta transformación en un fenotipo endotelial, por lo que la invasión de las arterias espirales es superficial, permaneciendo vasos estrechos y de alta resistencia. De esta forma, se producirá una inadecuada perfusión placentaria en la segunda mitad del embarazo, causando estrés oxidativo (3). Éste activará una cascada de liberación de toxinas (citoquinas proinflamatorias, reguladores angiogénicos) por parte de la placenta disfuncional hacia el torrente sanguíneo materno, provocando un daño endotelial materno y una vasoconstricción periférica en un intento de aumentar la presión arterial y así aumentar el aporte de sangre materna oxigenada al espacio intervelloso. Paralelamente, se producirán fenómenos de hipoperfusión y reperfusión que provocarán lesiones en la placenta que dificultarán el intercambio de gases entre madre y feto. Esta cascada de eventos mediada por los factores angiogénicos y antiangiogénicos generará las afectaciones maternas asociadas a la PE (2).

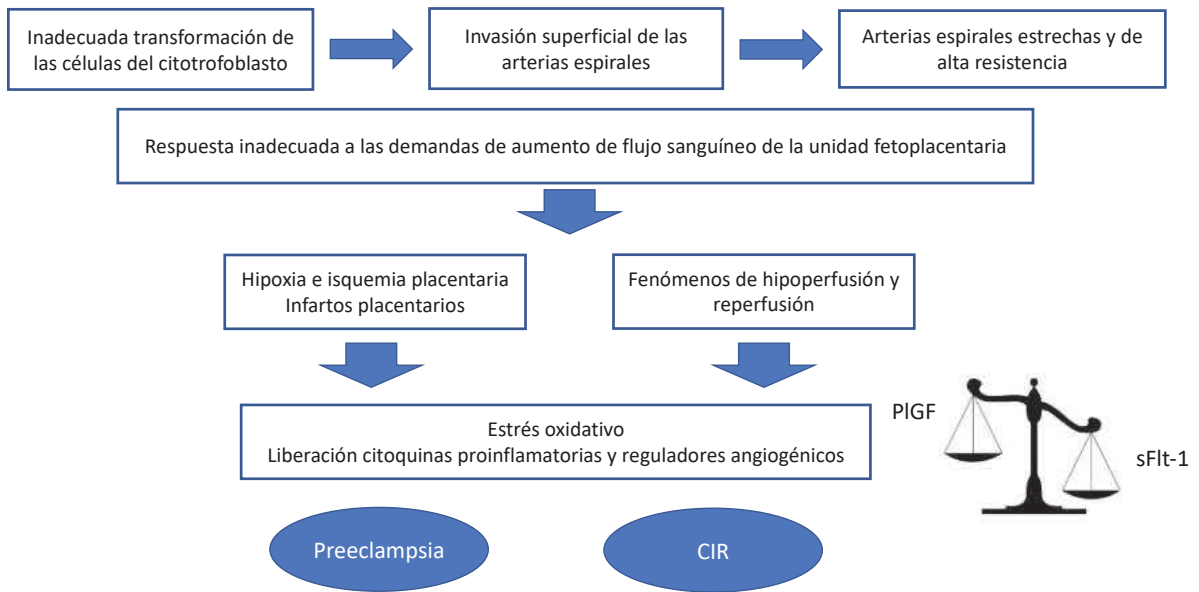


Figura 2. Fisiopatología del desarrollo placentario anómalo y sus consecuencias (elaboración propia).

### 3.3 FACTORES ANGIOGÉNICOS Y ANTIANGIOGÉNICOS

Los factores angiogénicos y antiangiogénicos son sustancias implicadas en la patogénesis de las patologías asociadas a la insuficiencia placentaria.

VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) es un factor angiogénico y mitógeno de las células endoteliales. Ejerce sus funciones a través de 2 receptores, VEGFR-2 y VEGFR-1, también conocido como Flt-1 (tirosina quinasa 1 tipo fms).

PIGF (factor de crecimiento placentario) es un miembro de la familia VEGF con actividad angiogénica, que se encuentra de forma abundante en la placenta. PIGF aumenta progresivamente desde el primer trimestre hasta las 29-33 semanas, momento en que empieza a disminuir. A las 11-13 semanas, sus niveles se encuentran reducidos en mujeres con aneuploidías fetales y en mujeres destinadas a desarrollar PE o CIR (4).

Flt-1 (o VEGFR-1) es un receptor de la familia de los factores de crecimiento vascular endotelial presente en las membranas de las células endoteliales y que, además, se expresa en la placenta, principalmente en el sincitiotrofoblasto. Flt-1 tiene una elevada afinidad por VEGF-A, que es un factor esencial en el desarrollo vascular de la placenta, en la proliferación y supervivencia de las células endoteliales y en la permeabilidad vascular.

sFlt-1 (tirosina quinasa 1 soluble tipo fms) es una variante soluble del receptor Flt-1, que actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores angiogénicos, VEGF y PlGF. Su concentración aumenta de forma fisiológica con la edad gestacional y se encuentra aumentada en mujeres con insuficiencia placentaria (5).

En respuesta a la hipoxia, sFlt-1 se produce y secreta desde la placenta a la circulación materna. Su afinidad por los factores angiogénicos produce una reducción de la cantidad y actividad de éstos, impidiendo su interacción con los receptores endoteliales de superficie e induciendo la disfunción endotelial. Por lo tanto, en la insuficiencia placentaria encontraremos un modelo patogénico en el cual los factores angiogénicos (PlGF) estarán disminuidos y los factores antiangiogénicos (sFlt-1) aumentados. Este estado antiangiogénico se ha observado antes del desarrollo clínico de la insuficiencia placentaria en forma de PE o de CIR (6) y no siempre resultará en la aparición de un síndrome obstétrico asociado (7). Además, se han descrito mayores diferencias en los factores angiogénicos y antiangiogénicos entre gestantes con insuficiencia placentaria y gestantes con desarrollo placentario normal a edades gestacionales más precoces (8). El motivo por el cuál esta disfunción placentaria y desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos no da lugar siempre a un mismo cuadro clínico con el mismo grado de severidad no está claro. Es posible que la susceptibilidad individual al daño y el estado endotelial previo jueguen un papel importante en el desarrollo de dichas patologías.

### **3.4 PREECLAMPSIA**

La preeclampsia se trata de un síndrome multisistémico progresivo que se manifiesta en la segunda mitad del embarazo. Alcanza una incidencia del 2-5%, variable en función de las características de la población, siendo más frecuente en la raza negra, en gestantes nulíparas y en mujeres de edad avanzada.

#### **3.4.1 Dos enfermedades diferentes**

Estudios han demostrado la evidencia de dos entidades clínica y fisiopatológicamente bien diferenciadas: la preeclampsia precoz, que se manifiesta antes de las 34 semanas, y la preeclampsia tardía, que aparece a partir de las 34 semanas (9,10).

La PE precoz, con una incidencia alrededor del 0.2%, se caracteriza principalmente por una deficiente remodelación de las arterias espirales y un importante desequilibrio de factores angiogénicos. Se asocia frecuentemente a CIR y suele presentarse con manifestaciones clínicas severas, comportando consecuentemente una elevada morbimortalidad materna y neonatal.

La PE tardía, con una incidencia mayor (1-4%), presenta un menor grado de disfunción placentaria. En cambio, existe cierta evidencia de la presencia de una disfunción endotelial previa a la gestación, especialmente en pacientes con síndrome metabólico y mayor riesgo cardiovascular (hipertensión arterial crónica, obesidad, diabetes...), que podrían predisponer al desarrollo de PE. Aunque la mayoría de los casos se producen a término y son más leves, es una patología mucho más frecuente por lo que contribuye de forma importante a la morbimortalidad (11,12).

### 3.4.2 Implicaciones

La PE constituye una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna, especialmente en países en vías de desarrollo (13). Un metaanálisis publicado en 2014 identificó los trastornos hipertensivos del embarazo como la segunda causa de muerte materna (14). Algunas de las complicaciones más graves de la PE incluyen la eclampsia, el accidente vascular cerebral (AVC), la coagulación intravascular diseminada (CID), el edema pulmonar, el fallo hepático o renal o el síndrome de HELLP.

Muchas de las mujeres que desarrollan preeclampsia requerirán un parto prematuro yatrogénico, por lo que, además de las complicaciones maternas, debemos añadir la morbilidad neonatal derivada de la prematuridad, como son la muerte neonatal, la broncodisplasia pulmonar, las complicaciones neurológicas a corto y medio plazo como las convulsiones, la hemorragia cerebral y la parálisis cerebral, y la enterocolitis, derivando todas ellas en un aumento de las hospitalizaciones en la UCI neonatal (15). Como hemos comentado previamente, la disfunción placentaria será común a la PE y al CIR, siendo especialmente relevante esta asociación en aquellos casos de manifestación muy precoz, inferior a las 28 semanas. Esta restricción irá asociada a un aumento del riesgo de óbito fetal.

Por otra parte, en los últimos años, diversos estudios han demostrado un mayor riesgo cardiovascular a corto y largo plazo en mujeres que han padecido una PE, especialmente aquella de manifestación precoz. Actualmente, existen guías clínicas que catalogan haber tenido una PE como un factor de riesgo cardiovascular más, como puede ser el tabaquismo, la hipertensión o la hipercolesterolemia, requiriendo en consecuencia un mayor seguimiento a lo largo de la etapa post reproductiva (16,17). No obstante, sigue existiendo controversia sobre si la PE es una manifestación de una enfermedad cardiovascular preexistente y, por lo tanto, el embarazo actúa como un desencadenante de estrés, o si la PE contribuye a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular posterior. Del mismo modo, este aumento del riesgo cardiovascular también se ha visto en hijos de madres que han padecido una

PE. Algunos estudios han demostrado un aumento de la presión arterial en estos niños, con el consiguiente riesgo cardiovascular en la edad adulta (18).

Es cierto que la PE precoz comporta un mayor riesgo de complicaciones a corto y a largo plazo y de mortalidad materna y neonatal que la PE tardía. No obstante, dado que esta última tiene una prevalencia mucho mayor, su impacto en la salud a nivel mundial es muy elevado.

### **3.4.3 Factores de riesgo**

Existen una serie de características y antecedentes maternos que aumentan el riesgo de desarrollar una PE.

Estos factores de riesgo son: nuliparidad, edad superior a 40 años, periodo intergenésico superior a 10 años, índice de masa corporal (IMC) superior a 35, origen afrocaribeño, historia familiar de PE, gestación múltiple, gestación tras técnica de reproducción asistida (TRA), antecedente de PE previa, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, diabetes pregestacional e hipertensión arterial (HTA) crónica (19).

### **3.4.4 Definición**

La preeclampsia se caracteriza por la aparición de HTA asociada a signos de disfunción orgánica. Se define HTA como aparición de presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg separadas de 4 horas a partir de las 20 semanas de embarazo en una mujer previamente normotensa (20). Los signos de disfunción orgánica incluyen: proteinuria o evidencia de disfunción renal, disfunción hepática, signos de alteraciones neurológicas, hemólisis, trombocitopenia o CIR.

El descubrimiento de la implicación de los factores angiogénicos como base fisiopatológica de la PE, y el hecho de que esta alteración esté presente semanas antes de la aparición de la sintomatología, ha hecho que las guías clínicas incluyan este parámetro (PIGF o ratio sFlt-1/PIGF) como herramienta de gran

utilidad para la confirmación de la PE, pero sobre todo como valor predictivo negativo (20,21).

### **3.4.5 Complicaciones**

La liberación de sustancias por parte de la placenta disfuncional y el desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos da como resultado una desregulación del sistema endotelial materno.

El aumento de las resistencias vasculares periféricas da lugar a la HTA, a pesar de la disminución del volumen vascular. El daño endotelial es el causante del edema generalizado. La activación del endotelio a nivel pulmonar, la activación de los neutrófilos y la disminución de la presión oncótica aumentan el riesgo de edema pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo. La hipertensión severa, especialmente la sistólica aumenta el riesgo de accidente vascular cerebral y la combinación de hipertensión y activación endotelial puede resultar en una encefalopatía isquémica que se manifestará en forma de cefalea, fopsias y las convulsiones características de la eclampsia. La afectación renal se manifiesta principalmente como proteinuria debido a la lesión glomerular. Cuando esas lesiones son severas pueden resultar en proteinuria en rango nefrótico, necrosis tubular e insuficiencia renal aguda. El daño hepático se caracteriza por una inflamación periportal y daño hepatocelular que se traduce en la elevación de las enzimas hepáticas y que, en ocasiones, da lugar a dolor en epigastrio e hipocondrio derecho. En raras ocasiones puede producirse un hematoma subcapsular, rotura o fallo hepáticos. Las alteraciones hematológicas incluyen la hemoconcentración, la neutrofilia relativa, la trombosis microvascular, la hemólisis, la prolongación del tiempo de trombina, la plaquetopenia de consumo, especialmente en los casos de DPPNI, y la CID (22).



### 3.5 RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

La restricción de crecimiento es uno de los síndromes obstétricos más frecuentes, afectando a un 7-10% de los fetos. Se han descrito diferentes causas como las infecciones congénitas (especialmente la infección por citomegalovirus), la exposición a tóxicos, las alteraciones genéticas o la insuficiencia placentaria, siendo esta última la causa más conocida y estudiada. En el caso de la disfunción placentaria, la alteración en la remodelación de las arterias espirales impide la adecuada regulación de la presión de flujo al espacio intervilloso, dando lugar a fenómenos de hipoperfusión y reperfusión que provocan lesiones en la placenta y deterioran el intercambio de gases entre madre y feto, afectando a su desarrollo durante una etapa extremadamente crítica e impidiendo alcanzar su potencial de crecimiento.

#### 3.5.1 Dos enfermedades diferentes

En los últimos años se han caracterizado dos entidades: el CIR precoz y el CIR tardío. Estas dos entidades se diferencian principalmente en la edad gestacional de presentación y en el patrón Doppler. Se ha establecido el punto de corte de las 32 semanas como aquél que nos permitirá maximizar las diferencias clínicas entre estos 2 grupos en cuanto a mortalidad perinatal, resultado perinatal adverso y asociación a PE (23).

El CIR precoz constituye el 20-30% de fetos CIR. En estos fetos, se produce un patrón de deterioro que progresa desde la alteración del Doppler de la arteria umbilical hasta la alteración del perfil biofísico. La rapidez del deterioro es la que determinará la edad gestacional de finalización del embarazo, a menudo comportando un parto prematuro. La afectación placentaria es severa y la asociación a PE precoz es alta. A pesar de estar sometidos a una hipoxia severa, la toleran mejor que los fetos de mayor edad gestacional ya que son muy inmaduros. Este subgrupo de fetos tiene una elevada morbimortalidad.

El CIR tardío es mucho más prevalente (70-80% del total de fetos CIR). En estos casos, la afectación placentaria no es tan severa. El grado de hipoxia al que

están sometidos es menor, pero tienen peor tolerancia ya que son más maduros. Por este motivo, constituyen una causa importante de óbito fetal a término. La principal dificultad con la que nos encontramos en este subgrupo de fetos es su baja tasa de detección.

### 3.5.2 Implicaciones

El CIR es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad perinatal y neonatal. Los neonatos CIR tienen mayor riesgo de complicaciones respiratorias, alteraciones digestivas, hipotermia, hiper o hipoglicemia, alteraciones hematológicas y disfunción renal (24). Además, se ha demostrado un aumento de los resultados perinatales adversos (cesárea urgente, acidosis fetal e ingreso en UCI) (25).

Estudios han demostrado que el CIR constituye un marcador de riesgo para la salud en la infancia y la vida adulta, ya que se asocia a un mayor riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo, enfermedades cardiovasculares y endocrinológicas (26–28). Las alteraciones del neurodesarrollo en estos fetos han sido ampliamente estudiadas debido a que tienen un gran impacto en la calidad de vida. Estas alteraciones son generalmente más severas en casos de CIR de aparición precoz que ha requerido un parto prematuro, pero también se han observado alteraciones del neurodesarrollo en fetos CIR nacidos a término (26). Además, otros estudios han demostrado en estos fetos un remodelado cardiovascular con signos de disfunción sistólica y diastólica que persisten en la vida posnatal, desde el periodo neonatal a la vida adulta, sugiriendo una programación cardíaca, que comportará un mayor riesgo cardiovascular (27). Por otra parte, el CIR es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y obesidad en la edad adulta ya que este ambiente desfavorable *in utero* condiciona la aparición de una desregulación metabólica a través de diferentes vías (28).

Esta asociación a morbimortalidad neonatal severa y a complicaciones a largo plazo se ha demostrado ampliamente en casos de CIR precoz pero también en casos de CIR tardío, incluso en neonatos nacidos a término (25).

### **3.5.3 Factores de riesgo**

Existen una serie de características y antecedentes maternos que aumentan el riesgo de CIR. Son factores similares a los de la PE puesto que la base fisiopatológica es la misma. Éstos son: Edad superior a 40 años, raza afroamericana e india, nuliparidad, IMC inferior a 20 o superior a 25, periodo intergenésico inferior a 6 o superior a 60 meses, embarazo mediante TRA, diabetes con afectación vascular, enfermedad renal, HTA crónica, enfermedad autoinmune, cardiopatías cianóticas, tabaquismo, exposición a drogas y antecedente de CIR en un embarazo previo (29).

### **3.5.4 Detección prenatal**

Sabemos que la correcta identificación de los fetos con alteraciones en el crecimiento comporta una reducción de los resultados perinatales adversos ya que permite un control más intensivo y una planificación del mejor momento para finalizar la gestación (30). Clásicamente, se ha utilizado la medición de la altura uterina como método para la detección de fetos con defectos de crecimiento, con una TD que no supera el 30% (31). El uso universal de la ecografía de tercer trimestre, en la que estimamos el PFE a partir de la medición de las biometrías, demostró una mayor capacidad para detectar estos fetos y triplicó la TD respecto a la ecografía selectiva (50%) (32). Actualmente, la realización de la ecografía de tercer trimestre más tardíamente (36 semanas) ha permitido aumentar la TD (70%) (33,34). No obstante, un metaanálisis publicado en 2015 no logró demostrar que la ecografía en tercer trimestre mejorara los resultados perinatales en población de bajo riesgo (35). Este metaanálisis incluyó sólo 3 estudios en los que la ecografía se realizaba después de las 34 semanas. Por eso, actualmente sus resultados son cuestionables.

A pesar de que tanto el cribado mediante el PA como el PFE tienen resultados similares en cuanto a la detección del CIR (33), el uso del PFE permite establecer una mejor correlación con el peso neonatal. El PFE se calcula a partir de la fórmula de Hadlock, que incluye las biometrías cefálicas, el perímetro abdominal

y la longitud del fémur (LF). Otros estudios han tratado de evaluar nuevas fórmulas, pero no han podido demostrar ser tan exactas por lo que la fórmula de Hadlock es la que se recomienda en la actualidad (36). Una vez tenemos el PFE, debemos aplicar unas curvas de crecimiento que deben ser fetales y no neonatales ya que en las curvas neonatales existe una sobrerrepresentación de fetos patológicos en edades gestacionales (EG) inferiores a 37 semanas. Esto es debido a que un tercio de los partos prematuros van a ser yatrogénicos como consecuencia del desarrollo de PE o CIR y a que, en los partos prematuros espontáneos existe evidencia de una placentación anómala. Además, se ha demostrado que las curvas de crecimiento fetal identifican mejor los neonatos en riesgo de complicaciones (37). Existen múltiples curvas de crecimiento fetal. Algunos estudios han tratado de compararlas, concluyendo que no está claro que una única curva estándar pueda ser aplicable a toda la población mundial y que es posible customizar los percentiles en función del sexo fetal y de las características maternas, algo especialmente útil en poblaciones muy heterogéneas. Por lo tanto, parece que lo más recomendable sería usar aquellas curvas de crecimiento fetal que mejor se adapten a cada tipo de población y esto pasa por hacer una auditoría de éstas.

La definición más aceptada de feto con un defecto de crecimiento es un PFE o un PA inferior al percentil 10 según unas curvas de referencia (38). Esta definición incluye fetos pequeños para edad gestacional (PEG), la mayoría de los cuales son constitucionalmente pequeños y fetos con una restricción de crecimiento real (CIR). Estos últimos son los que tienen mayor riesgo de deterioro fetal, óbito fetal y resultados perinatales adversos (39). Por lo tanto, conseguir distinguir estos dos grupos es muy relevante.

### **3.5.5 Diferenciación entre CIR y PEG**

En general, los fetos CIR son aquellos que muestran signos de redistribución hemodinámica, de adaptación a un ambiente adverso de hipoxia crónica y desnutrición. Por este motivo, el Doppler va a ser de gran utilidad para detectarlos. Los parámetros utilizados en la actualidad son: Doppler de las

arterias uterinas, Doppler de la arteria umbilical (AU), Doppler de la arteria cerebral media (ACM), ratio cerebroplacentario (RCP) y Doppler del ductus venoso (DV).

Durante muchos años se ha utilizado la AU para la identificación del feto CIR. De hecho, un metaanálisis demostró que el Doppler de la AU podía mejorar los resultados perinatales en fetos CIR (40). No obstante, la AU sólo se encuentra alterada en aquellos fetos con disfunción placentaria severa, por lo que no servirá para identificar la enfermedad placentaria leve, que constituye la práctica totalidad de fetos con CIR tardío. Otro parámetro utilizado para identificar a un feto CIR es el RCP. Éste se calcula dividiendo el índice de pulsatilidad (IP) de la ACM entre el IP de la AU. Se ha demostrado que este parámetro es más sensible a la hipoxia y se correlaciona mejor con los resultados perinatales (41). El IPm AUt también predice el mal resultado perinatal en fetos con Doppler umbilical y cerebral normal (42).

Una idea que ha surgido en los últimos años es la de la insuficiencia placentaria oculta. Es decir, fetos con una insuficiencia placentaria que haya evitado que alcancen su potencial de crecimiento pero que tienen un PFE que se sitúa por encima del percentil 10. En estos casos, la definición clásica de restricción de crecimiento no serviría. Un estudio publicado en 2014 demostró que, en fetos con peso adecuado para su EG, aquellos con percentiles menores presentaban menores valores de RCP, reflejando así una redistribución sanguínea sugestiva de una hipoxemia (43). El mismo grupo publicó diversos estudios en el que el RCP antes del parto se correlacionaba mejor con el pH de cordón que el peso al nacimiento (44) y en el que el RCP en tercer trimestre era un predictor independiente de óbito fetal y mortalidad perinatal (45). Una revisión sistemática publicada en 2017 demostró una asociación entre el RCP a término y resultados perinatales. No obstante, admitía que no existe suficiente evidencia que permita el uso de este parámetro en la práctica clínica (46). Un metaanálisis posterior determinó que el RCP añadía valor a la AU y la ACM en la predicción de resultado perinatal adverso pero concluyó que son necesarios ensayos clínicos para evaluar su utilidad y aplicabilidad práctica (47).

El percentil de PFE también nos puede ayudar a distinguir entre CIR y PEG. Varios estudios demostraron que el riesgo de muerte intrauterina, cesárea urgente y hospitalización neonatal es significativamente mayor cuando el PFE es inferior al percentil 3, comparado con los fetos con PFE entre percentil 3 y 10 (48,49). Además, en una serie de fetos con CIR tardío se encontró que la restricción de crecimiento severa (inferior al percentil 3) era uno de los parámetros más predictivos de problemas de neurodesarrollo a los 2 años de vida (50).

Otro parámetro estudiado para definir un feto CIR es la velocidad de crecimiento. Existen estudios que asocian una velocidad de crecimiento reducida en tercer trimestre con la insuficiencia placentaria (51). No obstante, no existe una definición clara de velocidad de crecimiento reducida y los estudios publicados son contradictorios en cuanto a si es un parámetro útil para mejorar los resultados perinatales (52,53). Uno de los más recientes, realizado en población de bajo riesgo, no consiguió demostrar que la velocidad de crecimiento fuera útil para identificar fetos pequeños en riesgo de resultados perinatales adversos (54). Por este motivo, no es un parámetro de primera línea para la detección de los fetos con defectos de crecimiento, sobre todo si tenemos acceso al Doppler (25).

En base a todos estos parámetros, definiremos un feto CIR como aquél con un PFE inferior al percentil 3 o aquél con un PFE entre el percentil 3 y 10 asociado a alteración del Doppler uterino o fetal (55). La combinación de los parámetros previamente comentados (Doppler fetal y uterino, percentil PFE) nos permitirá diagnosticar y clasificar estos fetos en función del riesgo de resultado perinatal adverso que presenten.

En el caso del CIR precoz, la detección será sencilla pero el manejo complejo, ya que se trata de una patología de aparición precoz, generalmente severa, con gran afectación del Doppler y con una elevada asociación a PE precoz. En el caso del CIR tardío, el problema será su detección ya que no siempre encontraremos una alteración del Doppler.

## **3.6 PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA**

Dado que el único tratamiento eficaz de las patologías asociadas a la disfunción placentaria es el parto, resulta muy interesante encontrar estrategias útiles que nos permitan prevenir estas patologías. Es por ello por lo que se han realizado múltiples estudios que tratan de evaluar diferentes estrategias de prevención.

### **3.6.1 Suplementación con calcio**

La suplementación con calcio ha sido ampliamente estudiada como método para prevenir la PE. En 2018 se publicó un metaanálisis que evidenció que, en mujeres con dietas bajas en calcio, la suplementación de al menos 1g al día reducía la incidencia de PE y parto prematuro (56). De hecho, la OMS recomienda la administración diaria de calcio (1.5-2g) en mujeres con baja ingesta de calcio en la dieta (57). Recientemente, otro metaanálisis ha tratado de evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación con calcio en la prevención de la PE, tanto a dosis alta (>1g/d) como baja (<1g/d) en diferentes tipos de poblaciones. Según sus resultados, tanto dosis elevadas como bajas de calcio consiguen prevenir la PE. Este efecto es independiente del riesgo basal de PE, de la administración conjunta de vitamina D y del momento en el que se inicie la suplementación. Sin embargo, también se ha demostrado que la suplementación con calcio no es efectiva en mujeres con adecuada ingesta de calcio en la dieta (58).

### **3.6.2. Dieta**

Pocos estudios aleatorizados han evaluado el efecto de los cambios en la dieta en la prevención de la PE. La restricción de sal, el consejo dietético y la administración de determinados suplementos (antioxidantes como la vitamina C, selenio, zinc, magnesio o suplementos proteicos) no han mostrado ningún beneficio (59).

### 3.6.3 Aspirina

En los últimos años, numerosos trabajos han estudiado el uso de la Aspirina (AAS) para la prevención de las patologías asociadas a la insuficiencia placentaria.

Un metaanálisis publicado en 2007 demostró una reducción del 10% de PE en aquellos grupos de mujeres que estaban en tratamiento con AAS (60). En cuanto al momento de inicio del tratamiento, otro metaanálisis demostró una reducción del riesgo de muerte perinatal, PE, PE severa, CIR y parto prematuro en el grupo de mujeres que iniciaron tratamiento con AAS antes de las 16 semanas (61). Este mismo autor demostró que el efecto de la AAS iniciada antes de las 16 semanas es dosis dependiente: dosis mayores de 100 mg se asociaron a una reducción del riesgo de PE, PE severa y CIR (62).

Finalmente, en 2017 se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado a doble ciego (ASPRE trial) en el que se comparó AAS 150 mg iniciada desde las 11-14 semanas hasta las 36 semanas *versus* placebo en gestantes de alto riesgo de PE precoz según un cribado combinado de primer trimestre. Este estudio observó una reducción en la incidencia de PE del 62% y una reducción en los partos prematuros (63).

Dado que la base fisiopatológica del CIR es la misma que la de la PE es normal que pensemos que la AAS es capaz de reducir los casos de CIR. De hecho, estudios han demostrado que la AAS, iniciada antes de las 16 semanas, tiene un efecto positivo en la placentación, reduciendo el riesgo de desarrollar un CIR (64). No obstante, estudios recientes han observado que la reducción significativa del CIR pretérmino, es debida principalmente a su efecto en la reducción de la PE (65).

Por lo tanto, la recomendación actual es el inicio de AAS 150 mg al día antes de las 16 semanas en el subgrupo de mujeres con alto riesgo de PE (66).



### 3.6.4 Heparina de bajo peso molecular

La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) es otra herramienta ampliamente estudiada. Se ha sugerido que podría mejorar la perfusión placentaria aumentando el flujo de sangre y reduciendo el número de lesiones trombóticas observadas en las complicaciones placentarias. Además, se especula que podría mejorar el desarrollo placentario e inhibir determinadas rutas implicadas en el desarrollo de PE y CIR.

Varios estudios aleatorizados trataron de evaluar el efecto de la HBPM en la prevención de PE en mujeres de alto riesgo, principalmente por malos antecedentes obstétricos. Ninguno de los estudios logró encontrar una reducción de las complicaciones asociadas a la disfunción placentaria (CIR, PE, DPPNI u óbito fetal) (67–69).

En los últimos años se han publicado varios metaanálisis. En 2016, Rodger y colaboradores no encontraron una reducción de las complicaciones de origen placentario (70). Sin embargo, ese mismo año se publicó otro metaanálisis en el que se observó una reducción de la incidencia de PE y CIR en las mujeres en tratamiento con HBPM y AAS comparado con AAS sola (71). En esa misma línea, un metaanálisis reciente demostró que la HBPM podría reducir el número de complicaciones asociadas a la insuficiencia placentaria en mujeres de alto riesgo, especialmente si se asocia a AAS y si se inicia antes de las 16 semanas (72). Probablemente, estos resultados contradictorios sean debidos a la gran heterogeneidad de los estudios, con inclusión de mujeres con diferentes características epidemiológicas y patologías de base, algunas de ellas con trombofilias, y a que muchos estudios incluyeron mujeres en tratamiento con AAS.

En conclusión, hoy en día no existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento con HBPM como prevención a todas aquellas gestantes con alto riesgo de desarrollar complicaciones placentarias.

### 3.7 PREDICCIÓN DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA

Dado que, tanto la PE como el CIR tienen un gran impacto en la salud materna y neonatal, es sumamente importante tratar de encontrar métodos de cribado eficaces para poder identificar aquellas mujeres que podrían beneficiarse de un método de prevención eficaz de forma temprana en la gestación.

Por una parte, las características basales de la gestante, por ejemplo, la presencia de comorbilidades, el IMC, la presión arterial o el origen de la gestación (mediante TRA o espontáneo) juegan un papel importante en la patogénesis de estas entidades (73). Por otra parte, el estudio mediante Doppler del flujo de arterias uterinas nos permite evaluar si la remodelación vascular que debe producirse en primer trimestre, y que es anómala en los casos de insuficiencia placentaria, se ha producido correctamente (74). Además, numerosos estudios han demostrado que los cambios en la concentración de factores angiogénicos y antiangiogénicos en el plasma de mujeres que desarrollan una PE y/o un CIR pueden ser útiles en la predicción de estas patologías (6,7).

#### 3.7.1 Parámetros incluidos en la predicción

- Características y antecedentes maternos: Tradicionalmente, la predicción de PE se ha realizado en base a los antecedentes y características demográficas maternas. Diversas guías clínicas (19,75) clasifican los factores de riesgo como de moderado o alto riesgo. Según estos factores de riesgo, que son valorados de forma individual, se otorga a cada paciente un riesgo basal.
- Presión arterial media: La medición de la PAM es un marcador útil en el cribado de PE. Esta medición se debe realizar de forma estandarizada, por personal entrenado y con dispositivos validados y calibrados periódicamente. La gestante debe permanecer sentada, con los pies apoyados en el suelo y con un manguito adecuado al perímetro del brazo

y colocado a la altura del corazón. Los brazos deben estar apoyados. Tras 5 minutos de reposo, se recomienda tomar varias medidas de cada brazo simultáneamente. La PAM se calcula según la siguiente fórmula:  $PAD + (PAS - PAD) / 3$  (20). Estudios han demostrado que la PAM se encuentra aumentada en mujeres que desarrollarán una PE en los 3 trimestres del embarazo (76).

- Doppler de arterias uterinas: El Doppler de arterias uterinas es un método que evalúa, de forma indirecta, la circulación uteroplacentaria. Se evalúa mediante ecografía por vía vaginal o abdominal. En la vía abdominal se obtiene un corte sagital del útero identificando el canal y el orificio cervical interno. El transductor se debe inclinar ligeramente de un lado a otro, e identificar las arterias uterinas con Doppler color a ambos lados del cérvix y el útero, a nivel del orificio cervical interno. En la vía vaginal las pacientes deben colocarse en posición de litotomía y la vejiga debe estar vacía. La sonda se introduce en la vagina y se coloca en los fórnix derecho e izquierdo. Las arterias uterinas se identifican con Doppler color a nivel del orificio cervical interno. Tras identificar las arterias uterinas, se utiliza Doppler pulsado con un tamaño de muestra de 2 mm para incluir todo el vaso. Es preciso asegurarse de que el ángulo de insonación es menor de 30°. El pico sistólico máximo debe ser mayor de 60 cm/s para asegurar que es la arteria uterina y no la arcuata la que se está estudiando. Cuando se obtienen tres ondas consecutivas, se mide el IP y se calcula la media de los IP derecho e izquierdo. En embarazos normales, el IPm AUt es bajo, reflejando una correcta transformación de las arterias espirales. Además, va disminuyendo conforme aumenta la EG. En cambio, en los embarazos con insuficiencia placentaria, observaremos un IPm AUt elevado (77). En las últimas décadas, el Doppler de arterias uterinas ha demostrado ser una herramienta útil para el cribado de las patologías de origen placentario (78).
- Factores angiogénicos y antiangiogénicos: Dado que los factores angiogénicos y antiangiogénicos son sustancias implicadas en la patogénesis de las patologías asociadas a la disfunción placentaria, se ha

estudiado su inclusión en modelos de predicción. Los niveles de PIGF y sFlt-1 en el embarazo dependerán de diferentes características maternas (peso materno, etnia, paridad, tabaquismo y patologías médicas como la diabetes). Por este motivo, estas variables deben tenerse en cuenta estandarizándolas en múltiplos de la mediana (MoMs). PIGF aumenta con la EG durante el primer y segundo trimestre mientras que en el tercer trimestre disminuye con la EG. En cambio, sFlt-1 aumenta con la EG. En embarazos con insuficiencia placentaria, los niveles de PIGF estarán disminuidos y los niveles de sFlt-1 aumentados, siendo estos cambios mayores en EG precoces (4,5). Estudios sugieren que estos cambios ocurren unas 5 semanas antes de la aparición de la PE (79).

### **3.7.2 Predicción de PE**

Clásicamente, la predicción de la PE se basaba en los antecedentes maternos. No obstante, la TD de PE basándonos en factores epidemiológicos alcanzaba tan solo el 40% (80). Se estudiaron otras medidas como son la medición de la PAM y la evaluación del Doppler de arterias uterinas. En cuanto a la PAM, estudios han demostrado TD del 72% a las 22 semanas para PE precoz siendo peor para PE tardía (inferior al 60%) (76). Si utilizamos el Doppler de arterias uterinas vemos como la TD de PE precoz alcanza el 88% a las 22 semanas, pero es deficiente para PE tardía (63%) (81). Numerosos estudios han evaluado la capacidad predictiva de PIGF y de sFlt-1. Algunos estudios demostraron que la combinación de PIGF y antecedentes maternos en segundo trimestre conseguía una TD de PE precoz del 97% (4). Sin embargo, la TD para PE tardía se situaba en el 65%. Otro estudio evaluó la combinación de sFlt-1 y antecedentes maternos, consiguiendo una TD para PE precoz del 65% y para PE tardía del 44% (5).

Dado que los parámetros de forma individual han demostrado una predicción subóptima, existe evidencia de que la combinación de ellos permitiría encontrar un modelo eficiente de predicción.

### **3.7.2.1 Predicción de PE precoz**

Hoy en día existe un cribado combinado a las 11-13 semanas que nos permite detectar aproximadamente el 90% de PE precoces. Este cribado combina características maternas, IPm AUt, PAM y PIGF (82) y es el cribado recomendado por la FIGO de forma universal (66). A todas aquellas mujeres con un cribado de PE precoz de alto riesgo en primer trimestre se les recomienda la toma diaria de AAS a dosis de 150 mg.

### **3.7.2.2 Predicción de PE tardía**

En cambio, existe menos evidencia en la predicción de eventos tardíos, como la PE tardía, eventos que, por otra parte, son mucho más prevalentes. Las estrategias de cribado de PE tardía en primer y segundo trimestre tienen TD mucho menores, con el hándicap de que es una patología mucho más prevalente con elevada morbilidad asociada (81,83). Según algunos estudios, un cribado combinado en tercer trimestre aumentaría la capacidad predictiva de esta patología (84,85), especialmente de la PE pretérmino.

Es cierto que realizar un cribado para PE tardía en tercer trimestre no da opción a realizar prevención con AAS. No obstante, sí que puede ser útil para identificar un grupo de mujeres de alto riesgo en el cual la monitorización intensiva puede facilitar un diagnóstico precoz de la PE y una reducción de eventos perinatales adversos asociados a esta patología, reduciendo a la mitad las complicaciones maternas (86).

Por este motivo, el primer artículo evalúa diferentes estrategias de predicción de PE tardía.

### 3.7.3 Predicción de restricción de crecimiento intrauterino

En los últimos años se han propuesto cribados que, combinando características maternas y factores bioquímicos y biofísicos en diferentes momentos del embarazo, tratan de aumentar la detección de gestaciones en riesgo de desarrollar un CIR.

En primer trimestre encontramos estudios que combinan los antecedentes maternos, la presión arterial media, el Doppler de arterias uterinas y factores bioquímicos, pero que logran TD inferiores al 70% (87,88). Es cierto que las TD mejoran si utilizamos una definición estricta de CIR (89) y son mayores cuando nos centramos en el CIR precoz, sobre todo si se asocia a PE (90,91), apoyando el concepto de que las patologías de presentación precoz tienen una misma base fisiopatológica, diferenciándose de las de aparición tardía.

Otros estudios han tratado de evaluar modelos predictivos en segundo trimestre para poder seleccionar aquellas gestantes con mayor riesgo que se beneficiarán de una ecografía en el tercer trimestre y en qué momento (32 o 36 semanas). Según estos estudios, una proporción de fetos necesitarán una evaluación ecográfica en tercer trimestre y la decisión de si debe ser a las 32 o a las 36 semanas dependerá del resultado del cribado de segundo trimestre. Para fetos con peso inferior al percentil 5 que requieren parto antes de las 32 semanas, la TD alcanza el 100% pero disminuye sustancialmente cuando tratamos de detectar los fetos CIR a término (40%) (92,93). Es cierto que, en nuestro medio, a todas las gestantes se les realiza una ecografía de cribado en el tercer trimestre, por lo que estos modelos no tendrían cabida hoy en día en nuestro país.

Estudios realizados en tercer trimestre han mejorado la predicción de CIR tardío. Algunos estudios han demostrado TD de hasta el 80-90% con modelos combinados (características maternas, Doppler de arterias uterinas, biometrías, PAM y factores angiogénicos) aplicados a las 30-34 semanas e incluso más allá de las 35 semanas. No obstante, estas TD disminuyen cuando más se aleja el parto del momento del cribado (94–96).

Cuando trabajamos con algoritmos de predicción, es sumamente importante tener en cuenta las tasas de falsos positivos ya que, elevadas tasas de FP ocasionarán que etiquetemos a una proporción importante de gestantes sanas como gestantes de alto riesgo de disfunción placentaria, con la consiguiente ansiedad materna e intervenciones yatrogénicas asociadas. Los estudios anteriormente presentados tienen tasas de FP del 10-15%.

Según las consideraciones mencionadas, podemos resumir que el cribado funciona mejor en PE precoz, en casos de CIR asociados a PE y en casos CIR de aparición precoz o que requieren una finalización prematura. Por este motivo, sería sumamente interesante encontrar modelos eficientes de predicción de patologías asociadas a la insuficiencia placentaria tardía ya que, además de ser más frecuentes, se asocian a una elevada morbimortalidad. De hecho, la no detección del CIR representa el 10% de los casos evitables de muerte perinatal y aumenta hasta 4 veces el riesgo de malos resultados perinatales (30). La detección prenatal del CIR reduciría hasta el 50% el riesgo de mortalidad fetal, siendo una de las estrategias con mayor potencial preventivo de muerte perinatal en los países desarrollados (97).

#### **3.7.4 Predicción en mujeres de alto riesgo**

En la actualidad, el único algoritmo predictivo de insuficiencia placentaria que se utiliza en la práctica clínica es el cribado multiparamétrico de PE precoz a las 11-13 semanas. Este cribado nos permite identificar a un subgrupo de mujeres con alto riesgo de presentar un evento asociado a la insuficiencia placentaria. Por otra parte, la gran mayoría de estudios de predicción, tanto de PE como de CIR, están realizados en población no seleccionada. Sería sumamente interesante evaluar cómo funcionan los diferentes modelos predictivos en este subgrupo de pacientes con mayor riesgo de disfunción placentaria y poder así subclasificar, en el segundo o tercer trimestre precoz, a esta población de riesgo. A pesar de que, como veremos a continuación, no existe hoy en día un tratamiento con

eficacia probada, sí que parece que ciertas líneas de investigación podrían en un futuro conseguir resultados esperanzadores.

Por este motivo, el segundo y tercer artículo evalúan diferentes modelos de predicción de CIR en una población de alto riesgo de PE precoz según un cribado multiparamétrico de primer trimestre.



### **3.8 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA**

En los últimos años se han realizado estudios que han tratado de evaluar la utilidad de diversos fármacos para el tratamiento de la insuficiencia placentaria.

- Estatinas (Pravastatina)
- Moduladores del balance vasodilatación-vasoconstricción (Sildenafil)
- Moduladores del desequilibrio angiogénico (plasmaféresis para la reducción de sFlt-1 o infusores de PIGF)
- Antiinflamatorios inmunomoduladores (hidroxicloroquina, corticoides, HBPM)

#### **3.8.1 Estatinas**

Existe un reciente interés en el uso de estatinas para el tratamiento de la insuficiencia placentaria. Las estatinas inhiben HMG-CoA reductasa, que es una enzima limitante para la síntesis de colesterol, lo que conduce a un aumento de los receptores de LDL y, por lo tanto, a la reducción de los niveles de colesterol en plasma. Además, tienen un efecto pleiotrópico (antioxidante, antiinflamatorio y antitrombogénico) y protector del endotelio (98). Modelos animales han simulado los cambios fisiopatológicos que se producen en la PE y posteriormente como la administración de Pravastatina mejora el perfil angiogénico (99,100). Además, Pravastatina presenta una buena seguridad en el embarazo debido a sus propiedades hidrofílicas y su farmacocinética, por lo que algunos autores la han propuesto como una alternativa terapéutica prometedora (101). De hecho, una revisión publicada en 2018 concluyó que la incidencia de anomalías en neonatos expuestos a estatinas durante la gestación no fue superior a la esperada comparada con la población general (102).

En cuanto a la utilidad de la Pravastatina en la prevención o tratamiento de la insuficiencia placentaria, existen numerosos estudios publicados. Un reciente metaanálisis demostró que aquellas mujeres con insuficiencia placentaria (algunas con PE o CIR establecido y otras con alto riesgo de desarrollarlos) que recibieron Pravastatina tuvieron una prolongación significativa de la EG al parto

y un menor ingreso en UCI neonatal (103). Otro estudio publicado el mismo año demostró que la administración diaria de 40 mg de Pravastatina en mujeres con CIR precoz, se asoció a una mejoría del perfil angiogénico, además de aumentar la EG al parto y el peso neonatal y disminuir la incidencia de PE (104). Sin embargo, otro estudio aleatorizado a doble ciego publicado en 2020 no encontró evidencia significativa de que la administración de 40 mg diarios de Pravastatina disminuyera los niveles de sFlt-1 en mujeres con PE precoz ni que ralentizara la progresión de la enfermedad (105).

Por lo tanto, aunque parece evidente que Pravastatina es capaz de mejorar el perfil angiogénico en mujeres con insuficiencia placentaria, la evidencia disponible en la actualidad no permite recomendarla ni como prevención ni como tratamiento.

### **3.8.2 Sildenafil**

El Sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa con efecto vasodilatador y protector del endotelio vascular. Por ese motivo es una potencial estrategia para mejorar la perfusión uteroplacentaria. Estudios en modelos animales han demostrado que puede mejorar el flujo sanguíneo de la unidad fetoplacentaria, disminuyendo diversos signos sugestivos de PE (106). El primer estudio aleatorizado a doble ciego realizado en mujeres con PE fue publicado en 2009. Este estudio demostró que Sildenafil era un fármaco bien tolerado, sin aumentar la morbimortalidad materna o fetal pero no logró prolongar la duración del embarazo (107). Otro estudio aleatorizado publicado en 2016 trató de evaluar el efecto de Sildenafil en los índices de resistencia del Doppler fetal y materno además de su efecto en la prolongación del embarazo y en los resultados perinatales adversos. Observaron una prolongación en el embarazo de 4 días y una disminución del IP en las arterias uterinas (108). El estudio STRIDER fue un estudio diseñado para evaluar el efecto del uso de Sildenafil en gestaciones complicadas con CIR (entre las 22 y las 30 semanas). No consiguió prolongar la duración del embarazo y la morbimortalidad perinatal fue comparable en ambos grupos. Sin embargo, posteriormente se observó un aumento de la hipertensión

pulmonar y mortalidad neonatal en el grupo de Sildenafil, por lo que el estudio tuvo que ser suspendido (109).

Es cierto que un metaanálisis publicado con posterioridad demostró beneficios del tratamiento con Sildenafil en mujeres con insuficiencia placentaria (aumento del peso neonatal) (110) pero el hallazgo del aumento de ciertos efectos adversos neonatales ha hecho que el entusiasmo inicial por su utilidad en el CIR haya quedado atenuado, requiriendo nuevos ensayos clínicos aleatorizados (111).

### **3.8.3 Plasmaféresis**

La plasmaféresis es un tratamiento propuesto en casos de PE muy precoces con el objetivo de mejorar el perfil angiogénico y así prolongar la gestación. Tras el descubrimiento de la implicación de los factores angiogénicos en la patogénesis de la PE, hubo un creciente interés en la plasmaféresis como método para reducir sFlt-1. Varios estudios han demostrado cómo la plasmaféresis es capaz de reducir los niveles de sFlt-1 en mujeres con PE precoz consiguiendo alargar la gestación y sin efectos adversos para la madre ni para el feto (112–114). Incluso hubo otro estudio que evaluó la plasmaféresis en mujeres con PE precoz asociada a CIR (115). No obstante, son estudios con muy pocos casos que no nos permiten sacar conclusiones definitivas. Son necesarios estudios aleatorizados para evaluar la seguridad y potencial eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento de la PE a edades gestacionales extremas.

### **1.8.4 Heparina de bajo peso molecular**

Existe evidencia de que la HBPM mejora la perfusión placentaria y estimula la angiogénesis. Además, promueve la proliferación del trofoblasto, disminuye la apoptosis, actúa como factor de crecimiento y reduce los niveles de algunos factores inflamatorios. Asimismo, HBPM aumenta importantes proteínas relacionadas con la angiogénesis y tiene efectos anticoagulantes. Un reciente metaanálisis evaluó el efecto de la HBPM en mujeres con insuficiencia

placentaria definida como la presencia de CIR o mujeres con elevado riesgo de presentarla (placenta anómala, marcadores bioquímicos alterados o Doppler de arterias uterinas patológico). Se incluyeron 2 estudios controlados aleatorizados. Según sus resultados, aquellas mujeres que estuvieron en tratamiento con HBPM tuvieron un mayor peso neonatal al nacimiento y alargaron la gestación una semana. No se observaron diferencias en la incidencia de resultados perinatales adversos (116). Por lo tanto, parece que HBPM puede tener un efecto positivo en mujeres con insuficiencia placentaria. No obstante, se necesitan más estudios para demostrar estos beneficios.

A pesar de los avances en los últimos años, actualmente no existe un tratamiento para la insuficiencia placentaria y sus consecuencias. La evidencia actual es insuficiente para recomendar las terapias anteriormente descritas. El único tratamiento eficaz actualmente es la finalización de la gestación.

Hasta aquí se ha comentado: 1) la insuficiencia placentaria, su fisiopatología y la implicación de los factores angiogénicos, 2) la diferenciación entre PE precoz y tardía, sus implicaciones, factores de riesgo y complicaciones, 3) la diferenciación entre CIR precoz y tardío, sus implicaciones, factores de riesgo, detección prenatal y diferenciación entre CIR y PEG, 4) la prevención de la insuficiencia placentaria, 5) la predicción de las patologías asociadas a la insuficiencia placentaria, 6) los fármacos en estudio para el tratamiento de la insuficiencia placentaria.

Debido a las consideraciones mencionadas, los cribados de PE tardía y CIR, pese a ser ampliamente estudiados, no han resultado en datos concluyentes que nos permitan aplicarlos en la práctica clínica.

#### **4. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La evaluación de las características maternas y diferentes parámetros biofísicos y bioquímicos nos permitirá identificar aquellas gestantes con alto riesgo de desarrollar una preeclampsia tardía o un feto con una restricción de crecimiento.

## 5. OBJETIVOS

- 1 Crear modelos de predicción de PE tardía combinando características y antecedentes maternos, presión arterial media y Doppler de arterias uterinas.
  - 1.1 Comparar los modelos de predicción de PE tardía en cada trimestre con un modelo que integre los 3 trimestres.
  
- 2 En una población de alto riesgo de PE precoz, crear modelos de predicción de neonatos con peso inferior al percentil 10 combinando características y antecedentes maternos, Doppler de arterias uterinas, PFE y parámetros bioquímicos (PIGF y sFlt-1).
  - 2.1 Comparar la evolución a lo largo del embarazo de PIGF y sFlt-1 entre neonatos con peso al nacimiento inferior al percentil 10 y neonatos con peso normal.
  
  - 2.2 Crear un modelo de predicción a las 27-30 semanas.
  
  - 2.3 Comparar modelos transversales de cribado a las 20-22, 24-26 y 27-30 semanas con modelos longitudinales que evalúen los cambios de PIGF y sFlt-1/PIGF a lo largo del embarazo.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS Y RESULTADOS

### 6.1 Publicación 1: resumen

#### **Objetivo:**

Evaluar diferentes estrategias para la predicción de la PE tardía.

#### **Métodos:**

Estudio retrospectivo que incluyó 1777 gestantes. Se creó un modelo predictivo de PE tardía que incluyó características y antecedentes maternos, PAM e IPm AUt. Se evaluó un modelo predictivo individual en cada trimestre (11-13.6 semanas, 20-22.6 semanas y 32-33.6 semanas) y posteriormente un modelo integrado.

#### **Resultados:**

La incidencia de PE tardía fue del 1.6%. En el grupo de gestantes que desarrolló una PE tardía el IMC fue superior y hubo una mayor incidencia de HTA crónica. Además, el IPm AUt y la PAM fueron significativamente superiores en los 3 trimestres. Cuando se evaluaron los 3 modelos de forma independiente, el modelo de tercer trimestre fue el que tuvo una mayor TD (55.5% para 10% FP). El área bajo la curva ROC fue 0.86. La integración de los 3 modelos no mejoró la predicción del modelo de tercer trimestre.

#### **Conclusión:**

En población no seleccionada, es posible predecir la PE tardía en tercer trimestre combinando parámetros rutinarios no invasivos.



## Strategies for the prediction of late preeclampsia

Raquel Mula, Eva Meler, Gerard Albaiges and Ignacio Rodriguez

Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Salut de la Dona Dexeus, Hospital Universitari Quiron Dexeus, Barcelona, Spain

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate different strategies for the prediction of late preeclampsia.

**Methods:** A retrospective study was undertaken. A predictive model including maternal parameters (maternal age, maternal BMI, maternal history of preeclampsia or intrauterine growth restriction (PE/IUGR) or maternal chronic disease, and maternal arterial pressure) and mean pulsatility index (PI) of uterine Doppler was created. It was evaluated as an independent model in each trimester, considering 11–13.6 weeks, 20–22.6 weeks and 32–33.6 weeks consequently, and as an integrated model.

**Results:** In the group of late preeclampsia, patients were more obese and had higher incidence of chronic hypertension. Uterine artery pulsatility index (UtA PI) and mean blood pressure were increased in all three trimesters. When evaluating all three models independently, third trimester model performed better than the other two with a sensitivity of 79% and specificity of 82%. The area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve (AUC) was 0.86. The integration of all three determinations did not improve third trimester's model.

**Conclusion:** Prediction of late preeclampsia at third trimester seems to be possible if maternal characteristics, blood pressure and UtA Doppler are included.

### ARTICLE HISTORY

Received 14 September 2017  
Accepted 28 April 2018

### KEYWORDS

Blood pressure; late preeclampsia; maternal characteristics; prediction; uterine Doppler

### Introduction

Preeclampsia (PE) affects 2–3% of pregnancies and is a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality [1]. Recent studies have demonstrated the evidence of two different clinical [2] and pathophysiologic entities [3,4]: Early PE, presenting before 34 weeks, with vast placental impairment and therefore mostly associated with intrauterine growth restriction and severe clinical maternal manifestation. On the contrary, a predisposing metabolic syndrome and cardiovascular risk for endothelial dysfunction, as part of an exaggerated systemic inflammatory response, may lead the onset of late PE, above 34 weeks.

Most efforts have been focused on early PE because of its consequences. A multiparametric approach in the first trimester, incorporating maternal history, mean arterial pressure, uterine artery Doppler and placental biochemical factors, has demonstrated optimal results for the prediction of early PE but not for late PE, with a detection rate not higher than 45% [5]. The prediction of late PE is not significantly improved when the screening test is switched to the second trimester [6]. Moreover, no prevention measures, such as aspirin before 16 weeks, have demonstrated their

effectiveness in the prevention of late PE [7]. However, it would seem reasonable to think that the identification of those patients at risk would contribute to establish a more accurate follow-up strategy and therefore improve the outcome.

Maternal epidemiological characteristics, such as history of chronic hypertension or autoimmune disease, impaired uterine Doppler and maternal blood pressure would play a crucial role in the pathogenesis-cascade of PE. Since the screening of this entity is one of the major goals of current maternal-fetal medicine, a new approach to the prediction of late adverse perinatal outcomes has been proposed [6]. A late strategy performed at third trimester and incorporating most of these components may improve the detection of late adverse outcomes.

The aim of our study was to evaluate the prediction capacity of maternal biophysical and clinical characteristics in each trimester, combined or separately, for late PE.

### Materials and methods

A retrospective cross-sectional study was undertaken between December 2010 and October 2015. A cohort



of 1777 pregnancies was analyzed. Those patients with PE were considered cases, with a prevalence of 1.6%. Controls were defined as not presenting neither early or late PE nor gestational hypertension and with delivery above 34 weeks. All the pregnancies were singletons and were completely followed-up in our center. Data on pregnancy follow-up and outcomes were collected from the electronic patient history.

### **Patient epidemiological characteristics**

Patient characteristics recorded were maternal age, method of conception (spontaneous or assisted reproduction technique), cigarette smoking during pregnancy (yes/no), maternal chronic pathology (history of chronic hypertension, pre-existing diabetes mellitus, thrombophilia, chronic kidney disease and autoimmune disease), parity (parous/nulliparous) and obstetric history: previous pregnancy with preeclampsia or small-for-gestational-age neonate (SGA). Maternal weight and height were also measured.

### **Follow-up**

According our protocol, the first antenatal visit was performed at 8–9 weeks of gestation. At that moment, we proceeded to record maternal physical and clinical characteristics: maternal height (cm), weight (kg), body mass index (BMI) defined as weight (kg)/height (m<sup>2</sup>), and maternal arterial pressure. We concomitantly performed the first gestation ultrasound that allowed us to date the pregnancy, based on crown-rump length [8]. In each patient, transvaginal assessment of uterine artery Doppler was performed between 11 + 0–13 + 6 weeks. At the second (20–22 weeks) and third (32–34 weeks) trimesters routine scan we performed uterine Doppler measurement transabdominally, as described in previous publications [9]. In all three examinations, mean pulsatility index (PI) of uterine Doppler was assessed and compared to normal references [9]. For the statistical analysis, Mean PI of uterine Doppler was converted to MoM values. Maternal weight and blood pressure (BP) were automatically recorded in each trimester (11–13, 20–22 and 32–34 weeks). We considered weight increase as the weight gain from the first antenatal visit up to the third trimester antenatal visit. Mean arterial pressure (MAP) was calculated as: diastolic BP + (systolic BP – diastolic BP)/3. Blood pressure was measured according the International Society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP) recommendations [10].

### **Outcomes**

Preeclampsia was defined according the ISSHP guidelines [10]. Its diagnosis requires two recordings of systolic BP of  $\geq 140$  mmHg or diastolic BP  $\geq 90$  mmHg at least 4 h apart in a previously normotensive woman after 20 weeks of gestation, and proteinuria of 300 mg or more in 24 hours. Preeclampsia was defined as late if delivery took place at or after 34 weeks. We defined SGA as birthweight below the 10th centile according local neonatal curves.

### **Statistical analysis**

Two-sample chi-squared analyses or Fisher's exact test were used to compare quantitative demographic and clinical characteristics between cases and controls. The Wilcoxon-Mann-Whitney for independent samples was used to compare quantitative variables. Multivariate logistic regression models were used to evaluate the model's predictive capacity, being comprised of maternal characteristics, maternal blood pressure and uterine Doppler. Stepwise forward algorithms were performed to select variables at a *p*-value cut-off .05. Continuous variables were converted, with their mean value deducted to improve their predictive capacity. Receiver-operating characteristics (ROC) curves were performed to analyze the model's performance. Eighty percent (80%) of the sample was used for the general model and 20% of the sample was used to evaluate the internal validity of the model. All *p*-values were two-sided, and *p*-value cut-offs  $< .05$  were considered statistically significant. All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics v 21.

## **Results**

### **Characteristics of the study population**

The prevalence of late PE was 1.6% (*n* = 28). Our population was almost completely Caucasian (98%). Late PE was more frequent in nulliparous women (79.3%). Maternal biophysical characteristics and obstetric history are presented in [Table 1](#).

When we compared those preeclamptic patients to controls, patients with late PE were significantly more obese at the beginning of the pregnancy (BMI 25.7 versus 22.9 kg/m<sup>2</sup>, *p* < .05) whereas no differences were observed in weight increase at third trimester (9 versus 8.4 kg, *p* > .05). In those preeclamptic patients, there was a higher prevalence of maternal chronic hypertension (10.3 versus 0.4%, *p* < .05), previous preeclampsia history (6.9 versus 0.4%, *p* < .05) and assisted reproductive technique pregnancy (27.6 versus 11.2%,

**Table 1.** Patients' demographic characteristics, uterine artery pulsatility index (PI) and blood pressure at three trimesters in both groups. Comparison between Late preeclampsia (PE) and controls:  $\chi^2$  test and Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney U test:  $*p < .05$ .

	Normal (n = 1748)	Late PE (n = 29)
Maternal age (years $\pm$ SD) <sup>b</sup>	34.88 $\pm$ 4.12	36.02 $\pm$ 4.72
BMI at 1st visit (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD) <sup>b</sup>	22.92 $\pm$ 3.62	25.7 $\pm$ 6*
Smoking (%)	9.3	14.3*
Nulliparous (%)	62.3	79.3*
ART conception (%)	11.2	27.6*
Chronic hypertension (%)	0.4	10.3*
Pre-existing DM (%)	0.005	0
Thrombophilia (%)	1.6	0
Kidney disease (%)	2.5	6.9
Autoimmune disease (%)	0.9	0
Previous PE (%)	0.4	6.9*
Previous SGA (%)	1.4	6.9

PI: Pulsatility index; BMI: body mass index; ART: assisted reproductive technique; DM: diabetes mellitus; PE: preeclampsia; SGA: small-for-gestational-age neonate.

<sup>b</sup>These variables are expressed as mean  $\pm$  SD.

$p < .05$ ). There was a higher prevalence of tobacco use among patients who developed late PE (14.3 versus 9.3%,  $p < .001$ ). Gestational ages at control were not significantly different among trimesters. Mean gestational age at delivery was significantly earlier among patients with late PE than among controls ( $39.1 \pm 1.4$  versus  $37.4 \pm 1.8$  in late PE,  $p < .05$ ). Mean birthweight among those preeclamptic patients was  $2683.9 \text{ g} \pm 691$  whereas in those controls it was  $3130.9 \text{ g} \pm 468.6$ . The prevalence of SGA in the preeclamptic group was 32.1% ( $n = 9$ ) whereas in the control group 13.7% ( $n = 239$ ).

### Uterine artery Doppler and blood pressure

Women who developed late PE had significantly higher mean of uterine artery Doppler pulsatility index at all three trimesters. When we evaluated maternal blood pressure, mean arterial pressure was significantly higher at first, second and third trimester (Table 2).

### Multivariate regression model

A multivariate regression analysis demonstrated that when evaluating all three models independently, third trimester model performed better than the other two for the detection of late preeclampsia. The Sensitivity and Specificity for the third trimester model was 78 and 82% respectively and the area under the curve (AUC) was 0.86. The integration of all determinations did not improve its predictive capacity (Table 3 and Figure 1). The final third trimester model integrated Mean Arterial Pressure, logMoM uterine Artery and maternal Nephropathy (Table 4).

**Table 2.** Uterine artery PI and blood pressure at three trimesters in both groups. Comparison between Late PE and controls:  $\chi^2$  test and Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney U test:  $*p < .05$ .

	Normal (n = 1748)	Late PE (n = 29)
Weight increase 2nd T (kg) <sup>b</sup>	3.6 $\pm$ 2.6	3.0 $\pm$ 2.1
Weight increase 3rd T (kg) <sup>b</sup>	8.4 $\pm$ 3	9.0 $\pm$ 3.7
Uterine Artery PI Median (MoM) <sup>b</sup>		
1st T	0.94 $\pm$ 0.3	1.13 $\pm$ 0.3*
2nd T	0.84 $\pm$ 0.2	0.95 $\pm$ 0.3*
3rd T	0.96 $\pm$ 0.3	1.14 $\pm$ 0.2*
SBP (mmHg) <sup>b</sup>		
1st T	106.7 $\pm$ 12.1	114.0 $\pm$ 15.5*
2nd T	105.4 $\pm$ 12.3	112.5 $\pm$ 18.9*
3rd T	108.1 $\pm$ 11.9	122.3 $\pm$ 15.6*
DBP (mmHg) <sup>b</sup>		
1st T	63.2 $\pm$ 9.1	66.7 $\pm$ 10.3*
2nd T	61.8 $\pm$ 8.9	68.7 $\pm$ 12.4*
3rd T	64.3 $\pm$ 9.1	77.1 $\pm$ 13.4*
MAP (mmHg) <sup>b</sup>		
1st T	77.7 $\pm$ 9.2	82.5 $\pm$ 11.1*
2nd T	76.3 $\pm$ 9.1	83.3 $\pm$ 13.7*
3rd T	78.9 $\pm$ 9.0	92.2 $\pm$ 13.3*

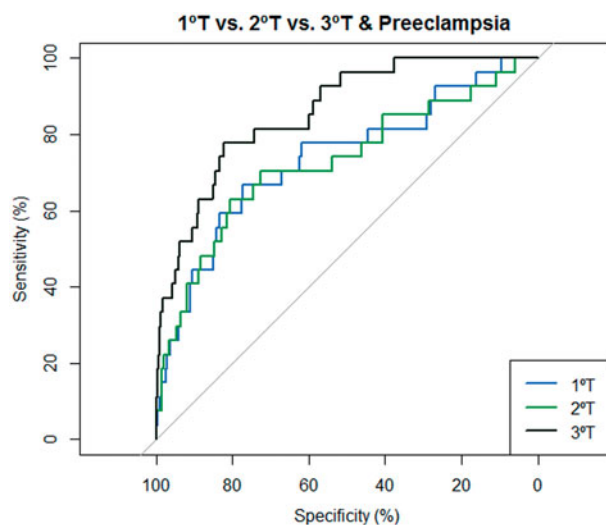
PI: Pulsatility index; T: Trimester; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure; PE: preeclampsia.

<sup>b</sup>These variables are expressed as mean  $\pm$  SD.

**Table 3.** First, second and third trimester model for the prediction of late preeclampsia (PE) at 10% of FPR.

Late PE	AUC	Sensitivity
First trimester	0.74	44.4%
Second trimester	0.73	40.4%
Third trimester	0.86	55.5%
All trimesters	0.84	53.5%

AUC: area under the curve.



**Figure 1.** ROC for predictive models of Late preeclampsia at each trimester. T: Trimester.

The predictive capacity of this model for those cases of PE and SGA was 89% with a specificity of 78%. The AUC was 0.88, slightly better than for those cases of PE without SGA.

**Table 4.** Variables included in the third trimester model after a logistic regression analysis.

	OR (CI 95%)
Intercept	
Mean Arterial Pressure	1.13 (1.09–1.18)
Log MoM Uterine Artery	6.62 (2.00–21.45)
Maternal Nephropathy (yes)	5.88 (0.88–23.8)

OR: odds ratio.

## Discussion

According our study, pregnancies who subsequently developed late PE had a higher BMI at first trimester. Maternal obesity is a well-known risk factor for PE, especially for late PE. Poon et al. demonstrated that the risk for late PE increases by 10% for every 1 kg/m<sup>2</sup> above 24 kg/m<sup>2</sup> [11]. Several studies have demonstrated the negative influence of obesity in the perinatal and maternal outcomes such as PE [12]. However, not all obese women develop PE. The difference may be some metabolic abnormalities, such as increased circulating leptin, glucose, insulin and lipids, that would increase the risk for PE in obese women. Moreover it would seem that their effect is cumulative and that they would potentiate the antiangiogenic and proinflammatory mechanisms of placental ischemia-induced vascular dysfunction thereby contributing to the increasing incidence of PE [13].

There are several clinical risk factors that, either alone or in combination, might identify women in early pregnancy who are at “high risk” of PE [14]. When the epidemiological maternal characteristics were compared, patients with late PE had a significantly higher rate of previous PE, chronic hypertension and assisted reproductive conception. Our findings conciliate with the concept that a prepregnancy cardio metabolic and inflammation risk would be involved in the cascade leading to PE [15], especially late PE. Our population was almost completely Caucasian and nulliparity and tobacco use were risk factors for late PE.

The screening for late PE based on maternal characteristics alone identifies only about 30% of pregnancies, at a false-positive (FP) rate of 10%. Therefore, several studies have proposed a more effective approach combining several parameters such as maternal history, maternal blood pressure and uterine Doppler. Nicolaides demonstrated that MAP, systolic BP and diastolic BP at third trimester were significantly higher in those patients who developed late PE and that, in combination with a maternal *a priori* risk, they could be useful in the identification of women at risk for subsequent development of late PE [16]. In our study, mean arterial pressure was significantly higher at first, second and third trimester in cases of late PE.

As published before, these women with late PE had significantly higher rate of uterine artery Doppler PI at all three trimesters. The underlying mechanism for PE is thought to be impaired trophoblastic invasion of the maternal spiral arteries and their conversion from narrow muscular vessels to wide nonmuscular channels. The Doppler findings are compatible with data from histological studies, and suggest that there is a wide spectrum of such impaired placentation, with severe impairment leading to early-onset PE and less severe impairment causing late-onset disease [4].

When we evaluated a screening model for late PE based on maternal characteristics, blood pressure and uterine artery Doppler at each trimester, we realized that the third trimester model performed better than the other two. The prediction capacity for late PE was 55% for a 10% of FP with an AUC of 0.86 at 32–34 weeks of gestation. Our study presents a model for prediction of late PE incorporating maternal epidemiological characteristics recorded at first trimester (previous history, assisted reproductive technique conception, parity and maternal characteristics) and maternal clinical parameters measured at third trimester (blood pressure and uterine artery Doppler). This is the first study integrating maternal epidemiological characteristics, MAP and uterine artery Doppler measured all along the three trimesters of the pregnancy for the prediction of late PE performed in a Mediterranean population. Nicolaides’ study focused on pregnant British women, with a higher rate of obesity and chronic hypertension and it is known that maternal characteristics may strongly influence the *a priori* maternal risk [17].

Most studies in the literature use biochemical markers to increase the prediction of these pathologies at third trimester, achieving better detection rates. Placental growth factor (PIGF) has been described as an efficient biochemical parameter for the diagnosis of PE and a useful predictor at third trimester as it would be altered almost 5 weeks before the clinical manifestation of the disease. A recent study evaluated the performance of PAPP-A, PIGF and free beta human chorionic gonadotropin (BHCG) at third trimester combined with maternal characteristics. The combination of PIGF and maternal parameters achieved a detection rate of 85.7 and 52.8% for intermediate and late PE respectively, for a 10% FPR [18]. It seems that combining PIGF with maternal clinical parameters is useful to increase the prediction of these pathologies. However, in our study we evaluated the performance of a screening based on noninvasive parameters (maternal characteristics, MAP, uterine artery Doppler) that are easy to measure in a low risk population.

Moreover, PIGF may not be affordable by all the medical systems, private or public.

One strength of our study is that we evaluated a combined model for late PE at 32–34 weeks' gestation, an ideal time to identify high-risk patients. We could then plan a close monitoring and enhance a prompt diagnosis of late PE and focus our efforts in optimizing their management and decrease their morbidity. An important issue of our study is that the follow-up has been completely made in our center and all our professionals (doctors and nurses) were trained to measure uterine Doppler PI and blood pressure.

Third-trimester prediction of late PE seems to be possible if maternal characteristics, blood pressure and uterine artery Doppler are included at third trimester. Future studies combining some other parameters such as biochemical markers with maternal clinical parameters at third trimester should be conducted to ascertain whether performance at third trimester could be improved.

## References

- [1] Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–137.
- [2] Kucukgoz Gulec U, Ozgunen FT, Buyukkurt S, et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1228–1233.
- [3] Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med.* 2011;39(6):641–652.
- [4] Aksornphusitaphong A, Phupong V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(3):627–631.
- [5] Poon LCY, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):16–27.
- [6] Onwudiwe N, Yu CKH, Poon LCY, et al. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):877–883.
- [7] Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, et al. Low-dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small-for-gestational-age neonates: meta-analysis of large randomized trials. *Am J Perinatol.* 2016;33(8):781–785.
- [8] Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(9):702–710.
- [9] Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128–132.
- [10] Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. \*The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). 2001. p. IX–XIV.
- [11] Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):104–110.
- [12] Barton JR, Sibai AJ, Istwan NB, et al. Spontaneously conceived pregnancy after 40: influence of age and obesity on outcome. *Am J Perinatol.* 2014;31(9):795–798.
- [13] Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(1):R5–R12.
- [14] Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.
- [15] Hedderson MM, Darbinian JA, Sridhar SB, et al. Prepregnancy cardiometabolic and inflammatory risk factors and subsequent risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):68.e1–68.e9.
- [16] Lai J, Poon LCY, Bakalis S, et al. Systolic, diastolic and mean arterial pressure at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):173–181.
- [17] Lai J, Poon LCY, Pinas A, et al. Uterine artery Doppler at 30–33 weeks' gestation in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):156–163.
- [18] Lai J, Pinas A, Poon LCY, et al. Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-a and free  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin at 30–33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):164–172.

## 6.2 Publicación 2: resumen

### **Objetivo:**

Crear un modelo de predicción de neonatos con peso inferior al percentil 10 en tercer trimestre en una población de alto riesgo de PE precoz.

### **Métodos:**

Estudio prospectivo longitudinal. La población de estudio incluyó 378 gestaciones con alto riesgo de PE precoz según un algoritmo multiparamétrico de primer trimestre (15% FP). La cohorte incluyó 50 casos de neonatos con peso inferior al percentil 10 (13.2%) y 328 neonatos con peso normal (86.8%). A las 27-30 semanas fueron evaluados el IMC materno, la PAM, el IPm AUt y los marcadores bioquímicos (sFlt-1, PIGF). Posteriormente, se crearon diferentes modelos predictivos.

### **Resultados:**

Para un 15% de FP, el modelo que combinó características maternas, PFE, IPm AUt y PIGF tuvo una TD del 56% con un VPN del 92.2%. El área bajo la curva ROC fue 0.79 (IC 95%, 0.72-0.86). La TD del modelo que combinó características maternas, PFE e IPm AUt fue del 54%, con un área bajo la curva ROC de 0.77 (IC 95%, 0.70-0.84). La TD del modelo que combinó características maternas y PIGF fue similar (56%) con un área bajo la curva ROC de 0.75 (IC 95%, 0.67–0.83).

### **Conclusión:**

La predicción de neonatos con peso al nacimiento inferior al percentil 10 a las 27-30 semanas combinando parámetros biofísicos y bioquímicos en una población de alto riesgo es modesta. Sin embargo, su alto VPN podría ser útil para reducir la ansiedad materna, reducir intervenciones yatrogénicas y proponer un plan específico para las gestantes de mayor riesgo.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# “Screening for small-for-gestational age neonates at early third trimester in a high-risk population for preeclampsia”

Raquel Mula<sup>1\*</sup>, Eva Meler<sup>1,2</sup>, Sandra García<sup>1</sup>, Gerard Albaigés<sup>1</sup>, Bernat Serra<sup>1</sup>, Elena Scazzocchio<sup>1,3</sup> and Pilar Prats<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Strategies to improve prenatal detection of small-for-gestational age (SGA) neonates are necessary because its association with poorer perinatal outcome. This study evaluated, in pregnancies with first trimester high risk of early preeclampsia, the performance of a third trimester screening for SGA combining biophysical and biochemical markers.

**Methods:** This is a prospective longitudinal study on 378 singleton pregnancies identified at high risk of early preeclampsia according to a first trimester multiparametric algorithm with the cutoff corresponding to 15% false positive rate. This cohort included 50 cases that delivered SGA neonates with birthweight < 10th centile (13.2%) and 328 cases with normal birthweight (86.8%). At 27–30 weeks' gestation, maternal weight, blood pressure, estimated fetal weight, mean uterine artery pulsatility index and maternal biochemical markers (placental growth factor and soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1) were assessed. Different predictive models were created to evaluate their performance to predict SGA neonates.

**Results:** For a 15% FPR, a model that combines maternal characteristics, estimated fetal weight, mean uterine artery pulsatility index and placental growth factor achieved a detection rate (DR) of 56% with a negative predictive value of 92.2%. The area under receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.79 (95% confidence interval (CI), 0.72–0.86). The DR of a model including maternal characteristics, estimated fetal weight and mean uterine artery pulsatility index was 54% (AUC, 0.77 (95% CI, 0.70–0.84)). The DR of a model that includes maternal characteristics and placental growth factor achieved a similar performance (DR 56%, AUC 0.75, 95% CI (0.67–0.83)).

**Conclusions:** The performance of screening for SGA neonates at early third trimester combining biophysical and biochemical markers in a high-risk population is poor. However, a high negative predictive value could help in reducing maternal anxiety, avoid iatrogenic interventions and propose a specific plan for higher risk patients.

**Keywords:** SGA neonates, high-risk patients, uterine artery Doppler, placental growth factor, prediction

## Background

Growth-restricted fetuses are at increased risk of perinatal mortality and morbidity, but the risks can be reduced when the condition is prenatally detected. The traditional approach of identifying pregnancies at high

risk of delivering low-weight neonates is measurement of symphysis–fundus height, with a low detection rate of affected fetuses, not higher than 30% [1]. A routine third-trimester ultrasound examination with measurement of fetal biometrics is superior in identifying pregnancies at high risk of delivering low-weight neonates, with detection rates around 50% [2, 3] but the impact in improving perinatal outcome is unclear [4]. The last meta-analysis concluded that routine ultrasound in low-

\* Correspondence: [raqmul@dexeus.com](mailto:raqmul@dexeus.com)

<sup>1</sup>Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Hospital Universitari Dexeus, Dexeus Mujer, Barcelona, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

risk or unselected population did not confer any benefit on the mother nor the baby in terms of perinatal mortality, preterm birth less than 37 weeks, caesarean section rates, and induction of labour rates [5].

The terms small-for-gestational age (SGA) and fetal growth restriction (FGR) have often been used interchangeably, but not all small neonates are growth-restricted, and not all growth-restricted neonates are small. Therefore, identification of high-risk neonates only by estimating fetal weight by ultrasound may be missing a significant proportion of cases with latent placental insufficiency. It seems reasonable to find new strategies to improve the detection of these neonates, especially when it is well known that SGA neonates have been associated with poorer perinatal outcome [6].

Maternal epidemiological characteristics such as maternal history of chronic hypertension and an impairment of placental function indirectly assessed by uterine Doppler measurement play a crucial role in the pathogenesis of placental-related pathology [7, 8]. Moreover, some studies have demonstrated changes in maternal plasma concentration of angiogenic and anti-angiogenic factors in these patients who will end up with preeclampsia (PE) and/or an SGA neonate [9]. Combined screening approaches at first trimester have been shown to be useful for the prediction of early-onset PE [10] but there is less evidence of its utility for late events, such as late PE, SGA neonates or adverse perinatal outcome, that are more prevalent. Since the screening of these entities is one of the major goals of current maternal-fetal medicine, new approaches to the prediction of late onset pregnancy complications have been proposed. Some studies have evaluated third trimester strategies incorporating maternal parameters and placental biomarkers and their improvement in the detection rate of SGA fetuses in the absence of preeclampsia [11–13]. Since most of these studies are based in general population and the two conditions share pathophysiological mechanisms, is interesting to evaluate the risk of SGA neonates in a subgroup of patients identified at high risk of PE early in the pregnancy.

The aim of our study was to evaluate, in a subgroup of women classified as high risk of early preeclampsia using a first trimester multiparametric algorithm, the performance of a contingent third trimester screening for SGA combining maternal characteristics, uterine Doppler, fetal biometry, mean arterial pressure and biochemical markers.

## Methods

### Study design, setting and data source

Between 2014 and 2016, a prospective longitudinal study was undertaken at the Fetal Medicine Unit in the Hospital Universitari Dexeus, Barcelona (a tertiary university

teaching hospital). The protocol was approved by the Dexeus Institutional Review Board for Human Investigation and the Ethics Committee (23/3/2013, reference number 20130313/17). Written informed consent was obtained from all patients and the reported investigations were carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki as revised in 2008. Data about pregnancy follow-up and outcome were collected from the electronic patient history.

### Study population

All pregnancies were singletons and had complete follow-up in our center. Recorded patient characteristics included maternal age, method of conception (spontaneous or by assisted reproduction technique (ART)), cigarette smoking during pregnancy, maternal pathology such as history of chronic hypertension, pre-existing diabetes mellitus (DM), thrombophilia, kidney and autoimmune diseases, parity and obstetric history recording previous pregnancy with PE or SGA neonate.

### Follow-up

Patients were enrolled at 8–9 weeks of pregnancy. Maternal history, height (cm) and weight (kg) were recorded and an ultrasound exploration was done concomitantly to date the pregnancy and confirm an ongoing singleton pregnancy at this moment. Crown-rump length (CRL) was measured in a neutral fetal position and the formula of Robinson and Fleming [14] was used to calculate gestational age. A blood sample was also obtained during this same visit for the determination of placental growth factor (PlGF) and biochemical parameters used for Down screening: free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin (free  $\beta$ -hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A).

Subsequently, first trimester assessment of the uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks was performed transvaginally, and the mean uterine artery pulsatility index (UtA PI) was calculated as the average PI between right and left arteries [15]. Maternal weight and blood pressure (BP) were recorded at the time of the first trimester scan. Blood pressure was automatically measured in one arm (right or left), in a sitting position after 5-minute rest, according to the ISSHP recommendations [16]. Mean arterial pressure (MAP) was calculated as: diastolic BP + (systolic BP – diastolic BP)/3. Patients were classified as low or high risk of early PE using the algorithm previously published by Scaccocchio et al. [17]. The former algorithm included maternal characteristics, maternal weight and height, medical history (chronic hypertension, pre-existing diabetes mellitus, thrombophilia, kidney disease and autoimmune disease), obstetric history (previous PE or SGA neonate), MAP and mean UtA PI. High-risk was defined as a cut-off

above 1/270, achieving a detection of 96% of cases for a false-positive rate (FPR) of 15% [17].

The high-risk subgroup was followed-up in a specialized high-risk unit. At 19–22, 24–25 and 27–30 weeks of gestation, maternal weight and blood pressure was recorded and a transabdominal scan to measure fetal biometries, estimated fetal weight (EFW), mean UtA PI and umbilical artery (UA) pulsatility index was performed. Fetal biometries (biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femur length) were measured according to the international guidelines [18]. EFW was calculated using Hadlock's formula [19] and the centile was derived from local reference curves. If the EFW was below the 10th centile, fetal Doppler was performed: middle cerebral artery (MCA) PI, UA PI and cerebroplacental ratio (CPR). CPR was calculated as the ratio of MCA PI to UA PI. Ductus venosus (DV) PI was performed when previous Doppler parameters (UA, MCA, CPR) were altered. Maternal blood samples for PlGF and soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) were collected at the time of the ultrasound (19–22, 24–25 and 27–30 weeks). SGA was defined as EFW between the 3rd and 10th centiles and normal Doppler and FGR as EFW below 3rd centile or EFW between the 3rd and 10th centile and either abnormal UA PI (> 95th centile), MCA PI (< 5th centile), CPR (< 5th centile) or UtA PI (> 95th centile) [20–22]. Pregnancies with the diagnosis of FGR and SGA fetuses were followed-up according to a specific clinical protocol [23].

#### Main outcome

SGA neonates were defined as birth weight less than the 10th centile adjusted by gender and gestational age according to neonatal local standards [24].

#### Statistical analysis

Mean  $\pm$  standard deviation was reported for continuous variables and number and percentage were reported for categorical variables. Some variables transformed into z-score (absolute value minus divided by standard deviation) or MoMs (value divided by median of variable) according to our reference curves.

Chi-square test was used for the association between categorical variables with our primary outcome (SGA). Mann Whitney test or Student's t-test was performed according to normality hypothesis. In parallel, a logistic regression was fitted to estimate the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI).

Finally, to adjust for confounding factors, a multivariable logistic model was analyzed. Receiver operating characteristics (ROC) curve and the area under the curve (AUC) according to sensibility and specificity were used to find the best model to estimate SGA.

All tests were bilateral with a significant level set to 5%. The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v22.0 software.

## Results

### Characteristics of the study population and perinatal outcome

The study population included 378 pregnancies with 1st trimester high risk screening of early preeclampsia out of 5876 women with singleton pregnancies screened at first trimester. The incidence of SGA among this cohort was 13.2% ( $n = 50$ ). Our population was 94% Caucasian. Maternal biophysical characteristics, obstetric history and perinatal outcome are presented in Table 1. The incidence of global preeclampsia and gestational hypertension was 6% and 2.1%, respectively.

When we compared both groups, women with SGA neonates were more frequently nulliparous (78% vs 63.1%,  $p 0.04$ ) and had lower body mass index (BMI) ( $23.1$  vs  $25.0$  kg/m<sup>2</sup>,  $p 0.004$ ). The prevalence of smoking (8% vs 7.3%,  $p 0.776$ ) and treatment with aspirin (14% vs 11%,  $p 0.576$ ) during pregnancy was similar in both groups. The rate of induction of labor was higher in the SGA group (40% vs 24%,  $p 0.017$ ) although the gestational age at induction was not statistically different ( $39.1 \pm 1.33$  vs  $39.42 \pm 1.62$ ,  $p 0.226$ ). The occurrence or preeclampsia (8% vs 5.8%,  $p 0.525$ ), the rate of cesarean section (36% vs 32%,  $p 0.5$ ), Apgar at 5' ( $9.92 \pm 0.27$  vs  $9.98 \pm 0.64$ ,  $p 0.995$ ) and arterial pH ( $7.27 \pm 0.06$  vs  $7.25 \pm 0.08$ ,  $p 0.181$ ) were comparable between the two groups (Table 1).

### First trimester screening

Interestingly, women with SGA neonates had significantly higher mean uterine artery Doppler pulsatility indexes ( $1.2 \pm 0.3$  vs.  $1.4 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ ) and lower arterial pressure ( $85.8 \pm 7.9$  vs.  $82.0 \pm 7.1$ ,  $p 0.002$ ) at the time of first trimester screening. Moreover, the values PAPP-A ( $1 \pm 0.5$  vs.  $0.8 \pm 0.4$ ,  $p 0.039$ ) and PlGF ( $0.3 \pm 0.2$  vs.  $0.2 \pm 0.2$ ,  $p 0.002$ ) at 8–10 weeks' gestation were significantly lower (Table 2).

### Second trimester uterine artery Doppler

Mean uterine artery pulsatility index at 19–22 weeks' gestation was significantly increased in the group of pregnancies with SGA neonates (Table 2). Interestingly, we found that 48% (25/52) of women with pathological uterine Doppler at first trimester (mean UtA PI > 95th) maintained pathological uterine Doppler at 19–22 weeks' gestation. Moreover, when we evaluated the group of women with SGA neonates, that percentage increased to 73.3% (11/15).



**Table 1** Patients' demographic characteristics and perinatal outcome in pregnancies with normal birthweight or small-for-gestational age neonates

Characteristics	Normal birthweight ( <i>n</i> = 328)	SGA ( <i>n</i> = 50)	<i>P</i>
Maternal age (years)	35.5 ± 4.5	34.7 ± 4.1	0.239
Maternal weight (kg)	67.8 ± 13.1	61.6 ± 11.4	< 0.001*
Maternal height (cm)	164.9 ± 6.1	163.3 ± 6.7	0.089
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 4.7	23.1 ± 3.7	0.004*
Smoking (%)	7.3 (24)	8 (4)	0.776
Nulliparity (%)	63.1 (207)	78 (39)	0.040*
ART conception (%)	9.8 (32)	4 (2)	0.286
Pre-existing DM (%)	0.3 (1)	0	0.696
Chronic hypertension (%)	4.9 (16)	4 (2)	0.786
Kidney disease (%)	1.2 (4)	0	0.432
Autoimmune disease (%)	4 (13)	2 (1)	0.704
Thrombophilia (%)	1.5 (5)	6 (3)	0.075
Previous PE (%)	4.6 (15)	0	0.236
Previous SGA (%)	2.1 (7)	6 (3)	0.133
Treatment with AAS (%)	11.3 (37)	14 (7)	0.576
GA at delivery	38.8 ± 1.8	38.5 ± 1.8	0.259
Induction of labour (%)	24 (79)	40 (20)	0.017*
GA at induction	39.42 ± 1.62	39.1 ± 1.33	0.226
Cesarean delivery (%)	32 (105)	36 (18)	0.5
Birth weight (mean, g)	3200 ± 493	2498 ± 352	< 0.001*
Neonatal feminine sex (%)	41.2 (135)	32 (16)	0.218
Arterial pH	7.25 ± 0.08	7.27 ± 0.06	0.181
Apgar 5'	9.98 ± 0.64	9.92 ± 0.27	0.995
5' Apgar score < 7 (%)	0.6 (2)	0	0.580
Arterial pH < 7.15 (%)	10.5 (25)	0	0.055
Preeclampsia (%)	5.8 (19)	8 (4)	0.525
Gestational Hypertension (%)	2.4 (8)	0	0.604

Quantitative variables were expressed as mean ± SD

Categorical variables were expressed as % (n)

(\**p* < 0.05)

SGA Small-for-gestational age, BMI Body mass index, ART Assisted reproduction technique, DM Diabetes mellitus, PE Preeclampsia, GA Gestational age

### Third trimester screening

The mean gestational age at evaluation was 29 weeks (27–30.1). In the group of women with SGA neonates, the z-scores of EFW were significantly lower than in the group with normal birthweight (0.1 ± 1.0 vs. -0.7 ± 0.9, *p* < 0.001) and the mean UtA PI was significantly higher (1.2 ± 0.4 vs. 1.4 ± 0.5, *p* < 0.001). Contrarily, no significant differences in MAP were observed.

Moreover, MoM values of maternal serum PIGF were significantly lower (1.13 ± 0.9 vs. 0.70 ± 0.62, *p* < 0.001) and those of sFlt-1 as well as the sFlt-1/PIGF ratio significantly higher in the group of women who delivered SGA babies (0.9 ± 0.7 vs. 1.1 ± 0.8, *p* 0.037 and 1.8 ± 5.2 vs. 4.5 ± 6.8, *p* < 0.001, respectively) (Table 2).

### Multivariate regression model at third trimester

A multivariate regression analysis demonstrated that the best prediction model at 27–30 weeks' gestation was the combination of maternal characteristics, EFW (z-scores), mean UtA PI and PIGF with an AUC of 0.79 (95% CI, 0.72–0.86) (Fig. 1; Table 3). The detection rate (DR) for a 15% FPR was 56% with a negative predictive value (NPV) of 92.2%.

The DR of a model including maternal characteristics, EFW (z-scores) and mean UtA PI (MoM) was 54% (AUC of 0.77 95% CI, 0.70–0.84 (FPR 15%)). When we evaluated the addition of PIGF at 27–30 weeks' gestation, we found that a model that includes maternal characteristics and PIGF achieved similar detection of SGA

**Table 2** First (11–13 weeks), second (19–22 weeks) and third (27–30 weeks) trimester evaluation

	Normal birthweight (n = 328)	SGA (n = 50)	P
First trimester evaluation			
- Mean uterine artery PI (MoM)	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	< 0.001*
- MAP (mm Hg)	85.8 ± 7.9	82.0 ± 7.1	0.002*
- PAPP-A (MoM)	1 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.039*
- PIGF (MoM)	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.002*
Second trimester evaluation			
- Mean uterine artery PI (MoM)	1.2 ± 0.6	1.6 ± 0.5	< 0.001*
Third trimester evaluation			
- EFW (g)	1399.3 ± 173.2	1244.5 ± 149.0	< 0.001*
- EFW (z-scores)	0.1 ± 1.0	-0.7 ± 0.9	< 0.001*
- Mean uterine artery PI (MoM)	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	< 0.001*
- MAP (mmHg)	81.9 ± 10.3	80.5 ± 9.9	0.372
- PIGF (pg/mL)	530.9 ± 423.1	328.4 ± 287.8	< 0.001*
- PIGF (MoM)	1.13 ± 0.9	0.70 ± 0.62	< 0.001*
- sFlt-1 (pg/mL)	1385.5 ± 1118.7	1692.5 ± 1206.7	0.037*
- sFlt-1 (MoM)	0.9 ± 0.7	1.1 ± 0.8	0.037*
- sFlt-1/PIGF	6.2 ± 17.1	14.7 ± 21.7	< 0.001*
- sFlt-1/PIGF (MoM)	1.8 ± 5.2	4.5 ± 6.8	< 0.001*

Quantitative variables were expressed as mean ± SD

(\**p* < 0.05)

SGA Small-for-gestational age neonates, PI Pulsatility index, MoM Multiples of the median, MAP Mean arterial pressure, PAPP-A Pregnancy-associated plasma protein A, PIGF Placental growth factor, EFW Estimated fetal weight, sFlt-1 Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1

neonates (DR of 56%, AUC of 0.75 95% CI, 0.67–272 0.83 (FPR 15%)) (Table 4).

## Discussion

### Main findings

This study shows that a model at early third trimester that combines maternal characteristics, EFW, uterine artery Doppler and PIGF achieves the detection of 56% of SGA neonates in a high-risk population of PE (FPR 15%), with a NPV of 92.2%. The performance of a model including maternal characteristics and PIGF is similar to a model including maternal characteristics and ultrasonic parameters (EFW and uterine artery Doppler).

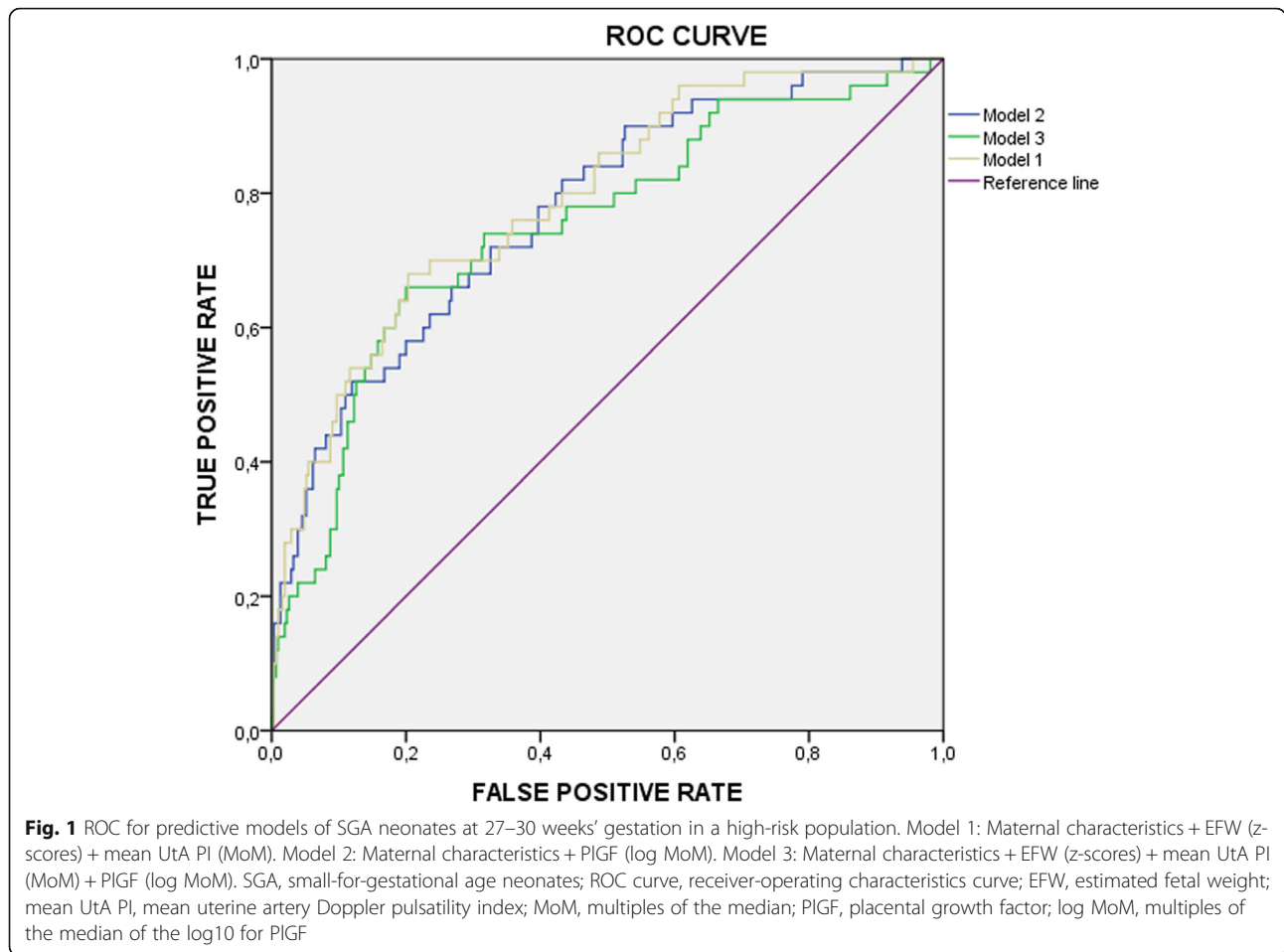
### Comparison with previous studies

Some studies in the literature have evaluated the addition of biochemical markers to ultrasound at third trimester to increase the prediction SGA neonates achieving modest results. Bakalis et al. showed that a screening combining maternal characteristics and biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks detects 57% of SGA fetuses delivering ≥ 37 weeks [11]. Miranda et al. showed a model that, combining maternal characteristics, EFW, maternal and fetal Doppler and biochemical markers, achieved a detection of 61% of SGA cases (FPR 10%) [12]. Triunfo et al. evaluated

fetuses with EFW > 10th centile at 32–36 weeks. They showed that a combination of sFlt-1/PIGF ratio and EFW resulted in a DR of 66% of SGA neonates (for a FPR of 20%) [13]. These models show slightly better performance than our study, performed on a previously selected high-risk population according to 1st trimester PE screening.

In our study, the risk of delivering SGA neonates was increased in nulliparous women and those with lower BMI. With regard to first trimester parameters, MAP, PAPP-A and PIGF were lower and mean UtA PI increased in women delivering SGA babies. The relationship of lower MAP with SGA may be attributed to its positive correlation with BMI [25]. About mean UtA PI, maternal characteristics and biochemical markers, several studies have demonstrated differences on pregnancies with SGA neonates at 11–13 weeks [26–28]. However, it is well known that first trimester screening of SGA neonates performs poorer than the screening for Preeclampsia [29, 30].

When focusing on early third trimester, we found that pregnancies with SGA neonates had lower EFW and PIGF and higher values of mean UtA PI, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF. This is in agreement with several reports that have provided evidence that angiogenic factors are different in late events [11, 12, 31–34]. However, while both biochemical markers showed significantly different



concentrations between SGA and normally growing fetuses, PlGF was the only biochemical marker included in the model. This is consistent with previous studies that have demonstrated that decreased levels of PlGF are predictive of histological signs of underperfusion found in most pregnancies associated with FGR [35, 36]. Other studies haven’t found differences in sFlt-1 levels in pregnancies complicated with SGA without PE, suggesting that it is a more specific biomarker for maternal endothelial impairment associated to this latter condition [9,

37]. Consistent with these findings, Gaccioli et al. evaluated the effectiveness of the combination of fetal biometrics and sFlt-1/PlGF ratio at 28 and 36 weeks in a low-risk population. They found that, at 28 weeks, PlGF and sFlt-1/PlGF were equally predictive for preterm SGA while sFlt-1 was a weaker predictor. This latter showed a sensitivity of 50% compared to 76.9% of PlGF and 73.1% of sFlt/PlGF respectively [38].

Cases of early growth restriction are specially associated with placental insufficiency and the associated changes in serum metabolites, which are linked to the severity of the disease. Herraiz et al. found that the sFlt1/PlGF ratio rised 4 weeks before the delivery of FGR fetuses, regardless of the presence of PE [39]. The low incidence of preterm SGA babies in our series (6 cases) could have blinded the utility of these parameters.

The evaluation of PlGF is an objective and feasible parameter that could be measured at bedside, avoiding problems related to operator depending ultrasound skills. Therefore, it could be a better option to detect high risk pregnancies in some settings where the possibility of performing a third trimester ultrasound is not available. Moreover, it could be part of a contingent

**Table 3** Variables included in the third trimester predictive model

	OR (CI 95%)
Maternal age	0.98 (0.90–1.07)
Maternal weight	0.96 (0.92–0.99)
EFW (z-scores)	0.55 (0.31–0.82)
PlGF (log MoM)	0.59 (0.39–0.89)
Mean uterine artery PI (MoM)	3.04 (1.33–6.94)

OR Odds ratio, CI Confidence interval, EFW Estimated fetal weight, PlGF Placental growth factor, log MoM Multiples of the median of the log10 for PlGF, MoM Multiples of the median, PI Pulsatility index

**Table 4** Screening performance for detection of SGA neonates at 27–30 weeks' gestation

Model	AUC (95% CI)	DR at 15% FPR
1. Maternal characteristics + EFW (z-scores) + mean UtA PI (MoM)	0.77 (0.70–0.84)	54
2. Maternal characteristics + PIGF (log MoM)	0.75 (0.67–0.83)	56
3. Maternal characteristics + EFW (z-scores) + mean UtA PI (MoM) + PIGF (log MoM)	0.79 (0.72–0.86)	56

SGA Small-for-gestational age neonates, AUC Area under receiver-operating characteristic curve, DR Detection rate, FPR False-positive rate, EFW Estimated fetal weight, UtA PI Uterine artery Doppler pulsatility index, PIGF Placental growth factor, log MoM Multiples of the median of the log<sub>10</sub> for PIGF, MoM Multiples of the median

screening: Evaluating PIGF as a first step and performing ultrasound only if it is altered. Some studies have proposed protocols that evaluate the risk of growth restriction at second trimester and propose a specific follow-up based on the results of this screening [40–42]. Triunfo et al. performed a third trimester scan in 50% of the population based on a second trimester screening achieving equivalent results to the strategy of performing a third trimester scan to the whole population (AUC 0.89 vs. 0.92) [40]. Poon et al. used a second trimester screening with biophysical (biometries, mean UtA PI) and biochemical (PIGF and alfa-fetoprotein (AFP)) markers to decide when to perform the third trimester scan. According to their results, 11% of the population required an ultrasound at 32 weeks and 44% at 36 weeks, with the objective to predict 80% of cases of SGA < 5th centile [41]. In a similar line, Lesmes et al. performed a second trimester screening combining fetal biometries and biochemical markers (PIGF, sFlt1, PAPP-A, free b-HCG and AFP), estimating that 11% and 46% of the population needed respectively to be reassessed at 32 and 36 weeks, to achieve an 80% detection of SGA < 5th centile [42].

We have no doubt that the way to detect the majority of pregnancies that will end with the birth of a SGA neonate, or at least to discard this possibility, goes through a combined model. The negative predictive value of our model (92.2%) is a remarkable aspect of the study. A model including PIGF may be useful as an additional tool for risk stratification classifying pregnancies as low or high risk of delivering late SGA neonates and, consequently, we may expect to rule out lower risk patients in order to avoid iatrogenic interventions and propose a specific plan for higher risk patients.

### Strengths and limitations

One strength of the study is that we evaluated a high-risk population of placental disease. We did not find studies that focus on such high-risk patients in which the prevalence of SGA neonates is expected to be higher. Another important issue is that the follow-up of the patients was strict and integrally made in our center and all our professionals had been trained to measure uterine Doppler PI and blood pressure.

On the other side, the limitations of our study are: first, that the population is very small with only 50 cases of SGA neonates. We believe that we would obtain better results in a larger population. Secondly, in our study the patients were evaluated by ultrasound at the beginning of the third trimester and this fact may decrease the effectivity of the model. It would be interesting to evaluate the model performing the third trimester assessment at 36 weeks. However, this strategy would have the disadvantage of limiting management alternatives. We do not consider prophylactic use of Aspirin a limitation of the study because it was not different between both groups. Indeed, it reflects the real clinical practice after the results of ASPRE trial [43]. According to this study, in high-risk women for PE by means first trimester screening, the use of aspirin reduces the incidence of preterm and early SGA by 20% and 40%, respectively. However, most cases of late SGA are not preventable.

### Conclusions

In conclusion, the performance of screening for SGA at early third trimester combining maternal characteristics, mean UtA PI, fetal biometry, MAP and biochemical markers in a high-risk population is poor. However, the high NPV may help to reduce maternal anxiety in this specific group of women at high risk of developing PE, change the policy of performing third trimester ultrasound in 100% of population and avoid iatrogenic interventions. Future studies are necessary to evaluate the performance of third trimester combined screening models, define specific protocols for high-risk pregnancies and evaluate if these protocols could reduce perinatal morbidity and mortality.

### Abbreviations

SGA: Small-for-gestational age neonates; FGR: Fetal growth restriction; PE: Preeclampsia; ART: Assisted reproduction technique; DM: Diabetes mellitus; CRL: Crown-rump length; PIGF: Placental growth factor; free  $\beta$ -hCG: Free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin; PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A; Ut A PI: Uterine artery pulsatility index; BP: Blood pressure; MAP: Mean arterial pressure; FPR: False positive rate; EFW: Estimated fetal weight; UA: Umbilical artery; MCA: Middle cerebral artery; CPR: Cerebroplacental ratio; DV: Ductus venosus; sFlt-1: Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1; MoM: Multiples of the median; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; ROC: Receiver operating characteristics curve; AUC: Area under receiver-operating characteristics curve; BMI: Body mass index; DR: Detection rate; NPV: Negative predictive value; AFP: Alfa-fetoprotein; GA: Multiples of the median of the log<sub>10</sub> for PIGF

### Acknowledgements

The authors thank Carme Comas, PhD., and Marta Ricart, MD., for following-up the patients and reviewing medical records. Reagents for PIGF and sFlt-1 determination were provided by Roche Diagnostics.

### Authors' contributions

ES, RM, EV and PP designed the trial. ES, EM and RM recruited patients and followed-up in a specialized high-risk unit. SG performed the statistical analysis. RM, EM, GA, BS and PP interpreted the data and critically reviewed the article. All authors have read and approved the manuscript.

### Funding

No funding was received for the design of the study, statistical analysis, interpretation of data, or the writing of the manuscript.

### Ethics approval and consent to participate

The protocol was approved by the Dexeus Institutional Review Board for Human Investigation and the Ethics Committee (23/3/2013, reference number 20130313/07). Written informed consent was obtained from all patients and the reported investigations were carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki as revised in 2008.

### Consent for publication

Not applicable.

### Availability of data and materials

The datasets used during the present study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Competing interests

None of the other authors have a conflict of interest to report.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Hospital Universitari Dexeus, Dexeus Mujer, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Hospital Clinic de Barcelona, Institut Clínic de Ginecologia Obstetrícia i Neonatologia, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Institut Català de la Salut, Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR) de Barcelona, Barcelona, Spain.

Received: 10 March 2020 Accepted: 11 August 2020

Published online: 25 September 2020

### References

- Pay AS, Wiik J, Backe B, Jacobsson B, Strandell A, Klovning A. Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:2.
- De Reu PA, Smits LJ, Oosterbaan HP, Nijhuis JG. Value of a single early third trimester fetal biometry for the prediction of birth weight deviations in a low risk population. *J Perinat Med*. 2008;36(4):324–9.
- David C, Tagliavini G, Pilu G, Rudenholz A, Bovicelli L. Receiver–operator characteristic curves for the ultrasonographic prediction of small-for-gestational-age fetuses in low-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1037–42.
- Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*. 2015;386:2089–97.
- Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun;29(6):CD001451.
- Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, Gratacos E. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:34–8.
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:11753.
- Seed PT, Chappell LC, Black MA, Poppe KK, Hwang YC, Kasabov N, McCowan L, Shennan AH, Wu SH, Poston L, North RA. Prediction of preeclampsia and delivery of small for gestational age babies based on a combination of clinical risk factors in high-risk women. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(1):58–73.
- Roberto Romero JK, Nien J, Espinoza D, Todem W, Fu H, Chung JP, Kusanovic F, Gotsch O, Erez SMazaki-Tovi, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, & S. Ananth Karumanchi. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008 Jan;21(1):9–23.
- O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):103.e1–103.e12.
- Bakalis S, Peeva G, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:446–51.
- Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S, Sairane M, Kouru H, Parra Saavedra M, Crovetto F, Figueras F, Crispi F, Gratacós E. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:603–11.
- Triunfo S, Parra-Saavedra M, Rodriguez-Sureda V, Crovetto F, Dominguez C, Gratacós E, Figueras F. Angiogenic Factors and Doppler Evaluation in Normally Growing Fetuses at Routine Third-Trimester Scan: Prediction of Subsequent Low Birth Weight. *Fetal Diagn Ther*. 2016;40(1):13–20.
- Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702–10.
- Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference range for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):128–32.
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001;20:IX–XIV.
- Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):203.e1–203.e10.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W. ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jan;37(1):116–26.
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:333–7.
- Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med*. 1990;18(3):165–72.
- Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Feb;21(2):124–7.
- Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atriocentric blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994 Sep;4(5)(1):381–90.
- Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86–98.
- Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de noutats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya. 2008.
- Shahabi J, Garakyaraghi M, Shafie D, Khaledifar A, Hedayat A, Givi M, Yadegarfar G. The association of anthropometric indices and cardiac function in healthy adults. *ARYA Atheroscler*. 2019. Jan;15(1):9–13.
- Sung KU, Roh JA, Eoh KJ, Kim E. Maternal serum placental growth factor and pregnancy associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational age infants: A prospective observational study. *Obstet Gynecol*. 2017. Mar;60(2):154–62.
- Birdir C, Fryze J, Frölich S, Schmidt M, Köninger A, Kimmig R, Schmidt B, Gellhaus A. Impact of maternal serum levels of Visfatin, AFP, PAPP-A, sFlt-1 and PIGF at 11–13 weeks' gestation on small for gestational age births. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Mar;30(6):629–34.
- Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, Papaioannou GK, Chorozioglou G, Dinas K, Papantoniou N. First-trimester and combined first- and second-

- trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jan;53(1):55–61.
29. Seravalli V, Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, Kopelman JN, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of small-for-gestational age neonates incorporating fetal Doppler parameters and maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):261.e1–8.
  30. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):16–27.
  31. 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.
  32. Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, Königer A, Kimmig R, Schmidt B, Gellhaus A. Predictive value of sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr;12:124–8.
  33. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, Rzepka R, Chudecka-Glaz A, Dołęgowska B, Torbè A. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.448> (Epub 2018 Aug 17).
  34. Anca Ciobanu MD, Angeliki Rouvali MD, Argyro Syngelaki PhD, Ranjit Akolekar MD, Kypros H, Nicolaides MD. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):486.e1–486.e11.
  35. Benton Samantha J, McCowan LM, Heazell Alexander EP, Gynspan D, Hutcheon JA, Senger C, Burke O, Chan Y, Harding JE, Yockell-Lelievre Julien, Hu Yuxiang, Chappell Lucy C, Griffin MJ, Shennan AH, Magee LA, Gruslin Andree, von Dadelszen Peter. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta.* 2016;42:1–8.
  36. Triunfo S, Lobmaier S, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Peguero A, Nadal A, Gratacos E, Figueras F. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta.* 2014 Jun;35(6):398–403.
  37. MacDonald Teresa M, Tran C, Kaitu'u-Lino Tu'uhevaha J, Brennecke SP, Hiscock RJ, Hui Lisa, Dane KM, Middleton AL, Cannon Ping, Walker Susan P, Tong Stephen. Assessing the sensitivity of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 at 36 weeks' gestation to predict small-for-gestational-age infants or late-onset preeclampsia: a prospective nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:354.
  38. Francesca Gaccioli U, Sovio E, Cook M, Hund DS, Charnock-Jones, Gordon CS, Smith P. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Aug;2(8):569–81.
  39. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gomez-Montes E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:631–8.
  40. Triunfo S, Crovetto F, Scaccocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacós E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:81–8.
  41. Poon C, Lesmes C, Gallo DM, Akolekar R, and K. H. Nicolaides. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:437–45.
  42. Lesmes C, Gallo DM, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:341–9.
  43. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright D, Nicolaides KH. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52–9.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)



### **6.3 Publicación 3: resumen**

#### **Objetivo:**

Comparar modelos transversales y longitudinales para la predicción de neonatos con peso inferior al percentil 10 en una población de alto riesgo de PE precoz.

#### **Métodos:**

Estudio prospectivo longitudinal. La población de estudio incluyó 390 gestaciones con alto riesgo de PE precoz según un algoritmo multiparamétrico de primer trimestre (15% FP). Se crearon modelos transversales de predicción a las 19-22, 24-26 y 27-30 semanas combinando el riesgo basal de CIR en primer trimestre con PIGF y sFlt-1/PIGF, respectivamente. Estos modelos fueron comparados con un modelo longitudinal que incluyó el riesgo basal de CIR y los cambios longitudinales de los parámetros bioquímicos (un modelo para PIGF y otro modelo para sFlt-1/PIGF). Posteriormente, se crearon nuevos modelos añadiendo el PA y el IPm AUt.

#### **Resultados:**

La capacidad predictiva de los modelos longitudinales que incluyeron los cambios de los factores bioquímicos a lo largo del embarazo fue similar a los modelos transversales realizados en segundo y tercer trimestre precoz. La capacidad predictiva de los modelos que incluyeron el PA e IPm AUt fue superior. Sin embargo, la evaluación longitudinal de los parámetros bioquímicos tampoco aumentó su capacidad predictiva.

#### **Conclusión:**

En una población de alto riesgo de PE precoz, la evaluación de PIGF y sFlt-1 tiene utilidad para la predicción de neonatos con peso inferior al percentil 10. No obstante, la creación de modelos longitudinales no aumenta su capacidad predictiva.

## CLINICAL ARTICLE

## Obstetrics

# Angiogenic factors assessment in pre-eclampsia high-risk population for the prediction of small-for-gestational age neonates: A prospective longitudinal study

Raquel Mula<sup>1</sup>  | Pilar Prats<sup>1</sup> | Sandra García<sup>1</sup> | Bernat Serra<sup>1</sup> | Elena Scazzocchio<sup>1,2</sup> | Eva Meler<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Dexeus Mujer, Hospital Universitari Dexeus, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR) de Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Institut Clínic de Ginecologia Obstètrica i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

## Correspondence

Raquel Mula, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Dexeus Mujer, Hospital Universitari Dexeus, Carrer de Sabino Arana, 5-19, 08028 Barcelona, Spain.  
Email: [raqmul@dexeus.com](mailto:raqmul@dexeus.com)

## Abstract

**Objective:** The authors aimed to compare cross-sectional versus longitudinal models for prediction of small-for-gestational age (SGA) neonates among pregnancies with high risk of early pre-eclampsia (PE).

**Methods:** A prospective longitudinal study was performed in Hospital Universitari Dexeus, Barcelona. The study population included 390 pregnancies with a high risk of early PE according to the first trimester algorithm. Cross-sectional models combining first trimester risk plus placental growth factor and FMS-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio, respectively, were created at 19–22, 24–26, and 27–30 weeks and compared with a model assessing longitudinal changes of these parameters. Models adding mean uterine artery pulsatility index and abdominal circumference were evaluated. SGA neonates were defined as having a birth weight less than the tenth centile.

**Results:** The predictive performance of a model assessing longitudinal changes of angiogenic factors was similar to that of single evaluations at the second and early third trimesters. The performance of the models combining angiogenic factors with mean uterine artery pulsatility index and abdominal circumference was better than those using only biochemical markers. However, the longitudinal evaluation of biochemical and biophysical parameters did not perform better than cross-sectional evaluations.

**Conclusions:** Evaluation of angiogenic factors are useful for prediction of SGA neonates in a high-risk population for early PE. However, longitudinal models do not increase their predictive capacity.

## KEYWORDS

angiogenic factors, high-risk patients, prediction, SGA neonates, uterine artery doppler

## 1 | INTRODUCTION

Small-for-gestational age (SGA) neonates are at increased risk for perinatal mortality and morbidity. Studies have demonstrated signs of brain reorganization, impaired neurodevelopment, and increased risk of metabolic and cardiac diseases during childhood and adult

life. It is well known that prenatal identification of these fetuses is poor. To find strategies to increase prediction of SGA neonates is one of our priorities.<sup>1</sup>

Pre-eclampsia (PE) and fetal growth restriction, especially in cases of early presentation, are two entities directly related to placental dysfunction. Maternal characteristics and placental



impairment play a crucial role in the pathogenesis of these entities.<sup>2</sup> Uterine and fetal Doppler has widely been demonstrated to be useful to identify placental dysfunction related to these pathologies. Moreover, several studies have demonstrated changes in maternal plasma concentration of angiogenic and antiangiogenic factors, not only when both entities are diagnosed but even before its onset.<sup>3,4</sup> Soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) is an antiangiogenic protein produced in the placenta and its concentration physiologically increases with gestational age (GA). Placental growth factor (PlGF) is a member of the vascular endothelial growth factor family with pro-angiogenic activity. In normal pregnancies, it increases progressively from the first trimester until 29 to 33 weeks and then declines.

Moreover, findings support a biochemical model-related placental dysfunction, characterized by reduced concentrations of angiogenic factors and increased concentrations of antiangiogenic factors. In response to placental hypoxia, sFlt-1 increases and binds to angiogenic factors (vascular endothelial growth factor and PlGF) reducing its availability. Interestingly, changes of these factors in maternal plasma can be detected before the diagnosis of this placental-related pathology is established, increasing the risk of a subsequent SGA neonate.<sup>5</sup>

Based on the concept that fetal growth is a time-dependent variable, longitudinal evaluation of these biochemical markers may be useful to improve or even anticipate the detection of fetuses with growth restriction (FGR). However, it remains unclear whether maternal levels of angiogenic factors at early gestation are useful for the prediction of SGA neonates.

The aim of the current study was to compare cross-sectional versus longitudinal models incorporating biochemical and biophysical parameters for the prediction of SGA neonates among a subgroup of pregnancies with high risk of early PE by the first trimester multiparametric algorithm.

## 2 | MATERIAL AND METHODS

Between 2014 and 2016, a prospective longitudinal study was undertaken in the Hospital Universitari Dexeus, Barcelona. The protocol was approved by the Dexeus's institutional review board for human investigation and the ethics committee (23/3/2013, reference number 20130313/17). All patients gave written informed consent. Data on pregnancy follow-up and outcome were collected from the electronic patient history.

The study population consisted of singleton pregnancies with high risk of early PE according to the first trimester multiparametric algorithm.

Pregnancies were enrolled at 8 to 9 weeks after confirming a singleton ongoing pregnancy and adjusting GA by ultrasound based on crown-rump length. A blood sample was obtained to measure free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin, pregnancy-associated plasma protein A, and PlGF. Recorded patient characteristics included maternal age, height and weight, mode of conception, cigarette smoking during pregnancy, maternal pathology, parity, and obstetric history.

At  $11 \pm 0$  to  $13 \pm 6$  weeks, mean uterine artery pulsatility index (UtA PI) was calculated<sup>6</sup> and maternal weight and blood pressure were recorded. Patients were classified as being at low or high risk for PE according to the algorithm previously described,<sup>7</sup> with a cut-off of 1/270 corresponding to a false-positive rate (FPR) of 15%. The former algorithm included maternal characteristics, maternal weight and height and medical history, mean arterial pressure, and mean UtA PI. Aspirin was not prescribed based on the PE risk assessment as the results of the ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment With Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) study had not yet been published.<sup>8</sup>

The high-risk subgroup was followed up in a specialized unit. At 19–22, 24–26, and 27–30 weeks, a scan to assess fetal biometrics and mean UtA PI was performed. Estimated fetal weight (EFW) was calculated using Hadlock formula and the EFW centile was established according to local charts.<sup>9</sup> If the EFW was below the 10th centile, fetal Doppler was performed. A SGA fetus was defined as an EFW between the third and tenth centiles. FGR was defined as an EFW below the third centile or EFW between the third and tenth centiles plus an abnormal umbilical artery (UA) PI, cerebroplacental ratio, or middle cerebral artery PI. Maternal blood samples for PlGF and sFlt-1 were collected at the time of the ultrasound.

SGA neonates were defined according to a birth weight less than the tenth centile adjusted by sex and GA at delivery according to local standards.<sup>9</sup> Early cases were defined when delivery occurred before 32 weeks.

Descriptive summary measures expressed as mean and standard deviation were used for continuous variables and percentage (number) for categorical variables. Some variables were transformed into multiples of the median (value divided by median of variable) according to reference curves.<sup>10,11</sup>

For bivariate analyses, Mann-Whitney test or Student *t* and  $\chi^2$  tests were applied to calculate the differences in the different variables between SGA neonates and fetuses with normal birth weight.

SGA risk was calculated using logistic regression models adjusted by confounding factors (first trimester risk,<sup>12</sup> angiogenic factors, UtA PI, and abdominal circumference [AC]) in each time of ultrasound.

For longitudinal study analysis, a linear mixed model for each angiogenic factor was adjusted with random slopes and intercepts and with gestational days as the predictor. Individual slopes estimated for these previous models in each patient was used as the predictor in another logistic regression model to estimate the risk of SGA adjusted by confounding factors plus the individual slope. Slope interpretation is similar to delta ( $\Delta$ ), the change in the angiogenic factor for time unit ([Supplementary Table and Plot](#)).

Finally, receiver operating characteristic curve and area under the curve according to sensitivity and FPR were used to compare cross-sectional models versus longitudinal models.

All tests were two-tailed, and  $P < 0.05$  was considered statistically significant. All analyses were performed using R software (R Core Team, 2019) and IBM SPSS Statistics version 22.

### 3 | RESULTS

The study population included 390 singleton pregnancies found to be at high risk of early PE at first trimester screening of 5876 screened women. The incidence of SGA was 19.7% (77/390). The incidence of early fetal growth restriction was 1.3% (5/390) and the incidence of SGA fetuses with abnormal fetal Doppler parameters was 16.9% (13/77). Maternal biophysical characteristics, obstetric history, and perinatal outcome are presented in Table 1.

When comparing both groups, women with SGA neonates were more frequently nulliparous and had lower body mass indices. The prevalence of previous diseases was comparable between both groups except for thrombophilic disorders, which were significantly higher in the SGA group. No differences were found with regard to treatment with aspirin between both groups. The incidence of preterm and very preterm (<32 weeks) delivery and the occurrence of global PE was higher in the SGA group. All cases of early PE occurred in pregnancies with SGA neonates. Similarly, the rates of induction of labor, cesarean section, and cesarean section for fetal distress were significantly higher in the SGA group. Nevertheless, the rate of neonatal acidosis was not significantly different between the two groups.

Multiple of the median values of maternal serum PIGF at first, second, and early third trimester were significantly lower and those of sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio were significantly higher in the group of women who delivered SGA babies. Figure 1 shows the longitudinal assessment of these parameters among both groups. In the SGA group, the median values of mean UtA PI index were significantly higher (Table 2).

Cross-sectional models for prediction of SGA neonates using biochemical markers were created at 19–22, 24–26, and 27–30 weeks and compared with a model assessing longitudinal changes of PIGF and sFlt-1/PIGF, respectively. The predictive performance of the latter was found to be similar to that of single evaluations (Table 3).

Subsequently, we evaluated the same strategy but added mean UtA PI and AC. The performance of the models combining PIGF or sFlt-1/PIGF with mean UtA PI and AC was better than those using only biochemical markers. However, again, the longitudinal evaluation of biochemical and biophysical parameters did not perform better than cross-sectional evaluations (Figures 2 and 3). Interestingly, the negative predictive value of the different models ranged from 83% to 92%.

### 4 | DISCUSSION

The current study shows that women with a high risk of early PE at first trimester and subsequently deliver SGA neonates have a pattern compatible with impaired placentation characterized by increased mean UtA PI, reduced concentrations of PIGF, and increased concentrations of sFlt-1 throughout pregnancy. However, the evaluation of the changes of angiogenic factors over time does

**TABLE 1** Patients' demographic characteristics and perinatal outcome in pregnancies with normal birth weight and SGA neonates

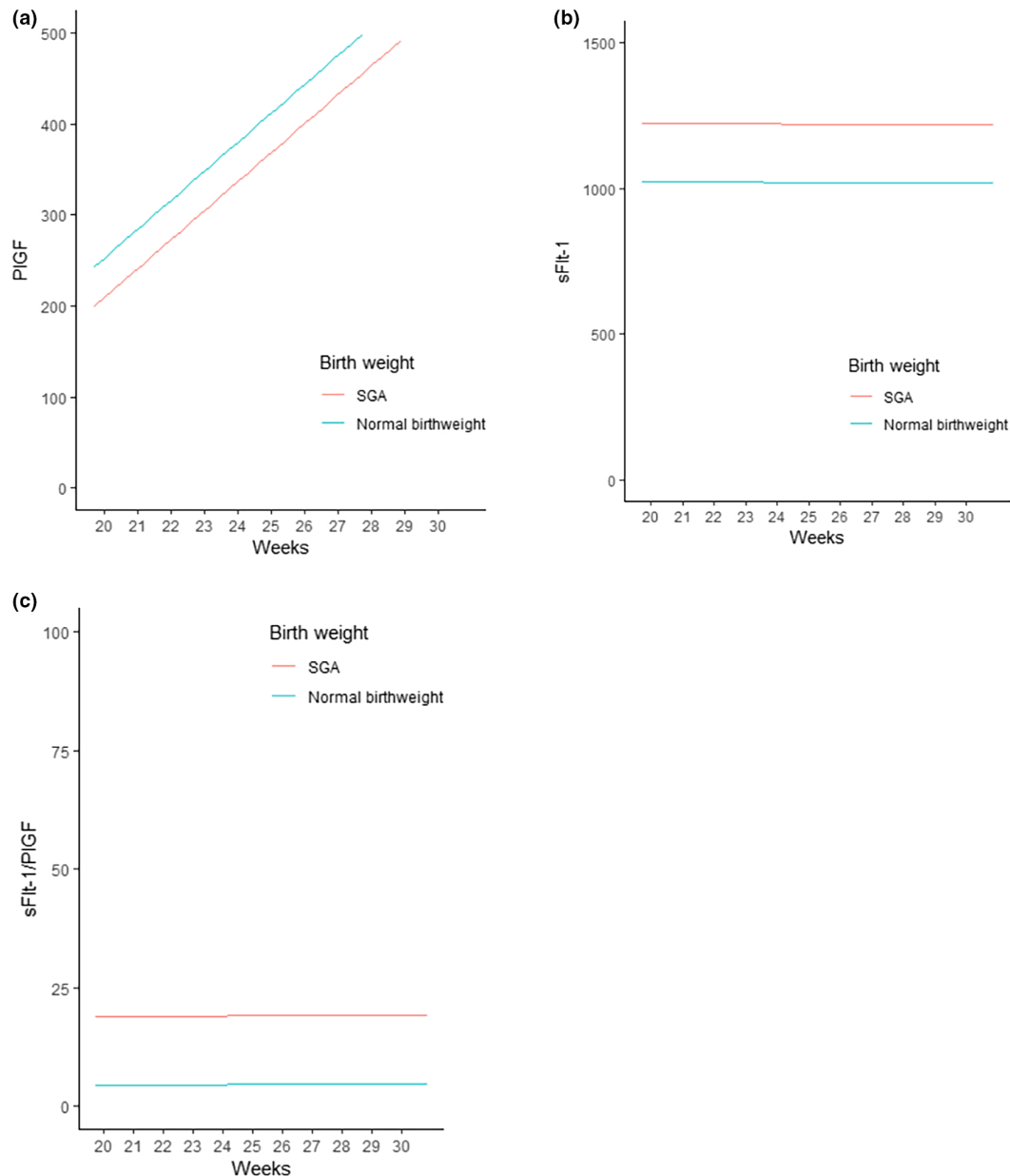
Characteristics	Normal birth weight (n = 313)	SGA (n = 77)	P value
Maternal age, year	34.3 ± 4.5	34.3 ± 4.4	0.93
Maternal weight, kg	68.1 ± 13.4	62.6 ± 12.0	0.001 <sup>a</sup>
Maternal height, cm	165.3 ± 6.1	162.7 ± 6.3	0.001 <sup>a</sup>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.9 ± 4.8	23.6 ± 4.1	0.029 <sup>a</sup>
Smoking	24 (7.7)	7 (9.1)	0.679
Nulliparity	192 (61.3)	62 (80.5)	0.002 <sup>a</sup>
ART conception	29 (9.3)	6 (7.8)	0.685
Pre-existing diabetes	1 (0.3)	0	0.619
Chronic hypertension	15 (4.8)	3 (3.9)	0.737
Kidney disease	4 (1.3)	1 (1.3)	0.988
Autoimmune disease	11 (3.5)	3 (3.9)	0.744
Thrombophilia	3 (1)	5 (6.5)	0.009 <sup>a</sup>
Previous PE	14 (4.5)	2 (2.6)	0.748
Previous SGA	7 (2.2)	4 (5.2)	0.238
Treatment with aspirin	34 (10.9)	13 (16.9)	0.146
GA at delivery	38.9 ± 1.5	37.4 ± 3.3	<0.001 <sup>a</sup>
Induction of labour	70 (22.4)	30 (39)	0.003 <sup>a</sup>
Cesarean delivery	93 (29.7)	36 (46.8)	0.004 <sup>a</sup>
Cesarean delivery for fetal distress	12 (3.8)	8 (10.4)	0.037 <sup>a</sup>
Delivery <32 weeks	1 (0.3)	5 (6.5)	0.001 <sup>a</sup>
Delivery 32–36.6 weeks	19 (6)	16 (20.7)	<0.001 <sup>a</sup>
Birth weight (mean, g)	3277 ± 401	2353 ± 567	<0.001 <sup>a</sup>
Neonatal female sex	128 (40.9)	28 (36.4)	0.467
Arterial pH	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.1	0.862
APGAR 5'	9.9 ± 0.6	9.8 ± 0.4	0.274
5' APGAR score <7	2 (0.6)	0	0.485
Arterial pH <7.15	18 (8.1)	5 (8.2)	0.990
PE	14 (4.5)	12 (15.6)	<0.001 <sup>a</sup>
Early PE	0	6 (7.8)	<0.001 <sup>a</sup>
Gestational hypertension	6 (1.9)	2 (2.6)	0.660
Stillbirth	1 (0.3)	0	0.619

Abbreviation: ART, assisted reproduction technique; BMI, body mass index; GA, gestational age; PE, pre-eclampsia; SGA, small-for-gestational age.

<sup>a</sup>P < 0.05. Quantitative variables are expressed as mean ± standard deviation and categorical variables are expressed as number (percentage).

not increase the prediction of SGA neonates compared with a single evaluation at second or early third trimester.

It has been shown that an imbalance of maternal plasma concentrations of angiogenic and antiangiogenic factors throughout gestation is predictive of PE. However, this imbalance is also present in other obstetrical syndromes such as pregnancies with FGR.<sup>5</sup> Therefore, several groups have evaluated the usefulness of the



**FIGURE 1** Comparison of plasma concentrations of placental growth factor (PIGF) (a), soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) (b), and sFlt-1/PIGF (c) between pregnancies with subsequent small-for-gestational age (SGA) neonates and pregnancies with normal birth weight neonates.

longitudinal monitoring of changes in biochemical and biophysical parameters during pregnancy for the identification of women with pregnancies at high risk for delivering SGA neonates. Erez et al.<sup>5</sup> showed that changes in the maternal concentration of soluble endoglin, sFlt-1, PIGF, and their ratios between the first and second trimester were useful to predict SGA neonates. Romero et al.<sup>3</sup> showed that only changes in soluble endoglin and PIGF throughout gestation preceded the delivery of an SGA neonate. Rizos et al.<sup>13</sup> also performed a longitudinal study that failed to find differences in PIGF and sFlt-1 concentrations in any trimester. In agreement with these studies, our results indicate that, among women with a high risk of early PE, higher values of sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio and lower values of PIGF are associated with an increased risk of having an SGA neonate.

Several studies have tried to evaluate whether the longitudinal evaluation of biochemical and/or biophysical parameters is useful to predict pregnancies with subsequent SGA neonates. Seravalli et al.<sup>14</sup> evaluated the predictive accuracy of maternal characteristics, second trimester fetal biometry, and sequential Doppler changes of UA and UtA from first to second trimester for the prediction of SGA with low predictive capacity. The magnitudes of  $\Delta$ UtA PI and  $\Delta$ UA PI between SGA and no SGA were not statistically significant in this cohort of fetuses. Triunfo et al.<sup>15</sup> observed an increase in the UtA PI and sFlt-1/PIGF ratio in the first and second trimester. However, the detection rate for SGA when screening by longitudinal changes of PIGF was 40.6%, whereas that of cross-sectional screening at 16 to 18.6 weeks was 52.1% (10% FPR). With another approach, Herraiz

**TABLE 2** Longitudinal evaluation of biochemical and biophysical parameters in pregnancies with normal birth weight and SGA neonates

	Normal birth weight (n = 313)	SGA (n = 77)	P value
<b>11–14 weeks</b>			
Mean UtA PI (MoM)	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.3	<0.001 <sup>a</sup>
PAPP-A (MoM)	1 ± 0.53	0.88 ± 0.46	0.144
PIGF (MoM)	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.001 <sup>a</sup>
<b>19–22 weeks</b>			
Mean UtA PI (MoM)	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.5	<0.001 <sup>a</sup>
PIGF (MoM)	1 ± 0.7	0.8 ± 0.5	0.010 <sup>a</sup>
sFlt-1 (MoM)	0.9 ± 0.5	1 ± 0.5	0.035 <sup>a</sup>
sFlt-1/PIGF (MoM)	1.3 ± 1.5	2.9 ± 6.9	<0.001 <sup>a</sup>
<b>24–26 weeks</b>			
Mean UtA PI (MoM)	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.5	<0.001 <sup>a</sup>
PIGF (MoM)	0.9 ± 0.6	0.6 ± 0.4	<0.001 <sup>a</sup>
sFlt-1 (MoM)	0.9 ± 0.5	1.2 ± 1	0.001 <sup>a</sup>
sFlt-1/PIGF (MoM)	1.4 ± 2.8	9.4 ± 30.9	<0.001 <sup>a</sup>
<b>27–30 weeks</b>			
Mean UtA PI (MoM)	1.1 ± 0.3	1.4 ± 0.5	<0.001 <sup>a</sup>
PIGF (MoM)	1.2 ± 0.9	0.7 ± 0.7	<0.001 <sup>a</sup>
sFlt-1 (MoM)	0.8 ± 0.6	1.3 ± 1.1	<0.001 <sup>a</sup>
sFlt-1/PIGF (MoM)	1.3 ± 2.7	5.9 ± 10.6	<0.001 <sup>a</sup>

Abbreviations: MoM, multiple of the median; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble FMS-like tyrosine kinase 1; SGA, small-for-gestational age; UtA PI, uterine artery pulsatility index.

<sup>a</sup>P < 0.05. Quantitative variables are expressed as mean ± standard deviation.

et al.<sup>16</sup> described the evolution of the sFlt-1/PIGF ratio in the last 5 weeks prior to delivery in pregnancies with FGR, concluding that serial measurements of the ratio were of limited value. Consistent with these findings, the longitudinal assessment of these parameters in a high-risk population with early PE does not increase the prediction of these high-risk fetuses compared with single evaluations.

Once it has been found that a longitudinal evaluation of biochemical and biophysical parameters does not help to predict SGA neonates, the focus should be set in finding the specific moment during the pregnancy in which the evaluation of these parameters shows the best performance. Lesmes et al.<sup>17</sup> showed changes in PIGF, sFlt-1, and alpha-fetoprotein at 19 to 24 weeks. They estimated that 11% and 46% of the population needed to be reassessed at 32 and 36 weeks, respectively, to achieve an 80% detection rate for SGA (EFW lower than the fifth centile). Moreover, Poon et al.<sup>18</sup> proposed a second trimester screening approach combining biophysical and biochemical markers (PIGF and alpha-fetoprotein), with similar results. In the same trend, Triunfo et al.<sup>19</sup> had to perform a third trimester scan in 50% of the population based on a second trimester screening (first trimester risk + AC + UtA PI) achieving equivalent results

when compared with the strategy of performing a third trimester scan to the whole population (area under the curve, 0.89 vs 0.92). According to our results, the performance of screening for SGA with cross-sectional models at different GAs in a high-risk population is modest. Moreover, we have not found differences among different models that allow us to choose the best moment to evaluate these parameters. Interestingly, the negative predictive value of the different cross-sectional models is a remarkable aspect because a model including angiogenic factors may be useful as an additional tool for risk stratification, allowing to classify pregnancies as low or high risk for late FGR and, consequently, ruling out lower-risk patients thus avoiding iatrogenic interventions.

Another interesting strategy would be to focus on the 20- to 22-week scan because it supposes an opportunity to estimate an individual patient-specific risk of SGA. Familiari et al.<sup>20</sup> combined maternal factors, UtA PI, and fetal biometrics to achieve detection rates of 40%, 66%, and 89% for term, preterm, and very preterm SGA neonates lower than the fifth centile (10% FPR). Papastefanou et al.<sup>21</sup> developed a prediction model including maternal characteristics, EFW, UtA PI, and mean arterial pressure. At a 10% FPR, this model found similar results (41% and 56% for SGA neonates lower than the tenth centile delivered at >37 and <37 weeks, respectively), concluding that a combined model is superior to that of screening by maternal characteristics and medical history alone. Recently, Nowacka et al.<sup>22</sup> investigated the additive value of PIGF: for SGA <10th centile at <30 weeks, a combination of maternal risk factors, EFW, UtA PI, and PIGF to the whole population achieved the same detection rate (90% [14% FPR]) than applying a combination of UtA PI and PIGF to only 70% of the population. Similarly, we found that the performance of screening for SGA neonates at 20–22 weeks was improved by the addition of UtA PI and AC. Measurement of UtA PI can be easily performed at the time of the scan, and serum PIGF and sFlt-1 are objective and feasible parameters that could be measured during the routine visit, avoiding problems related to operator-dependent ultrasound skills.

One strength of the present study is that we evaluated a high-risk population of patients with placental disease. We have not found studies that focus on such high-risk patients in which the prevalence of SGA neonates is expected to be higher. Another important strength is the longitudinal evaluation of biophysical and biochemical parameters in the first, second, and early third trimester in patients with pregnancies with subsequent SGA and normal birth weight neonates. Finally, the follow-up of all patients was integrally made in our center with properly trained staff.

On the other side, there are limitations of our study. First, we believe that our limited sample size reduces the possibility to find some associations. Second, the definition of SGA was based on low birth weight and did not include information from Doppler assessment, reducing the likelihood of improving identification of cases with placental involvement. Third, the low incidence of early FGR in our series could have blinded the utility of these parameters because cases of early FGR are highly associated with abnormal implantation of the placenta compared with late FGR. However,

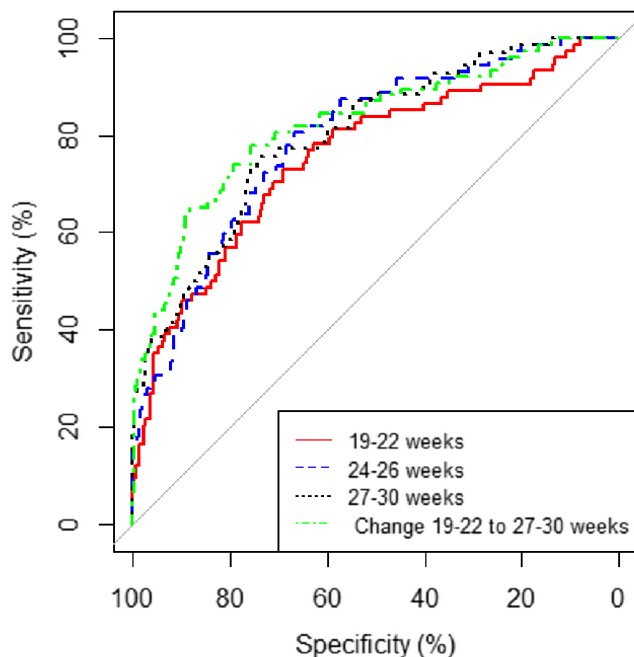
**TABLE 3** Performance of biochemical and biophysical parameters at 19–22, 24–26, and 27–30 weeks of gestation and their longitudinal changes in predicting SGA neonates

	First trimester risk + biochemical parameters			First trimester risk + biochemical parameters + mean UtA PI + AC		
	AUC (95% CI)	DR (95% CI)	NPV	AUC (95% CI)	DR (95% CI)	NPV
19–22 weeks						
PIGF	63.83 (56.69–70.91)	32.00 (21.32–42.67)	83.00	75.67 (69.06–82.27)	47.30 (36.51–59.53)	86.31
sFlt-1/PIGF	67.20 (60.05–74.35)	37.33 (26.67–48.00)	84.12	75.55 (68.96–82.13)	48.65 (37.84–59.43)	86.66
24–26 weeks						
PIGF	66.30 (59.05–73.55)	44.00 (33.33–56.00)	85.71	79.35 (73.61–85.11)	51.39 (40.28–65.32)	86.74
sFlt-1/PIGF	68.71 (61.48–75.94)	42.67 (32.00–53.00)	85.37	79.19 (73.29–85.08)	54.17 (43.06–65.28)	87.40
27–30 weeks						
PIGF	69.29 (62.07–76.51)	41.67 (30.56–52.78)	85.61	79.94 (74.10–85.79)	52.86 (41.43–64.29)	87.73
sFlt-1/PIGF	69.61 (62.16–77.06)	45.83 (34.72–56.94)	86.45	79.84 (74.13–85.54)	55.71 (44.21–67.14)	88.38
Change <sup>a</sup>						
PIGF	69.35 (62.37–76.33)	44.16 (32.51–55.81)	85.80	82.28 (76.61–87.96)	64.90 (54.52–75.32)	90.59
sFlt-1/PIGF	69.71 (62.55–76.88)	44.16 (32.47–55.81)	85.80	82.39 (76.73–88.05)	71.4 (59.71–81.82)	92.19

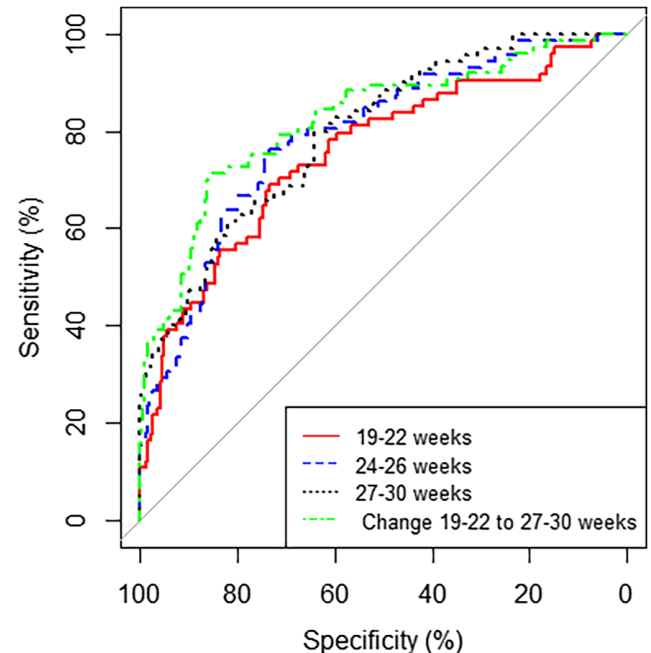
Note: Sensitivity was calculated considering a false-positive rate of 15%.

Abbreviations: AC, abdominal circumference; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; DR, detection rate; NPV, negative predictive value; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble FMS-like tyrosine kinase 1; SGA, small-for-gestational age; UtA PI, uterine artery pulsatility index.

<sup>a</sup>Change from 19–22 weeks to 27–30 weeks.



**FIGURE 2** Receiver operating characteristic curve for prediction of small-for-gestational age neonates by placental growth factor at 19–22, 24–26, and 27–30 weeks of gestation and the longitudinal change from 19–22 and 27–30 weeks.



**FIGURE 3** Receiver operating characteristic curve for prediction of small-for-gestational age neonates by soluble FMS-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio at 19–22, 24–26, and 27–30 weeks of gestation and the longitudinal change from 19–22 and 27–30 weeks.

several studies have shown evidence that the angiogenic balance is also disrupted in late events. Triunfo et al.<sup>23</sup> found histologic placental abnormalities and an imbalance of angiogenic factors in pregnancies with term SGA neonates reflecting latent insufficiency

in uteroplacental blood supply. We do not consider prophylactic use of aspirin a limitation of the study because it was not different between both groups. Indeed, it reflects the real clinical practice before the ASPRE trial.<sup>8</sup>

In conclusion, a single screening using PIGF and sFlt-1/PIGF either in the second or third trimester is useful for prediction of SGA neonates in a high-risk population of early PE. However, longitudinal models evaluating these parameters throughout pregnancy do not increase their predictive capacity.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

E.S., R.M., E.M., and P.P. designed and planned the study. E.S., E.M., and R.M. recruited patients and followed up in a specialized high-risk unit. S.G. performed the statistical analysis. All authors analyzed and interpreted data. All authors contributed to the writing of and critical reviewed the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript before submission. The corresponding author declares that all listed authors meet criteria for authorship, having been significant contributors to this project.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Ignacio Rodriguez and Francesc Figueras, PhD, for their support in the statistical analysis. Reagents for PIGF and sFlt-1 determination were provided by Roche Diagnostics, which had no influence on the study design, collection and analysis of data, or the interpretation of results. The views expressed are therefore based on the opinions of the authors.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest.

#### DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data available on request from the authors.

#### ORCID

Raquel Mula  <https://orcid.org/0000-0003-1271-6420>

#### REFERENCES

- Figueras F, Eixarch E, Meler E, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136(1):34-38.
- Seed PT, Chappell LC, Black MA, et al. Prediction of preeclampsia and delivery of small for gestational age babies based on a combination of clinical risk factors in high-risk women. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(1):58-73.
- Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9-23.
- Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):19009-19026.
- Erez O, Romero R, Espinoza J, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(5):279-287.
- Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference range for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128-132.
- Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):203.e1-203.e10.
- Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52-59.
- Figueras F, Meler E, Iraola A, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136(1):20-24.
- Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):584-590.
- Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):591-598.
- Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):349-356.
- Rizos D, Eleftheriades M, Karampas G, et al. Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: a longitudinal study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):225-230.
- Seravalli V, Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, Blitzer MG, Baschat AA. Second-trimester prediction of delivery of a small-for-gestational-age neonate: integrating sequential doppler information, fetal biometry, and maternal characteristics. *Prenat Diagn.* 2014;34(11):1037-1043.
- Triunfo S, Crovetto F, Rodriguez-Sureda V, et al. Changes in uterine artery doppler velocimetry and circulating angiogenic factors in the first half of pregnancies delivering a small-for-gestational-age neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):357-363.
- Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:631-638.
- Lesmes C, Gallo DM, Panaiotova PLC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19-24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:341-349.
- Poon C, Lesmes C, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 19-24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):437-445.
- Triunfo S, Crovetto F, Scazzocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacós E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):81-88.
- Familar A, Bhida A, Morlando M, Scala C, Khalil A, Thilaganathan B. Mid-pregnancy fetal biometry, uterine artery doppler indices and maternal demographic characteristics: role in prediction of small-for-gestational-age birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(2):238-244.
- Papastefanou I, Nowacka U, Syngelaki A, et al. Competing risks model for prediction of small-for-gestational-age neonates from biophysical markers at 19 to 24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):530.e1-530.e19.
- Nowacka U, Papastefanou I, Bouariu A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Second-trimester contingent screening for

small-for-gestational age neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;59:177-184.

23. Triunfo S, Lobmaier S, Parra-Saavedra M, et al. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta.* 2014;35(6):398-403.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Mula R, Prats P, García S, Serra B, Scazzocchio E, Meler E. Angiogenic factors assessment in pre-eclampsia high risk population for the prediction of small-for-gestational age neonates: A prospective longitudinal study. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;161:439-446. doi: [10.1002/ijgo.14508](https://doi.org/10.1002/ijgo.14508)

## 7. DISCUSIÓN

Dos de las manifestaciones más frecuentes de la disfunción placentaria, la PE y el CIR, son importantes causas de mortalidad y morbilidad materna y neonatal. Además, estas patologías tienen un gran impacto en la salud a largo plazo, tanto de las madres como de sus hijos. Aquí radica la importancia de encontrar métodos de cribado efectivos que nos permitan seleccionar qué gestantes tendrán un mayor riesgo de desarrollar este tipo de patologías.

Como ya se comentó en la introducción, hoy en día existe un cribado efectivo en primer trimestre para PE precoz. Este cribado permite detectar el 90% de casos y aplicar una medida preventiva desde antes de las 16 semanas, la AAS, que es eficaz para disminuir la probabilidad de desarrollar una PE precoz. En cambio, existe menos evidencia en la predicción de eventos tardíos, como la PE tardía o los defectos de crecimiento fetal no asociados a PE precoz, eventos que, por otra parte, son mucho más prevalentes. Por este motivo, existe una necesidad de identificar a aquellas gestantes en riesgo de disfunción placentaria tardía tanto en población de bajo riesgo como en población de alto riesgo.

En este trabajo hemos tratado de evaluar diferentes estrategias para mejorar la predicción de dos patologías muy comunes que tienen como base fisiopatológica la insuficiencia placentaria, la PE tardía y el CIR. Este trabajo se ha realizado en un periodo de tiempo en el que no se realizaba prevención con AAS de forma sistemática en aquellas gestantes con alto riesgo de PE precoz, dado que el estudio ASPRE no había sido publicado (63).



## 7.1 PREDICCIÓN DE PE TARDÍA

El primer artículo incluido en esta tesis doctoral evalúa diversos modelos de predicción de PE tardía a partir parámetros no invasivos que puedan ser aplicados con facilidad en cualquier población de bajo riesgo. Estos parámetros son: las características y antecedentes maternos, la PAM y el IPm AUt. El objetivo es evaluar en qué trimestre del embarazo es mejor aplicar estos modelos. Los resultados demuestran que el mejor modelo predictivo de PE tardía combinando características maternas, PAM e IPm AUt se sitúa en el tercer trimestre (32-34 semanas).

### 7.1.1 Parámetros incluidos en el modelo

Existen diversas **características maternas** que nos pueden ayudar a identificar a aquellas mujeres con un mayor riesgo de disfunción placentaria tardía. Según nuestros hallazgos, la obesidad, el antecedente de PE y la HTA crónica son factores de riesgo. Me gustaría destacar la influencia de la obesidad en la PE tardía. Varios estudios han demostrado la influencia negativa de la obesidad en los resultados perinatales y maternos, especialmente en el desarrollo de una PE tardía. Sabemos que, determinadas anomalías metabólicas, como el aumento de leptina, glucosa, insulina y lípidos circulantes son factores de riesgo para el desarrollo de una PE. Además de tener un efecto acumulativo, potencian la acción antiangiogénica y los mecanismos proinflamatorios que inducirán al desarrollo de una disfunción vascular e isquemia placentaria, contribuyendo así al desarrollo de la PE. No obstante, no todas las mujeres obesas desarrollarán una PE, sino sólo aquellas mujeres con mayores anormalidades metabólicas (117). Además, el embarazo podría funcionar como una prueba de estrés cardiovascular, ya que en la segunda mitad se produce un aumento de la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y aumento de marcadores inflamatorios. Estos cambios podrían ser cruciales para el desarrollo de una PE en mujeres con factores de riesgo cardiovascular previos (118). Como se ha comentado previamente en la introducción, estudios han demostrado que la medición de la PA es un parámetro útil para la predicción de

PE (76). En nuestro estudio, la **PAM** se encontró significativamente elevada en los tres trimestres del embarazo en el grupo de gestantes con PE tardía. Cuando evaluamos la capacidad predictiva de los diferentes modelos, la PAM fue un parámetro incluido en el modelo final. Estos hallazgos están en concordancia con estudios previos que han demostrado que la PAM es un parámetro que, combinado con las características maternas, aumenta la predicción de PE (119). Además, en mujeres que desarrollan PE, la PAM está aumentada, siendo la diferencia respecto a las mujeres sin PE mayor cuanto menor es la EG de aparición de la PE (76).

El **Doppler de arterias uterinas** es útil para reflejar un desarrollo placentario anómalo, demostrando cambios ya desde el primer trimestre en aquellas gestantes que desarrollarán una PE (74,120). Por este motivo, es una herramienta propuesta desde hace décadas para la identificación de gestantes de riesgo. En nuestro estudio, el IPm AUt se encontró significativamente elevado en los tres trimestres del embarazo en el grupo de gestantes con PE tardía. Cuando evaluamos la capacidad predictiva de los diferentes modelos, el IPm AUt fue un parámetro incluido en el modelo final. Estos hallazgos están en concordancia con estudios previos, que han demostrado que el Doppler de arterias uterinas es un parámetro que, combinado con las características maternas, aumenta la predicción de PE (81).

### **7.1.2 Comparación con estudios previos**

Ahora que sabemos que, tanto las características maternas como el Doppler de arterias uterinas y la PAM tienen utilidad en el cribado de PE tardía, es interesante analizar los estudios que evalúan la capacidad predictiva de modelos que combinen todos estos parámetros, incluso aquellos que combinan parámetros bioquímicos como los factores angiogénicos.

En los últimos años, múltiples estudios han demostrado la asociación de los factores angiogénicos y antiangiogénicos con la insuficiencia placentaria manifestada en forma de PE o de CIR. En este sentido, existe evidencia clara de la utilidad de estos factores para la predicción de la disfunción placentaria,

especialmente precoz (6,7). No obstante, cabe mencionar que en nuestra primera cohorte de gestantes no disponíamos de la determinación de dichos parámetros por lo que no nos planteamos incluirlos en nuestro estudio.

Cuando evaluamos los modelos de predicción en primer trimestre, encontramos varios estudios con tasas de detección pobres: Scazzocchio y colaboradores, evaluaron un cribado a las 11-13.6 semanas que, combinando características maternas, PAM, Doppler de uterinas y PAPP-A lograba una TD del 39.6% para PE tardía (10% FP) (121). A pesar de incluir la PAPP-A en el cribado, la autora admite que la asociación de PAPP-A con PE es débil y que resulta no significativa cuando se combina con el resto de los marcadores. Otro estudio publicado por el grupo del profesor Nicolaides añadió PIGF al cribado observando como la TD de PE a término aumentaba ligeramente del 44 al 48% (82). Por otro lado, Crovetto y colaboradores realizaron un estudio en el que lograron una TD del 76% para PE tardía (10% FP) con la combinación de características maternas, PAM, IPm AUt, PIGF y sFlt-1. El uso de factores angiogénicos aumentó la predicción de PE tardía un 20%. Según los autores, estos resultados podrían estar relacionados con el uso de sFlt-1, no incluido en estudios previos (122), sugiriendo que este parámetro podría tener un papel en la predicción de la PE tardía. No obstante, estos resultados no han sido reproducidos por otros grupos.

En la fisiopatología de la PE tardía, además de un cierto grado de disfunción placentaria, seguramente tienen más peso otros factores como la predisposición previa al desarrollo de patología cardiovascular secundaria a un cierto grado de disfunción endotelial. Por ello, los algoritmos que incluyen parámetros relacionados con la disfunción placentaria en primer trimestre son menos útiles.

Otro momento interesante para realizar el cribado de PE es el segundo trimestre. En este trimestre, Gallo y colaboradores evaluaron un cribado combinado (características maternas, Doppler uterinas, PAM y PIGF) observando como la adición de PIGF no conseguía mejorar la predicción de PE a término siendo ésta del 44% (83).

Ante la baja tasa de detección de la PE tardía de los diferentes métodos de cribado en el primer y segundo trimestre, nos planteamos las siguientes cuestiones: ¿Es factible realizar el cribado de PE tardía en el tercer trimestre? ¿Mejoraríamos la TD de PE tardía si el cribado se realizara en el tercer trimestre de la gestación? Para resolver estas cuestiones presentaré diversos estudios que se centran en las 30-34 semanas. El primer estudio, realizado por Tsiakkas y colaboradores, encontró una TD de PE a término del 54% (10% FP) para la combinación de características maternas, PAM y Doppler de arterias uterinas, observando una mejoría de la TD con la adición de PIGF y sFlt-1 al cribado (65%, 10% FP) (123). Lai y colaboradores estudiaron la eficacia de un modelo que combinaba características maternas con diferentes parámetros bioquímicos, sin tener en cuenta PAM ni Doppler de arterias uterinas. Según sus resultados, la combinación de características maternas y PIGF consiguió tasas de detección del 85.7% para PE tardía pretérmino y del 52.8% para PE tardía a término (10% FP) (124). Estos hallazgos son consistentes con los resultados del primer artículo en el que, a pesar de que ya encontramos diferencias en el Doppler de uterinas y la PAM desde el primer trimestre, la combinación de características maternas, PAM e IPm AUt funciona mejor en el tercer trimestre, con una capacidad predictiva de PE tardía del 55% (10% de FP), reforzando el concepto de que la predicción de los diferentes modelos mejora cuanto más nos acercamos al evento.

Siguiendo esta teoría, algunos estudios han evaluado cribados en el tercer trimestre tardío, a las 35-37 semanas. Varios estudios del grupo del profesor Nicolaides propusieron modelos que, combinando características maternas, PAM, PIGF y sFlt-1, detectaban > 70% de los casos de PE (125,126). En estos modelos, la adición de IPm AUt no mejoró la predicción. Dado que los factores angiogénicos parecen tener una gran utilidad en la predicción de PE, un estudio publicado por Ciobanu y colaboradores comparó un modelo combinado (características maternas, PAM, PIGF y sFlt-1) con un modelo que sólo tenía en cuenta determinados puntos de corte de PIGF o ratio sFlt-1/PIGF. Según sus resultados, la capacidad predictiva del primer modelo fue superior, seguramente porque el modelo combinado tiene en cuenta el riesgo basal de la gestante, ajusta los parámetros bioquímicos por las características maternas e incluye un parámetro tan importante como la PAM (127).

Parece evidente que la predicción de PE tardía funciona mejor a las 35-37 semanas que a las 32-34 semanas. La razón de que nuestro estudio evaluara un modelo combinado a las 32-34 semanas es que era ese el momento en el que se realizaba la ecografía de cribado de tercer trimestre en nuestro centro. En la actualidad y, tras haberse demostrado que las ecografías realizadas más tardíamente mejoran la predicción de los fetos CIR, el cribado ecográfico ha pasado a las 35-37 semanas (33). Parece pues evidente que si trasladáramos nuestro modelo a una EG más tardía, podríamos mejorar su capacidad predictiva.

Según los estudios previamente expuestos, podemos deducir que los parámetros bioquímicos en tercer trimestre pueden ser útiles para mejorar la detección de mujeres en riesgo de desarrollar una PE tardía. No obstante, el objetivo del primer estudio fue crear un modelo de predicción basándonos en parámetros no invasivos fáciles de medir en una población de bajo riesgo. Por este motivo, el primer artículo de esta tesis doctoral presenta un cribado combinado incorporando características maternas, que pueden ser fácilmente recogidas en la primera visita de embarazo, y parámetros maternos clínicos recogidos durante la ecografía de cribado del tercer trimestre (PAM y Doppler uterino).

Es cierto que, hoy en día, no existen medidas preventivas para la PE que puedan ser aplicadas en tercer trimestre. No obstante, la realización de un cribado tardío nos permitiría seleccionar a aquellas gestantes con un mayor riesgo de desarrollar una patología tan prevalente y con morbilidad asociada y, de esta manera, ofrecer un plan específico de seguimiento y una detección precoz y manejo óptimo en el caso de aquellas gestantes que desarrollen una PE. La inducción del parto en casos de PE a término está recomendada ya que resulta en una reducción significativa de las complicaciones perinatales (128). E incluso, estudios recientes han demostrado que también podría ser útil en el caso de PE tardías pretérmino (34-36.6 semanas), reduciendo las complicaciones maternas sin empeorar los resultados perinatales (86).

Por otra parte, si tuviéramos un cribado eficaz de PE tardía a las 37 semanas podríamos incluso recomendar la finalización electiva de estas gestantes de mayor riesgo, apoyándonos en estudios que han demostrado que la inducción electiva a las 39 semanas en mujeres de bajo riesgo disminuye la probabilidad de aparición de complicaciones hipertensivas del embarazo sin empeorar los resultados perinatales ni aumentar la tasa de cesáreas (129).

## **7.2 PREDICCIÓN DE CIR**

La segunda parte de la tesis doctoral se centra en la predicción de CIR en segundo y tercer trimestre incipiente en una cohorte formada por gestantes con alto riesgo de PE precoz identificada según un cribado multiparamétrico de primer trimestre que incorpora características maternas, PAM, IPm AUt y PAPP-A y que ha demostrado una TD del 96.2% para PE precoz (TFP 15%) (121). Para ello, tanto el segundo como el tercer artículo evalúan diferentes modelos predictivos combinando parámetros biofísicos y bioquímicos.

### **7.2.1 ¿Por qué en una población de riesgo?**

Hoy en día sabemos que el cribado de PE precoz de primer trimestre es un algoritmo que nos permite identificar a un grupo de mujeres con un mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a la insuficiencia placentaria. Existe amplia evidencia de que estos modelos funcionan de forma óptima para la insuficiencia placentaria de manifestación precoz, especialmente en forma de PE asociada o no a CIR. Por otro lado, los modelos de predicción de insuficiencia placentaria tardía en la segunda mitad de la gestación se han realizado en muchas ocasiones en población no seleccionada. Por ello, creemos que es interesante evaluar modelos de predicción de complicaciones tardías en esta población identificada en primer trimestre de alto riesgo.

### **7.2.2 Parámetros incluidos en el modelo**

Existen diferentes enfermedades maternas que pueden dificultar la correcta invasión trofoblástica y remodelación de las arterias espirales, con la consiguiente aparición de una disfunción placentaria. Esta deficiente placentación dificultará el intercambio de nutrientes y gases en la unidad fetomaterna, causando en muchas ocasiones la aparición de un CIR. Estas condiciones maternas suelen estar relacionadas con patologías que afectan al endotelio, como la HTA crónica, la diabetes pregestacional, las enfermedades

autoinmunes o las enfermedades renales, o con patologías que provocan una hipoxemia materna, como determinadas cardiopatías o enfermedades pulmonares (29). Además, el bajo peso materno pregestacional y la escasa ganancia de peso durante el embarazo son dos factores que se han asociado positivamente al aumento de CIR (130). Por lo tanto, las características basales maternas y sus antecedentes son parámetros que nos pueden ayudar a aumentar la predicción de CIR. En nuestra población de estudio, no encontramos diferencias en cuanto a la patología materna entre el subgrupo de gestantes con neonatos con peso inferior al percentil 10 y el subgrupo de gestantes con neonatos de peso normal, probablemente debido al escaso número de gestantes incluidas en nuestra serie. Sin embargo, sí que se observó un IMC menor en aquellas gestantes con neonatos con peso inferior al percentil 10, hallazgos que están en concordancia con lo previamente expuesto.

El Doppler de arterias uterinas refleja desde el lado materno una disfunción placentaria secundaria a una inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales (131). Existe evidencia de que incluso en ausencia de PE, un Doppler de arterias uterinas patológico se asocia al desarrollo de CIR. Estos hallazgos se han demostrado al evaluar de forma longitudinal el Doppler de arterias uterinas en cada trimestre, observando un aumento significativo del IP medio en aquellas mujeres con neonatos CIR, pero sin PE, respecto a las pacientes con control gestacional normal (132,133). Estos datos concuerdan con nuestros hallazgos, donde el IPm AUt fue significativamente superior en los tres trimestres de embarazo en el subgrupo de gestantes con neonatos con peso inferior al percentil 10.

En cuanto a la PAM, 2 estudios longitudinales reportaron hace décadas una relación inversa entre la PA en segundo y tercer trimestre y el peso neonatal (134,135), sin observar diferencias en la PAM en primer trimestre. En condiciones normales, la PAM disminuye al inicio del embarazo para aumentar a partir de la segunda mitad del embarazo y situarse, a término, en valores similares a los previos al embarazo. Podríamos especular que tanto el CIR como la PAM elevada son la consecuencia de una disfunción placentaria, de manera que la PAM aumentada podría ser un mecanismo compensador a esta



inadecuada perfusión placentaria (136). Por otra parte, también se ha especulado que un aumento de la PAM desde el inicio del embarazo podría afectar al desarrollo placentario, reduciendo la capacidad funcional de la placenta, lo que podría conducir a la aparición de un CIR (137). Paradójicamente, en la cohorte de gestantes incluidas en el segundo artículo encontramos una PAM significativamente inferior en primer trimestre en el subgrupo de gestantes con neonatos con peso inferior al percentil 10 mientras que en tercer trimestre la PAM no presentó diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control. El hallazgo en primer trimestre podría explicarse por el menor IMC de este subgrupo de gestantes, ya que estudios en la literatura han correlacionado positivamente el IMC con la PAM (138). Según lo expuesto previamente, cabría esperar una PAM aumentada en tercer trimestre. No obstante, el hecho de que no encontráramos un aumento de la incidencia de PE en este subgrupo podría explicar este hallazgo. Hubiera sido interesante evaluar este parámetro en la cohorte del tercer artículo en la que sí encontramos una incidencia superior de PE en el subgrupo de gestantes con neonatos con peso inferior al percentil 10.

Como se ha comentado ampliamente, se ha demostrado una asociación entre los cambios en los diferentes factores angiogénicos y antiangiogénicos y el desarrollo de patologías asociadas a la insuficiencia placentaria. Estas diferencias serían especialmente significativas entre las pacientes con complicaciones de aparición precoz y las que no presentan complicaciones, mientras que, en las pacientes con complicaciones de aparición tardía, estos cambios podrían ser no significativos (139,140). Por otro lado, se han descrito resultados contradictorios en aquellas gestantes que desarrollan un CIR. Algunos estudios encontraron concentraciones significativamente menores de PIGF pero concentraciones no significativamente superiores de sFlt-1 (6,141) mientras que otros estudios encontraron concentraciones elevadas de sFlt-1 en tercer trimestre (142). Un estudio longitudinal no encontró diferencias en los valores de PIGF ni de sFlt-1 en ningún trimestre entre las pacientes que desarrollaron un CIR definido como peso al nacimiento inferior al percentil 10 y las gestantes con gestaciones con peso neonatal normal (143). Estos resultados podían ser debidos a que algunos de estos estudios evaluaron gestaciones con neonatos con peso inferior al percentil 10 pero no verdaderas restricciones de

crecimiento, definidas como un PFE < percentil 3 o hallazgos de alteraciones en el Doppler de la AU o del RCP. A diferencia del estudio previo presentado, nuestra población se trata de una población de alto riesgo de complicaciones placentarias, donde cabe esperar un mayor porcentaje de neonatos con una restricción franca del crecimiento. Seguramente, por ese motivo sí encontramos diferencias en PIGF y sFlt-1 a lo largo del embarazo en gestaciones con neonatos con peso inferior al percentil 10 respecto a gestaciones normales. PIGF se encontró disminuido en los 3 trimestres del embarazo mientras que sFlt-1 se encontró aumentado en segundo y tercer trimestre (no tenemos datos de sFlt-1 en primer trimestre).

En un estudio publicado en 2006, Crispi y colaboradores utilizaron una definición más estricta de CIR (PFE < percentil 3 o PFE < percentil 10 asociado a Doppler umbilical patológico) y diferenciaron CIR precoz de CIR tardío. De esta manera, se aseguraban de seleccionar aquellos fetos con insuficiencia placentaria y descartaban los fetos constitucionalmente pequeños. En casos de CIR precoz se encontraron valores disminuidos de PIGF y elevados de sFlt-1 mientras que en casos de CIR tardío no hallaron diferencias respecto a gestaciones normales, apoyando el concepto de que, en la patología tardía, la afectación placentaria es mínima (140). En nuestro trabajo no utilizamos datos ecográficos prenatales ni de PFE ni de Doppler fetal para definir CIR. Es cierto que esta información hubiera sido muy útil para diferenciar CIR real de feto PEG y, por lo tanto, constituye una limitación del estudio. A pesar de que en nuestra serie la mayoría de los casos son de aparición tardía sí encontramos diferencias en los parámetros bioquímicos. La razón está probablemente relacionada con el tipo de población. Se trata de una población de alto riesgo de insuficiencia placentaria, con una incidencia de PE global y precoz superior a la descrita en la población general (6.7% y 1.5%, respectivamente).

La estimación del peso fetal en las ecografías de cribado de tercer trimestre es un parámetro que, combinado con las características maternas, ha permitido aumentar la predicción de CIR, sobre todo cuando la realizamos a las 35-37 semanas (95,144). Por este motivo, el PFE es un parámetro generalmente incluido en los diferentes modelos de predicción publicados. En nuestro estudio,

el PFE en la ecografía de tercer trimestre fue significativamente menor en aquellos neonatos con peso inferior al percentil 10.

Como se ha comentado en la introducción, el Doppler fetal ha sido ampliamente estudiado para tratar de mejorar la predicción tanto de CIR como de resultado perinatal adverso, por lo que diversos autores lo han incluido en sus modelos predictivos (145–148). El Doppler de la AU, al reflejar el grado de insuficiencia placentaria, se ha demostrado útil en el manejo del CIR precoz, correlacionándose con el resultado perinatal adverso (40). No obstante, en el CIR tardío, con una afectación placentaria leve, el Doppler umbilical no refleja bien el grado de disfunción. En estos casos, se ha demostrado que el RCP refleja mejor el estado de hipoxia fetal, correlacionándose con el resultado perinatal adverso (149). Incluso en fetos con peso adecuado para EG, el RCP se ha mostrado útil en la detección de la insuficiencia placentaria (43). Por este motivo, podría ser un marcador útil para la detección de CIR. En nuestro estudio, el Doppler fetal no fue una variable recogida por lo que no pudimos incluirla en los modelos.

### **7.2.3 Cribado en tercer trimestre precoz**

Basándonos en la evidencia reciente que demuestra que la predicción mejora cuanto más cerca del evento nos encontremos, el segundo artículo evalúa cuál es la capacidad predictiva de un modelo combinado en tercer trimestre, concretamente, en el tercer trimestre precoz (27-30 semanas) con el objetivo de poder seleccionar precozmente aquellas gestantes de mayor riesgo y así poderles proponer un plan específico de seguimiento.

#### **7.2.3.1 Comparación con estudios previos**

En primer lugar, analizaré aquellos estudios que evalúan modelos combinados sin la inclusión de los parámetros bioquímicos. El grupo del profesor Nicolaides evaluó un modelo que combinó características maternas, PFE, Doppler de arterias uterinas y PAM. A las 30-34 semanas, la TD para aquellos partos que se produjeron antes de 5 semanas fue del 79.2% con la combinación de

características maternas y PFE, con una modesta mejora al añadir IPm AUt y PAM (82.6%). Para aquellos partos que se produjeron más allá de 5 semanas del cribado, la TD fue mediocre (52.7%), sin que el IPm AUt ni la PAM consiguieran mejorar la predicción (150). A las 35-37 semanas, la adición de IPm AUt y PAM al modelo tampoco mejoró la predicción que, a estas semanas, fue mejor: 90% para aquellos partos que se produjeron en menos de 2 semanas y 66% para aquellos partos que se produjeron a término (10% FP) (151).

Algunos estudios del grupo del profesor Figueras han tratado de analizar la utilidad del Doppler fetal para mejorar la predicción de CIR en tercer trimestre. A las 32-34 semanas, la adición del RCP e IPm AUt a la combinación de características maternas y PFE no logró mejorar la predicción, que fue del 38% para fetos PEG y del 45% para fetos CIR (10% FP) (148). En una línea similar, pero a una EG más avanzada, Triunfo y colaboradores tampoco encontraron una mejoría de la TD a las 37 semanas con la adición, al PFE, del RCP y el flujo en la vena umbilical (146).

Ante los modestos resultados presentados nos planteamos la siguiente cuestión: ¿Mejoraríamos la tasa de detección de CIR si añadimos al cribado los parámetros bioquímicos? Para resolverla presentaré diversos estudios que han añadido a sus modelos los factores angiogénicos y antiangiogénicos.

A las 30-34 semanas, Bakalis y colaboradores encontraron que, la adición de PIGF mejoró la capacidad predictiva de un modelo que combinaba características maternas y PFE: de 79.2% a 84.9% y de 52.7% a 57.2% para partos que se producían antes y después de 5 semanas del cribado, respectivamente (10% FP) (152). En un segundo estudio, los mismos autores evaluaron un modelo que añadía el IPm AUt y la PAM. Obtuvieron una TD de 89% y 57% para partos entre las 32 y 36 semanas y para partos a término, respectivamente (10% FP), concluyendo que la medición de PIGF, IPm AUt y PAM mejora el cribado obtenido por características maternas y PFE (153). En una EG similar, las 32-36 semanas, encontramos un estudio de Miranda y colaboradores que combinaba varios factores bioquímicos (PIGF, estriol y lipocalina-2) con características maternas, PFE e IPm AUt. La TD de neonatos

con peso inferior al percentil 10 fue del 61% con una mejoría de la detección cuando se realizaba una definición más estricta de CIR (77%) (154).

Siguiendo la teoría de que la predicción de patología tardía mejora cuanto más cerca nos encontremos del evento y basándonos en que la ecografía de tercer trimestre presenta mayores TD cuando la realizamos tardíamente, diversos estudios han evaluado modelos de predicción a las 35-37 semanas. A continuación, presentaré 3 estudios del grupo del profesor Nicolaidis. El primer estudio no encontró un beneficio significativo en la adición de factores bioquímicos (PIGF y sFlt-1) a la combinación de características maternas y PFE, a pesar de observar un aumento de sFlt-1 y una disminución de PIGF en aquellas gestaciones con fetos CIR. Según sus resultados, la sola combinación de características maternas y PFE obtuvo una TD del 90% y 66% para los partos producidos en menos de 2 semanas y más allá de las 37 semanas, respectivamente (155). El segundo estudio añadió el IPm AUt, la PAM, el Doppler fetal (IP AU e IP ACM) y los parámetros bioquímicos (PIGF y sFlt-1) al cribado por características maternas y PFE, observando como la TD no mejoraba significativamente y no superaba el 70% (10% FP) (145). Siguiendo esta misma línea, el tercer estudio observó, con la combinación de características maternas y PFE, una TD de neonato con peso inferior al percentil 10 del 77.6% y 65.8% para partos producidos antes de las 38 y 42 semanas, respectivamente. La adición de PIGF y IPm AUt consiguió una mejora marginal de la predicción (79.8% y 66.5%, respectivamente) (156).

En el segundo artículo presentamos un modelo de predicción que combina características maternas, PFE, IPm AUt y PIGF a las 27-30 semanas. Este modelo presenta una TD del 56% para un 15% FP. Una explicación plausible de este bajo rendimiento sería que se ha realizado más precozmente que los estudios previamente expuestos. Por otro lado, a pesar de que se evaluaron modelos de predicción tanto con PIGF como con sFlt-1, PIGF fue el único parámetro bioquímico incluido en el modelo final. Estos resultados son consistentes con estudios previos que han demostrado que los niveles disminuidos de PIGF son predictivos de una mala perfusión placentaria asociada

a la restricción de crecimiento (157,158), mientras que, otros estudios no han demostrado que sFlt-1 sea un marcador útil para la predicción de CIR, reforzando el concepto de que se trata de un marcador más específico de daño endotelial (155,159).

En la literatura, existen pocos estudios publicados que evalúen la capacidad predictiva de un modelo que combine parámetros bioquímicos y biofísicos en el tercer trimestre precoz. Uno de estos estudios es el publicado por Gaccioli y colaboradores, en el que se evaluó la efectividad de un modelo que combinaba el PFE con la ratio sFlt-1/PIGF a las 28 semanas para la predicción de neonatos con peso inferior al percentil 10 nacidos antes de las 37 semanas. Según sus resultados, tanto PIGF como la ratio sFlt-1/PIGF tuvieron una capacidad predictiva similar (76.9% y 73.1%, respectivamente) mientras que sFlt-1 fue peor predictor (50%). El VPN de los 3 parámetros fue del 99% (160).

De forma similar, el VPN de nuestro modelo (92.2%) es un aspecto remarcable del trabajo. Un modelo realizado en el tercer trimestre precoz que incluya PIGF podría ser útil como herramienta adicional para estratificar a las gestantes en alto o bajo riesgo y, de esta manera, poder descartar a aquellas gestantes con un menor riesgo, evitando la realización de posibles intervenciones yatrogénicas, disminuyendo los costes y disminuyendo también la ansiedad de las gestantes que habían sido previamente catalogadas como gestaciones de alto riesgo.

Otro hallazgo interesante de nuestro trabajo es que el modelo que combinó las características maternas con PIGF tuvo la misma TD que el modelo que incluyó características maternas, PFE e IPm AUt. Dado que la medición de PIGF es sencilla de realizar, está automatizada y, por lo tanto, no depende del operador podría ser una opción en aquellos ámbitos en los que no sea posible la realización de una ecografía de tercer trimestre.

## 7.2.4 Modelos de predicción longitudinales

Basándonos en el concepto de que el crecimiento fetal es una variable tiempo-dependiente, el tercer artículo de la presente tesis doctoral evalúa diferentes modelos longitudinales que incluyen los cambios de PIGF y sFlt-1/PIGF a lo largo del embarazo y los compara con modelos transversales a las 19-22, 24-26 y 27-30 semanas que combinan el riesgo basal de CIR en primer trimestre con PIGF y sFlt-1/PIGF en cada ventana. Según nuestros resultados, la evaluación de los cambios de PIGF y sFlt-1/PIGF a lo largo del embarazo no consiguió mejorar la predicción de neonatos con peso inferior al percentil 10 comparado con una única evaluación en segundo o tercer trimestre.

### 7.2.4.1 Evaluación longitudinal de los parámetros bioquímicos

Se ha demostrado ampliamente que el desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos a lo largo del embarazo es predictivo de PE (6,161). Este desequilibrio se encuentra también presente en otros síndromes obstétricos como en los embarazos que desarrollan un CIR (161). Por este motivo, varios grupos han evaluado la utilidad de la monitorización de los cambios en los parámetros bioquímicos durante el embarazo para mejorar la identificación de este subgrupo de gestantes, mostrando resultados contradictorios. Erez y colaboradores demostraron cambios en la concentración materna de endoglina soluble, sFlt-1, PIGF y sus ratios entre el primer y segundo trimestre entre gestaciones que desarrollarían un CIR y gestaciones normales (161). En cambio, Romero y colaboradores observaron que sólo los cambios en endoglina soluble y PIGF a lo largo del embarazo precedían el nacimiento de un neonato CIR. No hallaron diferencias en el aumento de sFlt-1 entre controles y casos (6). Un estudio longitudinal publicado por Rizos y colaboradores no encontró diferencias en PIGF ni sFlt-1 en ningún trimestre (162). Según nuestros resultados, aquellas gestantes con neonatos con peso inferior al percentil 10 presentaron valores elevados de sFlt-1 y ratio sFlt-1/PIGF y valores disminuidos de PIGF a lo largo del embarazo. El hecho de que encontremos cambios significativos tanto en PIGF como en sFlt-1 se puede explicar porque nuestra serie incluye mujeres con elevado riesgo de PE precoz según el cribado de primer trimestre con una

incidencia más elevada de PE, mientras que los estudios descritos previamente están realizados en población no seleccionada.

#### 7.2.4.2 Comparación con estudios previos

Varios estudios han tratado de analizar si la evaluación longitudinal de diversos parámetros bioquímicos y biofísicos a lo largo del embarazo podría aumentar la predicción de CIR. Seravalli y colaboradores evaluaron un modelo que incluyó características maternas, PFE en el segundo trimestre y cambios secuenciales del IP AU y del IPm AUt entre el primer y segundo trimestre. Según sus hallazgos, los cambios en el Doppler umbilical y uterino no fueron predictivos de CIR (163). Siguiendo una línea similar, Triunfo y colaboradores evaluaron el IPm AUt, PIGF y sFlt-1 en primer y segundo trimestre. La TD para los cambios longitudinales del IPm AUt y de PIGF fue significativamente menor que la TD obtenida con una evaluación transversal en el segundo trimestre: 17.7% vs 56.2% para IPm AUt y 40.6% vs 52.1% para PIGF (164). Los hallazgos del tercer artículo están en concordancia con los estudios presentados, ya que la evaluación longitudinal de los parámetros bioquímicos no mejoró la predicción de neonatos con peso inferior al percentil 10, en comparación con evaluaciones transversales en segundo o tercer trimestre precoz.

Ahora que ya hemos demostrado que la evaluación longitudinal de los marcadores bioquímicos no mejora la predicción de neonatos con peso inferior al percentil 10, sería interesante analizar en qué momento del embarazo la evaluación de estos parámetros funciona mejor. Según nuestros resultados, no hubo diferencias significativas entre los diferentes modelos transversales que nos permitan seleccionar cuál es el mejor momento para realizar el cribado.

La ecografía de cribado de las 20-22 semanas se realiza de forma universal en el seguimiento de cualquier embarazada. Esta ecografía incluye la estimación del PFE además del cribado de malformaciones. Por este motivo, pensamos que es un buen momento para implantar un cribado de una patología tan prevalente como es la restricción de crecimiento.



### 7.2.5 Cribado en segundo trimestre

Un cribado eficaz en segundo trimestre nos permitiría establecer un riesgo individual para cada gestante, adaptando el seguimiento de su embarazo. Familiari y colaboradores crearon un modelo que, con la combinación de características maternas, IPm AUt y biometrías fetales (PA y LF) conseguía una TD de 34%, 58% y 83% para neonatos con peso al nacimiento inferior al percentil 10 nacidos >37, <37 y <32 semanas, respectivamente (10% FP) (165). Otro estudio similar desarrolló un modelo que incluía características maternas, PFE, IPm AUt y PAM y que tuvo una modesta TD tanto para neonatos a término como pretérmino (41% y 56%, respectivamente) (166). Todos los modelos transversales de nuestro estudio mejoraron al incorporar al cribado el PA y el IPm AUt, parámetros que son medidos de forma rutinaria en la ecografía de cribado de segundo trimestre. Además, la medición de PIGF y sFlt-1 en sangre materna es fácil de realizar, evita los problemas técnicos derivados del operador y se podría incorporar a la visita rutinaria de segundo trimestre. No obstante, dadas las modestas TD, son necesarios más estudios que aporten modelos que mejoren la predicción de CIR para poder incorporarlos a la práctica clínica.

Otra estrategia para tener en cuenta en segundo trimestre es la del cribado contingente. Algunos estudios han propuesto protocolos secuenciales que evalúan el riesgo de CIR en segundo trimestre y proponen un plan específico para aquellas gestantes de mayor riesgo. Triunfo y colaboradores publicaron un cribado contingente en el que demostraron que la estrategia de realizar un cribado en segundo trimestre combinando características maternas, PFE e IPm AUt y que permitía seleccionar a un subgrupo de la población que necesitaría una ecografía en tercer trimestre era equivalente a realizar una ecografía en tercer trimestre a toda la población (167). El grupo del profesor Nicolaides realizó varios estudios de predicción a las 19-24 semanas. Según un modelo que incluyó características maternas, PFE, IPm AUt, PIGF y AFP, un 11% y un 46% de la población requeriría una ecografía de tercer trimestre (32 y 36 semanas, respectivamente) para lograr una detección del 80% de neonatos con peso inferior al percentil 5 (93). Un modelo parecido que no incluyó el Doppler de uterinas logró resultados similares (92). Recientemente, otro estudio del mismo

grupo investigó el valor de añadir la determinación de PIGF al cribado de segundo trimestre (características maternas, PFE e IPm AUt). Según sus resultados, la adición de PIGF a las 22 semanas aumentó la predicción de neonatos nacidos antes de las 30 semanas con peso inferior al percentil 3 (168).

Hasta aquí hemos demostrado que un cribado de CIR en segundo o tercer trimestre podría ser posible con la combinación de parámetros bioquímicos y biofísicos, siendo la evaluación longitudinal de PIGF y sFlt-1 poco útil para mejorar la predicción de CIR. No obstante, nos podemos plantear si sus determinaciones seriadas podrían ser útiles para el manejo de la patología una vez la hayamos detectado.

#### **7.2.6 ¿Es útil la evaluación longitudinal de los parámetros bioquímicos?**

Hoy en día sabemos que la determinación seriada de PIGF y sFlt-1 es útil para el manejo de las gestantes con PE precoz y tardía (169). Esto nos permite anticiparnos a la aparición de complicaciones estrechando el seguimiento e indicando la finalización del embarazo en algunos casos. De forma similar, estudios han evaluado si las determinaciones de PIGF y sFlt-1 pueden ser útiles para el manejo de CIR.

En el caso del CIR precoz, varios estudios demostraron que diferentes puntos de corte de la ratio sFlt-1/PIGF permitían identificar un grupo de gestantes con un menor riesgo de mal resultado perinatal y necesidad de finalización precoz (170,171). Además, otro estudio demostró que la ratio sFlt-1/PIGF en el momento del diagnóstico permitía clasificar el feto CIR con muy buena correlación con el Doppler fetal (172). Recientemente, un estudio realizado por Mendoza y colaboradores en una cohorte de gestantes con CIR precoz propuso un modelo de predicción de malos resultados perinatales y necesidad de parto prematuro basándose tan solo en la ratio sFlt-1/PIGF (173).

En cuanto al CIR tardío, varios estudios también han demostrado que el valor de PIGF en el momento del diagnóstico es útil para predecir mal resultado perinatal (174,175).

Por lo tanto, estos estudios ponen en valor el papel de la ratio sFlt-1/PlGF frente al Doppler fetal, siendo útil para reducir en el número de exploraciones ecográficas necesarias y para individualizar del riesgo en cada gestante. Además, su determinación podría ser una alternativa en aquellos ámbitos en los que el Doppler no esté accesible, ya sea por falta de medios como por falta de personal entrenado.

### 7.3 HALLAZGOS RELEVANTES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los modelos de predicción de disfunción placentaria tardía funcionan mejor cuanto más cerca del evento nos encontremos. En este sentido, el cribado de las complicaciones de presentación tardía ha de ir dirigido al tercer trimestre, más concretamente a las 35-37 semanas.

Sin embargo, la utilidad de realizar un cribado de disfunción placentaria más precoz es la de poder realizar una detección precoz y efectiva de aquellas gestantes con un mayor riesgo de complicaciones. De esta manera, podríamos planificar un seguimiento cercano y un diagnóstico precoz en el caso de que finalmente desarrollen una complicación.

El elevado VPN de los modelos predictivos de CIR en tercer trimestre precoz (27-30 semanas) nos permitiría descartar a aquellas gestantes de menor riesgo, disminuyendo así las intervenciones, los costes y la ansiedad en un subgrupo de mujeres catalogadas previamente de alto riesgo.

En el tercer trimestre precoz, la combinación de características maternas, IPm AUt y PFE funciona de forma similar que la combinación de características maternas y PIGF para la predicción de CIR. Dado que la determinación de PIGF en sangre materna es un parámetro fácil de obtener, que está automatizado y que, por lo tanto, no depende del operador, podría ser una alternativa en aquellos ámbitos en los que la ecografía no esté disponible.

Además, la medición de PIGF podría ser útil para la implementación de un cribado secuencial de CIR. La determinación de PIGF en un primer tiempo permitiría la selección de un subgrupo de gestantes con un mayor riesgo a las que realizar un seguimiento más exhaustivo.

Los factores angiogénicos y antiangiogénicos tienen un papel en el CIR precoz y tardío. A pesar de que la evaluación longitudinal de PIGF y sFlt-1 no mejora la predicción de CIR, su determinación seriada podría tener utilidad en el manejo,

reduciendo el número de exploraciones ecográficas innecesarias, y en la decisión de finalizar del embarazo.

## 7.4 PUNTOS FUERTES DE LOS ESTUDIOS

- El seguimiento y parto de las gestantes incluidas en los estudios fue estricto e íntegramente realizado en nuestro centro, con la consiguiente adecuada recogida tanto de las características y antecedentes maternos como de los resultados perinatales.
- Para la medición de PAM se siguió la metodología recomendada, utilizando aparatos bien calibrados.
- Las ecografías fueron realizadas por personal experimentado, que siguió la metodología recomendada tanto para la medición del Doppler uterino como para la estimación del PFE.

### Predicción de PE

- Se incluyeron gestantes que acudieron a la ecografía de rutina de tercer trimestre.
- Se trata del primer estudio que integra todos los parámetros no invasivos a lo largo de los tres trimestres del embarazo en una población mediterránea. Estudios previamente publicados se basan en una población con otras características basales: mayor prevalencia de obesidad e HTA crónica, parámetros que, como he comentado anteriormente, pueden influir de forma importante en el riesgo basal materno (119,124,176).

### Predicción de CIR

- La población en la que se desarrolló el estudio es una población que presenta alto riesgo de disfunción placentaria. No encontramos estudios previos realizados en este tipo de población.
- Consideramos un punto fuerte del estudio la evaluación longitudinal en primer, segundo y tercer trimestre precoz de parámetros bioquímicos y biofísicos en una población de alto riesgo.
- Se expresaron los parámetros bioquímicos y el IPm AUt en MoMs tras ajustarlos por los factores que afectan a su medición.

## 7.5 LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS

### Predicción de PE

- No disponemos de la determinación de factores angiogénicos y antiangiogénicos en sangre materna, parámetros que podrían haber mejorado la predicción del modelo.
- El modelo de tercer trimestre se realizó a las 32-34 semanas, coincidiendo con la ecografía de cribado en el momento en el que el estudio fue realizado. La aplicación del modelo combinado en la EG en la que actualmente se recomienda el cribado ecográfico de tercer trimestre (36-37 semanas) podría haber mejorado la TD.

### Predicción de CIR

- Debido al escaso tamaño de la muestra, no se pudo hacer una diferenciación entre CIR precoz y tardío y entre los fetos CIR que requirieron parto prematuro y los que nacieron a término. Basándonos en los estudios previamente publicados podemos deducir que los modelos de predicción hubieran funcionado mejor en aquellos casos más severos y precoces.
- Se utilizaron diferentes curvas de crecimiento para definir neonatos < percentil 10 en el artículo 2 y 3. En el artículo 2 se utilizaron curvas neonatales mientras que en el artículo 3 se utilizaron curvas fetales. Esta diferencia metodológica explica la mayor incidencia de neonatos con peso inferior al percentil 10 en el tercer artículo así como las diferencias en las características demográficas y en los resultados perinatales. El uso de curvas fetales en artículo 3 nos permitió mejorar la identificación del subgrupo de fetos CIR, ya que observamos en este grupo una mayor incidencia de PE y resultados perinatales adversos (parto prematuro y cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal). En cambio, en el segundo artículo no observamos estas diferencias.
- No se utilizaron datos ecográficos de PFE ni de Doppler fetal para la definición de CIR, información que hubiera sido muy útil para identificar adecuadamente los casos de disfunción placentaria real.
- El modelo de tercer trimestre se realizó a las 27-30 semanas. Resultaría interesante evaluar este mismo modelo más tardíamente.

- No consideramos el uso profiláctico de AAS una limitación del estudio ya que no hubo diferencias entre casos y controles.



## 8. CONCLUSIONES

1. La predicción de la disfunción placentaria tardía es posible, pero con resultados modestos.
2. Tanto en población no seleccionada como en población de alto riesgo, la predicción de eventos tardíos es mejor en tercer trimestre.
3. A pesar de que la predicción mejora cuanto más cerca del evento nos encontremos, un cribado de disfunción placentaria a las 27-30 semanas permitiría un diagnóstico más precoz y un manejo más adecuado de aquellas gestantes con mayor riesgo.
4. La introducción de los factores angiogénicos y antiangiogénicos mejora los modelos de predicción de disfunción placentaria tardía.
5. La automatización de la medición de PIGF y sFlt-1 favorecerá su incorporación en la práctica clínica habitual, pudiendo ser un primer paso de un cribado contingente que nos permita seleccionar a aquellas gestantes que necesiten un mayor seguimiento.
6. El elevado VPN de los modelos predictivos de CIR a las 27-30 semanas y el hecho de que el modelo que combina características maternas, IPm AUt y PFE funcione de forma similar al modelo que combina características maternas y PIGF, sugiere que tanto PIGF como la ratio sFlt-1/PIGF podrían ser útiles como herramienta de cribado en el inicio del tercer trimestre permitiendo descartar a aquellas gestantes de menor riesgo y así evitar exploraciones innecesarias.
7. El uso de los factores angiogénicos y antiangiogénicos ante el diagnóstico de CIR puede ser una alternativa a la ecografía Doppler en aquellos ámbitos en los que no se tenga acceso a un especialista. Además, podría reducir el número de exploraciones a realizar.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov 1;221(5):437–56.
2. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. Vol. 46, *Hypertension*. 2005. p. 1077–85.
3. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in the Pathophysiology of Unexplained Intrauterine Growth Restriction and Early Onset Preeclampsia. *Placenta*. 2009 Mar;30(SUPPL.):43–8.
4. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 May 1;45(5):591–8.
5. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 May 1;45(5):584–90.
6. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2008;21(1):9–23.
7. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, López Jiménez EA, et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: An approach for clinical integration. Vol. 16, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2015. p. 19009–26.
8. Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated

- intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul;195(1):201–7.
9. Kucukgoz Gulec U, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Urunsak IF, Demir SC, et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2013 Aug;26(12):1228–33.
  10. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2013 Mar;39(3):627–31.
  11. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(1):53–7.
  12. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1-544.e12.
  13. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. Vol. 33, *Seminars in Perinatology.* 2009. p. 130–7.
  14. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6).
  15. Saigal S, Doyle LW. Preterm Birth 3. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. 2008. Jan 19;371(9608):261-9.
  16. Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen S v., Mol BW, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension.* 2015 Mar 4;65(3):600–6.
  17. Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, van Kesteren F, Kamp O, Ganzevoort W, et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 May 1;216(5):523.e1-523.e7.
  18. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics (Evanston).* 2012;129(6):e1552–61.

19. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun 25.
20. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar 1;27:148–69.
21. Trastornos hipertensivos en la gestación. Guía de Asistencia Práctica. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:244-272.
22. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2022 May 12;386(19):1817–32.
23. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early-and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):99–105.
24. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction—part 2. Vol. 29, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 4037–48.
25. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. Vol. 218, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2018. p. S790-S802.e1.
26. Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;136(1):34–8.
27. Crispi F, Crovetto F, Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early Hum Dev*. 2018 Nov 1;126:23–7.
28. Varvarigou AA. Intrauterine Growth Restriction as a Potential Risk Factor for Disease Onset in Adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010 Mar;23(3):215-24.
29. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2013 Jun;2(2):102–11.

30. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005 Mar;25(3):258–64.
31. Pay ASD, Wiik J, Backe B, Jacobsson B, Strandell A, Klovning A. Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Feb 10;15(1).
32. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: A prospective cohort study. *The Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2089–97.
33. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. Vol. 220, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2019. p. 449-459.e19.
34. Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: A randomized trial (ROUTE). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Oct 1;46(4):391–7.
35. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 29;2015(6):CD001451.
36. Hammami A, Mazer Zumaeta A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018 Jul 1;52(1):35–43.
37. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The Risks of Adverse Neonatal Outcome Among Preterm Small for Gestational Age Infants According to Neonatal Versus Fetal Growth Standards. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1273-7.
38. Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017 Dec;3(1).
39. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth

- restriction: The multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e1-290.e6.
40. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 13;6(6):CD007529.
  41. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2003 Feb 1;21(2):124–7.
  42. Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015 Mar 1;45(3):273–8.
  43. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2014 Mar;43(3):303–10.
  44. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015 Feb 1;45(2):156–61.
  45. Khalil A, Morales-Roselló J, Townsend R, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, et al. Value of third trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2016 Jan 1;47(1):74–80.
  46. Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. Vol. 54, *Placenta.* W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 68–75.
  47. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, de Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. Vol. 51, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 313–22.

48. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):318.e1-318.e6.
49. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2012 Mar;39(3):299–303.
50. van Wyk L, Boers KE, van der Post JAM, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, et al. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: Long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(5):406.e1-406.e7.
51. MacDonald TM, Hui L, Tong S, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, et al. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: A prospective cohort study. *BMC Med.* 2017 Aug 31;15(1).
52. Karlsen HO, Johnsen SL, Rasmussen S, Kiserud T. Prediction of adverse perinatal outcome of small-for-gestational-age pregnancy using size centiles and conditional growth centiles. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2016 Aug 1;48(2):217–23.
53. Caradeux J, Eixarch E, Mazarico E, Basuki TR, Gratacos E, Figueras F. Longitudinal growth assessment for prediction of adverse perinatal outcome in fetuses suspected to be small-for-gestational age. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2018 Sep 1;52(3):325–31.
54. van Roekel M, Henrichs J, Franx A, Verhoeven CJ, de Jonge A. Implication of screening accuracy for suspected small-for-gestational age and additive value of third-trimester growth-trajectory indicators in predicting severe adverse perinatal outcome in low-risk population: pragmatic secondary analysis of IRIS study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2023 Jan 27.
55. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Vol. 36, *Fetal Diagnosis and Therapy.* S. Karger AG; 2014. p. 86–98.

56. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD001059.
57. World Health Organization. WHO recommendation. Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. 44 p.
58. Woo Kinshell ML, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. Vol. 129, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1833–43.
59. Briceo-Prez C, Briceo-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(2):138–55.
60. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-98.
61. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: A meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2013;41(5):491–9.
62. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Mosby Inc.; 2017. p. 110-120.e6.
63. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine.* 2017 Aug 17;377(7):613–22.
64. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.
65. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates:



- evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018 Jul 1;52(1):52–9.
66. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019 May 1;145(S1):1–33.
  67. Groom KM, McCowan L, Mackay L, Lee AC, Said JM, Kane S, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2017. p. 296.e1-296.e14.
  68. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared with Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Obstetrics and Gynecology*. 2016 Nov 1;128(5):1053–63.
  69. Llurba E, Bella M, Burgos J, Mazarico E, Gómez-Roig MD, de Diego R, et al. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther*. 2020 Oct 1;47(11):824–33.
  70. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet*. 2016 Nov 26;388(10060):2629–41.
  71. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: A meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016 May 1;47(5):548–53.
  72. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. S1126-S1144.e17.

73. Seed PT, Chappell LC, Black MA, Poppe KK, Hwang YC, Kasabov N, et al. Prediction of preeclampsia and delivery of small for gestational age babies based on a combination of clinical risk factors in high-risk women. *Hypertens Pregnancy*. 2011 Feb;30(1):58–73.
74. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, del Río M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005 Oct;26(5):490–4.
75. Espinoza J, Vadaeff A, Pettker CM, Simhan H. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists*. Jun 2020.
76. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016 May 1;47(5):573–9.
77. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Aug;32(2):128–32.
78. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(6):583–6.
79. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):672-83.
80. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul 1;213(1):62.e1-62.e10.
81. O’Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016 May 1;47(5):565–72.

82. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan 1;214(1):103.e1-103.e12.
83. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 May 1;214(5):619.e1-619.e17.
84. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks’ gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Feb 1;47(2):194–202.
85. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35-37 weeks’ gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Feb;47(2):203–9.
86. Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, et al. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep 1;225(3):308.e1-308.e14.
87. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2011 Mar;29(2):148–54.
88. Poon LCY, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2013 Jan;33(1):16–27.
89. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Figueras F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017 Mar 1;49(3):349–56.
90. Crovetto F, Crispi F, Scuzzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014 Jan;43(1):34–40.

91. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Roma E, Dominguez C, et al. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016 Sep 1;48(3):340–8.
92. Lesmes C, Gallo DM, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by maternal serum biochemical markers at 19-24 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Sep 1;46(3):341–9.
93. Poon LC, Lesmes C, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by biophysical and biochemical markers at 19-24 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Oct 1;46(4):437–45.
94. Bakalis S, Gallo DM, Mendez O, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by maternal biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Aug 1;46(2):208–15.
95. Fadigas C, Saiid Y, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by fetal biometry at 35-37 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 May 1;45(5):559–65.
96. Bakalis S, Stoilov B, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 30-34 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Jun 1;45(6):707–14.
97. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong Y, et al. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1703-17.
98. Laufs U, Fata V Ia, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors. *Circulation* 1998 Mar 31;97(12):1129-35.
99. Ahmed A, Singh J, Khan Y, Seshan S v., Girardi G. A new mouse model to explore therapies for preeclampsia. *PLoS One*. 2010;5(10).
100. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates

- preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jan 25;108(4):1451–5.
101. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Binder NK, Walker SP, Cannon P, et al. Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women with Severe Preeclampsia. *Hypertension*. 2015 Sep 14;66(3):687–97.
  102. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, Baraldès-Farré A, Llurba E, Alijotas-Reig J. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Jan;73(1):40-55.
  103. Hirsch A, Ternovsky N, Rotem R, Raccach BH. The effect of pravastatin on obstetrics complications associated with uteroplacental insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1021548.
  104. Mendoza M, Ferrer-Oliveras R, Bonacina E, Garcia-Manau P, Rodo C, Carreras E, et al. Evaluating the Effect of Pravastatin in Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Nonrandomized and Historically Controlled Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2021 Dec 1;38(14):1472–9.
  105. Ahmed A, Williams D, Cheed V, Middleton L, Ahmad S, Wang K, et al. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG*. 2020;127(4):478–88.
  106. Gillis EE, Mooney JN, Garrett MR, Granger JP, Sasser JM. Sildenafil Treatment Ameliorates the Maternal Syndrome of Preeclampsia and Rescues Fetal Growth in the Dahl Salt-Sensitive Rat. *Hypertension*. 2016 Mar 1;67(3):647–53.
  107. Samangaya RA, Mires G, Shennan A, Skillern L, Howe D, McLeod A, et al. A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009 Nov;28(4):369–82.
  108. Trapani A, Gonçalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MMDS. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2016 Aug 1;128(2):253–9.

109. Ganzevoort W, Alfirevic Z, von Dadelszen P, Kenny L, Papageorgiou A, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. STRIDER: Sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction. A protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev*. 2014 Mar 11;3:23.
110. da Silva Ferreira RD, Negrini R, Bernardo WM, Simões R, Piato S. The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jun 1;14(7).
111. Simon-Tillaux N, Lecarpentier E, Tsatsaris V, Hertig A. Sildenafil for the treatment of preeclampsia, an update: Should we still be enthusiastic? Vol. 34, *Nephrology Dialysis Transplantation*. Oxford University Press; 2019. p. 1819–26.
112. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al. Pilot Study of Extracorporeal Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 in Preeclampsia. *Circulation*. 2011;124:940-950.
113. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):903-913.
114. Gubenšek J, Ponikvar R, Sršen TP, Vodusek VF, Moertl MG, Lučovnik M. Treatment of preeclampsia at extremely preterm gestation with therapeutic plasma exchange. *Clin Nephrol*. 2021;96(7):S101–6.
115. Gubensek J, Ponikvar R, Premru Srsen T, Fabjan Vodusek V, Moertl MG, Lucovnik M. Therapeutic plasma exchange and dextran-sulfate plasma adsorption as extracorporeal treatments of extremely preterm preeclampsia with fetal growth restriction. *J Clin Apher*. 2021 Aug 1;36(4):595–605.
116. Mazarico E, Molinet-Coll C, Martinez-Portilla RJ, Figueras F. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis. Vol. 99, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Wiley-Blackwell; 2020. p. 167–74.
117. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2017;312:5–12.

118. Hedderson MM, Darbinian JA, Sridhar SB, Quesenberry CP. Prepregnancy cardiometabolic and inflammatory risk factors and subsequent risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):68.e1-68.e9.
119. Lai J, Poon LCY, Bakalis S, Chiriac R, Nicolaides KH. Systolic, diastolic and mean arterial pressure at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):173–81.
120. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *BJOG.* 1997;104(6):674–81.
121. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):203.e1-203.e10.
122. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015 Feb 1;35(2):183–91.
123. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jul 1;215(1):87.e1-87.e17.
124. Lai J, Pinas A, Poon LCY, Agathokleous M, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A and free  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):164–72.
125. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jul 1;48(1):72–9.
126. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2018 Oct 1;52(4):501–6.

127. Ciobanu A, Wright A, Panaitescu A, Syngelaki A, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of imminent preeclampsia at 35–37 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun 1;220(6):584.e1-584.e11.
128. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, C Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Sep 19;374(9694):979-988.
129. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *New England Journal of Medicine.* 2018 Aug 9;379(6):513–23.
130. Berghella V. Clinical Expert Series Prevention of Recurrent Fetal Growth Restriction. Vol. 110, *Obstet Gynecol.* 2007.
131. Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Jul;88(7):695-705.
132. Khalil A, Sodre D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(4):231–8.
133. Fadigas C, Guerra L, Garcia-Tizon Larroca S, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 35-37 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015 Jun 1;45(6):715–21.
134. Bakker R, Steegers EAP, Hofman A, Jaddoe VWV. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes. *Am J Epidemiol.* 2011 Oct 1;174(7):797–806.
135. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997 Jan 4;349(9044):7-10.
136. Tranquilli AL, Giannubilo SR. Blood pressure is elevated in normotensive pregnant women with intrauterine growth restriction. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2005 Sep 1;122(1):45–8.
137. Kingdom JCP, Kaufmannb P. Oxygen and Placental Villous Development: Origins of Fetal Hypoxia. *Placenta.* 1997;18:613-621.



138. Shahabi J, Garakyaraghi M, Shafie D, Khaledifar A, Hedayat A, Givi M, et al. The association of anthropometric indices and cardiac function in healthy adults. *ARYA Atheroscler*. 2019;15(1):9–13.
139. Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. 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(2 PART1):265–73.
140. Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jul;195(1):201–7.
141. Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: Relationship to circulating placental growth factor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005 Aug;90(8):4895–903.
142. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gotsch F, Kim YM, Kim GJ, Goncalves LF, et al. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2008;21(1):25–40.
143. Rizos D, Eleftheriades M, Karampas G, Rizou M, Haliassos A, Hassiakos D, et al. Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: A longitudinal study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;171(2):225–30.
144. Bakalis S, Silva M, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by fetal biometry at 30-34 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 May 1;45(5):551–8.

145. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 May 1;220(5):486.e1-486.e11.
146. Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, Figueras F. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017 Mar 1;49(3):364–71.
147. Triunfo S, Parra-Saavedra M, Rodriguez-Sureda V, Crovetto F, Dominguez C, Gratacós E, et al. Angiogenic Factors and Doppler Evaluation in Normally Growing Fetuses at Routine Third-Trimester Scan: Prediction of Subsequent Low Birth Weight. *Fetal Diagn Ther*. 2016 Jul 1;40(1):13–20.
148. Rial-Crestelo M, Martinez-Portilla RJ, Cancemi A, Caradeux J, Fernandez L, Peguero A, et al. Added value of cerebro-placental ratio and uterine artery Doppler at routine third trimester screening as a predictor of SGA and FGR in non-selected pregnancies. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019 Aug 3;32(15):2554–60.
149. Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SAM. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: Systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *J Perinat Med*. 2016 Mar 1;44(2):249–56.
150. Bakalis S, Stoilov B, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 30-34 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Jun 1;45(6):707–14.
151. Fadigas C, Guerra L, Garcia-Tizon Larroca S, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 35-37 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Jun 1;45(6):715–21.
152. Bakalis S, Gallo DM, Mendez O, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by maternal biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Aug 1;46(2):208–15.

153. Bakalis S, Peeva G, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Oct 1;46(4):446–51.
154. Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S, Sairanen M, Kouru H, Parra-Saavedra M, et al. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017 Nov 1;50(5):603–11.
155. Fadigas C, Peeva G, Mendez O, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 35-37 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Aug 1;46(2):191–7.
156. Papastefanou I, Thanopoulou V, Dimopoulou S, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate at 36 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022 Nov 1;60(5):612–9.
157. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AEP, Gynspan D, Hutcheon JA, Senger C, et al. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*. 2016 Jun 1;42:1–8.
158. Triunfo S, Lobmaier S, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Peguero A, Nadal A, et al. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta*. 2014;35(6):398–403.
159. MacDonald TM, Tran C, Kaitu'u-Lino TJ, Brennecke SP, Hiscock RJ, Hui L, et al. Assessing the sensitivity of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 at 36weeks' gestation to predict small-for-gestational-age infants or late-onset preeclampsia: A prospective nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Aug 31;18(1).
160. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Aug 1;2(8):569–81.
161. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in

- maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2008;21(5):279–87.
162. Rizos D, Eleftheriades M, Karampas G, Rizou M, Haliassos A, Hassiakos D, et al. Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: A longitudinal study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;171(2):225–30.
  163. Seravalli V, Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, Blitzler MG, Baschat AA. Second-trimester prediction of delivery of a small-for-gestational-age neonate: Integrating sequential Doppler information, fetal biometry, and maternal characteristics. *Prenat Diagn*. 2014 Nov 1;34(11):1037–43.
  164. Triunfo S, Crovetto F, Rodriguez-Sureda V, Scazzocchio E, Crispi F, Dominguez C, et al. Changes in uterine artery Doppler velocimetry and circulating angiogenic factors in the first half of pregnancies delivering a small-for-gestational-age neonate. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017 Mar 1;49(3):357–63.
  165. Familiari A, Bhide A, Morlando M, Scala C, Khalil A, Thilaganathan B. Mid-pregnancy fetal biometry, uterine artery Doppler indices and maternal demographic characteristics: Role in prediction of small-for-gestational-age birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Feb 1;95(2):238–44.
  166. Papastefanou I, Nowacka U, Syngelaki A, Mansukhani T, Karamanis G, Wright D, et al. Competing risks model for prediction of small-for-gestational-age neonates from biophysical markers at 19 to 24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov 1;225(5):530.e1-530.e19.
  167. Triunfo S, Crovetto F, Scazzocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacos E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016 Jan 1;47(1):81–8.
  168. Nowacka U, Papastefanou I, Bouariu A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Second-trimester contingent screening for small-for-

- gestational-age neonate. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022 Feb 1;59(2):177–84.
169. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):58.e1-58.e8.
  170. Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Galindo A, Herraiz I. sFlt-1/PIGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020 Oct 1;56(4):549–56.
  171. Bonacina E, Armengol-Alsina M, Hurtado I, Garcia-Manau P, Ferrer-Oliveras R, Monreal S, et al. 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 (Lahore)*. 2022;42(7):2840–5.
  172. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Garrido-Gimenez C, Fernandez-Oliva A, Zanini J, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Jan 1;100(1):119–28.
  173. 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 Mar 1;100(3):504–12.
  174. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Perello M, Peguero A, Crovetto F, et al. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(5):533–40.
  175. Hurtado I, Bonacina E, Garcia-Manau P, Serrano B, Armengol-Alsina M, Mendoza M, et al. Usefulness of angiogenic factors in prenatal counseling of late-onset fetal growth-restricted and small-for-gestational-age gestations: a prospective observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Nov 19.

176. Lai J, Poon LCY, Pinas A, Bakalis S, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 30-33 weeks' gestation in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):156–63.