



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Marcadores bioquímicos en tercer trimestre para el manejo y pronóstico de la preeclampsia

Anna Peguero Yus

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

MARCADORES BIOQUÍMICOS EN TERCER TRIMESTRE PARA EL MANEJO Y PRONÓSTICO DE LA PREECLAMPSIA

Memoria de tesis doctoral presentada por Anna Peguero Yus para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por Francesc Figueras Retuerta, BCNatal | Barcelona Center for Maternal Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital Sant Joan de Déu y profesor titular de la Universidad de Barcelona

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional

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

Abril 2024

FINANCIACIÓN

La investigación de la que es objeto este proyecto de tesis doctoral contó con el apoyo del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Sanidad de España, España, bajo el código de subvención PI15/00903.

ÍNDICE

FINANCIACIÓN	5
ÍNDICE	6
ÍNDICE DE FIGURAS	8
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	10
ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS.....	12
RESUMEN DE LA TESIS	15
INTRODUCCIÓN	20
1. Impacto en salud de la preeclampsia	21
2. Fisiopatología	24
3. Diagnóstico y clasificación	25
4. Características clínicas y complicaciones maternas	27
5. Complicaciones fetales y neonatales	29
6. Manejo de la preeclampsia	30
6.1. Manejo de la preeclampsia en gestaciones a término	32
6.2. Manejo de la preeclampsia en gestaciones pretérmino	33
6.2.1. Manejo de la preeclampsia sin criterios de gravedad	33
6.2.2. Manejo de la preeclampsia con criterios de gravedad	34
7. Asesoramiento del riesgo en pacientes con preeclampsia	36
7.1. Parámetros “clásicos”	37
7.2. Algoritmos multiparamétricos	39
7.3. Ecografía Doppler	42
7.3.1. Estudio Doppler fetal	42
7.3.2. Estudio Doppler materno	44
8. Factores angiogénicos y preeclampsia	45

8.1. Factores angiogénicos en el diagnóstico	47
8.2. Factores angiogénicos en la estratificación de riesgos	49
9. Lactato como marcador de hipoperfusión	52
10. Relevancia y justificación de la tesis	53
HIPÓTESIS	55
OBJETIVOS	57
MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	59
Artículo 1	61
Artículo 2	77
Artículo 3	87
Artículo 4	95
DISCUSIÓN	102
CONCLUSIONES	120
BIBLIOGRAFÍA	122

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Renta media anual según el distrito de residencia	23
Figura 2- Prevalencia de preeclampsia según el distrito de residencia en los partos atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona entre los años 2014 y 2020	23
Figura 3- Patogénesis de la preeclampsia	25
Figura 4- Órganos diana que pueden estar afectados en la preeclampsia	28
Figura 5- Parámetros incluidos en el modelo predictivo PIERS	40
Figura 6- Parámetros incluidos en el modelo predictivo PREP	41
Figura 7- Mecanismo de acción de las principales moléculas angiogénicas y diferencias entre una gestación normal y una gestación con preeclampsia	46
Figura 8- Concentraciones de PlGF en pacientes sin preeclampsia y en pacientes antes y después del inicio de la preeclampsia según la edad gestacional	46
Figura 9- Riesgos relativos de progresión a preeclampsia con criterios de gravedad y complicaciones maternas del grupo intervención y del de conducta expectante	104
Figura 10- Diferencia de riesgo en la morbilidad neonatal (Morbidity Assessment Index for Newborns ≥ 150) mostrando el límite de la hipótesis de no inferioridad	107
Figura 11- Gráfico de Kaplan-Meier del intervalo de tiempo desde el ingreso hasta el parto (días) de pacientes con valores delta sFlt-1 por encima del tercer cuartil (línea continua) y pacientes con valores de delta sFlt-1 entre el primer y el tercer cuartil (línea discontinua)	111

Figura 12- Curvas ROC de la predicción de complicaciones neonatales en pacientes con preeclampsia precoz con criterio de gravedad para las diferentes combinaciones de predictores en el momento del ingreso. PREP-L (----), PREP-L y alteración severa del Doppler (·-·-·-), PREP-L y niveles bajos de PlGF (····) y PREP-L, alteración severa del Doppler y niveles bajos de PlGF (—) 113

Figura 13- Distribución de las concentraciones plasmáticas de lactato en función de la presencia o no de complicaciones maternas 118

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ALT: Alanino transaminasa

AST: Aspartato transaminasa

AU: Arteria Umbilical

AUt: Arteria Uterinas

DV: Ductus venoso

Flt-1: fms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1)

HTA: Hipertensión arterial

HYPITAT: Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At Term

INR: Índice internacional normalizado

IC: Intervalo de confianza

ICP: Índice cerebro-placentario

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal tipo B

OR: Odds Ratio

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PIERS: Preeclampsia Integrated Estimate of Risk

PIGF: Placental Growth Factor

PREP: Prediction model for Risks complications in Early-onset Preeclampsia

PREP-L: Prediction model for Risks complications in Early-onset Preeclampsia logistic regression model

PREP-S: Prediction model for Risks complications in Early-onset Preeclampsia survival model

RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino

ROC: Característica Operativa del Receptor (Receiver Operating Characteristic)

RR: Riesgo relativo

sFlt-1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones. La tesis consta de 4 objetivos y 4 artículos:

Artículo 1

Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, Villalain C, Martínez-Portilla R, Mazarico E, Meler E, Hernández S, Matas I, del Rio M, Galindo A, Figueras F.

Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial.

American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021, 225(3): 308.e1-308.e14

Factor de impacto: 10.693. 1r cuartil.

Artículo 2

Peguero A, Fernández-Blanco L, Mazarico E, Benítez L, González A, Youssef L, Crispi F, Hernández S, Figueras F.

Added prognostic value of longitudinal changes of angiogenic factors in early-onset severe pre-eclampsia: a prospective cohort study.

BJOG. 2021, 128(2): 158-165.

Factor de impacto: 7.31. 1r cuartil.

Artículo 3

Peguro A, Fernández-Blanco L, Mazarico E, Benítez L, González A, Youssef L, Crispi F, Hernández S, Figueras F.

Prediction of adverse neonatal outcome at admission for early-onset preeclampsia with severe features.

Pregnancy Hypertension. 2023, 32: 64-69.

Factor de impacto: 2.2. 3r cuartil.

Artículo 4

Peguro A, Parra RA, Carrillo SP, Rojas-Suarez J, Figueras F.

Association of plasma lactate concentration at admission of severe preeclampsia to maternal complications.

Pregnancy Hypertension. 2019, 17: 89-93.

Factor de impacto: 2.095. 2n cuartil.

RESUMEN DE LA TESIS

MARCADORES BIOQUÍMICOS EN TERCER TRIMESTRE PARA EL MANEJO Y PRONÓSTICO DE LA PREECLAMPSIA

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia afecta al 2-8% de las gestaciones, siendo una causa importante de morbilidad tanto materna y neonatal. A día de hoy el único tratamiento definitivo de la enfermedad es el parto, pero en gestaciones pretérmino debemos tener en cuenta los riesgos neonatales asociados a la prematuridad en caso de finalización de la gestación vs los riesgos maternos en caso de optar por una conducta expectante. Por tanto, es importante identificar a las pacientes con mayor riesgo de complicaciones y que por tanto se beneficiarían de una actitud más activa. Los parámetros clásicos, los modelos multiparamétricos y la ecografía Doppler presentan limitaciones a la hora de predecir complicaciones. Los factores angiogénicos han demostrado utilidad no sólo en el diagnóstico de la preeclampsia sino también en el pronóstico, y han demostrado utilidad en la predicción de complicaciones maternas y perinatales. Aun así, la búsqueda de nuevos biomarcadores sigue siendo esencial.

HIPÓTESIS

- En pacientes con preeclampsia tardía pretérmino sin criterios de gravedad, el uso de un algoritmo basado en los niveles de factores angiogénicos para decidir el momento de finalización reduce la progresión a formas graves sin aumentar las complicaciones neonatales.
- En pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad:
 - Los cambios longitudinales en las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos mejoran la capacidad de predicción de resultados adversos.
 - Incorporar los factores angiogénicos y/o el Doppler fetal a los modelos multiparamétricos mejora la capacidad de predecir complicaciones neonatales.

- Las concentraciones elevadas de lactato se asocian con un aumento de las complicaciones maternas en la preeclampsia con criterios de gravedad.

OBJETIVOS

- Demostrar que utilizar un algoritmo basado en los niveles de factores angiogénicos para decidir el momento de finalización en casos de preeclampsia tardía pretérmino disminuye la progresión de la enfermedad sin aumentar las complicaciones neonatales. **(Estudio 1)**
- Demostrar que los cambios longitudinales en las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos mejoran la capacidad de predecir resultados adversos en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad. **(Estudio 2)**
- Demostrar que la incorporación de los factores angiogénicos y/o el Doppler fetal a los modelos multiparamétricos mejora la predicción de complicaciones neonatales en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad. **(Estudio 3)**
- Demostrar que concentraciones elevadas de lactato se asocian con más complicaciones maternas en la preeclampsia con criterios de gravedad. **(Estudio 4)**

MÉTODOS

Estudio 1: Estudio aleatorizado multicéntrico. Se incluyeron pacientes con preeclampsia sin criterios de gravedad entre 34 y 37 semanas de gestación. Fueron asignadas a grupo intervención, donde se optó por conducta expectante o finalización activa en función de las concentraciones de *placental growth factor*, y a grupo oculto, en el que se realizó manejo expectante según conducta habitual. Las variables principales fueron la progresión a preeclampsia con criterios de gravedad y la morbilidad neonatal basada en una hipótesis de no inferioridad.

Estudio 2: Estudio de cohortes prospectivo. En pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad se midieron los niveles de *placental growth factor* y *soluble fms-like tyrosine kinase-1* al ingreso y antes del parto, calculando el cambio promedio diario.

Se evaluó la asociación de los cambios en el tiempo de estos marcadores con el intervalo hasta el parto y con la presencia de complicaciones maternas y fetales.

Estudio 3: Estudio de cohortes prospectivo. En pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad se realizó al ingreso el cálculo de riesgo según el modelo PREP-L, ecografía Doppler y medición de las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos, y se valoró su capacidad predictiva para complicaciones neonatales.

Estudio 4: Estudio de cohortes prospectivo. En pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad se midieron las concentraciones plasmáticas de lactato al ingreso y se evaluó su asociación con complicaciones maternas.

RESULTADOS PRINCIPALES

Estudio 1: Se incluyeron un total de 178 pacientes, 88 en el grupo intervención y 90 en el grupo oculto. La proporción de pacientes con progresión a preeclampsia con criterios de gravedad fue menor en el grupo intervención (riesgo relativo ajustado de 0.5) y no hubo diferencias en la proporción de recién nacidos con morbilidad neonatal.

Estudio 2: Se incluyeron 63 pacientes en el estudio. La incidencia de complicación fue del 43% y los cambios longitudinales en las concentraciones de *soluble fms-like tyrosine kinase-1* fueron mayores en aquellas que presentaron complicaciones. Y el intervalo hasta el parto fue menor en aquellas pacientes con cambios más marcados en las concentraciones de este biomarcador.

Estudio 3: Se incluyeron 63 pacientes. La incidencia de complicación neonatal fue del 28.6%. Los parámetros que mostraron una mejor predicción de complicaciones neonatales fueron la combinación del riesgo obtenido en el modelo PREP-L con el Doppler fetal y con las concentraciones plasmáticas de *placental growth factor*.

Estudio 4: Se incluyeron 100 pacientes, de las cuales el 30% presentó una complicación materna. La concentración de lactato en este grupo fue mayor que en las pacientes que no presentaron complicaciones (2.38 vs 3.1 mmol/L). Una concentración de lactato > 3

mmol/L se asoció con una mayor incidencia de complicaciones maternas (Odds Ratio 4.03).

CONCLUSIONES

En pacientes con preeclampsia tardía pretérmino sin criterios de gravedad, el uso de las concentraciones plasmáticas de *placental growth factor* para guiar el manejo reduce la progresión a formas con criterios de gravedad y las complicaciones maternas, sin aumentar la morbilidad neonatal.

En pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad la combinación de las características basales con los cambios longitudinales en las concentraciones plasmáticas de *soluble fms-like tyrosine kinase-1* presenta una capacidad predictiva aceptable para complicaciones maternas. Además, un mayor aumento de las concentraciones de este biomarcador se asocia con un intervalo menor hasta el parto. La combinación del modelo multiparamétrico PREP-L con el Doppler fetal o con los niveles de *placental growth factor* tiene una correcta capacidad predictiva para complicaciones neonatales en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad.

Concentraciones elevadas de lactato se asocian con la presencia de complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad.

INTRODUCCIÓN

1. IMPACTO EN SALUD DE LA PREECLAMPSIA

La preeclampsia afecta aproximadamente al 2-8% de las gestaciones (1) y es una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, siendo responsable de unas 44000 muertes al año (2). La optimización del manejo prenatal es el factor pronóstico más importante para evitar las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Haciéndose evidente este aspecto observando que la morbilidad y la mortalidad materno-fetal relacionadas con la enfermedad es mucho mayor en países con recursos limitados y difícil acceso a los recursos sanitarios. A nivel mundial, es la segunda causa más frecuente de muerte materna (siendo la primera en muchos países de América Latina), siendo responsable de un 14% de todas las muertes relacionadas con la gestación (3). En los países desarrollados es la primera causa de ingreso materno en unidades de cuidados intensivos (4) y además la preeclampsia está relacionada con morbilidad materna en términos de accidente cerebrovascular, paro cardíaco, insuficiencia hepática y/o insuficiencia renal (5). Podríamos decir que en países desarrollados la morbilidad secundaria a la preeclampsia se da básicamente por la falta de métodos específicos y sensibles para su diagnóstico y pronóstico sumado a que se trata de una enfermedad que a menudo presenta un curso impredecible.

La posibilidad de reducir las complicaciones maternas de la preeclampsia identificando aquellos casos con alto riesgo de complicación y planificando el momento del parto puede tener un impacto importante en los gastos sanitarios. Se estima que en nuestro medio el coste por preeclampsia equivaldría a unos 9500 euros por preeclampsia (6,7) y la incidencia en nuestro medio de la enfermedad pretérmino es del 0.7% (8). Por tanto, de los 330000 partos anuales que ocurren en nuestro país (según datos del instituto nacional de estadística) se estiman 4700 preeclampsias pretérmino, la mayoría con criterios de gravedad. Un 35% de las preeclampsias presentan una complicación materna (9), lo que implica un coste anual de 45 millones de euros.

La preeclampsia también aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal, siendo responsable de aproximadamente un 15% de los nacimientos prematuros (10) y del 10% de las muertes fetales (11). La prematuridad es en nuestro medio el principal reto en salud materno-infantil, con grandes implicaciones tanto a nivel del individuo, de su

familia, del sistema sanitario y de la sociedad (12). Una parte importante (30%) de esta prematuridad es por indicación médica (13) y la causa más frecuente en nuestro medio de prematuridad iatrogénica es la preeclampsia, que representa el 18% de los partos prematuros entre las 34 y las 37 semanas (14). Según fuentes del instituto nacional de estadística nacen unos 22000 prematuros al año, de los cuáles el 75% ocurren entre las 34 y 37 semanas de gestación (14); y podríamos inferir que unos 3000 lo son en contexto de indicación materna de finalización de la gestación por preeclampsia. El coste medio para el sistema nacional de salud de un prematuro sin complicaciones de entre 1250 y 1500 gramos de peso es de unos 65 millones de euros al año, según datos del Ministerio de Sanidad en el año 2022 (15). A estos costes sanitarios, además, se le añaden los costes no sanitarios y los costes intangibles para las familias. Estos segundos, tienen un claro sesgo de género, pues el impacto familiar del cuidado de los prematuros recae mayoritariamente en las mujeres, y es una causa reconocida de limitación de su posibilidad de progresión profesional y laboral (16).

La preeclampsia y su impacto tienen además un aspecto de equidad muy relevante y frecuente negligido. No sólo presenta una mayor incidencia en gestantes de bajo nivel socioeconómico (17), sino que el impacto a largo plazo de la prematuridad en el desarrollo neurológico también es diferencialmente mayor en este grupo (18). Podría parecer que esta inequidad no es propia de nuestro sistema sanitario, de acceso universal y público, pero la revisión que hemos realizado de todos los casos de preeclampsia con criterios de gravedad atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona entre los años 2014 y 2020 (25363 casos) enlazando con la renta media del distrito de residencia según datos de la Agencia Tributaria, demuestra lo contrario. Las mujeres residentes en el quintil alto de deprivación, comparado con la media de los quintiles 1-4, tienen entre el doble de riesgo de preeclampsia (3.2 vs 1.8%) y, a nivel neonatal, el doble de riesgo de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (6.9 vs 3.5%)

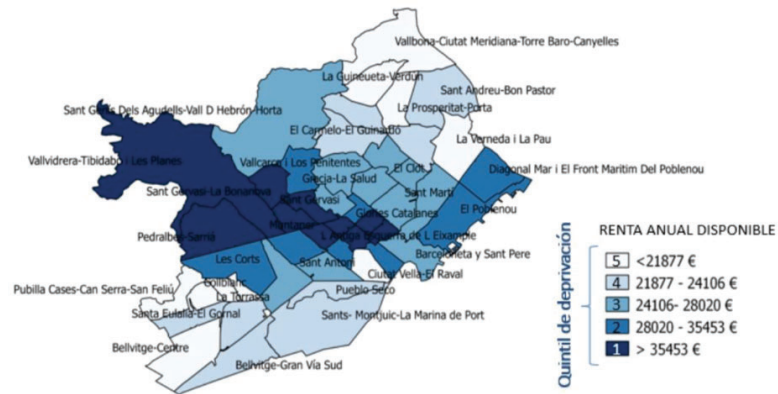


Figura 1- Renta media anual según el distrito de residencia (Figura original)

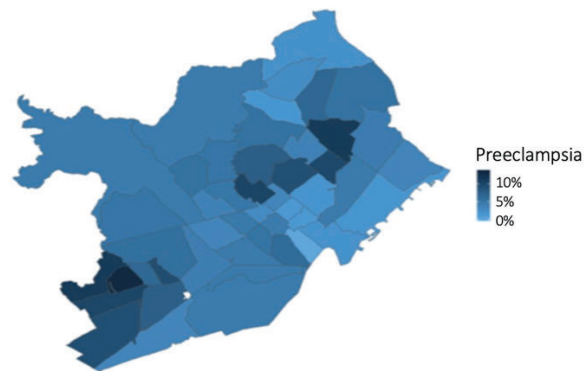


Figura 2- Prevalencia de preeclampsia según el distrito de residencia en los partos atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona entre los años 2014 y 2020 (Figura original)

Como complicaciones a largo plazo de la enfermedad, está bien establecido que la preeclampsia es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, enfermedad renal y diabetes (19–22). Las mujeres con antecedente de preeclampsia precoz tienen un riesgo aumentado 5 veces de muerte relacionada con enfermedades cardiovasculares y 1.7 en el caso de la preeclampsia tardía (19). Además, la preeclampsia también se relaciona con disfunción cognitiva a largo plazo y complicaciones neurológicas como el accidente cerebrovascular y lesiones de sustancia blanca cerebral (23–25). Cabe destacar que la preeclampsia tiene también consecuencias en la salud mental y la calidad de vida de las pacientes; y dichos efectos están asociados con la gravedad de la preeclampsia, el momento del diagnóstico y los resultados perinatales (22,26). Un

diagnóstico de preeclampsia grave antes de las 30 semanas tiene peores consecuencias psicosociales que un diagnóstico entre las 30 y 34 semanas de gestación (27). Los efectos psicológicos como la depresión y el trastorno de estrés postraumático presentan un pico máximo de diagnóstico entre las 6 y 12 semanas postparto, disminuyendo posteriormente (28,29); aunque en pacientes con preeclampsia precoz y parto pretérmino se han registrado síntomas de estrés postraumático hasta 7 años después del parto (30). El impacto psicológico está altamente asociado con los resultados perinatales, los resultados adversos como la muerte perinatal y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales tienen un impacto significativo en el bienestar psicológico de las madres (22,27,29).

2. FISIOPATOLOGÍA

Hoy en día la fisiopatología precisa de la preeclampsia es todavía desconocida, pese a que es reconocido que la placenta es un componente necesario (31). La presencia de placenta es obligatoria para el desarrollo de la enfermedad, ya que las gestaciones molares con abundante trofoblasto, pero sin feto, pueden desarrollar preeclampsia (32); y la preeclampsia desaparece con la extracción de la placenta. Podemos considerar que la patogénesis de la preeclampsia ocurre en dos etapas, inicialmente se da una placentación anormal que da lugar a una respuesta inflamatoria materna (33,34).

Durante la gestación la remodelación de las arterias espirales uterinas permite la invasión trofoblástica, estos vasos se transforman en vasos de alto flujo y bajas resistencias, dando lugar a un desarrollo placentario adecuado y proporcionando un suministro sanguíneo adecuado para mantener las funciones de intercambio materno-fetal (35). En la preeclampsia esta vasculatura permanece sin modificar dando lugar a una invasión trofoblástica defectuosa y a una placentación anómala (Etapa 1), lo que resulta en una hipoxia placentaria persistente, inflamación y apoptosis (31,36). Esta condición promueve la liberación de varios mediadores en la circulación materna como citoquinas y factores anti-angiogénicos (37,38), induciendo una disfunción endotelial extensa (39,40) e hipoxia tisular materna (Etapa 2). Esta secuencia de eventos e insultos culmina en el trastorno clínico y las manifestaciones clásicas de la enfermedad (41).

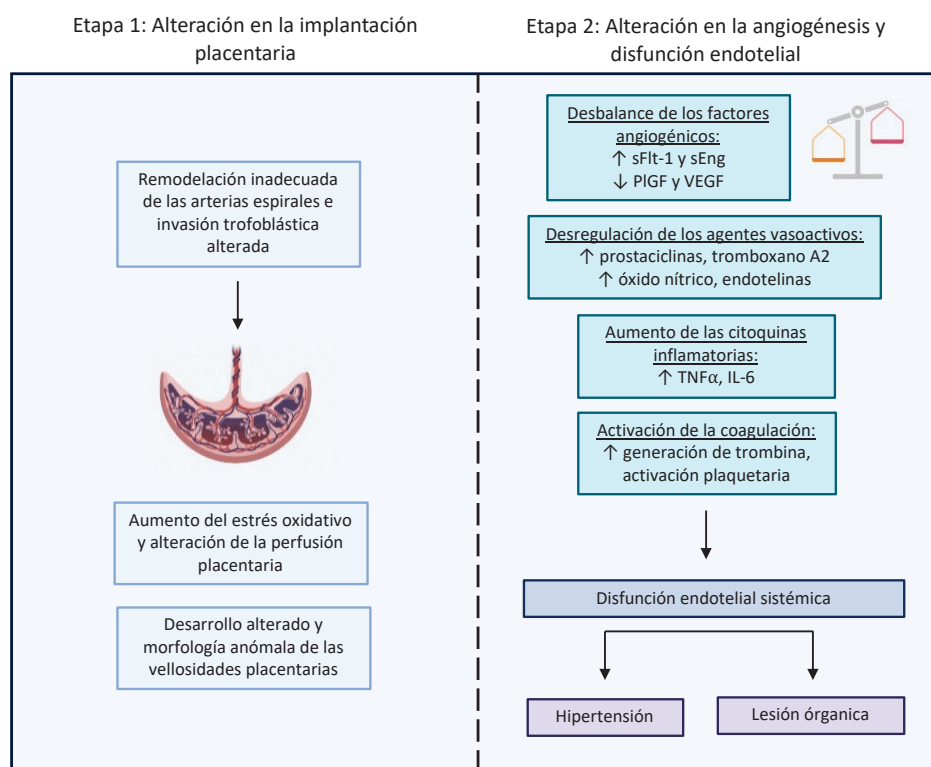


Figura 3- Patogénesis de la preeclampsia (Adaptado de Rybak-Kryszkowska, M. Int J Mol Sci, 2023 (41))

Aunque reciente evidencia nos demuestra que existe una implicación del sistema cardiovascular materno en la fisiopatología de la preeclampsia. Se sugiere que un rendimiento cardiovascular materno subóptimo resulta en la alteración en el remodelado de las arterias espirales, la alteración en la función metabólica placentaria y la hipoperfusión placentaria (42–44).

3. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

Según la *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (45), la preeclampsia se diagnostica por la presencia de hipertensión arterial (HTA) de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación asociada al menos a uno de los siguientes criterios:

- Proteinuria.

- Disfunción orgánica materna clínica o analítica: alteraciones neurológicas, edema pulmonar, alteraciones hematológicas, insuficiencia renal aguda y/o disfunción hepática.
- Disfunción útero-placentaria: desprendimiento de placenta, desbalance angiogénico, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), alteración en el estudio Doppler de la arteria umbilical (AU) y/o muerte fetal.

La HTA se define como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg confirmada en dos tomas separadas al menos 4 horas en el mismo brazo. La proteinuria se define como un cociente proteína/creatinina ≥ 300 mg/mmol o ≥ 300 mg de proteínas en orina de 24 horas.

Dependiendo de las características clínicas, la preeclampsia se clasifica como preeclampsia sin criterios de gravedad o preeclampsia con criterios de gravedad. Según el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (46), la preeclampsia con criterios de gravedad se define como aquella que presenta una o más de las siguientes características:

- PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg confirmada en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia.
- Trombocitopenia (plaquetas < 100000 /mL).
- Alteración de la función hepática (concentración de enzimas hepáticos dos veces por encima del límite superior de la normalidad o dolor epigástrico persistente que no responde a medicación) no explicada por otros diagnósticos alternativos.
- Insuficiencia renal progresiva (concentración plasmática de creatinina > 1.1 mg/dL en ausencia de otra patología renal).
- Edema pulmonar.
- Cefalea de nueva aparición que no responde a analgesia y no explicada por otras causas.
- Alteraciones visuales.

Esta clasificación basada en la gravedad idealmente permitiría la identificación de aquellas mujeres y recién nacidos con mayor riesgo de resultados adversos y que por ello requerirían de una monitorización más intensiva.

Dependiendo del momento del diagnóstico, la preeclampsia se clasifica como preeclampsia de inicio precoz cuando ocurre antes de las 34 semanas de gestación y preeclampsia de inicio tardío cuando ocurre después de las 34 semanas (47). La distinción entre el inicio precoz y tardío es significativa ya que son dos entidades diferentes en términos de fisiopatología y etiología; se cree que la preeclampsia de inicio precoz está más relacionada con la insuficiencia placentaria y la preeclampsia de inicio tardío con la liberación de mediadores en la circulación materna (31,41,48). Además, esta clasificación es importante para la práctica clínica ya que, la preeclampsia precoz se asocia con RCIU y con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna y neonatal (49–51).

Sin embargo, pese a lo expuesto anteriormente, hay discrepancia entre los criterios utilizados para definir la gravedad de la enfermedad y para el momento de inicio de la preeclampsia, siendo evidente la necesidad de consenso. Los niveles de factores angiogénicos son una herramienta prometedora, con múltiple evidencia que respalda su utilidad tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la enfermedad (52–57).

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES MATERNAS

La preeclampsia es un trastorno multisistémico por tanto en sus manifestaciones clínicas pueden estar implicados uno o más sistemas. Podemos encontrar disfunción renal (proteinuria, insuficiencia renal aguda, oliguria...), disfunción hematológica (trombocitopenia, hemólisis, coagulación intravascular diseminada...), disfunción hepática (alteración de las enzimas hepáticas, dolor epigástrico, ruptura hepática...), disfunción neurológica (convulsiones, cefalea, accidente cerebrovascular, hiperreflexia, trastornos visuales...), disfunción pulmonar y cardiovascular (hipertensión, isquemia miocárdica, edema pulmonar...), complicaciones relacionadas con la placenta (desprendimiento de placenta) y complicaciones fetales (RCIU, muerte fetal, muerte neonatal y problemas relacionados con la prematuridad).

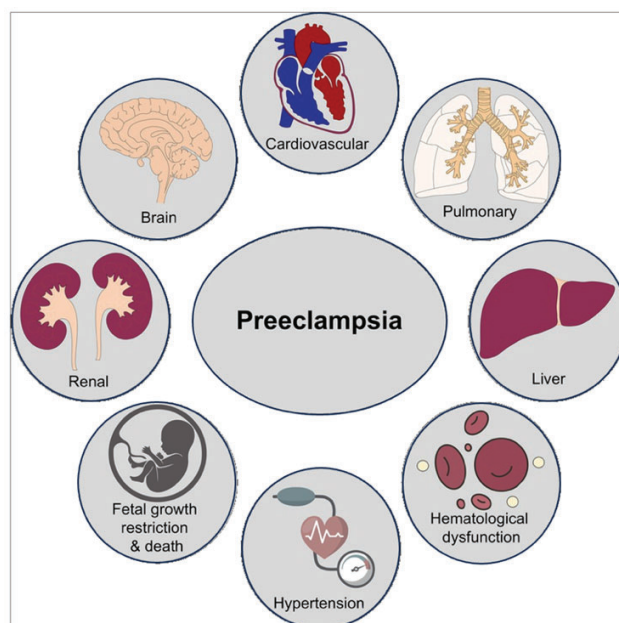


Figura 4- Órganos diana que pueden estar afectados en la preeclampsia (Fuente: Bisson, C. Front Med, 2023 (58))

La morbilidad materna grave está presente en aproximadamente el 15% de las pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad (49), si bien es verdad que un correcto tratamiento y manejo pueden evitar la mayoría de las complicaciones graves. Las complicaciones más prevalentes son:

- Síndrome de HELLP. Se caracteriza por hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetopenia. Afecta al 10-20% de las pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad (49). La complicación más grave del Síndrome de HELLP es el hematoma subcapsular hepático y/o ruptura hepática, que ocurre hasta en el 1.6% de los casos siendo la mortalidad materna del 17-59% (59).
- Insuficiencia renal aguda. Se observa en aproximadamente el 5-9% de los casos y es más común cuando la preeclampsia se acompaña de Síndrome de HELLP, siendo la incidencia en estos casos del 3 al 15% (60,61).
- Edema pulmonar. Su prevalencia es del 3-10% (49,62) y su origen es multifactorial, puede aparecer por el aumento de la presión hidrostática vascular y la disminución de la presión oncótica plasmática presente en la preeclampsia,

por insuficiencia cardíaca izquierda, por fuga capilar o por sobrecarga iatrogénica de fluidos entre otras causas.

- Eclampsia. Es la presencia de convulsiones o coma durante la gestación o en el postparto y ocurre en el 2-3% de las mujeres con preeclampsia con criterios de gravedad y en el 0.6% de preeclampsias sin criterios de gravedad (63). La eclampsia es difícil de predecir pese a que en el 79% de los casos se presentan signos y síntomas premonitorios (cefalea, fotopsias...) antes de la primera convulsión. Es importante destacar que casi 4 de cada 10 pacientes con eclampsia no tienen ni hipertensión ni proteinuria (49).
- Accidente cerebrovascular. Esta es la complicación más grave de la preeclampsia/eclampsia y puede llevar a la muerte materna o a la discapacidad; siendo responsable aproximadamente del 36% de los accidentes cerebrovasculares asociados con el embarazo (64). En este contexto, la mayoría de casos son hemorrágicos y suelen estar precedidos por cefalea intensa e hipertensión arterial severa o fluctuante.
- Desprendimiento de placenta. Se da en un 0-6% de los embarazos con preeclampsia (49).

5. COMPLICACIONES FETALES Y NEONATALES

La hipoperfusión placentaria puede causar RCIU. Los recién nacidos de madres con preeclampsia tienen un 5% menos de peso al nacimiento en comparación con recién nacidos de embarazos no complicados; siendo aún más marcada esta diferencia en los casos de preeclampsia precoz, en las que el peso neonatal es un 23% inferior al esperado (65). El riesgo de mortalidad fetal está aumentado en estas pacientes, siendo la tasa de mortalidad fetal de 5.2 por cada 1000 gestaciones con preeclampsia comparado con <1 por cada 1000 gestaciones no complicadas (66).

Además, la preeclampsia se asocia con el parto pretérmino, tanto de manera espontánea (Odds Ratio [OR] 1.65, Intervalo de confianza [IC] del 95% 1.09-2.50) como por indicación médica (OR 5.3, IC del 95 4.48-6.28) (67); siendo la edad gestacional al parto el factor de riesgo más importante en la morbilidad neonatal. El parto prematuro

es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal a nivel mundial (68); y se asocia con tasas más elevadas de síndrome de distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, sepsis, hemorragia intraventricular y alteraciones en el neurodesarrollo (69).

La medicación administrada en las pacientes con preeclampsia también puede tener efectos sobre el feto y el neonato. Existe evidencia de que el tratamiento antihipertensivo podría aumentar el riesgo de RCIU (70); el labetalol además se asocia con bradicardia persistente, hipotensión e hipoglucemia neonatal (71).

Se ha evidenciado también que los hijos de madres con preeclampsia presentan una mayor disfunción cardiovascular y más tendencia a la hipertensión (72), además de peores resultados en el neurodesarrollo (73).

6. MANEJO DE LA PREECLAMPSIA

La preeclampsia es una patología progresiva y la evolución de formas sin criterios de gravedad a formas con criterios de gravedad puede ser rápida o gradual. Hasta la fecha no se conoce ningún tratamiento médico para la curación de la enfermedad ni para evitar su progresión, es por ello que el único tratamiento definitivo para prevenir la aparición de complicaciones maternas y fetales es el parto.

El estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción inmune y vascular de la preeclampsia han sido diana terapéutica para el desarrollo de moléculas y fármacos para tratar la enfermedad. Dada la dificultad del desarrollo de nuevas terapias en embarazadas por el desconocimiento del perfil de seguridad fetal también se ha estudiado el potencial beneficio en el tratamiento de la enfermedad de medicamentos ya conocidos y seguros durante la gestación (74). La pravastatina, por ejemplo, se ha valorado como tratamiento por su efecto en la regulación de las vías antioxidantes, la promoción de un perfil angiogénico favorable y la resolución de la disfunción endotelial (75), teniendo un perfil de seguridad correcto durante la gestación; aunque no ha demostrado utilidad. En un ensayo clínico aleatorizado en el que se administró 40 mg al día de pravastatina o placebo a 62 pacientes con preeclampsia precoz no hubo diferencias en las

concentraciones plasmáticas de factores anti-angiogénicos, en la tasa de complicaciones perinatales ni en la prolongación de la gestación entre ambos grupos (76). Tampoco han demostrado eficacia para la prolongación de la gestación en pacientes con preeclampsia la metformina, los inhibidores de la bomba de protones y la antitrombina III (77–80). Aunque el uso de inhibidores de la bomba de protones y el uso de metformina sí que parece resultar en una mejoría del perfil angiogénico (81–83). El sildenafil, por su mecanismo de acción, también parecía un fármaco prometedor en el manejo de la preeclampsia, sin embargo, el ensayo STRIDER se interrumpió antes de tiempo debido al aumento de las muertes neonatales por hipertensión pulmonar asociada con la administración del fármaco (84). Dentro de las posibilidades de tratamientos hay que contemplar los anticuerpos monoclonales, destacando el Eculizumab entre ellos, aunque la evidencia disponible hasta la fecha se basa en series de casos en los que hubo una mejoría clínica y analítica de pacientes con preeclampsia (85–88). El recambio plasmático también ha emergido como una opción en el manejo de la preeclampsia, aunque la evidencia es limitada se trata de un tratamiento seguro tanto para la madre como para el feto y ha demostrado una prolongación de la gestación en las series publicadas (89,90). El enfoque se basa en realizar aféresis con columnas específicas para eliminar moléculas anti-angiogénicas de la circulación materna.

Todo esto evidencia que todavía nos queda un largo camino hasta encontrar un tratamiento que nos permita enlentecer la progresión o tratar la enfermedad; siendo como hemos dicho la única opción disponible hoy en día el parto. La finalización de la gestación conlleva la resolución de la enfermedad y por ello siempre es la mejor opción para la madre. Sin embargo, el parto prematuro no siempre es la mejor opción para el recién nacido por lo que en casos seleccionados mantener una conducta expectante es razonable, con la finalidad de retrasar el parto permitiendo la administración de corticosteroides antenatales y proporcionando tiempo para una mayor maduración fetal.

La elección del momento del parto se basa en una combinación de factores, incluyendo la severidad de la enfermedad, el estado materno y fetal y la edad gestacional.

6.1. Manejo de la preeclampsia en gestaciones a término

En las gestaciones a término (≥ 37 semanas de gestación) existe consenso en la finalización de la gestación independientemente de si existen o no criterios de gravedad (45,46,91,92).

Los beneficios de la inducción en esta edad gestacional se demostraron en el *Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At Term* (HYPITAT). Se trata de un estudio multicéntrico donde se incluyeron 756 pacientes con enfermedad hipertensiva gestacional a término y se aleatorizaron a finalización de la gestación y conducta expectante con monitorización materna y fetal. Se evidenció un 30% de reducción de las complicaciones maternas en el grupo de inducción del parto (31% vs 44%, riesgo relativo [RR] 0.71, IC del 95% 0.59-0.86). Dentro de las complicaciones maternas se incluyeron muerte materna, morbilidad severa (eclampsia, síndrome de HELLP, edema pulmonar, tromboembolismo y desprendimiento de placenta), progresión a HTA severa o proteinuria y hemorragia postparto severa. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados neonatales, pese a que la edad gestacional al parto fue una semana antes en el grupo de finalización de la gestación (93). Cabe destacar también que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cesáreas (14% vs 19%); estos resultados también son extrapolables a pacientes con condiciones cervicales desfavorables. En un análisis secundario del estudio HYPITAT y del DIGITAT (gestaciones complicadas con RCIU) la inducción del parto a término en pacientes con condiciones cervicales desfavorables (índice de Bishop de 3) no se asoció con un aumento en las tasas de cesáreas comparado con la conducta expectante (94,95).

Esta conducta también ha demostrado ser coste-efectiva, siendo un 11% menos costosa la inducción del parto que la conducta expectante en estas pacientes (96).

6.2. Manejo de la preeclampsia en gestaciones pretérmino

En gestaciones pretérmino (< 37 semanas de gestación) debemos de tener en cuenta los riesgos neonatales asociados a la prematuridad en caso de finalización de la gestación vs los riesgos maternos y fetales en caso de optar por una conducta expectante.

6.2.1. Manejo de la preeclampsia sin criterios de gravedad en gestaciones pretérmino

En la preeclampsia sin criterios de gravedad no hay disfunción orgánica severa, por tanto, si la madre y el feto están estables, se puede optar por una conducta expectante.

Existe consenso en las principales guías clínicas en la conducta expectante en los casos de preeclampsia pretérmino precoz (< 34 semanas de gestación), basada en opiniones de expertos, ya que en esta edad gestacional los riesgos neonatales asociados a la prematuridad son elevados (45,46,91,92). En cambio, en los casos de preeclampsia pretérmino tardía (entre las 34 y las 37 semanas de gestación) no existe dicho consenso, y debemos plantearnos si la conducta expectante vale la pena ya que nos encontramos ante una prematuridad moderada, donde los riesgos neonatales derivados de la prematuridad pueden ser menores que las complicaciones maternas derivadas de la conducta expectante.

En el ensayo clínico multicéntrico HYPITAT-II se reclutaron pacientes con trastornos hipertensivos entre las 34 y 37 semanas de gestación, aleatorizando a finalización inmediata y conducta expectante. Se incluyeron 703 pacientes y no hubo una reducción estadísticamente significativa de la morbilidad materna grave (RR 0.36, IC del 95% 0.12-1.11; $p=0.07$); por el contrario, si hubo un aumento del síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal (RR 3.3, IC del 95% 1.4-8.2; $p=0.005$). Por tanto, no parecería estar justificada la finalización (97).

En el ensayo clínico aleatorizado PHOENIX se incluyeron pacientes con diagnóstico de preeclampsia pretérmino tardía (entre las 34 y 37 semanas de gestación), a diferencia del HYPITAT-II donde se incluyeron todos los trastornos hipertensivos. En este ensayo clínico también se comparó la finalización inmediata con la conducta expectante y se

incluyeron 901 pacientes. La finalización inmediata se asoció con una reducción significativa de las complicaciones maternas (65% vs 75%, RR ajustado 0.86, IC del 95% 0.79-0.94; $p=0.0005$) sin aumentar la morbilidad neonatal; aunque si hubo un aumento significativo en la necesidad de ingreso neonatal en unidades específicas (98).

Un meta-análisis reciente, donde se recogen los resultados de 6 ensayos clínicos, incluyendo 1790 pacientes con preeclampsia entre las 34 y las 37 semanas de gestación evidencia que la finalización electiva a partir de las 34 semanas reduce la morbilidad materna comparado con el manejo expectante (2.6% vs 4.4%, RR ajustado 0.59, IC del 95% 0.36-0.98). En cambio, la morbilidad neonatal fue mayor en el grupo de finalización inmediata (20.9% vs 17.1%, RR ajustado 1.22, IC del 95% 1.01-1.47) sobre todo a expensas de la morbilidad respiratoria; sin embargo, los neonatos del grupo de conducta expectante tenían más bajo peso al nacimiento (7.8% vs 10.6%, RR 0.74, IC del 95% 0.55-0.99). Por todo ello este meta-análisis concluye que la finalización electiva en pacientes con preeclampsia pretérmino tardía proporciona claros beneficios maternos, pero con un posible aumento en la morbilidad respiratoria neonatal a corto plazo (99).

Dado que parece que la disminución en la morbilidad materna es paralela al aumento de la morbilidad neonatal es de gran importancia tener en cuenta los riesgos y beneficios en cada caso de manera individualizada e identificar parámetros que puedan ayudar a la selección de pacientes que se puedan beneficiar de la finalización electiva en la preeclampsia pretérmino tardía.

6.2.2. Manejo de la preeclampsia con criterios de gravedad en gestaciones pretérmino

En los casos de preeclampsia con criterios de gravedad se recomienda la finalización de la gestación a partir de las 34 semanas de gestación (45,46,91,92).

El manejo expectante en los casos de prematuridad severa podría mejorar el pronóstico neonatal (100,101) aunque, como ya hemos comentado anteriormente la madre y el feto están en riesgo (102,103). En los casos de manejo expectante es obligatoria una monitorización materna y fetal estricta para reducir estas complicaciones (103).

Desafortunadamente, el 40% de las mujeres que presentan preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación no son elegibles para el manejo expectante y el promedio de prolongación de la gestación es inferior a 12 días (104). En un entorno hospitalario adecuado y con la supervisión de personal capacitado es posible prolongar la gestación con pocas complicaciones maternas graves; sin embargo, la incertidumbre inherente en predecir la progresión de la PE puede generar dudas entre algunos clínicos en cuanto a optar por una conducta expectante.

En el estudio MEXPRE, que incluyó 8 hospitales de tercer nivel en América Latina, se reclutaron 267 pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de gravedad entre las 28 y 33 semanas de gestación y se aleatorizaron en dos grupos, finalización de la gestación (previa maduración pulmonar con corticosteroides) y manejo expectante. Se consiguió prolongar la gestación 10 días en el grupo de manejo expectante. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a mortalidad perinatal (9.4% vs 8.7%, RR 0.91, IC del 95% 0.81-1.26) ni para la morbilidad materna (25.2% vs 20.3%, RR 1.24, IC del 95% 0.79-1.94). Sin embargo, en el grupo de conducta expectante hubo más bajo peso neonatal (9.4% vs 21.7%, RR 2.27, IC del 95% 1.21-4.14) y más casos de desprendimiento de placenta (1.5% vs 7.6%, RR 5.07, IC del 95% 1.13-22.7). Por tanto, en este estudio no se demuestran beneficios en el manejo expectante de este grupo de pacientes ya que no mejoran los resultados neonatales y además parece que el manejo expectante podría aumentar el riesgo de desprendimiento de placenta y bajo peso al nacimiento (105).

Un meta-análisis publicado en 2018, que incluyó 6 ensayos clínico (entre ellos el estudio MEXPRE) con un total de 748 pacientes para evaluar los riesgos y beneficios de la finalización activa con la conducta expectante en pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad entre las 24 y las 34 semanas de gestación. Los datos analizados no permiten sacar conclusiones confiables para los resultados maternos. Si que se evidenció un aumento de la hemorragia intraventricular en el grupo de finalización activa (RR 1.94, IC del 95% 1.15-3.29), mayor dificultad respiratorio por enfermedad de membrana hialina (RR 2.3, IC del 95% 1.39-3.81), necesidad de ventilación mecánica (RR 1.5, IC del 95% 1.11-2.02) y una estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales más prolongada (diferencia de medias 7.38 días, IC del 95% -0.45-15.20), aunque con una evidencia de calidad moderada. De la misma manera que se mostró en el estudio

MEXPRES los neonatos del grupo intervención tenían una menor probabilidad de bajo peso al nacer comparado con el grupo de conducta expectante (RR 0.38, IC del 95% 0.24-0.61) (106).

Con la evidencia disponible podríamos concluir que una conducta expectante en los casos de preeclampsia precoz con criterios de gravedad puede estar asociada con una disminución de la morbilidad neonatal, asumiendo un aumento de riesgo de complicaciones maternas. Es por ello que en este grupo en especial es importante disponer de marcadores de riesgo que nos permitan seleccionar que pacientes pueden ser candidatas a conducta expectante, por tener bajo riesgo de complicaciones materno-fetales, y que pacientes se beneficiarían de una finalización activa por riesgo alto de complicaciones en los siguientes días.

7. ASESORAMIENTO DEL RIESGO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA

Como ya hemos mencionado, en la preeclampsia es importante identificar a las pacientes con mayor riesgo de resultados adversos y establecer dos grupos de pacientes, aquellas con un alto riesgo de complicaciones maternas y/o fetales y, por tanto, requieren la finalización de la gestación independientemente de la edad gestacional; y aquellas con bajo riesgo de complicaciones con la opción de manejo expectante (107). De hecho, esta estratificación del riesgo podría ayudar también a seleccionar a las mujeres que necesiten ser trasladadas a un centro de tercer nivel de atención (108).

Las limitaciones de estas herramientas pronósticas podrían llevar a un aumento de intervenciones innecesarias, por un lado y, por otro lado, a una detección tardía de posibles complicaciones severas que podrían ser un peligro para la vida de la madre.

7.1. Parámetros “clásicos”

La evaluación del pronóstico basada en parámetros clásicos como la HTA severa, el rango de proteinuria, los síntomas maternos y los parámetros de laboratorio tienen algunas limitaciones.

La sintomatología característica de la preeclampsia incluye la cefalea, los trastornos visuales, la epigastralgia y las náuseas y vómitos. Estos síntomas tienen una base fisiopatológica. La cefalea se atribuye al vasoespasmo cerebral y edema cerebral, las alteraciones visuales serían secundarias a la lesión isquémica por vasoespasmo de las arterias retinianas, y la sintomatología abdominal sería secundaria a la restricción de flujo sanguíneo de la circulación periportal. Es importante destacar que la sintomatología prodrómica puede ser el primer y único indicador de una preeclampsia subyacente y se recomienda informar a las pacientes que, si presentan dicha sintomatología, deben consultar con un profesional. Un informe de la *Health Care Commission* del Reino Unido evidenció que en 2 de las 10 muertes maternas reportadas en paciente con preeclampsia no se identificaron correctamente los síntomas (109), y la falta de reconocimiento de los síntomas como indicador de gravedad en la preeclampsia es catalogada como negligencia médica. Además de esto, existe evidencia de que la sintomatología clínica materna se asocia con la presencia de complicaciones. El área bajo la curva característica operativa del receptor (*Receiver Operating Characteristic – ROC*) para predecir complicaciones maternas es del 0.6-0.7 para la cefalea, el dolor epigástrico y las alteraciones visuales. La sensibilidad y la especificidad de los síntomas para la predicción de complicaciones maternas es del 0.54 (IC del 95% 0.27-0.79) y 0.59 (IC del 95% 0.38-0.76) respectivamente para la cefalea, del 0.34 (IC del 95% 0.22-0.5) y 0.83 (IC del 95% 0.76-0.89) para la epigastralgia, del 0.27 (IC del 95% 0.07-0.65) y 0.81 (IC del 95% 0.71-0.88) para los trastornos visuales y del 0.24 (IC del 95% 0.21-0.27) y 0.87 (IC del 95% 0.85-0.89) para las náuseas y vómitos (110). Por tanto, la presencia de sintomatología para predecir complicaciones maternas es más útil que la ausencia de sintomatología para excluirlas. Otra limitación a destacar de la sintomatología materna como predictor de complicación es que se trata de un parámetro subjetivo.

Clásicamente la proteinuria era el marcador por excelencia de preeclampsia, junto con la HTA, siendo imprescindible su presencia para diagnosticar la enfermedad siendo además un criterio de gravedad de la enfermedad cuando los niveles de proteinuria en orina de 24 horas eran de más de 5 gramos. Hoy en día sabemos que no siempre está presente siendo sólo la manifestación del daño endotelial que causa la enfermedad a nivel renal. Además, hay una evidencia firme de que los niveles de proteinuria son un mal predictor de complicaciones maternas y fetales. Así pues, los niveles de proteinuria no deben hacernos tomar decisiones clínicas en mujeres con preeclampsia basadas en la gravedad de la proteinuria (108,111). Tampoco se recomienda la medición seriada de la proteinuria en estas pacientes ya que podría dar lugar a un aumento de los partos pretérmino iatrogénicos con las complicaciones neonatales asociadas (112).

De la misma manera que la proteinuria la severidad de la HTA no parece un buen predictor de complicaciones maternas y fetales. Existe una asociación significativa entre la presión arterial y el desprendimiento de placenta y la eclampsia, aunque no se ha demostrado que pueda ser una medida clínica útil como marcador pronóstico de resultados adversos maternos (113–115). Cabe destacar que el valor predictivo de la HTA severa puede estar mitigado por el uso de tratamiento antihipertensivo (115). Además, como limitación no podemos pasar por alto que la medición de la presión arterial en la práctica clínica habitual puede ser inexacta.

En cuanto a los parámetros de laboratorio se ha valorado la utilidad del recuento de plaquetas, la creatinina sérica, el ácido úrico, las enzimas hepáticas (aspartato transaminasa [AST] y alanina transaminasa [ALT]), la lactato deshidrogenasa (LDH), el índice internacional normalizado (INR), la albúmina sérica y la bilirrubina total. Ninguno de ellos ha demostrado suficiente capacidad por sí sólo para la predicción de resultados adversos materno-fetales (115–119).

La plaquetopenia (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) no ha demostrado una buena capacidad predictiva para el desarrollo de complicaciones maternas (115–117), sobre todo por su baja sensibilidad (22% [IC del 95% 15-31]) pero, sí que se asocia con una mayor tasa de complicaciones maternas por su relación con las alteraciones de la

coagulación (116). Por ello las cifras de plaquetas son de utilidad en la práctica clínica para valorar si la paciente necesita pruebas adicionales de coagulación.

Existen múltiples estudios que evalúan los niveles séricos de ácido úrico para la predicción de complicaciones materno-fetales, existiendo cierta controversia en su utilidad (118,120,121). La evidencia más reciente va en contra de que pueda tener un papel relevante en la predicción de complicaciones maternas ni neonatales (118,122). Aunque sí que podría tener una cierta capacidad para descartar la aparición de eclampsia (115) y dado que la medición de los niveles de ácido úrico es de fácil acceso y coste bajo podría valorarse su realización e implementación en países emergentes (121).

7.2. Algoritmos multiparamétricos

La necesidad de estratificar el riesgo materno para poder optar por una conducta expectante y retrasar la edad gestacional al parto junto con el hecho de que ningún parámetro de manera aislada ha demostrado ser un buen predictor de complicaciones maternas ha llevado a la necesidad de la creación de modelos multivariantes.

Hoy en día existen dos modelos predictivos: el *Preeclampsia Integrated Estimate of Risk* (PIERS) y el *Prediction model for Risks complications in Early-onset Preeclampsia* (PREP). Ambos integran parámetros clínicos, analíticos y demográficos para calcular una puntuación que refleja el riesgo estimado de la paciente. La puntuación obtenida puede ser útil para guiar las decisiones clínicas, la necesidad de finalización de la gestación y/o la necesidad de aumentar la vigilancia.

El modelo PIERS se desarrolló y validó internamente en un estudio multicéntrico prospectivo donde se incluyeron 2023 mujeres con preeclampsia, siendo la incidencia de resultado materno adverso del 12.9% (un 5% ocurrieron durante las primeras 48 horas del ingreso). Los parámetros incorporados en este algoritmo son la edad gestacional al diagnóstico, la presencia o no de dolor torácico y/o disnea, la saturación de oxígeno y las cifras de plaquetas, creatinina y AST. Este modelo integrado demostró un área bajo la curva ROC de 0.88 (IC del 95% 0.84-0.92) para la predicción de

complicaciones maternas en las primeras 48 horas y de 0.7 hasta 7 días después del diagnóstico. Por tanto, nos sirve para identificar aquellas pacientes con mayor riesgo de complicaciones hasta 7 días antes de que ocurran (123).

Gestational age (weeks)
 Weeks

Gestational age (days)
 Days

Chest pain or dispnoea

Platelets
 x10⁹/L

Creatinine
 umol/l

Aspartate transaminase (AST)
 U/L

SpO2
 %
Use 97% if unknown

The risk of adverse maternal outcomes is

...

Figura 5- Parámetros incluidos en el modelo predictivo PIERS (Fuente: www.evidencio.com (124))

En la misma línea disponemos del modelo PREP, en este modelo se incorporan la edad materna, la edad gestacional al diagnóstico, la presencia o ausencia de comorbilidad materna, la necesidad o no de uso de tratamiento hipertensivo y de sulfato de magnesio, la presencia o no de hiperreflexia, la saturación de oxígeno, el valor del cociente proteínas/creatinina en orina, la PAS y las cifras de plaquetas, creatinina, ácido úrico y ALT. Nos permite obtener una predicción del riesgo de complicaciones maternas a las 48 horas (*Prediction model for Risks complications in Early-onset Preeclampsia survival model* [PREP-S]) y al alta hospitalaria (*Prediction model for Risks complications in Early-onset Preeclampsia logistic regression model* [PREP-L]). En el desarrollo de este modelo se incluyeron 850 gestantes con diagnóstico de preeclampsia precoz de 53 centros especializados de Reino Unido y la tasa de complicaciones maternas detectadas a las 48 horas fue del 18% y del 67% al momento del alta hospitalaria. El área bajo la curva ROC para predecir complicaciones maternas a las 48 horas fue de 0.84 (IC del 95% 0.81-0.87) y de 0.82 (IC del 95% 0.80-0.84) para predecir complicaciones al momento del alta (125,126).

Maternal age		Years
Gestational age (weeks)		Weeks
Gestational age (days)		days
Exaggerated tendon reflexes	No Yes	
Pre-existing medical condition	0 1 ≥2	
Protein to creatinine ratio (PCR)		mg/mmol
Serum urea concentration		mmol/L
Platelet count		$\times 10^9/L$
Systolic blood pressure		mmHg
Treatment with antihypertensive drugs	No Yes	
Treatment with magnesium sulphate (MgSO ₄)	No Yes	
Pulse oximetry		%
Alanine aminotransaminase (ALT) concentration		U/L
Serum creatinine concentration		$\mu\text{mol/L}$

PREP-L: Risk of complications in Early-onset Pre-eclampsia
 Predicted risk of adverse event by the time of discharge is: ...

PREP-S: Risk of complications in Early-onset Pre-eclampsia
 Predicted risk of adverse event by the timepoint indicated is: ... %

Figura 6- Parámetros incluidos en el modelo predictivo PREP (Fuente: www.evidencio.com (127))

En ambos casos se dispone de calculadoras online donde se nos permite introducir los datos de la paciente y de manera automática nos calcula el score de riesgo y la probabilidad de complicación materna. Aunque el uso de estos modelos predictivos presenta un paso adelante hay que tener en cuenta que nunca debe reemplazar al criterio médico. Limitaciones a destacar de estos modelos es que no nos proporcionan información sobre el resultado perinatal, sólo predicen resultados maternos adversos, y que no han sido suficientemente validados de forma externa.

7.3. Ecografía Doppler

7.3.1. Estudio Doppler fetal

Las alteraciones en el estudio Doppler fetal se asocian con peores resultados perinatales y neonatales ya que nos reflejan los cambios que existen de manera secundaria a la insuficiencia placentaria y como respuesta a la situación de hipoxia fetal.

Los cambios en la placenta secundarios a la insuficiencia placentaria se reflejan en el Doppler de la arteria umbilical, manifestándose con una disminución en las velocidades diastólicas y como resultado un aumento en el índice de pulsatilidad; en etapas avanzadas esto puede llevar a la ausencia de flujo diastólico en la AU e incluso a flujo diastólico reverso (36). El Doppler de la AU tiene valor pronóstico en fetos con RCIU, el 40% de los fetos con acidosis presentan un flujo diastólico en la AU ausente o revertido (128) y se asocia con un aumento del riesgo de resultados perinatales adversos (129,130). En una serie publicada de 145 gestaciones con RCIU y alteraciones en el Doppler de la AU se evidenciaron peores resultados perinatales y mayor mortalidad neonatal (OR 2.34, IC del 95% 1.16-4.73) en aquellos casos con diástole reversa (131). Cabe destacar que existe evidencia de que el uso del Doppler de la AU en embarazos de alto riesgo mejora los resultados perinatales, con una reducción del 29% en la mortalidad perinatal (132).

En situación de hipoxia crónica el feto desarrolla una respuesta de vasodilatación cerebral para intentar mantener el flujo sanguíneo a este nivel. Esta vasodilatación se refleja como una disminución en el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (ACM) ya que aumentan las velocidades diastólicas (133). Existe relación entre la presencia de vasodilatación cerebral y resultados adversos perinatales y neurológicos (134,135). Las alteraciones en la ACM son una manifestación bastante tardía de la hipoxia fetal y se ha demostrado que el índice cerebro-placentario (ICP) tiene un mejor rendimiento. El ICP es el cociente entre el Doppler de la ACM y el Doppler de la AU, siendo más precisa y más sensible que sus componentes por separado ya que disminuye tan pronto como sus componentes sufren cambios leves, aunque se encuentren en rangos normales (130). En un meta-análisis en el que se incluyeron 4300 fetos la

capacidad predictiva fue buena para la muerte perinatal, aunque no tan buena para las complicaciones neonatales (136).

El ductus venoso (DV) destaca como el parámetro Doppler con más eficaz para la predicción del riesgo a corto plazo de muerte fetal. Se origina en la vena umbilical y permite desviar la sangre altamente oxigenada que proviene de la vena umbilical hacia la aurícula derecha. Las alteraciones en la forma de la onda del DV reflejan un aumento de la presión en las cavidades cardíacas, resultado del daño miocárdico causado por la hipoxia (130). El riesgo de muerte fetal en casos con alteraciones graves del DV es del 40 al 100% según la serie (137). En la serie mencionada anteriormente con 145 gestaciones con RCIU y alteraciones en el Doppler de la AU la muerte neonatal fue mayor en aquellos casos con alteración en el DV (OR 4.18, IC del 95% 2.01-8.69) en aquellos casos con diástole reversa (131). Además, también parece tener capacidad predictiva para la mortalidad neonatal (138,139).

Cuando valoramos la capacidad predictiva para resultados neonatales del Doppler fetal en pacientes con diagnóstico de preeclampsia existe cierta controversia. Los índices de pulsatilidad de la AU y de la ACM parecen tener una buena especificidad, pero una baja sensibilidad para la detección de complicaciones perinatales en pacientes con preeclampsia. En un estudio de casos controles donde se incluyeron 115 pacientes con preeclampsia se evidenció una sensibilidad del 18.6%, del 17.8% y del 7.6% para el índice de pulsatilidad de la ACM, el índice de pulsatilidad de la AU y el ICP respectivamente y una especificidad del 90.3%, del 95.8% y del 98% para el índice de pulsatilidad de la ACM, el índice de pulsatilidad de la AU y el ICP respectivamente (140). En una cohorte de 168 pacientes con preeclampsia, con un 46% de complicaciones perinatales, la capacidad predictiva del Doppler fetal para las complicaciones perinatales no fue demasiado buena. El área bajo la curva ROC para el índice de pulsatilidad de la AU fue del 0.69 (IC del 95% 0.61-0.77), para el índice de pulsatilidad de la ACM fue del 0.71 (IC del 95% 0.62-0.79) y para el ICP fue del 0.76 (IC del 95% 0.68-0.83) (141). El ICP podría ser la herramienta más prometedora para la predicción de resultados perinatales adversos en las pacientes con preeclampsia (142,143).

7.3.2. Estudio Doppler materno

A nivel de estudio Doppler debemos mencionar el papel de las arterias uterinas (AUt). Durante la gestación las AUt experimentan una vasodilatación fisiológica desde el primer hasta el segundo trimestre, debido a la pérdida de su capa muscular, lo que las convierte en vasos de baja resistencia. Esto se traduce en una disminución en su índice de pulsatilidad. En pacientes con preeclampsia, la alteración en la invasión trofoblástica conlleva resulta en falta de transformación de las AUt de vasos de alta a baja resistencia, reflejándose en la presencia de un patrón de flujo anormal caracterizado por un índice de pulsatilidad elevado (36,130). En aproximadamente un tercio de las pacientes, las alteraciones en el Doppler de las AUt en segundo o tercer trimestre son de nueva aparición, y casi una cuarta parte de estos casos desarrollará preeclampsia o RCIU (144). Sin embargo, un ensayo multicéntrico aleatorizado donde se incluyeron 11667 gestantes demostró que, en población no seleccionada, la ecografía rutinaria de Doppler de las AUt en segundo trimestre identifica al 60% de las mujeres con riesgo de complicaciones secundarias a la insuficiencia placentaria, pero aplicar un algoritmo de manejo basado en el resultado del Doppler de las AUt no logró mejorar la morbilidad materna y neonatal (145). La necesidad de cesárea urgente por profilaxis de pérdida de bienestar fetal es más frecuente en aquellos fetos con Doppler de las AUt alterado, siendo también la edad gestacional al parto y el peso neonatal inferior en estos casos y presentando un riesgo cuatro veces mayor de ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales (146,147). Sin embargo, en gestaciones con un peso fetal adecuado para la edad gestacional el valor pronóstico del Doppler de las AUt es más limitado. El cribado universal en tercer trimestre ha mostrado tener una capacidad predictiva limitada para los resultados adversos (148).

En pacientes con una preeclampsia ya establecida el Doppler patológico de las AUt se asocia con peores resultados maternos y neonatales. En una cohorte de 120 pacientes con diagnóstico de preeclampsia precoz con criterios de gravedad se compararon los resultados maternos y neonatales en función de la normalidad o no del Doppler de las AUt. El 53% de las pacientes presentó un Doppler de las AUt patológico, y este grupo

tuvo una menor edad gestacional al parto (30 vs 33 semanas) y una mayor proporción de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (87.5% vs 67.9%). Además, las complicaciones maternas y neonatales fueron más frecuentes si el Doppler de las AUt era patológico (28.1% vs 5.4% y 40.6% vs 14.3%, respectivamente) (149).

8. FACTORES ANGIOGÉNICOS Y PREECLAMPSIA

En los últimos años, múltiples estudios han demostrado que la alteración en la implantación placentaria resulta en una angiogénesis desequilibrada, con una regulación al alza de moléculas anti-angiogénicas y una regulación a la baja de moléculas pro-angiogénicas (150–152). Un equilibrio adecuado de estos factores es necesario para regular la formación de vasos sanguíneos y mantener la función vascular. El resultado de este estado de desequilibrio angiogénico es una ruptura de la homeostasis endotelial sistémica, desarrollando una disfunción endotelial y causando daño a los vasos sanguíneos y órganos (151,153).

El *vascular endothelial growth factor* (VEGF) es una molécula pro-angiogénica ya que la unión con su receptor estimula la angiogénesis y el crecimiento celular, favorece la vasodilatación mediada por óxido nítrico, aumenta la permeabilidad vascular y reduce la apoptosis. El *placental growth factor* (PlGF) pertenece a la familia del VEGF, compartiendo secuencia de aminoácidos. Esta molécula se expresa mayoritariamente en la placenta, donde ejerce su función estimulando la angiogénesis por dos mecanismos: de manera por su unión con el receptor 1 del VEGF y de manera indirecta ya que induce la secreción de VEGF. El receptor 1 del VEGF tiene dos isoformas: el *fms-like tyrosine kinase-1* (Flt-1) que se expresa en las membranas de las células endoteliales y es a través del cual el PlGF ejerce su función; y el *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) que es la forma circulante y que tiene la capacidad de unirse al VEGF y al PlGF circulantes inhibiendo su función. Por tanto, el sFlt-1 tiene propiedades anti-angiogénicas debido a su unión con PlGF y VEGF (154).

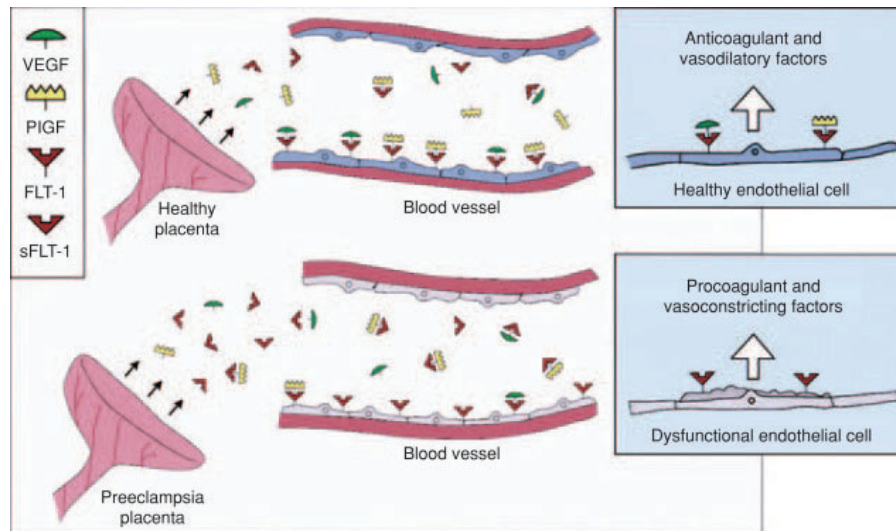


Figura 7- Mecanismo de acción de las principales moléculas angiogénicas y diferencias entre una gestación normal y una gestación con preeclampsia (Fuente: Karumanchi, SA. Kidney Int, 2005 (155))

En pacientes con preeclampsia los niveles de PlGF son significativamente más bajos y los niveles de sFlt-1 significativamente más altos que en las gestaciones no complicadas, y esto ocurre aproximadamente unas 10 semanas antes del inicio de la preeclampsia clínica. Como consecuencia el cociente sFlt-1/PlGF es también más alto en estas pacientes (150).

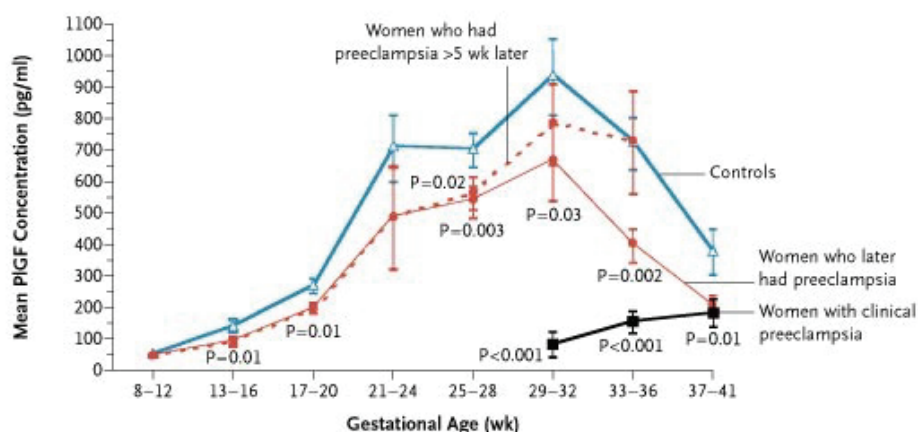


Figura 8- Concentraciones de PlGF en pacientes sin preeclampsia y en pacientes antes y después del inicio de la preeclampsia según la edad gestacional (Fuente: Levine, RJ. N Eng J Med, 2004 (150))

Debido a que la presente tesis doctoral se centra en los marcadores bioquímicos en tercer trimestre a continuación se desarrollaran implicaciones clínicas de estos biomarcadores en este período.

8.1. Factores angiogénicos en el diagnóstico

El diagnóstico de la preeclampsia en muchas ocasiones es un reto para el clínico, sobre todo si la paciente presenta comorbilidades como hipertensión arterial crónica o patología renal. La hipertensión, la proteinuria y las alteraciones en la analítica sanguínea son signos secundarios de la enfermedad ya establecida, y pueden estar ausentes incluso en mujeres con eclampsia (49,156). Los factores angiogénicos han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad.

En el estudio PROGNOSIS se evaluó no sólo la posible capacidad diagnóstica sino también la determinación de un punto de corte específico. Se incluyeron 500 pacientes con sospecha clínica de preeclampsia y 550 pacientes como cohorte de validación. Un cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38 presentó un alto VPN (0.99, IC del 95% 97.9-99.9) y una sensibilidad del 80% (IC de 95% 51.9-95.7) para descartar la presencia de la enfermedad en la siguiente semana (52). Por tanto, dado el alto VPN de este punto de corte, nos es de gran ayuda para descartar la enfermedad en aquellas pacientes en las que exista la sospecha diagnóstica. El mismo estudio también mostró que era mejor el cociente sFlt-1/PIGF que el sFlt-1 y el PIGF de manera individual. En cambio, el valor predictivo positivo (VPP) del cociente sFlt-1/PIGF > 38 para el diagnóstico de preeclampsia en las siguientes 4 semanas fue del 0.37 (IC del 95% 28.4-45.7) y la sensibilidad fue del 66.2% (IC del 95% 54-77). Un punto de corte de >85 para la preeclampsia precoz y >110 para la preeclampsia si tiene una especificidad muy alta para establecer el diagnóstico de preeclampsia, con una especificidad del 0.99 (IC del 95% 97.7-100) y de 0.95 respectivamente (54).

Sin embargo, en el estudio PELICAN valoró la capacidad diagnóstica del PIGF de manera aislada en 625 pacientes con sospecha clínica de preeclampsia. Los niveles bajos de PIGF ($<$ percentil 5) demostraron una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo

(VPN) para diagnosticar preeclampsia en los siguientes 14 días (0.96, IC del 95% y 0.98, IC del 95% 0.93-0.99 respectivamente). Así pues, el PIGF representa una alternativa razonable al cociente sFlt-1/PIGF. Además, los niveles bajos de PIGF demostraron tener una mejor capacidad para el diagnóstico de la enfermedad que la PAS, la PAD, la proteinuria, la ALT y los niveles de ácido úrico (53).

Desde el punto de vista económico se ha demostrado que el uso de los factores angiogénicos en el diagnóstico de la enfermedad en pacientes con sospecha clínica ahorra costes en la atención médica ya que se mejora la precisión diagnóstica y se reducen las hospitalizaciones innecesarias (157–159). Además, se garantiza que se identifiquen y manejen adecuadamente las mujeres con mayor riesgo. Por ejemplo, desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido se estimó que, en pacientes con sospecha de preeclampsia, la introducción del cociente sFlt-1/PIGF en la práctica clínica siguiendo la evidencia derivada del estudio PROGNOSIS resultaba en un ahorro de 344 £ por paciente (157). En la misma línea, en Boston, se evaluaron 176 pacientes con sospecha de preeclampsia precoz y se compararon los métodos diagnósticos convencionales con el uso del cociente sFlt-1/PIGF. La incorporación de los factores angiogénicos redujo significativamente la cantidad de mujeres que fueron incorrectamente diagnosticadas de preeclampsia, pasando del 42% al 4%; y aumentó la identificación de aquellas que realmente no tenían preeclampsia, pasando del 24% al 62%. Además; hubo un aumento de hospitalizaciones y pruebas adicionales innecesarias en mujeres que fueron erróneamente etiquetadas como preeclámplicas. Esta mejora en el diagnóstica se traduciría en un potencial ahorro de costos por paciente de 1215 \$, y además, se estima que una proporción de partos pretérmino podría haberse evitado en mujeres que resultaron negativas, lo que supondría un ahorro adicional de costos y recursos (158).

No se dispone de suficiente información hoy en día en situaciones específicas como gestaciones múltiples, gestaciones con malformaciones cardíacas, infecciones congénitas o anomalías cromosómicas.

8.2. Factores angiogénicos en la estratificación de riesgos

Los factores angiogénicos han demostrado estar relacionados también con el pronóstico de la enfermedad. Una mayor alteración del perfil angiogénico de la paciente está asociada con una latencia más corta al parto y una mayor tasa de complicaciones.

Antes de las 34 semanas, las pacientes con un cociente sFlt-1/PlGF > 38 presentan un periodo de latencia al parto hasta un 38% más corto que las que tienen un cociente ≤ 38 (57). De las pacientes con un cociente sFlt-1/PlGF > 85 el 86% requieren finalización en los siguientes 15 días, y si el cociente es > 655 el 94% requieren finalización en la siguiente semana y el 71% en las siguientes 48 horas (54,55). En los casos entre las 34 y las 37 semanas de gestación un cociente sFlt-1/PlGF > 201 conlleva la finalización de la gestación en el 100% de las pacientes en la siguiente semana y en el 83% en las siguientes 48 horas (54).

El estudio PETRA, donde incluyeron 1112 pacientes con sospecha clínica de preeclampsia, evidenció que una concentración baja de PlGF (≤ 100 pg/ml) se asociaba de manera estadísticamente significativa con el parto prematuro y con resultados neonatales adversos (9.2% vs 0.8%, RR ajustado 17.2, IC del 95% 1.7-8). Por lo que el PlGF parece ser útil para la estratificación de riesgos en mujeres con sospecha clínica de preeclampsia (56,160).

Existen dos estudios que evalúan la influencia del cociente sFlt-1/PlGF en la toma de decisiones clínicas en pacientes con sospecha de preeclampsia, analizando la proporción de cambios en las decisiones clínicas tras conocer el resultado del cociente sFlt-1/PlGF. Ambos muestran que el conocimiento del resultado del cociente influyó en la toma de decisiones hacia una hospitalización más apropiada y un uso más racional de los recursos (161,162). Entre ellos destacar el estudio INSPIRE, donde se asignaron al azar 370 paciente con sospecha clínica de preeclampsia a dos grupos: uno en el que los médicos conocían el resultado del cociente sFlt-1/PlGF y otro en el que desconocían el resultado. Aunque no se observaron diferencias en la tasa de hospitalización entre los dos grupos, sí que hubo una mayor precisión diagnóstica en el grupo en el que los médicos conocían el resultado de los factores angiogénicos (161).

El objetivo del estudio PARROT fue evaluar si el hecho de conocer la concentración plasmática de PIGF disminuía el tiempo que los clínicos tardaban en diagnosticar la enfermedad en pacientes con sospecha de preeclampsia. Se incluyeron 1023 pacientes en dos grupos, uno en el que el clínico desconocía el valor del PIGF y el manejo se basaba en la práctica clínica habitual y otro en el que conocía el resultado y se actuaba en función de este resultado. El hecho de conocer el resultado de PIGF y actuar en función de este valor redujo el tiempo hasta el diagnóstico de la enfermedad (de 4 días a 2 días) y también se redujeron los resultados maternos graves (de 5.4% a 3.8%, IC del 95% de 0.11-0.96) pero no hubo diferencias en los resultados perinatales ni en la edad gestacional al parto (163). El hecho de que el tiempo hasta la confirmación clínica de la enfermedad fuera menor al implementar el manejo con los resultados del PIGF va a favor de la implementación del uso de los factores angiogénicos en la práctica clínica habitual.

Otro aspecto importante a destacar es que incrementos rápidos en las mediciones seriadas se asocian a un peor pronóstico de la gestación. El cambio en el cociente sFlt-1/PIGF entre dos mediciones (delta del cambio) en pacientes con preeclampsia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y un aumento rápido del cociente puede indicar un empeoramiento de la situación clínica (9,164). Un delta del cambio elevado se asocia con un intervalo más corto hasta el parto y con más complicaciones perinatales tanto en pacientes con sospecha de preeclampsia como en pacientes con diagnóstico ya establecido (9,165–167). En cambio, las pacientes que mantienen niveles similares de cociente sFlt-1/PIGF a lo largo del tiempo (delta del cambio bajo) tienen mejores resultados, lo que puede usarse en el manejo expectante de pacientes con preeclampsia pretérmino (9).

Desde el punto de vista no tanto de las complicaciones maternas sino de las complicaciones fetales y neonatales, parece que un desbalance angiogénico severo se asocia a resultados perinatales adversos, incluyendo la muerte fetal y el RCIU, aunque la evidencia es menos sólida que en el caso de las complicaciones maternas. La

evidencia disponible es más sólida en las pacientes con sospecha de preeclampsia que en las pacientes con preeclampsia ya establecida.

En un estudio de 412 mujeres con sospecha clínica de preeclampsia las pacientes con resultados perinatales adversos tenían concentraciones más bajas de PIGF y cocientes más altos de sFlt-1/PIGF en comparación con las pacientes que no presentaban resultados perinatales adversos (168). Del mismo modo, en un análisis secundario del estudio PETRA se evidenció que las pacientes que presentaban unos niveles de PIGF bajos (< 100 pg/mL) presentaban un mayor riesgo de resultado neonatal adverso (9.2% vs 0.8%, RR ajustado 17.2, IC del 95% 5.6-56.3) con una sensibilidad y especificidad del 95.8% y 35.5% respectivamente y un VPN del 99.2% (56).

En cuanto a las pacientes con diagnóstico de preeclampsia Leañón-Miranda et al reportaron que pacientes con preeclampsia y un cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 tenían tasas más elevadas de parto pretérmino y de neonatos pequeños para la edad gestacional en comparación con aquellas pacientes con un cociente sFlt-1/PIGF < 38 (169). También hay evidencia de la correlación entre el desequilibrio angiogénico y los malos resultados neonatales en la preeclampsia precoz (170,171). En una cohorte de 76 gestantes con preeclampsia precoz un cociente sFlt-1/PIGF > 655 se asoció con un riesgo aumentado 5 veces de parto en menos de 48 horas, sin embargo, el cociente sFlt-1/PIGF no fue un buen predictor de resultado perinatal adverso (172). En cambio, en otro estudio de cohortes se demostró que el marcador individual con mejor rendimiento para la predicción de resultado perinatal adverso fue el cociente sFlt-1/PIGF, en este caso en pacientes con preeclampsia independientemente de la edad gestacional al diagnóstico de la enfermedad (173).

Por lo que respecta a la muerte fetal, la asociación entre los factores angiogénicos y el riesgo de muerte fetal sigue siendo poco clara pese a que ha sido valorada en varios estudios y revisiones sistemáticas. Un estudio de 11 casos de muerte fetal y 829 controles evidenció que el desbalance angiogénico se asociaba con un aumento de 29 veces el riesgo de muerte fetal (174). Sin embargo, en otros estudios ha habido importantes falsos negativos (175). En otra revisión sistemática se reportó que la edad

materna, la paridad y los antecedentes obstétricos previos fueron mejores predictores de la muerte fetal que los niveles de factores angiogénicos (176).

Por tanto, podemos decir que una vez que se establece el diagnóstico de preeclampsia y optamos por un manejo expectante los niveles de factores angiogénicos nos pueden orientar en el manejo, en la necesidad de ingreso hospitalario e incluso en el traslado a otro centro hospitalario de mayor nivel de complejidad. Un paso más allá sería su uso en la toma de decisiones clínicas, como la indicación de la finalización de la gestación.

Existen variaciones dinámicas en los valores de los factores angiogénicos durante la enfermedad, pudiendo incluso mejorar los niveles. Otra de las limitaciones es que los niveles alterados de factores angiogénicos no nos informan del tipo de complicación que se desarrollará. La evaluación clínica sigue siendo indispensable para la valoración integral de la paciente y el feto.

9. LACTATO COMO MARCADOR DE HIPOPERFUSIÓN

El lactato se forma a partir del piruvato por la LDH en el paso final de la glucólisis como sustrato para la gluconeogénesis y es producido por la mayoría de los tejidos del cuerpo. Los niveles circulantes de lactato en condiciones normales son inferiores a 2 mmol/L y es una situación aeróbica normal se produce y consume constantemente (177). Bajo condiciones de hipoxia o en condiciones donde la tasa de glucólisis celular excede la capacidad mitocondrial, el piruvato se convierte lactato para la generación de trifosfato de adenosina y los niveles de lactato aumentan. Los factores que contribuyen al aumento del lactato incluyen la hipoperfusión, la disfunción mitocondrial y la presencia de un estado hipermetabólico, entre otros (178). El lactato se metaboliza por el hígado (que representa el 70% del aclaramiento de lactato) y los riñones (179). Bajo condiciones normales la generación y el consumo de lactato son iguales, lo que resulta en una concentración estable de lactato en sangre (180).

Existe evidencia de que la enzima LDH tiene una actividad y expresión génica aumentada en placentas de gestantes con preeclampsia y que se producen y excretan niveles más altos de lactato en estas pacientes (181,182). Además de esto, como ya hemos mencionado anteriormente, sabemos que en la fisiopatología de la preeclampsia juega un papel importante una placentación anormal que induce una disfunción endotelial e hipoxia tisular materna, por tanto, podríamos creer que en pacientes con formas severas de la enfermedad los niveles de lactato circulante serían mayores.

10. RELEVANCIA Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La preeclampsia es una enfermedad con un peso importante en la morbilidad materna y neonatal ya que da lugar a complicaciones maternas y neonatales severas. Hoy en día no disponemos de ningún tratamiento que resuelva la enfermedad o ralentice su progresión, siendo la única opción de tratamiento la finalización de la gestación. La finalización de la gestación es la mejor opción para la madre ya que de esta manera reducimos las complicaciones maternas asociadas, pero no siempre es la mejor opción para el neonato, sobre todo en los casos de prematuridad extrema.

La conducta expectante en la preeclampsia no está justificada a partir de las 37 semanas de gestación, pero por debajo de las 37 podría estar justificada siempre que se lleve a cabo una correcta monitorización materna y fetal. En los casos de preeclampsia pretérmino tardía (entre las 34 y 37 semanas de gestación) se ha evidenciado que la finalización de la gestación disminuye la morbilidad materna, aumentando la morbilidad neonatal. Ese aumento de la morbilidad neonatal no da lugar a complicaciones neonatales severas, pero conlleva un aumento en los días de ingreso del neonato en unidades específicas, separándolo de su madre. Los factores angiogénicos nos permiten seleccionar aquellas pacientes con más riesgo de complicaciones, que serían las que se podrían beneficiar de la finalización electiva, optando por una conducta expectante en aquellas pacientes con bajo riesgo de complicación. De esta manera lo que conseguiríamos es un manejo individualizado que nos permitiría reducir las complicaciones maternas sin aumentar los resultados adversos neonatales (**Estudio 1**).

En las pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad no existe una evidencia clara a favor de la conducta expectante, aunque existe cierto consenso en optar por una conducta expectante siempre que las condiciones maternas lo permitan ya que nos encontramos en edades gestacionales donde las consecuencias del parto prematuro pueden ser graves para el neonato. De la misma manera que en el grupo anterior es necesario estratificar el riesgo para poder personalizar el manejo expectante e incluso identificar aquellas pacientes que no se beneficiarían de la conducta expectante. Dentro de los marcadores pronósticos de los que disponemos hoy en día los niveles de factores angiogénicos son la herramienta más prometedora para predecir las complicaciones maternas, y los cambios longitudinales en la concentración plasmática de estos marcadores podrían mejorar la capacidad predictiva en estos casos (**Estudio 2**). También es una necesidad disponer de parámetros con una buena capacidad predictiva para las complicaciones neonatales en las pacientes con preeclampsia precoz con criterios de severidad (**Estudio 3**).

El uso de los factores angiogénicos como herramienta predictiva puede ser difícil de implementar en países emergentes ya no se dispone de este recurso, siendo además la incidencia de complicaciones derivadas de la preeclampsia mucho mayor que en países con mayores recursos. La identificación de nuevos biomarcadores para la predicción de complicaciones sigue siendo de gran importancia, pudiendo ser uno de ellos el lactato teniendo en cuenta la fisiopatología de la enfermedad (**Estudio 4**).

HIPÓTESIS

1. El uso de un algoritmo basado en los niveles de *placental growth factor* para decidir el momento de finalización en pacientes con preeclampsia tardía pretérmino resulta en una disminución de la progresión de la enfermedad sin un incremento de las complicaciones neonatales.
2. Los cambios longitudinales en las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos mejoran la capacidad de predicción de resultados adversos en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad.
3. La incorporación de los factores angiogénicos y/o el Doppler fetal a los modelos multiparamétricos resulta en una mejora de la capacidad de predicción de complicaciones neonatales en las pacientes con preeclampsia precoz con criterio de gravedad.
4. Las concentraciones elevadas de lactato se asocian con un aumento de las complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad.

OBJETIVOS

1. Demostrar que el uso de un algoritmo basado en los niveles de *placental growth factor* para decidir el momento de finalización en pacientes con preeclampsia tardía pretérmino disminuye la progresión de la enfermedad sin un aumento de las complicaciones neonatales.
2. Demostrar que los cambios longitudinales en las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos mejoran la capacidad de predicción de resultados adversos en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad.
3. Demostrar que la incorporación de los factores angiogénicos y/o el Doppler fetal a los modelos multiparamétricos mejora la capacidad de predicción de complicaciones neonatales en las pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad.
4. Demostrar que las concentraciones elevadas de lactato se asocian con un aumento de las complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

El diseño del estudio, la población de estudio y la metodología utilizada se detallan en las secciones de “Material and Methods” de cada uno de los artículos que constituyen el cuerpo de esta Tesis Doctoral.

A continuación, se incluyen a continuación tal y como han sido aceptados y publicados en la literatura científica.

Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, Villalain C, Martínez-Portilla R, Mazarico E, Meler E, Hernández S, Matas I, del Rio M, Galindo A, Figueras F.

Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial.

American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021, 225(3): 308.e1-308.e14

Factor de impacto: 10.693. 1r cuartil.

RESUMEN DEL ARTÍCULO

Objetivo: Determinar si el uso de un algoritmo basado en los niveles de PlGF en pacientes con preeclampsia tardía sin criterios de gravedad para determinar el mejor momento del parto reducía la progresión a preeclampsia con criterios de gravedad sin aumentar los resultados perinatales adversos.

Diseño: Se trata de un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico de grupos paralelos y abierto llevado a cabo en 7 hospitales de España. Se aleatorizaron pacientes con diagnóstico de preeclampsia tardía pretérmino (entre las 34 y las 36.6 semanas de gestación) a dos grupos: en el grupo intervención se actuó en función de la concentración plasmática de PlGF (conducta expectante si > percentil 5 y finalización activa si < percentil 5) y en el grupo oculto se realizó manejo expectante según conducta habitual. Las variables principales fueron la progresión a preeclampsia con criterios de gravedad y la morbilidad neonatal al alta basada en una hipótesis de no inferioridad (margen de no inferioridad de una diferencia del 10% en la incidencia). El análisis fue por intención de tratar.

Resultados: Se reclutaron 178 pacientes, 88 asignadas al grupo intervención y 90 al grupo oculto. La proporción de mujeres con progresión a preeclampsia con criterios de gravedad fue menor en el grupo intervención que en el grupo oculto (RR ajustado 0.5, IC del 95% 0.33-0.76). La proporción de neonatos con morbilidad neonatal no fue significativamente diferente entre los grupos (RR ajustado 0.77, IC del 95% 0.39-1.53).

OBSTETRICS

Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial

Anna Peguero, MD; Ignacio Herraiz, PhD; Alfredo Perales, PhD; Juan Carlos Melchor, PhD; Iñigo Melchor, MD; Beatriz Marcos, PhD; Cecilia Villalain, PhD; Raigam Martinez-Portilla, MD; Edurne Mazarico, MD; Eva Meler, PhD; Sandra Hernandez, PhD; Isabel Matas, MD; María del Río, PhD; Alberto Galindo, PhD; Francesc Figueras, PhD

BACKGROUND: In women with late preterm preeclampsia, the optimal time for delivery remains a controversial topic, because of the fine balance between the maternal benefits from early delivery and the risks for prematurity. It remains challenging to define prognostic markers to identify women at highest risk for complications, in which case a selective, planned delivery may reduce the adverse maternal and perinatal outcomes.

OBJECTIVE: This trial aimed to determine whether using an algorithm based on the maternal levels of placental growth factor in women with late preterm preeclampsia to evaluate the best time for delivery reduced the progression to preeclampsia with severe features without increasing the adverse perinatal outcomes.

STUDY DESIGN: This parallel-group, open-label, multicenter, randomized controlled trial was conducted at 7 maternity units across Spain. We compared selective planned deliveries based on maternal levels of placental growth factor at admission (revealed group) and expectant management under usual care (concealed group) with individual randomization in singleton pregnancies with late preterm preeclampsia from 34 to 36+6 weeks' gestation. The coprimary maternal outcome was the progression to preeclampsia with severe features. The coprimary neonatal outcome was morbidity at infant hospital discharge with a noninferiority hypothesis

(noninferiority margin of 10% difference in incidence). Analyses were conducted according to intention-to-treat.

RESULTS: Between January 1, 2016, and December 31, 2019, 178 women were recruited. Of those women, 88 were assigned to the revealed group and 90 were assigned to the concealed group. The data analysis was performed before the completion of the required sample size. The proportion of women with progression to preeclampsia with severe features was significantly lower in the revealed group than in the concealed group (adjusted relative risk, 0.5; 95% confidence interval, 0.33–0.76; $P=.001$). The proportion of infants with neonatal morbidity was not significantly different between groups (adjusted relative risk, 0.77; 95% confidence interval, 0.39–1.53; $P=.45$).

CONCLUSION: There is evidence to suggest that the use of an algorithm based on placental growth factor levels in women with late preterm preeclampsia leads to a lower rate of progression to preeclampsia with severe features and reduces maternal complications without worsening the neonatal outcomes. This trade-off should be discussed with women with late preterm preeclampsia to allow shared decision making about the timing of delivery.

Key words: biomarkers, blood pressure, infant, morbidity, newborn, prediction, preeclampsia, therapy

Introduction

Preeclampsia is a life-threatening, multisystem condition characterized by hypertension and end-organ dysfunction. It complicates 2% to 8% of pregnancies¹ and is a leading cause of maternal and neonatal morbidity and mortality. Management of preeclampsia is defined by a trade-off between the reduction in maternal complications by timely delivery and the minimization of risks for prematurity by expectant

management. In women with late preterm preeclampsia (between 34 and 37 weeks' gestation), the optimal time for delivery remains a controversial topic, because the net benefit between reducing maternal and fetal risks by planned delivery and the secondary neonatal risks associated with prematurity is unclear.

A meta-analysis of individual patient data suggested that some women with late preterm preeclampsia may benefit from delivery before 37 weeks' gestation.² More recently, a randomized trial comparing expectant management with planned delivery in women with late preterm preeclampsia reported a 14% reduction in maternal morbidity but a 26% increase in the risk for neonatal intensive care unit (NICU) admission after planned delivery, suggesting that a

more accurate measure to identify pregnancies at highest risk may maximize the benefits of an early planned delivery.³

The levels of maternal angiogenic factors, including placental growth factor (PlGF) and soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), have emerged as reliable predictors of complications in women with suspected preeclampsia.^{4,5} PlGF exerts its biological function by binding to the Flt-1 receptor. In preeclampsia, the endothelial and placental dysfunction leads to increased levels of a circulating decoy receptor known as soluble Flt-1 (sFlt-1), which sequesters the circulating PlGF and prevents its biological function.⁶ Evidence from randomized trials^{7,8} in women with suspected preeclampsia suggests that determining

Cite this article as: Peguero A, Herraiz I, Perales A, 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;XX(X):ex–x.ex.

0002-9378/\$36.00
© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.044>

AJOG at a Glance

Why was this study conducted?

The optimal time for delivery in women with late preterm preeclampsia without severe features is unclear. Using the maternal levels of placental growth factor (PIGF) as a prognostic marker for identifying women at high risk for complications and a selective planned delivery may reduce adverse maternal and perinatal outcomes.

Key findings

In women with late preterm preeclampsia without severe features, a planned delivery in those with low levels of PIGF and expectant management until 37 weeks' gestation in those with normal PIGF levels led to a reduction in the rate of progression to preeclampsia with severe features and maternal complications without worsening the neonatal outcomes.

What does this add to what is known?

Using an algorithm based on the maternal PIGF levels in women with late preterm preeclampsia to determine the optimal time for delivery led to a reduction in the rate of progression to preeclampsia with severe features without worsening the neonatal outcomes.

the concentration of circulating PIGF integrated within a management algorithm leads to an improved diagnosis of preeclampsia and a lower incidence of maternal morbidity. However, this evidence comes from studies in women with suspected, not confirmed, preeclampsia between 20 and 37 weeks' gestation and does not provide answers regarding the optimal time for delivery in women with late preterm preeclampsia without severe features.

This trial aimed to determine whether incorporating PIGF levels into the management algorithm for women with late preterm preeclampsia without severe features reduces the disease progression without increasing neonatal morbidity.

Material and Methods**Study design**

We conducted a multicenter, open-label, parallel, randomized trial at 7 university hospitals in Spain (Supplemental Table 1). The trial was approved by the ethics committee of each participating center (HCB/2015/0363) in January 2016. The study protocol was entered in the ClinicalTrials.gov registry (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02373839>). The study met the Consolidated Standards for Reporting of Trial criteria for randomized trials.

Patients

Women aged 18 years and older who presented with preeclampsia without severe features between 34+0 to 36+6 weeks' gestation with a singleton live fetus were invited to participate. Preeclampsia was defined by the presence of de novo hypertension (systolic blood pressure [SBP] of >140 mm Hg and/or diastolic [DBP] of >90 mm Hg, measured on 2 occasions at least 4 hours apart) after 20 weeks' gestation accompanied by proteinuria (urine protein concentration of >300 mg/24 hours or a urine protein to creatinine ratio of >0.3 mg/mmol).⁹ Preeclampsia without severe features was identified when the following criteria were met upon recruitment: SBP of <160 mm Hg and DBP of <110 mm Hg, platelet count of $>100 \times 10^9/L$, alanine and aspartate transaminase (AST) blood concentrations of <70 IU/L, serum creatinine concentration of <1.1 mg/dL, lactate dehydrogenase (LDH) concentration of <700 IU/L, and absence of right upper-quadrant or epigastric pain, dyspnea, and cerebral or visual disturbances.¹⁰ All participants provided individual written consent.

Randomization and masking

Participants were randomly assigned to the revealed or concealed group in a 1:1

ratio using a probabilistic minimization algorithm to ensure an approximate balance of gestational age at inclusion (34 vs ≥ 35 completed weeks) and study site. The allocation sequence was sequestered internally by a clinical trials unit (CTU). After patients were enrolled, recruiting physicians obtained the allocation group from a web-based system. Owing to the nature of the intervention, it was not possible to blind the participants, managing professionals, or outcome assessors to the study group.

Procedures

After allocation, a venous blood sample was obtained and immediately centrifuged for a minimum of 10 minutes at $2000 \times g$. Serum samples were assayed within 2 hours for PIGF concentrations using the fully automated Elecsys PIGF assay on an electrochemiluminescence platform (Cobas Analyzers, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland). In the revealed group, when PIGF concentrations were below the fifth percentile (60 pg/mL),¹¹ planned delivery was recommended after completing a course of steroids for fetal lung maturation in women at $\leq 34+6$ weeks' gestation or within 48 hours in women at >35 weeks' gestation. In the concealed group, the results were kept undisclosed and were not available to participants, physicians, or outcome assessors. Management in the concealed group followed usual care, adhering to the Spanish Guidelines on Hypertensive Disorders in Pregnancy,⁹ and planned delivery was recommended at 37 weeks' gestation in the absence of severe features or within 48 hours if severity appeared. Research teams underwent standard assessments for safety and reported adverse events and serious adverse events according to the standard governance procedures for a clinical trial.

Prespecified outcomes

The primary maternal outcome was the progression to preeclampsia with severe features, as defined by the criteria proposed by the American College of Obstetricians and Gynecologists, after study inclusion.¹⁰

The primary neonatal outcome was neonatal morbidity, as determined by the morbidity assessment index for newborns (MAIN) score.¹² This score was designed to provide a numeric index of early neonatal outcomes reflecting prenatal care and adverse prenatal exposures in babies delivered after 28 weeks. The MAIN score comprises 47 binary items that describe 24 attributes of early neonatal morbidity. According to normative ranges, the score cutoff for neonatal morbidity is ≥ 150 (mild to severe morbidity). The template for the MAIN score is shown in [Supplemental Table 2](#).

The prespecified secondary maternal outcomes were a composite of maternal complications including any of the following: (1) hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome (LDH >700 IU/L, AST concentration at twice the normal value, and platelet count $<100 \times 10^9/L$); (2) central nervous system dysfunction (eclampsia, Glasgow Coma Score of <13 ,¹³ stroke, reversible ischemic neurologic deficit, or cortical blindness); (3) hepatic dysfunction (internal normalized ratio of >1.2 in the absence of disseminated intravascular coagulation, a Model for End-stage Liver Disease score of >10 ,^{14,15} or hepatic hematoma or rupture); (4) renal dysfunction (dialysis, serum creatinine concentration of $>150 \mu\text{mol/L}$, urine output of $<0.5 \text{ mL/kg/h}$ during 12 hours according to the RIFLE criteria for renal insufficiency,¹⁶ or need for treatment with furosemide to maintain urine output at $>0.5 \text{ mL/kg/h}$ for 3 hours); (5) respiratory dysfunction (pulmonary edema, requirement for invasive or noninvasive mechanical ventilation, oxygen requirement of $>50\%$ concentration for longer than 1 hour, or severe breathing difficulty [no criteria for pulmonary edema but presence of dyspnea, crackles in pulmonary auscultation, and O_2 saturation of $<90\%$]); (6) cardiovascular dysfunction (need for inotropic support, left ventricle failure, or myocardial infarction); (7) placental abruption; or (8) requirement for blood transfusion.

The prespecified neonatal secondary outcomes included birthweight and

birthweight percentile, Apgar score at 5 minutes after birth, neonatal acidosis (umbilical artery pH of <7.10 and base excess of $>-12 \text{ mmol/L}$ ¹⁷), admission to a neonatal unit, and perinatal death (by 28 days after birth).

Post hoc changes from initial study protocol

Before the beginning of the study, the intended provider of the PIGF analytical platform (Alere Triage assay) ceased the marketing of the product (Triage PIGF Test [Alere, San Diego, CA]) and could not warrant its supply for the duration of the study. The clinically validated fifth percentile threshold level of PIGF recommended by the manufacturer of the Triage platform (Alere)⁵ was converted into an Elecsys platform (Roche Diagnostics) threshold value of 60 pg/mL according to published coefficients.¹¹

The trial was stopped before the completion of the required sample size.

Post hoc analyses

In addition to the prespecified outcomes, we subsequently analyzed the time interval between randomization and diagnosis of preeclampsia with severe features.

Statistical analysis

The baseline risk for progression to preeclampsia with severe features was estimated to be 25%.¹⁸ Aiming for an alpha risk of 5% and power of 80% and assuming a reduction of this risk to 12.5% (relative risk [RR], 0.5) as clinically relevant in the intervention group, an estimated total of 152 women per arm was required to fulfil these criteria (Pearson chi-square test). With this sample size and assuming a 25% incidence of neonatal morbidity,⁵ 80% power could be achieved to detect a noninferiority margin of no less than 10% (judged as clinically relevant).

During the study, all the participating centers were subjected to auditing by external personnel from the CTU to ensure integrity and protocol adherence.

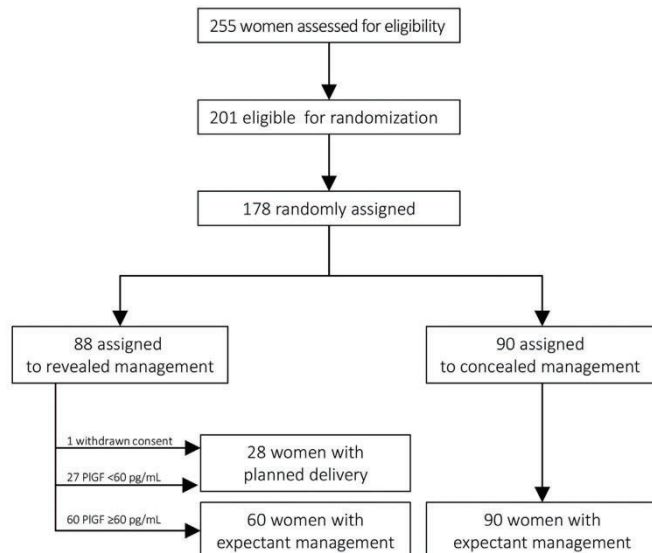
The analysis was based on the original assigned groups (intention-to-treat). Student's *t* tests (or nonparametric Mann-Whitney *U* tests) and Pearson

chi-square tests (or Fisher exact tests) were performed for univariate between-group comparisons of the quantitative and qualitative variables, respectively. Primary outcomes were analyzed using logistic regressions with a robust variance estimator and were presented as the adjusted RR or risk difference (RD) with the associated 95% confidence interval (CI). Gestational age at inclusion (34 vs ≥ 35 weeks) was treated as a fixed effect, and the site was treated as a random effect. Effect estimates were adjusted for the minimization factors by logistic regressions (expressed as adjusted RR or adjusted RD) or quantile regressions (expressed as the adjusted difference of medians). Adjusted RRs and RDs were computed by the margins-based, post-estimation procedure described by Norton et al.¹⁹

The interval from randomization to the diagnosis of preeclampsia with severe features was graphed using the Kaplan-Meier method and was evaluated for differences in survival time by study group using the log-rank (Mantel-Cox) test and by calculating the hazard ratio. Statistical analyses were conducted using STATA software for Mac version 15 (Stata Corp, College Station, TX). A *P* value of $<.05$ was considered statistically significant.

Results

Between January 1, 2016, and December 31, 2019, 201 women were eligible and 178 (88.6%) were recruited across the 7 maternity units ([Supplemental Table 1](#)). A total of 88 women were assigned to the revealed group and 90 were assigned to the concealed group. For 2 women in the concealed group and 1 in the revealed group, the PIGF concentrations were not available because of technical problems with the analyzer. One of these women in the revealed group did not consent to further PIGF testing and asked for a planned delivery. In the remaining cases, the management corresponded with the allocated group. The [Figure](#) shows the flow of cases. Baseline characteristics were similar between the 2 groups, indicating well-balanced groups ([Table 1](#)). Of note, the mean gestational age at enrolment was 3 days later in the

FIGURE
Trial profile

PIGF, placental growth factor.

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2021.

concealed group than in the revealed group (35.4 vs 35.1; $P=.01$).

Progression to severe preeclampsia

The number of women who progressed to preeclampsia with severe features was significantly lower in the revealed group (21.6%) than in the concealed group (42.2%) (adjusted RR, 0.5; 95% CI, 0.33–0.76; $P=.001$) (Table 2, Supplemental Figure 1). Table 3 shows the risk for progression to preeclampsia with severe features according to the study group and PIGF levels at recruitment. In the concealed group, 56.4% of women with abnormal PIGF levels progressed to severe disease, whereas 32.7% of those with normal values progressed to severe disease presentation. One instance of progression to preeclampsia with severe features was averted for each of 4.8 women who delivered because of abnormal PIGF values (number needed to treat, 4.8; 95% CI, 3–11.9). The mean elapsed time from inclusion to the

diagnosis of preeclampsia with severe features was significantly lower in the concealed group than in the revealed group (13 days; 95% CI, 7.2–18.8 vs 18.2 days; 95% CI, 16.1–20.4; log-rank, $P=.0082$; hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.29–0.82) (Supplemental Figure 2).

Maternal complications

A total of 13 (7.3%) women had a complication, which included 4 cases of placental abruption, 2 cases of renal dysfunction, 2 cases of pulmonary edema, 3 cases of HELLP syndrome, and 3 cases requiring blood transfusions. The number of maternal complications was higher in the concealed group than in the revealed group (12.2% vs 2.3%; $P=.01$). Other maternal and neonatal outcomes are depicted in Table 4.

There were 6 serious adverse events, which consisted of 2 in the planned delivery group and 4 in the expectant management group (Supplemental Table 3). One serious adverse event in

the concealed group was possibly related to the management protocol. All other serious adverse events were deemed unrelated to the intervention.

Neonatal outcomes

The mean MAIN score was not significantly different between the revealed and concealed groups (68.6; standard deviations [SD], 158.5 vs 76.8; SD, 164.8; $P=.74$) and neither was the proportion of infants with neonatal morbidity (13.6% vs 17.8%; $P=.45$; adjusted RR, 0.77; 95% CI, 0.39–1.53; $P=.45$) (Table 2). Supplemental Figure 3 shows the individual scores for neonatal morbidity according to the study group.

The 95% CIs for the RDs in neonatal morbidity (–14.7% to 6.5%) excluded zero and did not contain the non-inferiority margin of 10%. Therefore, we can conclude that a revealed strategy is not inferior to a concealed strategy (expectant management) in determining the neonatal outcomes (Supplemental Figure 4).

Discussion

Main findings

This randomized controlled trial compared selective planned delivery based on maternal angiogenic factors with expectant management until 37 weeks' gestation in women with an established diagnosis of late preterm (>34 weeks' gestation) preeclampsia without severe features. We found that this strategy led to a reduction in the incidence of progression to preeclampsia with severe features and maternal complications without an increase in the rates of prematurity or neonatal morbidity.

Results in the context of what is known

On reviewing the literature, we found that a meta-analysis of individual patient data² that included 870 women presenting with late preterm preeclampsia without severe features reported that planned delivery at the diagnosis of preeclampsia reduced the progression to HELLP syndrome or eclampsia (RR, 0.39; 95% CI, 0.15–0.98) when compared with expectant management.

TABLE 1

Maternal demographic and pregnancy characteristics at baseline and randomization

Baseline characteristics	Revealed (n=88)	Concealed (n=90)	P value ^a
Maternal age (y), mean (SD)	33 (6.4)	33 (6.6)	.999
Body mass index (kg/m ²), mean (SD) [rank]	28 (6.2) [17.4–47.8]	27 (5.1) [15.4–39.2]	.241
Low educational level, ^b n (%)	21 (23.9)	17 (18.9)	.417
White—European ethnicity, n (%)	45 (51.1)	51 (56.7)	.455
Smoking, n (%)	4 (4.5)	8 (8.9)	.243
Chronic hypertension, n (%)	9 (10.2)	9 (10)	.965
Renal disease, n (%)	2 (2.3)	1 (1.1)	.619 ^c
Pregestational diabetes, n (%)	5 (5.7)	5 (5.6)	.999 ^c
Autoimmune disease, n (%)	0	1 (1.1)	.999 ^c
Nulliparity, n (%)	47 (53.4)	46 (51.1)	.759
Previous preeclampsia, n (%)	10 (11.4)	17 (18.9)	.165
Previous intrauterine growth restriction, n (%)	4 (4.5)	8 (8.9)	.243
Previous stillbirth, n (%)	4 (4.5)	1 (1.1)	.169
Low-dose aspirin prophylaxis, n (%)	18 (20.5)	19 (21.1)	.923
Perinatal characteristics at randomization			
GA at diagnosis of preeclampsia (wk), mean (SD)	34.4 (1.5)	34.7 (1.1)	.129
GA at enrolment (wk), mean (SD)	35.1 (0.8)	35.4 (0.8)	.01
GA at enrolment (completed wk), n (%)			
34 wk	35 (39.8)	33 (36.7)	.671
≥35 wk	53 (60.2)	57 (63.3)	
Systolic blood pressure (mm Hg), mean (SD)	145.3 (10.8)	143.4 (9.8)	.221
Diastolic blood pressure (mm Hg), mean (SD)	92.2 (5.5)	91.9 (8.8)	.786
Urinary protein-creatinine ratio recorded, n (%)	56 (63.6)	62 (68.9)	.456
Urinary protein-creatinine ratio (mg/mg), median (IQR)	0.51 (0.33–1.04)	0.68 (0.38–2.97)	.368 ^d
24-h urinary protein excretion recorded, n (%)	66 (75)	71 (78.9)	.538
24-h urinary protein excretion (mg/24 h), median (IQR)	491 (368–1010)	520 (389–1370)	.451 ^d
PIGF (pg/mL), median (IQR) ^e	90.6 (101)	78.2 (92)	.155 ^d
PIGF < 60 pg/mL, n (%)	18 (20.5)	19 (21.1)	.923
Estimated fetal weight ^f (g), mean (SD)	2421 (491)	2345 (504)	.285
Estimated fetal weight percentile, mean (SD)	41 (33.6)	45.3 (34.1)	.398
Estimated fetal weight percentile < tenth percentile, ^g n (%)	24 (27.3)	19 (21)	.327
Abnormal uterine artery Doppler, ^h n (%)	41 (46.6)	41 (45.6)	.894
Abnormal umbilical artery Doppler, ⁱ n (%)	32 (36.4)	29 (32.2)	.556

Data are presented as n (%), mean (standard deviation [SD]), or median (interquartile range [IQR]).

GA, gestational age; PIGF, placental growth factor.

^a Student's *t* tests (or Mann-Whitney *U* tests³) or Pearson chi-square tests were used to determine significance; ^b Less than secondary school; ^c Fisher exact test; ^d Mann-Whitney *U* test was used to determine significance; ^e Missing values in 3 patients; ^f Hadlock formula was used to determine the values²⁰; ^g Determined according to Spanish standards²¹; ^h Pulsatility index of >95th percentile²²; ⁱ Pulsatility index >95th percentile.²³Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2021.

TABLE 2
Primary maternal and neonatal outcomes

Outcomes	Revealed group	Concealed group	Effect measure	Adjusted effect measure ^a
Progression to preeclampsia with severe features	19/88 (21.6%)	38/90 (42.2%)	RR, 0.51 (0.33–0.8)	RR, 0.5 (0.33–0.76)
RD	—	—	0.21 (0.07–0.33)	0.22 (0.09–0.34)
Neonatal morbidity ^b	12/88 (13.6%)	16/90 (17.8%)	RR, 0.77 (0.39–1.53)	0.77 (0.39–1.53)
RD	—	—	–0.041 (–0.15 to 0.066)	–0.041 (–0.15 to 0.07)

MAIN, morbidity assessment index for newborns; RD, relative difference; RR, relative risk.

^a Adjusted by minimization factors (gestational age at inclusion [34 vs ≥35 completed weeks] and site); ^b MAIN score of ≥150.

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2021.

However, the disadvantage was a 2-fold increase in the risk for neonatal respiratory distress syndrome (RR, 1.9; 95% CI, 1.1–3.6). Similarly, in the planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX) trial,³ 901 women with preeclampsia without severe features between 34 and 37 weeks' gestation were randomized to either planned delivery or expectant management and in this trial, there was also a significant reduction in maternal complications with planned delivery (RR, 0.86; 95% CI, 0.79–0.94) at the cost of a 25% increase in the number of infants requiring admission to the NICU (RR, 1.26; 95% CI, 1.08–1.47). In summary, the available evidence shows improved

maternal outcomes with a planned delivery but a higher risk for secondary neonatal outcomes owing to prematurity when performed unselectively. Our study reinforces the findings of these previous reports regarding the improved maternal outcomes with a planned delivery, but also considers the increased risk for adverse neonatal outcomes by using maternal PIGF levels to determine the appropriate delivery time.

It is also worth noting that when compared with the PHOENIX study, the maternal risks were lower in our study (32% vs 69% developed severe hypertension and 7.3% vs 18.2% had a complication). In line with the milder risks found in our study, 2 additional

trials compared planned delivery with expectant management in women with preeclampsia without severe features between 34 and 37 weeks' gestation. In the immediate delivery vs expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II) study,¹⁸ among 897 women with nonsevere hypertensive disorders (46% of them with preeclampsia), only 1.5% developed HELLP syndrome and 0.7% had other maternal complications. Similarly, in a smaller series of 169 women with nonsevere preeclampsia, Owens et al²⁵ found that 19.5% developed severe preeclampsia, 11.7% developed severe hypertension, and 0.6% HELLP syndrome.

TABLE 3
Primary maternal outcome by study group and placental growth factor levels at recruitment

Group	Outcome		PIGF <60 pg/mL	PIGF ≥60 pg/mL	P value ^a
Revealed	Progression to preeclampsia with severe features	No	19 (70.4)	49 (81.7)	.186
		Yes	8 (29.6)	11 (18.3)	
	Total		27	60	
Concealed	Progression to preeclampsia with severe features	No	17 (43.6)	33 (67.3)	.032
		Yes	22 (56.4)	16 (32.7)	
	Total		39	49	
Overall	Progression to preeclampsia with severe features	No	36 (54.5)	82 (75.2)	.004
		Yes	30 (45.5)	27 (24.8)	
	Total		66	109	

Data are expressed as number (percentage) unless indicated otherwise. As per the protocol, the analysis was conducted on 175 women with placental growth factor levels measured at admission.

PIGF, placental growth factor.

^a Pearson chi-square was used to determine significance.

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2021.

TABLE 4
Secondary maternal and neonatal outcomes

Outcomes	Revealed (n=88)	Concealed (n=90)	Adjusted effect measure ^a (95% CI)
Maternal complication (nonexclusive), n (%)	2 (2.3)	11 (12.2)	0.19 (0.05–0.74)
Placental abruption, n	1	3	—
Renal dysfunction, n	1	1	—
Pulmonary edema, n	0	2	—
HELLP syndrome, n	0	3	—
Need for transfusion of blood products, n	0	3	—
Median days of maternal admission	5	5	0 (–1.1 to 1.1)
Admission to high-dependency unit, n (%)	24 (27.3)	29 (32.2)	0.85 (0.54–1.33)
Severe hypertension, n (%)	11 (12.5)	15 (16.7)	0.75 (0.36–1.54)
Need for magnesium sulfate, n (%)	18 (20.5)	26 (28.9)	0.71 (0.42–1.2)
Spontaneous delivery, n (%)	0	0	—
Cesarean delivery, n (%)	47 (53.4)	47 (52.2)	1.02 (0.77–1.35)
Cesarean delivery for fetal distress, n (%)	10 (11.4)	9 (10)	1.14 (0.48–2.7)
Median gestational age at delivery (d)	259	259	0 (–3 to 3)
Median birthweight (g)	2540	2550	–10 (–244 to 225)
Median birthweight percentile	18	19	1 (–19 to 22)
Birthweight less than tenth percentile, n (%)	33 (37.5)	33 (36.7)	1.02 (0.7–1.5)
Birthweight less than third percentile, n (%)	22 (25)	24 (26.7)	0.94 (0.57–1.54)
Placental maternal hypoperfusion, ^b n (%)	37 (60.7)	41 (71.9)	0.84 (0.65–1.09)
Placental fetal hypoperfusion, ^b n (%)	14 (23)	7 (12.3)	2.26 (1.01–5.1)
Admission to neonatal unit, n (%)	10 (11.4)	16 (17.8)	0.64 (0.31–1.33)
Prematurity, n (%)	41 (46.6)	41 (45.6)	1.02 (0.74–1.4)
Maternal corticosteroids	24 (27.3)	22 (24.4)	1.13 (0.69–1.84)
Neonatal respiratory complication, n (%)	7 (7.9)	6 (6.7)	1.19 (0.4–3.4)
Transient tachypnea, n	5	6	
Respiratory distress syndrome, n	2	0	
Median stay in the neonatal unit (d)	7	5	2 (–4 to 10)
5-min Apgar score of <7, n (%)	5 (5.7)	7 (7.8)	0.73 (0.24–2.21)
Median umbilical artery pH ^c	7.25	7.23	0.02 (–0.01 to 0.04)
Metabolic acidosis, ^c n (%)	5 (6.8) ^b	7 (9.2) ^c	0.73 (0.24–2.2)
Perinatal deaths	0	0	—

^a Adjusted by minimization factors (gestational age at inclusion [34 vs ≥35 completed weeks] and site); ^b Available for 61 and 57 pregnancies, respectively. Placental lesions were classified as arising from the placental vascular maternal side or fetal side according to Redline's classification²¹; ^c Available for 74 and 76 infants, respectively.

Peguerio et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2021.

Clinical implications

It remains challenging to define prognostic markers to identify women with late preterm preeclampsia who are at the highest risk for developing severe features while considering the trade-off between the maternal benefits and

neonatal harms of a planned delivery. Our findings suggest that selective planned deliveries in women with disturbed angiogenic profiles reduced preeclampsia progression with severe features without affecting neonatal morbidity and without a net reduction

in the gestational age at delivery. Determining why the planned delivery strategy did not lead to earlier gestational ages at delivery would be interesting. A plausible reason could be that the overall median gestational age at delivery was 259 days in the revealed group, but that

the median gestational age at delivery was 10 days earlier in the 20% of women with PIGF levels of <60 pg/mL and was 2 days later in the remaining 80% of women with normal PIGF values, thus resulting in no net effect of planned delivery based on PIGF values on the gestational age. This suggests that planned delivery based on PIGF levels prevents the progression to preeclampsia with severe features in women with low PIGF values and allows safe expectant management for those with normal values. Although our study was not primarily intended to demonstrate the effect of planned delivery on maternal complications secondary to preeclampsia, we also found that a reduction in the most conservative limit of the CI was 26%.

In our study, maternal corticosteroids were administered to all women with an indication for delivery before 35 weeks' gestation (26% of the total). In the PHOENIX study, the proportion of women that were given corticosteroids was even higher (60%), which probably reflected their national guidelines recommending maternal corticosteroids for planned preterm births until 35+6 weeks gestation. This could explain the lack of difference in neonatal morbidity between planned deliveries and expectant management observed in both studies and this should be considered before translating these findings to other settings.

Research implications

A larger trial with a sample size powered to detect differences in severe maternal outcomes, such as maternal mortality or permanent morbidity, would further support our findings. Including centers from middle- or low-income countries, in which late preterm preeclampsia is a larger contributor to stillbirths and other adverse perinatal and neonatal outcomes,²⁶ may improve our study's external validity.

Strengths and limitations

We acknowledge some limitations of our study. First, we could not complete the intended sample size. Some participating centers had concerns about the

equipoise between planned delivery and expectant management after the publication of the results of the PHOENIX study, and the compliance with the nonmaleficence principle of expectant management in the concealed group was questioned. As a result, the consortium decided to finish the study before completion. Nonetheless, our study is still powered to detect differences in the rate of progression to preeclampsia with severe features (the primary maternal outcome) and maternal complications. Although we aimed to capture the overall neonatal morbidity by using a standardized score, we acknowledge that the sample size of the study renders it underpowered to evaluate the effect of the intervention on individual components of this morbidity. Second, the intended PIGF analyzer (Alere PIGF Triage) had to be replaced because it was discontinued, and we had to transform the intended PIGF fifth percentile cutoff to its equivalent value in the Roche Elecsys platform according to the published transforming coefficients. This resulted in a cutoff of 60 pg/mL, which differed from the validated cutoff of 38 for the sFlt-1 to PIGF ratio.⁴ However, this cutoff was derived from women with suspected preeclampsia between 24 and 37 weeks' gestation and not in women with an already established diagnosis of preeclampsia presenting after 34 weeks. We chose not to modify our protocol by incorporating the sFlt-1 concentration or the sFlt-1 to PIGF ratio in the management, which was also provided by the Roche Elecsys system. Third, we acknowledge that progression to preeclampsia with severe features is an indirect health outcome and that the occurrence of maternal complications may represent a better outcome.

The randomized design made the study robust against selection bias. However, detection bias was still possible because masking participating clinicians and women was unfeasible. Every primary maternal outcome was double checked by the principal investigator at each site and the coprimary neonatal outcome was independently recorded by the attending neonatologists. Performance bias was unlikely because the

management of women in the concealed group and those in the revealed group with normal PIGF values adhered to the standard-of-care recommendations. We could not completely exclude the possibility that women in the expectant management group more closely self-monitored their blood pressure, making the detection of severe hypertension more likely. However, in addition to this outcome, maternal complications were increased in this group, which reinforces the existence of a worse preeclampsia course.

Conclusions

Our trial demonstrates that a strategy of selective planned delivery based on maternal PIGF levels at admission reduces progression to severe maternal complications in women presenting with preeclampsia without severe features after 34 weeks' gestation without markedly increasing the neonatal morbidity. ■

Acknowledgments

We would like to thank all the participating hospitals and their staff for their contribution to this trial, particularly the nurses and midwives, the participants who agreed to take part in the study, and the data safety monitoring committee.

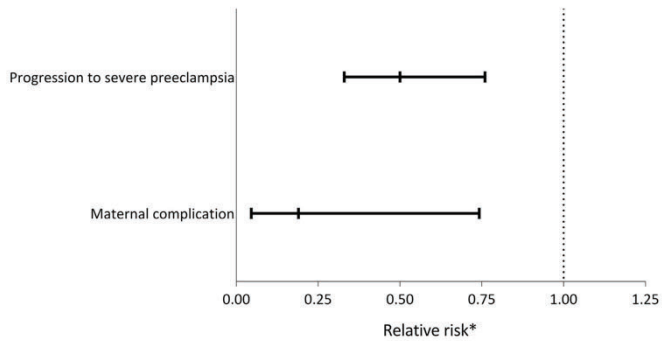
References

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130–7.
2. Bernardes TP, Zwertbroek EF, Broekhuijsen K, et al. Delivery or expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:443–53.
3. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (Phoenix): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:1181–90.
4. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
5. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013;128:2121–31.
6. Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia: from diagnosis to therapy. *Hypertension* 2016;67:1072–9.

7. Duhig KE, Myers J, Seed PT, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1807–18.
 8. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension* 2019;74:983–90.
 9. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos del embarazo. *Prog Obstet Gynecol* 2007;50:446–55.
 10. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31.
 11. Burke Ó, Benton S, Szafarski P, et al. Extending the scope of pooled analyses of individual patient biomarker data from heterogeneous laboratory platforms and cohorts using merging algorithms. *Pregnancy Hypertens* 2016;6:53–9.
 12. Verma A, Weir A, Drummond J, Mitchell BF. Performance profile of an outcome measure: morbidity assessment index for newborns. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:420–6.
 13. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81–4.
 14. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797–805.
 15. Murali AR, Devarbhavi H, Venkatachala PR, Singh R, Sheth KA. Factors that predict 1-month mortality in patients with pregnancy-specific liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:109–13.
 16. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:S141–5.
 17. Gregg AR, Weiner CP. "Normal" umbilical arterial and venous acid-base and blood gas values. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:24–32.
 18. Broekhuijsen K, Van Baaren GJ, Van Pampus MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2492–501.
 19. Norton EC, Miller MM, Kleinman LC. Computing adjusted risk ratios and risk differences in Stata. *The Stata Journal* 2013;13:492–509.
 20. Hadlock FP, Harrist RB, Sharnan 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.
 21. Figueras F, Meler E, Iraola A, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:20–4.
 22. 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;32:128–32.
 23. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990;18:165–72.
 24. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:S21–8.
 25. Owens MY, Thigpen B, Parrish MR, et al. Management of preeclampsia when diagnosed between 34–37 weeks gestation: deliver now or deliberate until 37 weeks? *J Miss State Med Assoc* 2014;55:208–11.
 26. Nathan HL, Seed PT, Hezelgrave NL, et al. Maternal and perinatal adverse outcomes in women with pre-eclampsia cared for at facility-level in South Africa: a prospective cohort study. *J Glob Health* 2018;8:020401.
- Barcelona, Spain (Drs Peguero, Martínez-Portilla, Mazarico, Meler, Hernandez, Matas, and Figueras); Fetal Medicine Unit—Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (SAMID), Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain (Drs Herraiz, Villalain, and Galindo); Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain (Drs Perales and Marcos); Obstetrics and Gynecology Service, BioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces (Basque Country University), Biscay, Spain (Drs JC Melchor and J Melchor); Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, Dexeus University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (Dr Meler); and Obstetrics and Gynecology, Hospital de la Creu Roja, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain (Dr del Rio).
- Received Nov. 23, 2020; revised March 14, 2021; accepted March 25, 2021.
- I.H., C.V., and A.G. report receiving personal lecture fees from Roche Diagnostics outside the submitted work. R.M.P. reports no conflict of interests but reports having relevant financial activities outside the submitted work by receiving personal fees from General Electric and Siegfried Rhein Pharmaceuticals. There are no other relationships, conditions, or circumstances that present a potential conflict of interest to disclose. The remaining authors report no conflict of interest.
- This trial was supported by "Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS)," Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spanish Ministry of Health, Spain, under grant code PI15/00903.
- The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the manuscript.
- The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility in the decision to submit the manuscript for publication.
- Clinical trial registration details: date of registration, February 2015; date of initial participant enrolment, January 2016; unique identifier, NCT02373839; URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02373839>.
- Corresponding author: Francesc Figueras, PhD. ffiguera@clinic.cat

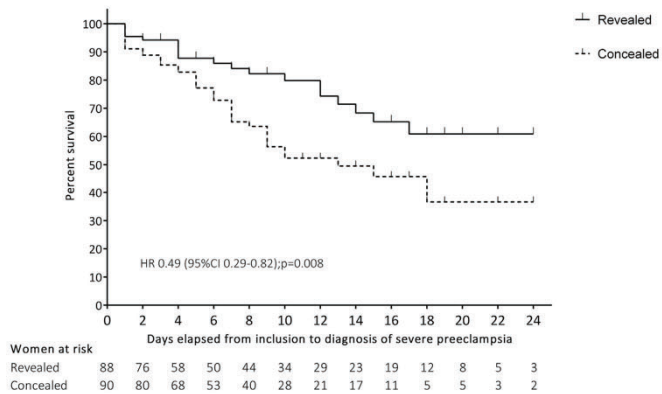
Author and article information

BCNatal, Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clinic and Hospital Sant Joan de Déu), Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia Fetal i+D Fetal Medicine Research Center,

SUPPLEMENTAL FIGURE 1
Adjusted relative risks

Adjusted relative risks of progression to preeclampsia with severe features (primary maternal outcome) and maternal complications (secondary maternal outcome) of revealed vs concealed groups. The *asterisk* symbol indicates adjustment by minimization factor (gestational age at inclusion [34 vs 35+ completed weeks] and site).

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2021.

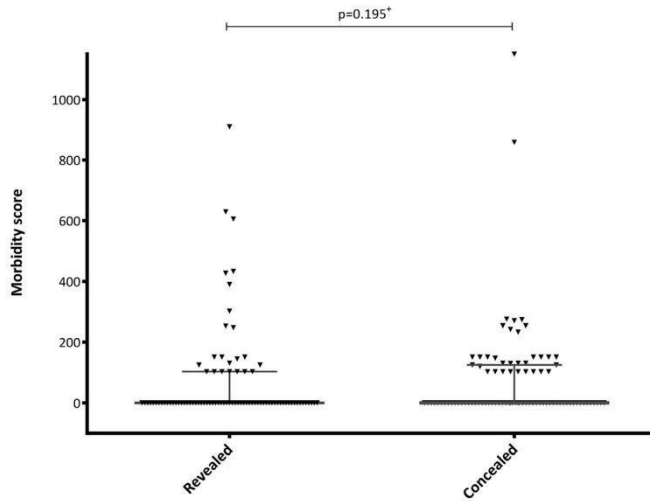
SUPPLEMENTAL FIGURE 2
Kaplan-Meier survival estimate

Time to severe preeclampsia development by trial arm.

HR, hazard ratio.

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2021.

SUPPLEMENTAL FIGURE 3
MAIN scores according to group

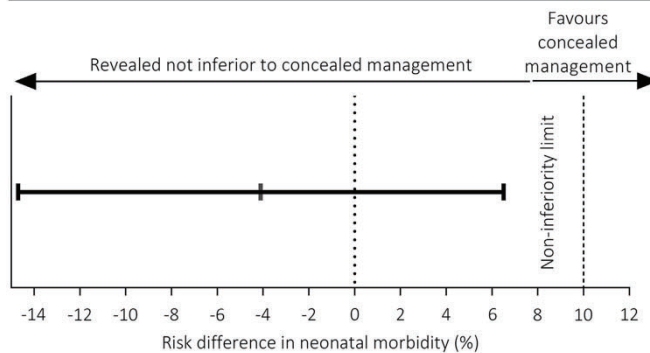


⁺Mann-Whitney *U* test was used to determine significance.

MAIN, morbidity assessment index for newborns.

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2021.

SUPPLEMENTAL FIGURE 4
Risk difference in neonatal morbidity



Risk difference in neonatal morbidity (MAIN score of ≥ 150) with the limit of the noninferiority hypothesis displayed.

MAIN, morbidity assessment index for newborns.

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2021.

SUPPLEMENTAL TABLE 1
Recruitment by center

Center	Revealed (n=88)	Concealed (n=90)
Hospital Clínic de Barcelona (Catalonia)	33 (37.5)	34 (36.8)
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)	26 (29.5)	25 (27.8)
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)	13 (14.8)	11 (12.2)
Hospital Universitario Cruces (Basque Country)	7 (8)	9 (10)
Hospital General de l'Hospitalet (Catalonia)	4 (4.5)	5 (5.1)
Hospital Sant Joan de Déu Barcelona (Catalonia)	3 (3.4)	4 (4.4)
Hospital Universitari Dexeus (Catalonia)	2 (2.3)	2 (2.2)

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2021.

SUPPLEMENTAL TABLE 2
Morbidity assessment index for newborns score table with morbidity items and their corresponding scale values

Time after birth	Item	Morbidity attribute	Scale
Within 24 h of birth	1	Cord blood pH of ≤ 7.10	151
	2	Resuscitation at birth: intubation	127
	3	Meconium: meconium below cords	155
	4	Apgar score 5 min	score 4–7 125
	5		score 1–3 162
	6		score <1 193
	7	Apgar score 10 min	score 4–7 154
	8		score 1–3 183
	9	Altered color: ^a dusky or central cyanosis	145
	10	Respiratory rate/min ^a	<30 or >60 at 3–24 h 131
	11		>100 between 3–24 h 140
Within 7 d of birth	12	Heart rate/min ^a	160–200 beat 120
	13		>200 beat 183
	14		<100 beat 157
	15	Hypotonia ^a	Present beyond 120 h of age 129
	16		Present at 1–120 h of age 156
	17	Flaccidity ^a present at 1–120 h	154
	18	Apnea ^a	Apnea corrected by oxygen 115
	19		Apnea corrected by resuscitation 140
	20	Bleeding disorder	Thrombocytopenia with or without bleeding disorder 147
	21		Need for transfusion owing to anemia or item 20 170
	22	Mean systolic BP (mm Hg) ^a 28–32 wk: <30 or 32–42 wk: <40	136
	23	Urine output ^a low (<2 mL/kg/h)	141
	24	Seizures	Tremors or single seizure 137
	25		Multiple seizures 155

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2021.

(continued)

SUPPLEMENTAL TABLE 2

Morbidity assessment index for newborns score table with morbidity items and their corresponding scale values

(continued)

Time after birth	Item	Morbidity attribute	Scale
	26	If >2 drugs used for seizures	183
	27	Level of consciousness ^a	137
	28	Stupor or obtundation or coma	187
	29	Oral feeding difficulties ^a	81
	30	Poor sucking within 24 h	98
	31	Poor sucking at 24 h–7 d	119
	32	Persistent vomiting	136
	33	Assisted ventilation: ^a assisted ventilation beyond 24 h	117
	34	Mechanical ventilation ^a	130
	35	Mechanical ventilation within 24 h	135
	36	Mechanical ventilation at 24 h–7 d	162
	37	Birth trauma	176
	38	Bone fracture—long bone or clavicle or skull	183
	39	Nerve injury (facial or peripheral)	179
	40	Subdural or intracerebral hematoma	151
	41	Hypoglycemia (lowest level): blood glucose <2.2 mmol/L	103
	42	Hyperbilirubinemia, mmol/L (peak level)	179
	43	Serum bilirubin >250 (phototherapy)	162
	44	Serum bilirubin >340 (exchange transfusion)	187
	45	Bacterial culture	152
	46	Blood positive	186
	47	CSF positive	162
		Intraventricular hemorrhage	
		Grade 1 or 2	
		Grade 3 or 4	
		Cardiopulmonary resuscitation any time before discharge	

Circle all items that apply between birth and discharge from the hospital or up to 7 days of life, whichever is earlier. MAIN score is the sum of the scale values of all checked items.

Adapted from Verma et al.^{1,2}^a More than 2 consecutive readings.Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2021.

SUPPLEMENTAL TABLE 3

Description of adverse events according to group allocation

	Revealed (n=88)	Concealed (n=90)
Adverse events	15	24
Severity		
Mild	8	10
Moderate	4	9
Severe	0	2
Potentially life-threatening	2	2
Causality		
Not related	12	16
Unlikely related	3	3
Possible related	0	3
Probably related	0	2
Outcome		
Ad integrum recovery	12	20
Partial recovery	1	0
Not resolved	0	0
Death	0	0
Unknown	0	3
System organ class (nonexclusively)		
Hematological	3	10
Biochemical	3	4
Cardiovascular	2	4
Gastrointestinal	0	4
Neurologic	8	10
Infectious	2	1
Systemic	2	0
Ophthalmologic	0	2

Peguero et al. Placental growth factor testing in nonsevere late preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2021.

Peguero A, Fernández-Blanco L, Mazarico E, Benítez L, González A, Youssef L, Crispi F, Hernández S, Figueras F.

Added prognostic value of longitudinal changes of angiogenic factors in early-onset severe pre-eclampsia: a prospective cohort study.

BJOG. 2021, 128(2): 158-165.

Factor de impacto: 7.31. 1r cuartil.

RESUMEN DEL ARTÍCULO

Objetivo: Evaluar si los cambios longitudinales en la concentración de factores angiogénicos mejoran la predicción de complicaciones en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad.

Diseño: Estudio de cohortes prospectivo en dos hospitales españoles. Medición de los niveles de PlGF y sFlt-1 al ingreso y antes del parto, calculando el cambio promedio diario y evaluando la asociación de los cambios longitudinales de estas concentraciones con el intervalo de tiempo hasta el parto y con la presencia de complicaciones mediante regresión logística y de Cox. Las variables principales fueron el intervalo hasta el parto y la presencia de resultados adversos.

Resultados: Se incluyeron un total de 63 pacientes, de las cuáles un 41.3% presentó una complicación. Los cambios longitudinales en las concentraciones de sFlt-1 fueron más marcados en los embarazos con presencia de complicación. El tiempo desde el ingreso hasta el parto fue de 4 días en aquellas en el cuartil más alto de los cambios en las concentraciones plasmáticas de sFlt-1 vs 16 días en el resto de pacientes.



Added prognostic value of longitudinal changes of angiogenic factors in early-onset severe pre-eclampsia: a prospective cohort study

A Peguero, L Fernandez-Blanco, E Mazarico, L Benitez, A Gonzalez, L Youssef, F Crispi, S Hernandez, F Figueras

BCNatal, Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia Fetal i+D Fetal Medicine Research Center, Barcelona, Spain

Correspondence: F Figueras, Maternal-Fetal Medicine Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Sabino de Arana 1, 08028 Barcelona, Spain. Email: ffiguera@clinic.cat

Accepted 11 June 2020. Published Online 21 July 2020.

Objective To assess in women with early-onset severe pre-eclampsia whether longitudinal changes in angiogenic factors improve the prediction of adverse outcome.

Design Prospective cohort study.

Setting Maternity units in two Spanish hospitals.

Population Women with diagnosis of early-onset severe pre-eclampsia.

Methods Levels of placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and sFlt-1/PlGF ratio were measured at admission and before delivery, and average daily change calculated. The association of longitudinal changes of angiogenic factors with the time interval to delivery and with complications was evaluated by logistic and Cox regression.

Main outcome measures Interval to delivery and composite of adverse outcomes.

Results We included 63 women, of which 26 (41.3%) had a complication. Longitudinal changes of sFlt-1 were more pronounced in complicated pregnancies (median: 1047 versus 342 pg/ml/day; $P = 0.04$). On the multivariate analysis, the

clinical risk score and sFlt-1 at admission explained 6.2% of the uncertainty for complication; the addition of sFlt-1 longitudinal changes improved this to 25.3% ($P = 0.002$). The median time from admission to delivery was 4 days (95% CI 1.6–6.04) in those in the highest quartile of sFlt-1 longitudinal changes versus 16 days (95% CI 12.4–19.6) in the remaining women (Log-rank test $P < 0.001$).

Conclusions Longitudinal changes in sFlt-1 maternal levels from admission for confirmed early-onset severe pre-eclampsia add to baseline characteristics in the prediction of adverse outcome and interval to delivery.

Keywords Angiogenic factors, complications, early-onset severe pre-eclampsia, hypertension in pregnancy, longitudinal changes, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1.

Tweetable abstract In early-onset severe pre-eclampsia, longitudinal changes in sFlt-1 levels improve the prediction of complications and interval to delivery.

Linked article This article is commented on by DL Rolnik, AT Papageorgiou, p. 166 in this issue. To view this mini commentary visit <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16440>.

Please cite this paper as: Peguero A, Fernandez-Blanco L, Mazarico E, Benitez L, Gonzalez A, Youssef L, Crispi F, Hernandez S, Figueras F. Added prognostic value of longitudinal changes of angiogenic factors in early-onset severe pre-eclampsia: a prospective cohort study. BJOG 2021;128:158–165.

Introduction

Pre-eclampsia (PE) is a severe multisystem condition characterised by hypertension and end-organ dysfunction. It complicates 2–8% of pregnancies¹ and is a leading cause of maternal and neonatal morbidity and mortality.^{2,3}

We can distinguish two entities in terms of pathophysiology—late-onset PE (developed after 34 weeks' gestation)

and early-onset PE, which is thought to be more related to placental insufficiency^{4–6} and confers higher maternal and neonatal risks.^{3,7,8}

Expectant management improves neonatal outcome in selected cases of early-onset PE.^{9,10} Thus, clinical decisions are determined by a trade-off between reducing the risks of adverse outcome by timely delivery and minimising the risks of prematurity by expectant management. Therefore,

a reliable prediction of complications is essential in selecting women for expectant management. So far, even when multi-parametric risk-scoring is used, such prediction capacity is still moderate.^{11,12}

Maternal levels of angiogenic factors at admission for suspected PE have emerged as prognostic predictors, including placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and the sFlt-1/PlGF ratio. These factors have shown a good capacity in ruling out complications, such as the development of pre-eclampsia, pulmonary oedema, acute renal failure, cerebral haemorrhage and perinatal or fetal death among others; and a moderate capacity in predicting its occurrence.^{13,14} In addition, they may predict the interval to delivery in suspected PE.¹⁵ It has also been suggested that longitudinal changes of the angiogenic factor levels may provide additional prediction capacity for the occurrence of complications in suspected PE.¹⁶ The performance of this capacity in women with confirmed PE has been less explored. Sequential angiogenic factor differences have been compared retrospectively between early- and late-onset PE¹⁷ or described prospectively in women admitted with mixed hypertensive disorders.¹⁸ However, the clinical value of longitudinal changes of the angiogenic factors has not been specifically investigated in early-onset cases already meeting severity criteria, which is the clinical presentation with the greatest risk of maternal and fetal complications.¹⁹

The objective of this study is to test in early-onset severe PE whether the longitudinal changes in maternal angiogenic factor levels improve the prediction capacity of adverse outcome and time interval to delivery.

Material and methods

Population

Between March 2017 and April 2019 a prospective cohort was created of consecutive singleton pregnancies with early-onset PE featuring severe criteria who were admitted to the Departments of Maternal-Fetal Medicine at BCNatal (Barcelona, Spain), comprising two referral university hospitals (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu). Additional inclusion criteria were the absence of maternal complications at admission (as detailed below) and the absence of fetal indication for imminent delivery. The study protocol was approved by the Ethics Committee (HCB/2017/0077) and participants provided their written informed consent.

Definitions

PE was defined by the presence of de novo hypertension (systolic blood pressure [BP] ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg measured on two occasions at least 4 hours apart) after 20 weeks of gestation accompanied by

proteinuria (≥ 300 mg/24 hours or a urine protein/creatinine ratio >0.3 mg/mmol).²⁰ Early-onset cases were considered when admission occurred before 34 weeks of gestation. Gestational age was calculated according to the crown-rump length at first-trimester ultrasound scan.²¹ Severe features were defined according to the American College of Obstetricians and Gynecologists as: systolic BP ≥ 160 mmHg or diastolic BP ≥ 110 mmHg on two occasions at least 4 hours apart, thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$ platelets), impaired liver function (blood concentrations of liver enzymes to twice normal and/or severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses), renal insufficiency (serum creatinine concentration >1.1 mg/dl in the absence of other renal disease), pulmonary oedema or new-onset cerebral or visual disturbances.²²

At admission, the risk for complications was estimated according to the Prediction of complications in Early-onset-Preeclampsia (PREP-L) score,^{12,23} which includes maternal age, gestational age, pre-existing medical conditions, protein-to-creatinine ratio, serum urea concentration, platelet count, systolic blood pressure, need for antihypertensive treatment or magnesium sulphate.

Composite of complications was defined as having one or more of the following:

- HELLP syndrome (lactate dehydrogenase (LDH) >600 IU/L, AST to twice normal values and platelet count $<100 \times 10^9/L$);
- central nervous system dysfunction (eclampsia, Glasgow Coma Score <13 ,²⁴ stroke, reversible ischaemic neurological deficit or cortical blindness);
- hepatic dysfunction (INR >1.2 in the absence of disseminated intravascular coagulation, MELD score ≥ 10 ^{25,26} or hepatic haematoma or rupture);
- renal dysfunction (dialysis, serum creatinine concentration $>150 \mu\text{mol/L}$ or urine output <0.5 ml/kg/hour over 12 hours, according to renal insufficiency by RIFLE criteria²⁷; or need for treatment with furosemide to maintain urine output >0.5 ml/kg/hour for 3 hours);
- respiratory dysfunction (pulmonary oedema, requirement of invasive or non-invasive mechanical ventilation, oxygen requirement $>50\%$ concentration for longer than 1 hour or severe breathing difficulty [no criteria of pulmonary oedema but presence of dyspnoea, crackles in pulmonary auscultation and $\text{SaO}_2 < 90\%$]);
- cardiovascular dysfunction (need for inotropic support, left ventricle failure or myocardial infarction);
- critical hypertension (requirement for three or more different antihypertensive treatments to control BP);
- stillbirth (delivery of a fetus ≥ 22 weeks of gestation with no signs of life, according to World Health Organization definition²⁸);

- neonatal death (an infant death before 28 days of age, according to World Health Organization definition²⁸).

Fetal growth restriction (FGR) was defined according to the Delphi consensus for early-onset form²⁹ and severe FGR was defined as reversed end-diastolic flow in the umbilical artery Doppler and/or absent or reverse velocities during atrial contraction in the ductus venosus Doppler.

Management

At admission, all women underwent a physical and biochemical examination according to standard recommendations. Maternal BP was monitored continuously and laboratory tests were assessed at least once daily. Magnesium sulphate for seizure prophylaxis and corticosteroid therapy for fetal lung maturity was administered to all women. Antihypertensive treatment was administered when BP was persistently 160/110 mmHg or higher. Above 26 weeks of gestation, fetal assessment was performed by cardiotocography every day and Doppler at least twice a week.

Indications for delivery were uncontrollable BP, maternal complications (defined above), placental abruption or non-reassuring cardiotocographical reading.³⁰ Beyond 26 weeks, indications for delivery also included persistent (>6 hours apart) ductus venosus (DV) Doppler with reversed diastolic flow; and beyond 30 weeks persistent (>6 hours apart) umbilical artery (UA) Doppler with reversed end-diastolic flow or DV pulsatility index above the 95th centile for gestational age.³¹ Elective delivery was performed beyond 34 weeks after completion of pulmonary maturation. Clinicians and researchers were unaware of the angiogenic factor levels as they were measured after delivery on stored samples.

Samples collection and angiogenic factor measurement

At admission and before delivery (within 12 hours), a 5-ml peripheral maternal blood sample was obtained. Serum was separated by centrifugation at 2000 g for 10 minutes at room temperature, and samples were immediately stored at -80°C until assayed at an independent laboratory.

Maternal serum concentrations of sFlt-1 and PlGF were determined by the fully automated Elecsys assays for sFlt-1 and PlGF on an electrochemiluminescence immunoassay platform (Cobas analyzers, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). In all the kits, the intra-assay precision was <4% for both assays and the inter-assay precision was 2.3–5.6% and 2.4–4.6% for sFlt-1 and PlGF assays, respectively.

Longitudinal changes were quantified by calculating delta values: (level at delivery – levels at admission)/days from admission to delivery.

Sample size and statistical analysis

According to our experience from a previous cohort of women with severe early-onset PE³² we estimated the

interval from admission to delivery to be 12 days in non-complicated and 5 days in complicated pregnancies. For a ratio of exposed to non-exposed of 3 (highest quartile: 1st–3rd quartile) and an expected interval from diagnosis to delivery of 12 days in those unexposed, the number of exposed individuals (highest quartile) needed for 5 days of interval to delivery (alpha risk 5%, beta risk 20%) is 14, which added up to 42 (14 × 3) unexposed women make up the required sample size of 56 women (log-rank test).³³

Variables were checked for normal distribution by Kolmogorov–Smirnov test. Paired comparisons of the angiogenic values between admission and delivery were performed by non-parametric Wilcoxon sign test. Comparisons between uncomplicated and complicated pregnancies were performed by Student *t* (assuming unequal variances), Mann–Whitney *U*, Pearson Chi-square and Fisher (*F*) tests, as appropriate.

The likelihood of a composite of complications was modeled by logistic regression (with robust estimation of the standard errors). Levels of angiogenic factors were log-transformed. The predictive performance was determined by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

The interval from admission to delivery was graphed by the Kaplan–Meier procedure and tested for differences in the survival time by the angiogenic delta values quartile using Log-rank (Mantel–Cox) test. The interval to delivery was modeled by multivariate Cox regression checking for the assumptions of proportionality and log-linear correlation.

Statistical analyses and graph constructions were performed using STATA 13.0 (StataCorp LT, College Station, TX, USA) and R 3.1.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (package ‘pROC’).

Results

During the study period, 86 women were admitted for early-onset severe PE. Of these women, 68 had no complications at admission and no fetal indication for imminent delivery. Blood samples for angiogenic factor measurement were not collected from four of these patients due to a breach of the study protocol. In one additional case, a blood sample was not obtained at delivery. Thus, a total of 63 women were available for analysis with both at-admission and at-delivery measurements. Of them, 26 patients (41.3%) had a complication. Table 1 shows the baseline characteristics by the presence of complications and Table S1 details the maternal demographic characteristics. Tables S2 and S3 provide full details of composites of complication by number of events and full lists of neonatal complications, respectively. The median time interval between admission and delivery was 9 days (ranging from 2 to 24). It was shorter in complicated pregnancies (8 [1–22]) than in those without complications (10 [1–24]).

Table 1. Maternal and perinatal characteristics by subsequent occurrence of complications

	Uncomplicated pre-eclampsia (n = 37)	Complicated pre-eclampsia (n = 26)	P-value
Maternal characteristics at admission			
GA at admission (weeks), mean (SD)	31 (2.3)	29 (3.2)	0.01*
Systolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	167 (17)	167 (15)	0.6*
Diastolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	103 (8)	103 (9)	0.66*
Proteinuria (mg/24 h), median (IQR)	1387 (3071)	2146 (4849)	0.37*
Platelet count ($\times 10^9$ L), mean (SD)	215.5 (82)	182.7 (51.2)	0.03*
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$), mean (SD)	61.2 (14.6)	63.9 (20.4)	0.84*
Aspartate transaminase IU/L, median (IQR)	24 (37)	26 (17)	0.78*
Oxygen saturation (%), median (IQR)	99 (3)	98 (2)	0.24*
PREP-L risk score, mean (SD)	71.2 (18.5)	82 (10)	0.02*
Perinatal characteristics			
GA at delivery (weeks), mean (SD)	32.3 (1.9)	30.3 (2.7)	0.00*
Delivery <28 weeks, n (%)	1 (2.7)	6 (23.1)	0.02*
Birthweight (g), mean (SD)	1336 (400)	1151 (499)	0.11
FGR, n (%)	32 (86.5)	21 (80.8)	0.73
Severe FGR, n (%)	4 (10.8)	5 (19.2)	0.47
Caesarean section, n (%)	32 (86.5)	23 (88.5)	0.82*
5-min Apgar ≤ 7 , n (%) ⁺	4 (10.8)	5 (20.8)	0.3*
Acidosis at birth, n (%) ⁺	1 (2.7)	1 (4.2)	0.75
NICU admission, n (%) ⁺	29 (78.4)	22 (91.7)	0.29*

FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit.

*Non-parametric test (Fisher [F] or Mann-Whitney [U]); + Stillbirths excluded.

Table S4 shows the levels of the angiogenic factors at admission and at delivery, with the delta values (expressing average daily change). Of note, all the evaluated angiogenic factors differed significantly between admission and delivery. Table S5 and Figure S1 depict the angiogenic factor levels in uncomplicated and complicated pregnancies. Only the sFlt-1 delta values were significantly different between those without and with complication (median values: 342 versus 1047 pg/ml/day; $P = 0.04$). Expressed as relative changes from the admission values, this corresponds to a

daily increase of 2.6 versus 8.2%. Figure S2 shows the individual and averaged changes of sFlt-1 by the occurrence of complications.

On the multivariate analysis, the baseline model (PREP-L risk score) explained 6.2% of the uncertainty of complications occurrence (R^2 Naegelkerke goodness-of-fit). The addition of sFlt-1 delta values significantly improved this performance (R^2 Naegelkerke of 25.3%; $P = 0.002$). Table 2 shows the logistic regression model which includes both predictors. While the area under the curve of the baseline

Table 2. Logistic regression of the association to complications and Cox regression of the time interval from admission to delivery (days)

	Coefficient	SE	P	OR/HR	95% CI	
					Lower	Upper
Logistic regression						
PREP_L risk score (%)	0.07	0.02	0.002	1.07	1.03	1.12
Delta sFlt-1 value (log-transformed)	1.38	0.59	0.019	3.99	1.23	12.6
Cox regression						
PREP_L risk score (%)	0.03	0.01	0.004	1.03	1.01	1.05
Delta sFlt-1 value (highest quartile)	1.21	0.34	<0.001	3.35	1.73	6.51

HR, hazard ratio; OR, odds ratio; SE, standard error.

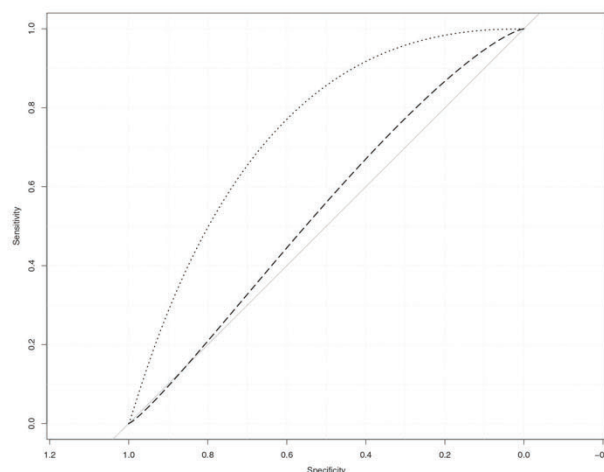


Figure 1. Prediction performance (receiver operating characteristic curves) for complications of the baseline model including PREP-L and sFlt-1 at admission (dashed line) versus the model where delta sFlt-1 value is added (dotted line).

model was 0.54 (95% CI 0.39–0.7), it increased to 0.73 (95% CI 0.61–0.85) when the sFlt-1 delta was added. For 10, 20, 30 and 40% false-positive rates, detection rates were better for the model including sFlt-1 delta: 9.5 versus 27.7%; 20.9 versus 48 %; 32.7 versus 63.4%; and 44.6 versus 75.1%, respectively. Figure 1 shows both smoothed ROC curves.

Figure 2 shows the Kaplan–Meier graph of the time interval to delivery: the median time was 4 days (95% CI 1.6–6.04) in those in the highest quartile of delta sFlt-1 values

compared with 16 days (95% CI 12.4–19.6) in those in the 1st–3rd quartiles (Log-rank (Mantel–Cox) $P < 0.001$).

Table 2 shows the Cox regression modeling of the time interval from admission to delivery. Of note, to meet the proportional hazards assumption, log-transformed sFlt-1 delta values had to be categorised in quartiles and entered in the model as binary values (highest quartile versus those the 1st–3rd quartile): hazard ratio of 3.35 (95% CI 1.73–6.51; $P < 0.001$).

Discussion

Main findings

Our findings demonstrate that the longitudinal changes in sFlt-1 levels from admission for early-onset severe PE improve the prediction of complications and the interval to delivery over baseline clinical and analytical parameters.

Strengths and limitations

Our series has some unique features. It is a prospective cohort of women admitted for confirmed early-onset severe PE. The angiogenic factors were longitudinally measured and evaluated for the prediction of incident complications. In addition, managing clinicians were blinded to these measurements. We also acknowledge some limitations. First, the relatively small sample size does not allow the evaluation of individual complications and the interval between admission and delivery varied significantly among patients. However, this sample size has to be regarded in the context of the very

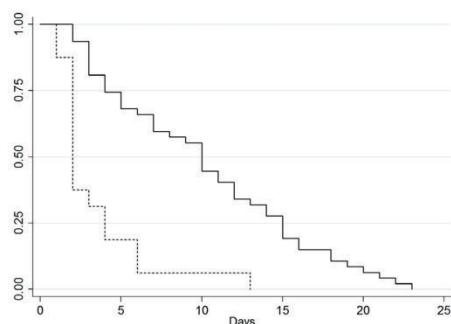


Figure 2. Kaplan–Meier graph of the time interval from admission to delivery (days) of women with delta sFlt-1 values in the highest quartile (dashed line) versus those the 1st–3rd quartile (solid line).

low incidence of early-onset PE (~0.5%), which would be even lower if we considered severe cases without complications at admission.⁷ Thus, 63 cases correspond to a base population of more than 15 000 deliveries. Second, we only measured the angiogenic factors at two time points and, therefore other non-linear trends could not be explored. In particular, it was not possible to assess whether the rise in sFlt-1 precedes the onset of the complication. Additionally, our findings could not be translated to late-onset preeclampsia, which, although associated less with adverse outcomes, accounts for the majority of the cases. Finally, our findings do not necessarily mean that modifying the clinical management according to longitudinal changes in sFlt-1 would improve the outcomes.

Interpretation (in light of other evidence)

Several previous studies have shown the ability of angiogenic factors when cross-sectionally measured at admission for suspected PE to stratify the risk of adverse outcome, and demonstrated that abnormal values were associated with a shorter duration to delivery.^{14,15,34} The angiogenic factor changes during pregnancy are also well known.^{35–37} In light of this evidence, it is reasonable to assume that the change of the angiogenic factor levels over time may add further predictive capacity for adverse outcome. Indeed, Zeisler et al.³⁸ found that in patients with suspected PE there was a greater longitudinal increase in the sFlt-1/PIGF ratio in women who developed PE and an adverse outcome than in those who did not develop it. Additionally, Schoofs et al.¹⁶ suggested that repeated measurements of the sFlt-1/PIGF ratio seem to be superior in predicting PE and its complications than a single measurement.

All this evidence, however, comes from studies in women with suspected PE; whether these findings apply to women with diagnosed PE was unclear, especially in early-onset severe PE. A retrospective study including 34 patients with diagnosed PE demonstrated that there was a higher daily increase in sFlt-1 (11 versus 3%) and sFlt-1/PIGF ratio (23 versus 8%) early-onset cases than in late-onset PE cases, respectively.¹⁷ More recently, Baltajian et al.¹⁸ reported in a prospective cohort of 99 women with suspected PE (53 of them confirmed) who were admitted before 37 weeks that daily changes of sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio were significantly higher in women eventually experiencing an adverse maternal or fetal outcome. The present one study could be criticised because many of the described complications such as FGR and transaminitis were likely already present at admission. Thus, rather than assessing the role of longitudinal changes in the angiogenic factor in predicting complications, this study may have addressed the association of these changes with features of severe PE.^{14,15,34} Our results strengthen the findings from previous studies and demonstrate the clinical

value of longitudinal changes in the angiogenic factor even in confirmed early-onset severe PE.

Interestingly, we found that Flt-1 was more strongly associated with complications than was PlGF. Consistent with our findings, the series by Baltajian et al.,¹⁸ which included women admitted with suspicion of PE, found that the median daily increase of sFlt-1 was six times higher in women with adverse outcome, although no significant difference was found in the daily decrease of PlGF between women with and those without adverse outcome. In PE, maternal sFlt-1 levels drop after delivery to <1% of the pre-delivery value, whereas PlGF drops to 30%.³⁷ suggesting that sFlt-1 is almost uniquely produced by the placenta, whereas PlGF is produced from other sources. Indeed, PlGF is expressed in a variety of organs, tissues and cells.³⁹ As the stressed endothelium produces PlGF,⁴⁰ this may be a compensatory mechanism to keep minimum levels of circulating PlGF. Thus, one may speculate that being more closely correlated with placental disease, sFlt-1 is a better marker of PE severity than PlGF is. The increased sFlt-1 values may trigger the endothelial dysfunction that leads to PE complications.⁴¹

Most guidelines recommend expectant management in selected cases of PE until 34 weeks,⁴² based on evidence that the risk of serious complications is low when appropriate care is provided and based on the derived neonatal benefits.^{9,10,43} However, the selection of cases at especially high risk for complications is clinically challenging. All guidelines recommend a similar set of severity criteria⁴² that were established from experts' opinions without good evidence on their individual performance in predicting complications. In addition, except for the Canadian guideline,⁴⁴ gestational age at diagnosis was not included as a severity criteria, whereas there is good evidence of its independent contribution in predicting maternal morbidity.⁴⁵ A step forward was made by the PRE-EMPT consortium in developing and validating a scoring tool for risk-stratification of women admitted with PE (the PIERS score), with good capacity and predictive performance.¹¹ However, this model included women with any onset PE, not specifically those with early-onset PE. More recently, the PREP-L model was specifically derived for early-onset PE. Compared with the PIERS model, which had an AUC between 0.7 and 0.8 at 1 week after admission, the PREP-L model showed discrimination of 0.82 for a longer period lasting until postnatal discharge from hospital.¹² Our study shows that the addition of sFlt-1 delta values may increase the prediction of complications achieved by PREP-L and sFlt-1 at admission. This study generates a hypothesis; however, to assess predictive values there is a need for further internal and external validation. If confirmed and validated, our results would enable the use of longitudinal

changes in angiogenic factors as a stratifying tool to establish time of delivery.

Conclusion

In summary, our study suggests that longitudinal changes in maternal sFlt-1 levels from admission for confirmed PE add to baseline characteristics in predicting adverse outcome and interval to delivery. Further studies are needed to evaluate the evolution of angiogenic factor levels at fixed time points after admission and to address the impact of incorporating this parameter in the clinical management of early-onset PE on maternal and fetal outcomes.

Disclosure of interests

None declared. Completed disclosure of interest forms are available to view online as supporting information.

Contribution to authorship

AP, EM and FF: study design. AP, LFB, EM and SH: patient recruitment. LFB, LB and AG: data collection. AP and FF: data analysis. AP, LFB, EM, LB, AG, LY, FC, SH and FF: drafting the manuscript and critical revision. All the authors have seen and approved the final version of the article.

Details of ethics approval

This study was approved on 22 March 2017 by the Institutional Ethics Committee of Hospital Clinic de Barcelona (Reference number: HCB/2017/0077).

Funding

None.

Acknowledgements

We are indebted to the IDIBAPS Biobank and 'Biobanc de l'Hospital Infantil Sant Joan de Déu per a la Investigació', integrated in the Spanish National Biobank Network of ISCIII, for the sample and data procurement.

Supporting Information

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

Figure S1. Distribution of angiogenic levels delta values.

Figure S2. Individual (dashed lines) and averaged (solid line) sFlt-1 changes from admission to delivery by the occurrence of complications.

Table S1. Demographic maternal characteristics by the subsequent occurrence of complications.

Table S2. Full list of complications.

Table S3. Detail of neonatal complications.

Table S4. Levels of angiogenic factors (median, interquartile range; max-min).

Table S5. Levels of angiogenic factors (median, interquartile range). ■

References

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130–7.
- Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008;21:521–6.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44.
- Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143–8.
- Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006;113:580–9.
- Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2012;2:72–83.
- Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:544.e1–544.e12.
- Weitzner O, Yagur Y, Weissbach T, El Man G, Biron-Shental T. Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases. *J Matern Neonatal Med* 2018;6:1–5.
- Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990;76:1070–5.
- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818–22.
- von Dadelszen P, Menzies JM, Payne B, Magee LA. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:152–7.
- Thangaratnam S, Allotey J, Marlin N, Dodds J, Cheong-See F, von Dadelszen P, et al. Prediction of complications in early-onset preeclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. *BMC Med* 2017;15:1–11.
- Zeisler H, Ulurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
- Chappell L, Duckworth S, Seed P, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2013;128:2121–31.
- Zeisler H, Ulurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2016;128:261–9.
- Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med* 2014;42:61–8.
- Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early- vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2013;41:511–6.

- 18 Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:89.e1–e10.
- 19 Lisankova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014;124:771–81.
- 20 Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van AA, Moutquin J-M. 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.
- 21 Robinson H, Fleming J. A critical evaluation of sonar 'crown-rump length' measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:702–10.
- 22 American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31.
- 23 Thangaratnam S, Allotey J, Marlin N, Mol BW, Von Dadelszen P, Ganzevoort W, et al. Development and validation of prediction models for risks of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): a prospective cohort study. *Health Technol Assess* 2017;21:1–100.
- 24 Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81–4.
- 25 Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797–805.
- 26 Murali A, Devarbhavi H, Venkatachala P, Singh R, Sheth K. Factors that predict 1-month mortality in patients with pregnancy-specific liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:109–13.
- 27 Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:S141–5.
- 28 World Health Organization. *Neonatal and perinatal mortality country, regional and global estimates*. Geneva: World Health Organization; 2006.
- 29 Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obs Gynecol* 2016;48:333–9.
- 30 Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 2008;112:661–6.
- 31 Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:48–58.
- 32 Meler E, Figueras F, Bannasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:559.e1–4.
- 33 Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982;38:163–70.
- 34 Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1187–207.
- 35 Staff AC, Benton SJ, Von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension* 2013;61:932–42.
- 36 Levine R, Maynard S, Qian C, Lim K, England L, Yu K, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672–83.
- 37 Saleh L, van den Meiracker AH, Geensen R, Kaya A, Roeters van Lennep JE, Duvekot JJ, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:751–7.
- 38 Zeisler H, Lurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:367–75.
- 39 Huppertz B. An updated view on the origin and use of angiogenic biomarkers for preeclampsia. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:1053–61.
- 40 Autiero M, Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost* 2003;1:1356–70.
- 41 Maynard SE, Min J, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649–58.
- 42 Gillon TER, Pels A, Von Dadelszen P, MacDonnell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of International Clinical Practice Guidelines. *PLoS One* 2014;9:e113715.
- 43 Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:312–47.
- 44 Magee LA, Helewa M, Rey E, Cardew S, Côté AM, Douglas MJ, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:S1–2.
- 45 Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Pipkin FB, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;377:219–27.

Peguero A, Fernández-Blanco L, Mazarico E, Benítez L, González A, Youssef L, Crispi F, Hernández S, Figueras F.

Prediction of adverse neonatal outcome at admission for early-onset preeclampsia with severe features.

Pregnancy Hypertension. 2023, 32: 64-69.

Factor de impacto: 2.2. 3r cuartil.

RESUMEN DEL ARTÍCULO

Objetivo: Evaluar el valor predictivo de la ecografía Doppler, los factores angiogénicos y los modelos multiparamétricos para las complicaciones neonatales en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad.

Diseño: Estudio de cohortes prospectivo en gestantes con preeclampsia de inicio precoz (antes de las 34 semanas de gestación) con criterios de gravedad. Al ingreso se realizó la medición de los niveles plasmáticos de PlGF y sFlt-1, ecografía Doppler y cálculo de riesgo según el modelo multiparamétrico PREP-L. La variable resultado fue la presencia de complicaciones neonatales.

Resultados: Se incluyeron 63 pacientes, de las cuáles el 28.6% presentó un resultado neonatal adverso. El PlGF mostró mejor capacidad para la predicción de complicaciones neonatales que el sFlt-1 y el cociente sFlt-1/PlGF. Los parámetros que mostraron mejor predicción de complicaciones neonatales fueron la combinación de la puntuación obtenida con el modelo PREP-L y el Doppler fetal (altura bajo la curva ROC 0.9, IC del 95% 0.82-0.98) y la combinación de la puntuación obtenida con el modelo PREP-L y las concentraciones plasmáticas de PlGF (altura bajo la curva ROC 0.91, IC del 95% 0.84-0.98).



Contents lists available at ScienceDirect

Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/preghy

Prediction of adverse neonatal outcome at admission for early-onset preeclampsia with severe features

Anna Peguero^a, Lorena Fernandez-Blanco^a, Edurne Mazarico^a, Leticia Benitez^a,
Alba Gonzalez^a, David Boada^a, Cristina Borràs^a, Lina Youssef^a, Fàtima Crispí^{a,b},
Sandra Hernandez^a, Francesc Figueras^a

^a BCNatal Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia BCNatal Fetal Medicine Research Center, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBER-ER), Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords

Angiogenic factors
Early-onset severe preeclampsia
Neonatal adverse outcome
Doppler ultrasound
Placental growth factor
Soluble fms-like tyrosine kinase 1

ABSTRACT

Background: Preeclampsia remains the leading cause of maternal morbidity and mortality. Consequently, research has focused on validating tools to predict maternal outcomes regarding clinical and biochemical features from the maternal compartment. However, preeclampsia also leads to neonatal complications due to placental insufficiency and prematurity, being the early-onset type associated with the poorest outcome. Hence, it is imperative to study whether these existing tools can predict adverse neonatal outcome.

Objective: To assess the predictive value for adverse neonatal outcome of Doppler ultrasound, angiogenic factors and multi-parametric risk-score models in women with early-onset severe preeclampsia.

Study design: This is a prospective cohort study of consecutive singleton pregnancies complicated by early-onset (developed before 34 week's gestation) severe preeclampsia.

Results: 63 women with early-onset severe preeclampsia, 18 (28.6%) presented an adverse neonatal outcome. Placental growth factor (PlGF) showed the best discrimination between neonatal outcomes among angiogenic factors. PREP-L score is a multi-parametric risk-score for the prediction of complications in early-onset preeclampsia which includes maternal characteristics and clinical and analytical data obtained at admission. Good predictive values for the prediction of neonatal complications were found with the combination of PREP-L score with advanced Doppler (AUC ROC 0.9 95% CI 0.82–0.98) and with PlGF levels (AUC ROC 0.91 [95% CI 0.84–0.98]).

Conclusions: The combination of maternal risk scoring (PREP-L score) with angiogenic factors or fetal Doppler ultrasound at the time of diagnosis of early-onset preeclampsia with severe features performs well in predicting adverse neonatal outcome.

1. Introduction

Preeclampsia (PE) is a pregnancy-related syndrome characterized by hypertension and end-organ dysfunction that affects about 2–8% of pregnancies [1]. It is worldwide a leading cause of maternal morbidity and mortality [2], and, accordingly, prediction and prevention of these maternal complications have been the main research focus. In addition, PE is also linked to neonatal complications mainly due to the associated placental insufficiency and prematurity, being responsible for 10% of stillbirths [3] and ranking first as a cause of iatrogenic prematurity [4].

In terms of pathophysiology, two entities can be distinguished, on

one hand late-onset PE (developed after 34 weeks' gestation) and on the other hand early-onset PE (developed before 34 week's gestation), which is strongly associated with placental insufficiency and maternal systemic endothelial damage conferring the highest maternal and neonatal risks [5–7]. In addition, we can classify the disease by the presence of severe features. This severity is defined by laboratory and clinical parameters only from the maternal compartment. Moreover, most of the multi-parametric risk-scores models, such as Prediction of Risks in Early-onset Preeclampsia (PREP) and Preeclampsia Integrated Estimate of Risk (PIERS) have shown promise in the prediction of maternal but not neonatal outcomes [8–9].

* Corresponding author.

E-mail address: ffiguera@clinic.cat (F. Figueras).

<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.04.004>

Received 9 February 2023; Received in revised form 5 April 2023; Accepted 20 April 2023

Available online 26 April 2023

2210-7789/© 2023 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Fetal and maternal Doppler has been proposed for predicting neonatal adverse outcome, under the rationale that it may capture the intrauterine stress secondary to the maternal disease. Despite that, in the context of PE several studies have demonstrated that fetal Doppler indices did not accurately predict neonatal outcomes [10–14] and that the natural history of placental insufficiency is less predictable in women with PE [15]. Furthermore, Doppler ultrasound surveillance requires trained staff and advanced equipment, which may not be available in all settings.

In PE, the endothelial and placental dysfunction leads to increased levels of anti-angiogenic factors (like soluble fms-like tyrosine kinase-1 [sFlt-1]) and decreased maternal levels of pro-angiogenic factors (like placental growth factor [PlGF]) [16–17]. These biochemical markers seem to be helpful for the diagnosis of the disease and have emerged as reliable predictors of adverse perinatal outcomes in women with suspected PE [18–20], although it is not known its role in predicting neonatal complications in women with an established diagnosis of PE [21]. PlGF has shown also potential to predict the chances of perinatal survival in cases of early-onset fetal growth restriction (FGR) [22].

This study aims to assess the predictive value for adverse neonatal outcomes at admission of Doppler ultrasound, angiogenic factors and multi-parametric risk-score models in women with early-onset PE with severe features.

2. Materials and methods

2.1. Population

Between March 2017 and April 2019, a prospective cohort was created of consecutive singleton pregnancies complicated by early-onset severe PE who were admitted to the Departments of Maternal-Fetal Medicine at BCNatal (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain). Additional inclusion criteria were the absence of maternal or fetal complications at admission that require immediate delivery.

The study protocol was approved by the Ethics Committee (HCB/2017/0077) and participants provided their written informed consent.

2.2. Definitions

PE was defined by the presence of hypertension (systolic blood pressure (BP) of 140 mmHg or higher and/or diastolic BP of 90 mmHg or higher on at least two occasions 4 h apart) accompanied by proteinuria (>300 mg/24 h or a urine protein/creatinine ratio > 0.3 mg/mmol) after 20 weeks of gestation in previously normotensive women [23]. Severe PE was defined according to the American College of Obstetricians and Gynecologists as: systolic BP > 160 mmHg or diastolic BP > 110 mmHg on two occasions at least 4 h apart, thrombocytopenia (platelet count $<100 \times 10^9$), impaired liver function (blood concentrations of liver enzymes to twice normal and/or severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses), renal insufficiency (serum creatinine concentration >1.1 mg/dl in absence of other renal diseases), pulmonary edema or new-onset cerebral or visual disturbances [24]. Early-onset cases were considered when admission occurred before 34 weeks of gestation and gestational age was calculated according to the crown-rump length at first-trimester ultrasound scan [25].

FGR was defined according to the Delphi consensus for early-onset form [26]. Severe FGR was defined as persistent [6–41] absent or reversed end-diastolic velocities in the umbilical artery (UA) or ductus venosus (DV) pulsatility index (PI) > 95 th centile.

Adverse neonatal outcome was defined by the presence of any of the following criteria: (i) stillbirth; (ii) neonatal death (before 28 days of age); (iii) neonatal metabolic acidosis (umbilical artery pH < 7.0 plus base deficit ≥ -16); (iv) 5-min Apgar score < 7 ; (v) bronchopulmonary

dysplasia (oxygen requirement at 36 weeks corrected gestation unrelated to an acute respiratory episode); (vi) necrotizing enterocolitis (including only Bell's stage 2 or 3); (vii) grade III or IV intraventricular hemorrhage; (viii) cystic periventricular leukomalacia; (ix) stage 3–5 retinopathy of prematurity; (x) hypoxic ischemic encephalopathy (10 min Apgar score ≤ 5 and/or pH 7.00 in first 60 min of life and/or base deficit ≥ -16 in first 60 min associated with abnormal conscious level and seizures and/or weak suck and/or hypotonia and/or abnormal reflexes); (xi) acute renal failure (serum creatinine >1.5 mg/dL); and/or (xii) cardiac failure (requiring inotropic agents).

2.3. Management

At admission, all women underwent a physical examination and laboratory work-up according to standard recommendations. Maternal BP was monitored continuously, laboratory tests were assessed at least once a day and fetal assessment was performed by daily cardiotocography and Doppler ultrasound at least twice a week. Magnesium sulfate for seizure prophylaxis was administered to all women and antihypertensive treatment was administered when BP was persistently 160/110 mmHg or higher, with labetalol a first-line drug. Corticosteroid therapy for fetal lung maturity was also administered.

At admission, the risk for complications was estimated according to the Prediction of complications in Early-onset-Preeclampsia (PREP-L) score [9,27], which includes maternal age, maternal medical conditions (pre-existing chronic hypertension, renal disease, diabetes mellitus, autoimmune disease and/or previous history of preeclampsia), systolic BP, biochemical parameters (urine protein/creatinine ratio, serum urea concentration and platelet count), gestational age and need for antihypertensive treatment or magnesium sulfate. In addition, transabdominal Doppler ultrasound was performed at admission. The fetal ultrasound examination at enrolment included: Estimated Fetal Weight (calculated by the Hadlock formula [28]; UA PI; Middle Cerebral Artery (MCA) PI and Ductus venosus (DV) PI [29]. The maternal ultrasound included the Mean Uterine Artery (mUtA) PI, calculated as the average PI of the right and left arteries and was considered abnormal when it was >95 th centile [30]. All Doppler parameters were adjusted by gestational age.

Indications for immediate delivery were uncontrollable BP (systolic BP > 160 mmHg or diastolic BP > 110 mmHg not responsive to maximum doses of at least to antihypertensive agents); persistent headaches refractory to treatment; epigastric pain or right upper pain unresponsive to repeat analgesics; visual disturbances, motor deficit or altered sensorium; stroke; myocardial infarction; renal dysfunction; pulmonary edema; eclampsia; suspected placental abruption and/or non-reassuring cardiotocographic reading [31–32]. Beyond 26 weeks, indications for delivery also included persistent (>6 h apart) DV Doppler with reversed diastolic flow; and beyond 30 weeks persistent (>6 h apart) UA Doppler with reversed end-diastolic flow or DV PI above the 95th centile for gestational age [33]. Elective delivery was performed beyond 34 weeks after completion of pulmonary maturation.

Vaginal delivery was contraindicated for obstetrical reasons, non-reassuring fetal heart rate patterns, DV PI above the 95th centile for gestational age or reversed diastolic flow, and/or UA Doppler with reversed end-diastolic flow.

2.4. Samples collection and angiogenic factors measurement

At admission, a 5 ml peripheral maternal blood sample was obtained. Serum was separated by centrifugation at 2000 g for 10 min at room temperature, and samples were immediately stored at -80 °C until assayed at an independent laboratory. Clinicians and researchers were unaware of the angiogenic factor levels as they were measured after delivery on stored samples.

Maternal serum concentration of sFlt-1 and PlGF was determined by the fully automated Elecsys assays for sFlt-1 and PlGF on an electrochemiluminescence immunoassay platform (Cobas analyzers, Roche

Table 1

Maternal and perinatal characteristics of the study population.

	Non-adverse neonatal outcome (n = 45)	Neonatal adverse outcome (n = 18)	p value ^a
Maternal characteristics			
Maternal age [years]; median (IQR)	34 (6)	34 (8)	0.64 [‡]
Body mass index [kg/m ²]; median (IQR)	25.5 (4.3)	25.7 (10.7)	0.76
White-European ethnicity; n (%)	24 (54.5)	13 (72.2)	0.20
Smoking; n (%)	6 (13.3)	1 (5.6)	0.38
Chronic hypertension; n (%)	7 (15.6)	2 (11.1)	0.65
Renal disease; n (%)	1 (2.2)	2 (11.1)	0.13
Pre-gestational diabetes; n (%)	0	2 (11.1)	0.23
Autoimmune disease; n (%)	1 (2.2)	0	0.52
Nulliparous; n (%)	31 (68.9)	12 (66.7)	0.86
Previous PE; n (%)	5 (11.1)	2 (11.1)	1.00
Previous fetal growth restriction; n (%)	4 (8.9)	0	0.19
Previous stillbirth; n (%)	1 (2.2)	1 (5.6)	0.50
Maternal and perinatal characteristics at admission			
GA at enrolment [weeks]; median (IQR)	31.9 (2.2)	27.2 (4)	0.00 [‡]
Systolic blood pressure [mmHg]; median (IQR)	170 (15)	168 (25)	0.36 [‡]
Diastolic blood pressure [mmHg]; median (IQR)	102 (12)	100 (8)	0.20
24hr urinary protein excretion [mg/24 h]; median (IQR)	1921 (3595)	1477 (4220)	0.95 [‡]
Aspartate transaminase (IU/L); median (IQR)	25 (21)	24 (28)	0.76 [‡]
Platelet count (x10 ⁹); median (IQR)	224 (85)	168 (90)	0.32
Creatinine (μmol/L); median (IQR)	62 (23.4)	58.8 (22.1)	0.51 [‡]
Oxygen Saturation (%); median (IQR)	98 (2)	99 (3)	0.30 [‡]
Estimated fetal weight centile < 10th; n (%)	34 (77.3)	17 (94.4)	0.11
Perinatal outcome			
GA at delivery [weeks]; median (IQR)	33 (2)	27.6 (3.8)	0.00 [‡]
Delivery < 32 weeks; n (%)	10 (22.2)	16 (88.9)	0.00
Birthweight [grams]; median (IQR)	1525 (480)	817 (479)	0.00
Birthweight < 10th centile; n (%)	36 (80)	17 (94.4)	0.16
Birthweight < 3rd centile; n (%)	33 (73.3)	16 (94.1)	0.07
Cesarean section; n (%)	39 (70.9)	16 (88.9)	0.81
Cesarean section for fetal distress; n (%)	14 (31.1)	7 (38.9)	0.55
Umbilical artery pH; median (IQR) [†]	7.2 (0.1)	7.2 (0.1)	0.15 [‡]
Admission to neonatal unit; n (%) [†]	36 (80)	15 (93.8)	0.2
Days in the neonatal unit; median (IQR) [†]	4 (9)	14 (28)	0.01 [‡]

Data are n (%), mean (standard deviation [SD]), or median (interquartile range [IQR]).

PE: preeclampsia; GA: gestational age.

^a Student's T- (or Mann-Whitney U[‡]) or Pearson χ^2 (or Fisher's exact) tests.[†] Stillbirths excluded.[‡] Pulsatility index > 95th centile (30); ² Pulsatility index > 95th centile (29) or absent or reversed end-diastolic flow.

Diagnostics). In all the kits, the intra-assay precision was <4% for both assays and the inter-assay precision was 2.3–5.6% and 2.4–4.6% for sFlt-1 and PlGF assays respectively.

Table 2

Parameters at admission by the occurrence of adverse neonatal outcome.

	Non-adverse neonatal outcome (n = 45)	Neonatal adverse outcome (n = 18)	p value ^a
PREP-L risk score; median (IQR)	76.8 [18]	88.5 (8.4)	0.00 [‡]
PlGF [pg/mL]; mean (SD)	63.9 (43.9)	27.7 (18.6)	0.00 [‡]
sFlt-1 [pg/mL]; mean (SD)	15853.9 (10360)	14408.2 (5592.3)	0.98 [‡]
sFlt-1/PlGF ratio; mean (SD)	376 (281.5)	665 (404.8)	0.06
mUta PI; mean (SD)	1.4 (0.4)	1.7 (0.4)	0.97
mUta PI > 95th centile; n (%)	37 (82.2)	15 (83.3)	0.92
UA PI; mean (SD)	1.3 (0.5)	1.7 (0.7)	0.03 [‡]
UA PI > 95th centile; n (%)	7 (15.9)	7 (38.9)	0.05
AEDV or REDV UA; n (%)	2 (4.5)	3 (16.7)	0.11
MCA PI; mean (SD)	1.5 (0.4)	1.4 (0.3)	0.61
MCA PI < 5th centile; n (%)	12 (27.3)	10 (55.6)	0.04
CPR; mean (SD)	1.29 (0.5)	0.9 (0.4)	0.00
CPR < 5th centile; n (%)	14 (32.6)	16 (88.9)	0.00
DV PI; mean (SD)	0.6 (0.2)	0.7 (0.3)	0.31 [‡]
DV PI > 95th centile; n (%)	3 (14.3)	4 (25)	0.41
FGR; n (%)	34 (77.3)	17 (94.4)	0.12
Severe FGR; n (%)	5 (11.1)	7 (38.9)	0.011

Data are n (%), mean (standard deviation [SD]), or median (interquartile range [IQR]).

mUta: mean uterine artery; PI: pulsatility index; UA: umbilical artery; AEDV: absent end-diastolic velocity; REDV: reverse end-diastolic velocity; MCA: middle cerebral artery; CPR: cerebro-placental ratio; DV: ductus venosus; FGR: fetal growth restriction.

^a Student's T- (or Mann-Whitney U[‡]) or Pearson χ^2 (or Fisher's exact) tests.

2.5. Statistical analysis

Variables were checked for normal distribution by Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between cases with and without adverse neonatal outcomes were performed by Student-T (assuming unequal variances), Mann-Whitney U, Pearson Chi-squared and Fisher-F, as appropriate. In any event, a p value lower than 0.05 was considered statistically significant.

The likelihood of neonatal complications was modeled by logistic regression (with robust estimation of the standard errors). The explained uncertainty for the occurrence of adverse neonatal outcomes was calculated as the R²-Nagelkerke.

The predictive performance was determined by receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis. Paired ROC curves were compared by the DeLong method [34].

Statistical analyses and graph constructions were performed using STATA 13.0 (StataCorp LT, Texas, USA) and R 3.1.2 (The R Foundation for Statistical Computing) [package "pROC"].

3. Results

Eighty-six women were admitted with the diagnosis of early-onset severe PE during the study period, 68 of them fulfilled the inclusion criteria and had no maternal complications and no fetal indication for immediate delivery. Five were excluded for not collecting blood samples for angiogenic factors due to a breach of the study protocol, leaving 63 women for analysis.

A total of 18 (28.6%) pregnancies had an adverse neonatal outcome, non-exclusively including 2 (3.2%) stillbirths, 4 (6.4%) neonatal demise, 1 (1.6%) neonatal acidosis, 9 (14.3%) 5-min Apgar score < 7, 5 (7.9%)

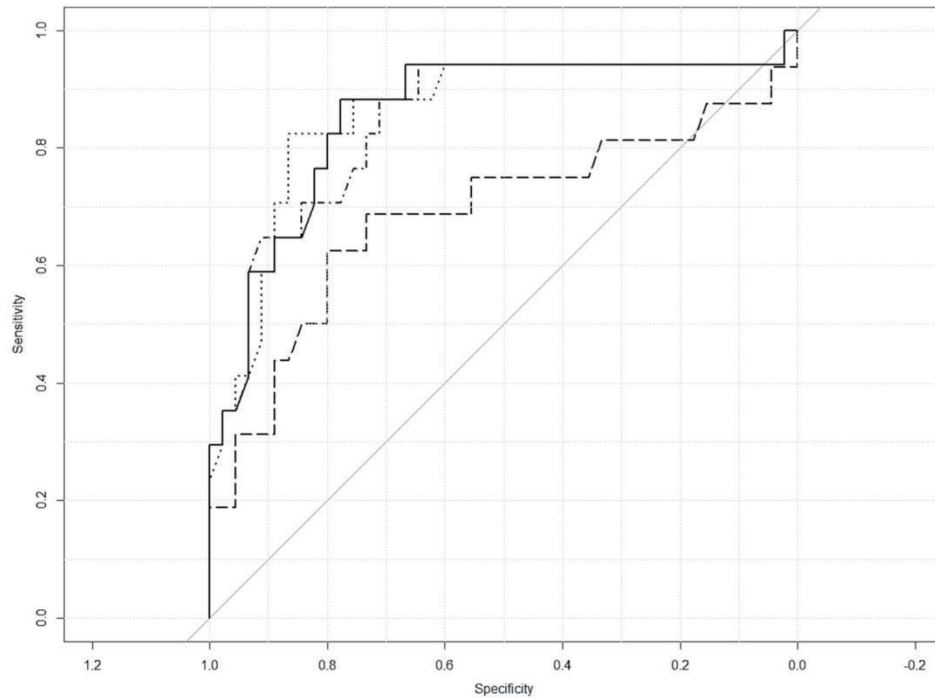


Fig. 1. ROC curves for different combinations of at-admission predictors PREP-L score (—); PREP-L score + Severe FGR (---); PREP-L score + Low PlGF (....); PREP-L score + Severe FGR + Low PlGF (— · —).

Table 3
Multivariate analysis for the association between at-admission parameters and adverse neonatal outcome.

Model	R ² Nagelkerke (%)	Parameters	OR (95% CI)	p
PREP-L score	11.9	PREP-L score	1.13 (0.99–1.29)	0.08
PREP-L + Severe FGR	28.2	PREP-L score	1.06 (0.93–1.2)	0.39
		Severe FGR	6.4 (1.7–24.4)	0.007
PREP-L + Low PlGF	33.4	PREP-L score	1.02 (0.91–1.16)	0.72
		Low PlGF	12.8 (2.2–74.6)	0.005
PREP-L + Severe FGR + Low PlGF	40	PREP-L score	1.002 (0.89–1.12)	0.98
		Severe FGR	3.87 (0.93–16.8)	0.06
		Low PlGF	8.7 (1.38–54)	0.021

bronchopulmonary dysplasia, 1 (1.6%) necrotizing enterocolitis, 1 (1.6%) grade III intraventricular hemorrhage, 2 (3.2%) hypoxic-ischemic encephalopathy, 1 (1.6%) acute renal failure and 3 (4.8%) cardiac failures. Table 1 details the characteristics of the study population, pregnancy outcomes and the at-admission parameters by the occurrence of adverse neonatal outcomes. Of note, among the angiogenic factors (PlGF, sFlt-1 and, sFlt-1/PlGF ratio), the PlGF showed the largest difference between affected and unaffected babies, and it was

Table 4
Predictive performance for adverse neonatal outcome.

Model	AUC (95% CI)	FPR	DR	PPV	NPV
PREP-L score	0.69 (0.51–0.86)	10%	37.5 (12.5–68.8)	80.2 (74.3–89)	57.1 (30.8–71)
		20%	56.3 (25–81.3)	83.7 (75–92.3)	50 (30.8–59.1)
		30%	68.8 (43.8–87.5)	86.3 (77.8–94)	44.9 (34.2–50.9)
PREP-L + Severe FGR	0.9 (0.82–0.98)	10%	62.8 (26.5–88.2)	86.5 (76.4–95.3)	70.4 (50–76.9)
		20%	76.5 (47.1–100)	90 (80–100)	59.1 (47.1–65.4)
		30%	88.2 (58.8–100)	94 (81.8–100)	52.6 (42.6–55.7)
PREP-L + Low PlGF	0.91 (0.84–0.98)	10%	58.8 (23.5–94.1)	85.3 (75.7–97.6)	69 (47.1–78.1)
		20%	82.4 (58.8–100)	92.3 (83.7–100)	60.9 (52.6–65.4)
		30%	88.2 (70.6–100)	94 (86.3–100)	52.6 (47.1–55.7)
PREP-L + Severe FGR + Low PlGF	0.91 (0.81–0.98)	10%	58.8 (23.5–88.2)	85.3 (75.7–95.3)	69 (47.1–76.9)
		20%	82.4 (47.1–100)	92.3 (80–100)	60.9 (47.1–65.4)
		30%	88.2 (64.7–100)	94 (84–100)	52.6 (44.9–55.7)

used in the subsequent multivariate models. Table 2 shows the multivariate analysis for the association between at-admission parameters and adverse neonatal outcomes.

Fig. 1 and Table 3 show the predictive performance of different combinations of at-admission predictors. Compared with the PREP-L score, both the PREP-L + severe FGR ($p = 0.041$) and PREP-L + PlGF (0.012) significantly added predictive value. The combination of all parameters (PREP-L score, severe FGR and PlGF) did not improve further the prediction capacity. The formulas for risk estimation according the different models constructed are detailed in the Supplementary Appendix (Table 4).

4. Discussion

This study provides evidence that the combination of maternal risk scoring with angiogenic factors or fetal Doppler ultrasound at the time of diagnosis of early-onset PE with severe features has a good performance in the prediction of adverse neonatal outcomes.

To improve the prediction of adverse outcomes related to PE different tools such as the combination of signs and symptoms of PE, the evaluation of fetal and maternal Doppler ultrasound and biochemical markers alone and in combination with clinical factors have been investigated. In 2017, Thangaratnam et al demonstrated that the PREP-model predicts maternal outcomes in patients with clinical early-onset PE, but the prediction of perinatal outcomes was not evaluated [9]. In our study, the PREP-L score had a limited predictive value of the adverse neonatal outcomes in early-onset PE with severe features (AUC ROC 0.69 [95% CI 0.51–0.86]).

There is controversy regarding the role of fetal Doppler in PE in predicting adverse neonatal outcome. Rani et al reported that Doppler indices of MCA and UA have good specificity but low sensitivity for detecting adverse perinatal outcomes in PE with or without severe features [13]. Two prospective studies, including respectively 100 and 60 patients with severe PE, support CPR as a tool for the prediction of adverse perinatal outcomes but the majority of cases were late-onset PE (mean gestational age at admission 37 weeks of gestation) [10–11]. Similarly, Orabona et al in a cohort study on 168 women with PE diagnosed at a mean gestational age of 32[±]6 weeks found that CPR was more accurate than each of their components alone in predicting adverse neonatal outcomes, albeit only marginally [35]. The heterogeneity of the women included in these studies (mixing early and late; and non-severe and severe PE) may account for the inconsistent results. In our population of early-onset PE with severe features, Doppler indices of MCA, DV and CPR were not significantly different between the groups with and without adverse neonatal outcomes, and only the composite proportion of fetuses with advanced Doppler findings (absent/reversed diastolic flow in the UA or pulsatile DV) showed differences between groups. This could be explained by the greater placental involvement in the early-onset cases and the higher association with FGR; and the stronger impact of prematurity in these cases.

In the last years, several studies have shown that angiogenic factors can increase the prediction of PE and its adverse outcomes in patients with impending signs and symptoms of the disease [18–19,36]. However, the role of angiogenic factors is not similarly promising in women with established severe PE. In 2014, Pinheiro et al reported a correlation between angiogenic imbalance and poor neonatal outcome in early-onset PE [37]. Simon et al demonstrated an association between sFlt-1/PlGF ratio >655 and risk of delivery in <48 h, nevertheless none of the angiogenic factors evaluated were good predictors of adverse maternal or perinatal outcomes [38]. In addition, because both the degree of angiogenic imbalance and the neonatal outcomes are highly correlated with the gestational age at onset of the disease [5,21], we propose that the predictive role of these markers should be evaluated as the added value over a baseline risk capturing the gestational age at onset, such as the PREP score.

In 2021, Droge et al found that integrating all available clinical and

biochemical markers into a regression model yields the best predictive performance of PE-related adverse outcomes, including both maternal and perinatal (the AUC of blood pressure and proteinuria was 69%, the AUC of the sFlt-1/PlGF on its own was 85.7% and including all clinical information was 88.7%). The cohort were women with suspected disease ($n = 1117$) and only 351 women (31.4%) had the final diagnosis of PE, most with late-onset disease [39]. Gomez-Arriaga et al, in 2014, using a cohort of 51 singleton pregnancies with early-onset PE suggested that the sFlt-1/PlGF ratio in combination with gestational age is useful for the prognostic assessment of neonatal complications (AUC was 89% corresponding to sensitivity, specificity PPV and NPV of 64%, 83%, 57% and 97% respectively), but this combination has limited value for the prediction of maternal complications [12]. Reddy et al, in a cohort study with 126 women with suspected PE and 95 women with confirmed PE (regardless of the onset of the disease) demonstrated that the best performing individual marker for predicting adverse perinatal outcome was the sFlt-1/PlGF ratio (AUC 0.87 [95% CI, 0.81–0.93]), also with poor prediction for adverse maternal outcome (AUC 0.69 [95% CI, 0.59 – 0.78]) [40]. Rodriguez-Calvo et al demonstrated that the addition of PlGF improves the predictive model for severe neonatal morbidity and mortality in fetus with early-onset (<32 weeks gestation) FGR but the presence or not of PE was not taken into account [22]. Interestingly in both studies, the PlGF values in the group with perinatal adverse outcomes are very similar to those obtained in this study (between 27 and 37 pg/mL). In the present study, we found that the combination of maternal characteristics at admission (PREP-L score) and advanced Doppler or PlGF has a good predictive value (AUC ~ 90%) for the prediction of neonatal complications.

Delivery is the definitive treatment of PE but the optimal time of delivery in severe cases remains controversial because the net benefit between reducing maternal risks by planned delivery and the secondary neonatal risk associated with prematurity is unclear. Therefore, it is important to develop prognostic tools to counsel the trade-off between neonatal benefits versus maternal risks of expectant management. While patients and health professionals give a similar importance to maternal complications as core outcomes of PE, neonatal complications are seen as more relevant by patients than by professionals or researchers [41]. Therefore, to advance towards a patient-centered care and shared decision-making, prediction models for adverse neonatal outcomes are needed in the management of PE. The combination of a maternal risk score (which includes gestational age at onset of PE) and fetal Doppler and/or PlGF predicts with good accuracy those cases at risk of adverse neonatal outcomes.

The strengths of the study are the prospective design, the clinic homogeneity of our population (all with early-onset severe PE), and that all patients were managed per standardized protocols with low variability in care. Additionally, the baseline score-risk we used included de gestational age as a strong predictor of perinatal complications and we tested both angiogenic factors and their ratio. Among the limitations, we acknowledge that nowadays the presence of proteinuria is not mandatory for the definition of PE however at the start of the study it was. Secondly, the relatively small sample size precluded the inclusion of more predictors in the model and the validation of the results. Moreover, the study lacks information on the long-term follow-up of the neonates.

5. Conclusion

In women with early-onset PE with severe features, the combination of a maternal risk score (PREP-L score) and fetal Doppler or PlGF performs well in predicting adverse neonatal outcomes.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We are indebted to the Clínic-IDIBAPS Biobank and “Biobanc de l'Hospital Infantil Sant Joan de Déu per a la Investigació”, integrated in the Spanish National Biobank Network of ISCIII, for the sample and data procurement.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.04.004>.

References

- [1] L. Duley, The global impact of pre-eclampsia and eclampsia, *Semin. Perinatol.* 33 (3) (2009) 130–137.
- [2] L. Say, D. Chou, A. Gemmill, Ö. Tunçalp, A.B. Moller, J. Daniels, et al., Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis, *Lancet Glob. Health* 2 (6) (2014) 323–333.
- [3] J. Gardosi, S.M. Kady, P. McGeown, A. Francis, A. Tonks, Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study, *BMJ* 331 (7525) (2005) 1113–1117.
- [4] J.D. Iams, R.L. Goldenberg, B.M. Mercer, A. Moawad, E. Thoni, P.J. Meis, D. McNellis, S.N. Caritis, M. Miodovnik, M.K. Menard, G.R. Thurnau, S.F. Bottonis, J.M. Roberts, The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178 (5) (1998) 1035–1040.
- [5] S. Lisonkova, K.S. Joseph, Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 209 (6) (2013) 544.e1–544.e12.
- [6] O. Weitzner, Y. Yagur, T. Weissbach, G. Man El, T. Biron-Shental, Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases, *J. Matern. Neonatal Med.* 6 (2018) 1–5.
- [7] E.A.P. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg, Pre-eclampsia, *Lancet* 376 (9741) (2010) 631–644.
- [8] P. von Dadelszen, J.M. Menzies, B. Payne, L.A. Magee, Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia, *Semin. Perinatol.* 33 (3) (2009) 152–157.
- [9] S. Thangaratnam, J. Allotey, N. Marlin, J. Dodds, F. Cheong-See, P. von Dadelszen, W. Ganzevoort, J. Akkermans, S. Kerry, B.W. Mol, K.G.M. Moons, R.D. Riley, K. S. Khan, Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models, *BMC Med.* 15 (1) (2017).
- [10] A. Alanwar, A.A. El Nour, M. El Mandooh, I.A. Abdelazim, L. Abbas, A.M. Abbas, A. Abdallah, W.S. Nossair, S. Svetlana, Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal outcomes in pregnancies complicated with severe pre-eclampsia: a prospective cohort study, *Pregnancy Hypertens.* 14 (2018) 86–89.
- [11] N.M. El Deniry, A.M. Maged, H.M. Gaafar, S. ElAnwary, A. Shaltout, S. Ibrahim, H. M. El Didy, M.M. Elsherbini, The value of fetal Doppler indices as predictors of perinatal outcome in women with preeclampsia with severe features, *Hypertens. Pregnancy* 39 (2) (2020) 95–102.
- [12] P.I. Gómez-Arriaga, I. Herraiz, E.A. López-Jiménez, D. Escibano, B. Denk, A. Galindo, Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: Prognostic value in early-onset pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 43 (5) (2014) 525–532.
- [13] S. Rani, A. Huria, R. Kaur, Prediction of perinatal outcome in preeclampsia using middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility and resistance indices, *Hypertens. Pregnancy* 35 (2) (2016) 210–216.
- [14] J. Stuber, S. Ullmann, M. Dieterich, D. Diedrich, T. Reimer, Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome, *J. Perinat. Med.* 42 (5) (2014) 617–627.
- [15] C. Lees, N. Marlow, B. Arabin, C.M. Bilardo, C. Brezinka, J.B. Derks, Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE), *Ultrasound Obs. Gynecol.* (July) (2013) 400–408.
- [16] A. Wang, S. Rana, S.A. Karumanchi, Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis, *Physiology* 24 (3) (2009) 147–158.
- [17] S.A. Karumanchi, Angiogenic factors in preeclampsia: From diagnosis to therapy, *Hypertension* 67 (6) (2016) 1072–1079.
- [18] H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantaine, M. Vatis, A.C. Staff, M. Sennström, M. Olovsson, S.P. Brennecke, H. Stepan, D. Allegranza, P. Dilba, M. Schoedl, M. Hund, S. Verlohren, Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia, *N. Engl. J. Med.* 374 (1) (2016) 13–22.
- [19] L.C. Chappell, S. Duckworth, P.T. Seed, M. Griffin, J. Myers, L. Mackillop, N. Simpson, J. Waugh, D. Anumba, L.C. Kenny, C.W.G. Redman, A.H. Shennan, Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study, *Circulation* 128 (19) (2013) 2121–2131.
- [20] S. Rana, C.E. Powe, S. Salahuddin, S. Verlohren, F.H. Perschel, R.J. Levine, K.-H. Lim, J.B. Wenger, R. Thadhani, S.A. Karumanchi, Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia, *Circulation* 125 (7) (2012) 911–919.
- [21] S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire, D. Schlembach, M. Moertl, H. Zeisler, P. Calda, W. Holzgreve, A. Galindo, T. Engels, B. Denk, H. Stepan, The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206 (1) (2012) 58.e1–58.e8.
- [22] J. Rodríguez-Calvo, C. Villalán, P.I. Gómez-Arriaga, M.S. Quezada, I. Herraiz, A. Galindo, Perinatal survival counseling of early-onset fetal growth restriction with placental growth factor, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022 (2022) 181–190.
- [23] A.L. Tranquilli, G. Dekker, L. Magee, J. Roberts, B.M. Sibai, W. Steyn, G.G. Zeman, M.A. Brown, The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP, *Pregnancy Hypertens.* 4 (2) (2014) 97–104.
- [24] American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013;122(5):1122–31.
- [25] H.P. Robinson, J.E.E. Fleming, A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements, *Br. J. Obs. Gynaecol.* 82 (9) (1975) 702–710.
- [26] S.J. Gordijn, I.M. Beune, B. Thilaganathan, A. Papageorgiou, A.A. Baschat, P. N. Baker, R.M. Silver, K. Wynia, W. Ganzevoort, Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure, *Ultrasound Obs. Gynecol.* 48 (3) (2016) 333–339.
- [27] S. Thangaratnam, J. Allotey, N. Marlin, B.W. Mol, P. von Dadelszen, W. Ganzevoort, J. Akkermans, A. Ahmed, J. Daniels, J. Deeks, K. Ismail, A. M. Barnard, J. Dodds, S. Kerry, C. Moons, R.D. Riley, K.S. Khan, Development and validation of Prediction models for Risks of complications in Early-onset Preeclampsia (PREP): a prospective cohort study, *Heal Technol. Assess.* 21 (18) (2017) 1–100.
- [28] F.P. Hadlock, R.B. Harrist, R.S. Sharnum, R.L. Deter, S.K. Park, Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study, *Am. J. Obs. Gynecol.* 151 (3) (1985) 333–337.
- [29] D. Arduini, G. Rizzo, Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses, *J. Perinat. Med.* 18 (3) (1990) 165–172.
- [30] O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández, M. Bannas, J.M. Martínez, B. Puerto, E. Gratacos, Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 32 (2) (2008) 128–132.
- [31] ACOG Practice Bulletin No202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(6):1492–1495.
- [32] G.A. Macones, G.D.V. Hankins, C.Y. Spong, J. Hauth, T. Moore, The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, *Obstet. Gynecol.* 112 (3) (2008) 661–666.
- [33] F. Figueras, E. Gratacos, An integrated approach to fetal growth restriction, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 38 (2017) 48–58.
- [34] E.R. DeLong, D.M. DeLong, D.L. Clarke-Pearson, Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach, *Biometrics* 44 (3) (1988) 837–845.
- [35] R. Orabona, V. Gerosa, M.E. Gregorini, G. Pagani, F. Prefumo, A. Valcamonica, T. Frusca, The prognostic role of various indices and ratios of Doppler velocimetry in patients with pre-eclampsia, *Clin. Exp. Hypertens.* 37 (1) (2015) 57–62.
- [36] K.E. Duhig, J. Myers, P.T. Seed, J. Sparkes, J. Lowe, R.M. Hunter, A.H. Shennan, L. C. Chappell, R. Bahl, G. Bambridge, S. Bamfield, J.O. Fiquet, C. Gill, J. Gilling, K. Harding, A. Khalil, A. Sharp, N. Simpson, D. Tuffnell, Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial, *Lancet* 393 (10183) (2019) 1807–1818.
- [37] C.C. Pinheiro, P. Rayol, L. Gozzani, L.M. dos Reis, G. Zampieri, C.B. Dias, V. Woronik, The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia, *Prenat. Diagn.* 34 (11) (2014) 1084–1092.
- [38] E. Simón, C. Pernu, L. Sacristán, M.J. Zamoro-Lorenci, C. Villalán, A. Galindo, I. Herraiz, sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia, *Pregnancy Hypertens.* 22 (2020) 17–23.
- [39] L.A. Dröge, F.H. Perschel, N. Stütz, A. Gafon, L. Frank, A. Bruchmann, W. Henrich, S. Verlohren, Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (placental growth factor) ratio in the clinical routine: a real-world study, *Hypertension* 77 (2) (2021) 461–471.
- [40] M. Reddy, K. Palmer, D.L. Rohik, E.M. Wallace, B.W. Mol, C.F. Da Silva, Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 59 (5) (2022) 596–605.
- [41] J.M.N. Duffy, A.E. Cairns, D. Richards-Doran, J. 't Hooft, C. Gale, M. Brown, L. C. Chappell, W.A. Grobman, R. Fitzpatrick, S.A. Karumanchi, A. Khalil, D.N. Lucas, L.A. Magee, B.W. Mol, M. Stark, S. Thangaratnam, M.J. Wilson, P. Dadelszen, P. R. Williamson, S. Ziehlend, R.J. McManus, A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study, *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 127 (12) (2020) 1516–1526.

Peguero A, Parra RA, Carrillo SP, Rojas-Suarez J, Figueras F.

Association of plasma lactate concentration at admission of severe preeclampsia to maternal complications.

Pregnancy Hypertension. 2019, 17: 89-93.

Factor de impacto: 2.095. 2n cuartil.

RESUMEN DEL ARTÍCULO

Objetivo: Evaluar la asociación de la concentración de lactato al ingreso con las complicaciones maternas en paciente con preeclampsia con criterios de gravedad.

Diseño: Estudio de cohortes prospectivo de pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de gravedad ingresadas en una unidad de alta dependencia obstétrica. Se midieron las concentraciones plasmáticas de lactato al ingreso y se evaluó su asociación con complicaciones maternas.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes, de las cuales el 30% tuvo una complicación materna. La concentración de lactato en este grupo de pacientes fue más elevada que en las pacientes que no presentaron complicación (2.38 vs 3.1 mmol/L). El 37% de las pacientes tenían concentraciones plasmáticas de lactato superiores a 3 mmol/L, lo que se asoció con una mayor incidencia de complicaciones maternas (OR 4.03, IC del 95% 1.64-9.9), siendo independiente de otros criterios de gravedad “clásicos” (OR 3.89, IC del 95% 1.22-12.4)



Association of plasma lactate concentration at admission of severe preeclampsia to maternal complications

Anna Peguero^{a,1}, Rafael Alonso Parra^{b,1}, Sara Paola Carrillo^b, Jose Rojas-Suarez^c, Francesc Figueras^{a,*}

^a BCNatal, Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia Fetal i + D Fetal Medicine Research Center, Barcelona, Catalonia, Spain

^b Obstetrical High-Dependency Unit; E.S.E. Hospital San Rafael de Facatativa, Colombia

^c Obstetrics, Gynecology and Critical Care Departments, Universidad de Cartagena, Colombia



ARTICLE INFO

Keywords:
Preeclampsia
Lactate

ABSTRACT

Objective: To evaluate in women with severe preeclampsia the association of lactate concentration at admission with maternal complications.

Methods: A prospective cohort was created of women with severe preeclampsia consecutively admitted to an Obstetrical High-Dependency Unit. Plasma lactate concentration was measured at admission and its association to maternal complication was evaluated.

Results: A total of 100 women were included, of which 30 (30%) had a maternal complication. The mean lactate plasma concentration in this group was significantly higher than in those uncomplicated cases (2.38 vs 3.1 mmol/L; $p < 0.01$).

A total of 37 (37%) women had lactate concentrations at > 3 mmol/L, which was associated to higher incidence of maternal complications (19% vs. 48.6%; $p = 0.002$; OR 4.03 [95% CI 1.64–9.9]). This association remained independent of other standard severity criteria (OR 3.89; 95%CI 1.22–12.4; $p = 0.022$).

Conclusion: Increased plasma lactate concentrations at admission in women with severe preeclampsia are independently associated to maternal complications.

1. Introduction

Preeclampsia (PE) affects about 2–8% of pregnancies [1] and is a major contributor to maternal morbidity and mortality with an estimated of 44,000 deaths a year [2]. Worldwide PE is the second most common direct cause of maternal death (the first in many Latin American countries), causing globally 14% of all pregnancy-related deaths [3], and in developed countries is the first cause of maternal admission to intensive care units [4]. Additionally, PE is associated with and increased risk of perinatal morbidity and mortality, accounting for approximately 15% of preterm births [5] and 10% of stillbirths [6].

Preeclampsia is characterized by a defective trophoblastic invasion and an abnormal placentation, resulting in persistent placental hypoxia and in the release of various mediators into the maternal circulation

[7,8]. Although the etiology of PE is still debated is thought to be related to endothelial dysfunction and tissue hypoxia [9–11]. Placental hypoxia is an early feature of PE [12] and maternal tissue hypoxia, secondary to generalised vasoconstriction, resemble to explain the organ dysfunction and the multisystem presentation of the disease.

In cases of severe preeclampsia the management is determined by a trade-off between the risks of maternal complication and the risks of prematurity. Indeed, in cases of severe preeclampsia remote from term expectant management improves neonatal outcome in selected cases, decreasing neonatal care intensive unit admittance and neonatal respiratory distress [13,14]. Thus, a reliable prediction of maternal complications is key in selecting women for expectant management. So far, even when multi-parametric risk-scoring system are used, such prediction is still moderate [15,16] and there is a need for identifying new risk markers.

Abbreviations: PE, preeclampsia; AST, aspartate transaminase; LDH, lactate dehydrogenase; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; CNS, central nervous system; CV, cardiovascular; RIND, reversible neurological deficit

* Corresponding author at: Maternal-Fetal Medicine Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Sabino de Arana 1, 08028 Barcelona, Spain.

E-mail address: ffiguera@clinic.ub.es (F. Figueras).

¹ Co-first authors.

<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.05.003>

Received 29 October 2018; Received in revised form 23 April 2019; Accepted 2 May 2019

Available online 03 May 2019

2210-7789/ © 2019 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Lactate is formed from pyruvate by lactate dehydrogenase (LDH) in the final step of glycolysis as a substrate for gluconeogenesis and is produced by most tissues in the body. Circulating lactate concentrations are < 2 mmol/L and in normal aerobic conditions is constantly being produced and consumed [17]. Under hypoxic conditions or if the rate of cellular glycolysis exceeds the mitochondrial capacity, pyruvate is converted to lactate for adenosine triphosphate generation and concentration of plasma lactate increase. Contributing factors of elevated lactate include: hypoperfusion, mitochondrial dysfunction and the presence of a hypermetabolic state, among others [18]. Lactate is metabolized by the liver, representing up to 70% of whole body lactate clearance, and the kidneys [19]. Under normal conditions, the generation and consumption of lactate are equal, resulting in a stable concentration of lactate in the blood [20]. It is reported that the enzyme LDH has increased activity and gene expression in placentas from preeclamptic pregnancies and higher concentrations of lactate are produced and secreted [21,22].

Hence, measuring lactate as a prognostic tool in PE is derived from the assumption that increased circulating lactate indicates tissue hypoperfusion. The aim of this study is to evaluate in women with severe PE the association of lactate plasma concentrations at admission to maternal complications.

2. Material and Methods

2.1. Population

A prospective cohort was created of consecutive singleton pregnancies complicated by severe PE, which were consecutively admitted to an Obstetrical High-Dependency Unit in E.S.E Hospital San Rafael de Facativá (Colombia) between January 2015 and January 2017. Exclusion criteria included any form of circulatory [23] or septic shock [24] at admission. The study protocol was approved by the Ethics Committee and participants provided their written informed consent.

2.2. Definitions

PE was defined as a systolic blood pressure of 140 mmHg or higher, or diastolic blood pressure of 90 mmHg or higher on at least two occasions 4 h apart and the presence of proteinuria > 300 mg/24 h after the 20th week of gestation in previously normotensive women. Severe PE was defined according to The American College of Obstetricians and Gynecologists [25] as systolic blood pressure (SBP) > 160 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) > 110 mmHg on two occasions at least 4 h apart, thrombocytopenia (platelet count $< 100 \times 10^9$ /L), impaired liver function (blood concentrations of liver enzymes to twice normal concentration and/or severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses), progressive renal insufficiency (serum creatinine concentration > 97.2 μ mol/L or doubling the serum creatinine concentration in absence of other renal disease), pulmonary edema or new-onset cerebral or visual disturbances.

The normal reference range for laboratory values at our institution are: Platelet count $130\text{--}400 \times 10^9$ /L, serum creatinine concentration $26.5\text{--}114.9$ μ mol/L, aspartate transaminase (AST) $5\text{--}40$ IU/L and lactate dehydrogenase (LDH) < 234 IU/L.

The components of the combined adverse maternal outcome were: Central Nervous System dysfunction (eclampsia, Glasgow Coma Score < 13 [26], stroke or reversible ischemic neurological deficit), cardiovascular dysfunction (need of inotropic support or left ventricle failure), hematological dysfunction (platelet count $< 50 \times 10^9$ /L or need of transfusion of any blood product [27]), renal dysfunction (serum creatinine concentration > 150 μ mol/L or urine output < 0.5 ml/kg/h during 12 h, according to renal insufficiency by RIFLE criteria [28]) hepatic dysfunction (INR > 1.2 in the absence of disseminated intravascular coagulation [DIC is defined as having abnormal bleeding

and consumptive coagulopathy], MELD score > 10 [29,30] or hepatic hematoma or rupture) and/or respiratory dysfunction (pulmonary edema or requirement of invasive or non-invasive mechanical ventilation). A composite of maternal complication was created when any of these dysfunctions were present.

2.3. Management

At admission a blood sample was obtained. Magnesium sulfate seizure prophylaxis was administered to all women and antihypertensive therapy (labetalol or hydralazine) when blood pressure was persistently $160/110$ mmHg or higher. Corticosteroid therapy for fetal lung maturity was also administered to cases below 34 weeks of gestation. Maternal blood pressure was recorded several times per day and laboratory testing at least once a week. Fetal assessment was performed by daily cardiotocography.

Indications for delivery were uncontrollable blood pressure despite full-dose double line of antihypertensive treatment, maternal complications, placental abruption or pathological cardiotocographic reading [31].

2.4. Lactate measurement

At admission (within 8 h), a venous sample was drawn and lactate concentration was measured in maternal plasma (Blood Gas Analyzer machines (Radiometer, Copenhagen, Denmark). The analyzers were subject to strict laboratory quality control. The normal range of lactate concentration at our institution are < 2 mmol/L.

2.5. Statistical analysis

Variables were checked for normal distribution by Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between groups were performed by Student T, Pearson χ^2 , exact Fisher, or Mann-Whitney U tests. From 2×2 tables odds ratios (with its 95% confidence interval) for adverse maternal outcome was calculated. The association to adverse outcome was assessed by logistic regression with variable selection by forward procedure based on likelihood ratio. Criteria for selection of variables were a PIN of 0.05 and a POUT of 0.1. Assumptions of logistic regression were formally checked before analysis. The best cut-off of lactate concentration was explored by a decision tree analysis using Exhaustive Chi-squared Automatic Interaction Detector (CHAID), a recursive partitioning method that builds classification trees and automatically selects the optimal cut-off. The statistical package IBM SPSS 20.0 (New York, USA) was used to conduct all the statistical analyses, and graphs were generated using GraphPad Prism 5 (California, USA) software.

3. Results

Overall, 105 women fulfilled the inclusion criteria. Five were excluded for meeting criteria of shock at admission, leaving 100 women for analysis.

A total of 30 (30%) women had a complication, affecting, non-exclusively, to the following systems: 1 cardiovascular, 3 neurologic, 24 hematological, 3 renal and 11 hepatic. Table 1 details the characteristics and pregnancy outcomes of the study population by the occurrence of maternal complication and Table 2 details the full list of the maternal complications. Complications were already present at admission in 12 women (40%). In the remaining, the complication was diagnosed on average at 19 h from admission (range 7–36 h). Table 3 depicts the pregnancy outcomes.

The mean lactate plasma concentration at admission in the group of women who had a complication was significantly higher than in those uncomplicated cases (2.38 vs 3.1 mmol/L; $p < 0.01$). Fig. 1 depicts the lactate concentration distribution by the development of complication.

The decision tree analysis yielded a cut-off of 3 mmol/L as the

Table 1
Characteristics of the population by pregnancy outcomes.

	Women without adverse outcomes (n = 70)	Women with adverse outcomes (n = 30)	p ^a value
Demographic characteristics			
Maternal age (years) (Mean [SD])	24.5 (7.1)	26.2 (6.2)	0.27
Non-Hispanic white (n [%])	9 (12.9)	6 (20)	0.36
University education (n [%])	5 (7.1)	4 (13.3)	0.45 ⁺
Obesity (BMI > 30) (n [%])	14 (20%)	2 (6.7%)	0.14 ⁺
Nulliparity (n [%])	24 (34.3)	6 (20.7)	0.17
Preeclampsia history (n [%])	29 (42%)	5 (16.7%)	0.02 ⁺
IUGR history (n [%])	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0.51
Hypertension (n [%])	8 (11.4%)	0	0.11 ⁺
Diabetes (n [%])	1 (1.4%)	0	1 ⁺
Primiparity (n [%])	34 (50.7)	10 (33.3)	0.14
Clinical characteristics at admission			
GA at admission (weeks) (Median [IQR])	36.1 (34.1–38)	36.2 (32.6–37.2)	0.44
Systolic blood pressure (mmHg) (Median [IQR])	156.5 (149.5–161)	162 (156.8–173)	0.006
Diastolic blood pressure (mmHg) (Median [IQR])	101 (94.5–106.3)	106.5 (99.5–109)	0.08
Proteinuria (mg/24 h) (Median [IQR])	425 (258.5–793.5)	496 (317–934.8)	0.29
Lactate (mmol/L) (Mean [SD])	2.38 (0.86)	3.1 (0.89)	< 0.001
Platelet count ($\times 10^9/L$) (Median [IQR])	199 (164.5–280.5)	129 (77–182)	< 0.001
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$) (Mean [SD])	81.3 (27.4)	87.5 (33.6)	0.39
Lactate dehydrogenase IU/L (Mean [SD])	317 (108)	448 (180)	< 0.001
Aspartate transaminase IU/L (Median [IQR])	31 (18–48.5)	45.5 (24.8–89.2)	0.02
Neurological manifestations (n [%])	64 (91.4)	26 (86.7)	0.48
Upper abdominal pain (n [%])	15 (21.4)	9 (30)	0.44

IUGR: intrauterine growth restriction. GA: gestational age. NICU: neonatal intensive care unit.

^a Student-t test, Pearson χ^2 test (or + Exact Fisher test) or Mann-Whitney U test as appropriate.

optimal threshold to maximize the association of hyperlactatemia to the occurrence of complications (likelihood ratio χ^2 p of 0.017).

A total of 67 (67%) and 37 (37%) women had lactate concentrations at admission > 2 and > 3 mmol/L, respectively. Table 4 lists adverse maternal outcomes according to lactate concentrations at admission. Of note, women with lactate > 2 mmol/L were more likely to have hepatic dysfunction (0% vs. 11%; exact p-value 0.014) and composite complication (15.2% vs. 37.3%; p = 0.02). Women with lactate > 3 mmol/L had more hematological (17% vs. 35.1%; p = 0.046), renal (0% vs. 8.1%; exact p = 0.048), hepatic (3.2% vs. 9%; exact p = 0.002) and composite complication (19% vs. 48.6%; p = 0.002).

Fig. 2 shows the univariate association of each severity criteria at admission and lactate concentrations > 3 mmol/L at admission to maternal complication. Of note, increased concentrations of lactate had an OR of 4.03 (95%CI 1.64–9.9).

On multivariate analysis, among the criteria of severity only platelet count [for each 10^3 units] (OR 0.91; 95%CI 0.84–0.98; p = 0.012), LDH concentration [for each 10 units] (OR 1.04; 95%CI 0.996–1.089;

p = 0.073) and lactate concentration [for each unit] (OR 2.44; 95%CI 1.19–5; p = 0.015) remained significantly and independently associated to complication. A model combining platelet count and LDH concentration explained a 33.3% of the uncertainty of occurrence of a complication (R^2 Nagelkerke). The addition of lactate concentration increased that explained uncertainty to 41.4% (χ^2 < 0.001).

When the biochemical severity criteria and lactate concentration were dichotomized (platelet count < $100 \times 10^9/L$, LDH > 700 IU/L, aspartate transaminase > 80 IU/L, creatinine > 97.2 $\mu\text{mol/L}$, SBP > 160 mmHg or DBP > 110 mmHg, presence of vasospasm signs [upper abdominal pain; neurologic or visual symptoms] and lactate concentration > 3 mmol/L), only low platelet count (OR 7.8; 95%CI 2.3–26.8; p = 0.001), aspartate transaminase > 80 IU/L (OR 7.6; 95%CI 1.17–49.4; p = 0.033) and lactate concentration > 3 mmol/L (OR 3.89; 95%CI 1.22–12.4; p = 0.022) remained significantly and independently associated to complication. A model combining low platelet count and aspartate transaminase > 80 IU/L explained a 35.2% of the uncertainty of occurrence of a complication (R^2 Nagelkerke). The

Table 2
Full list of maternal complications.

Number of complications	Number of patients	Type of complications	
1	21	Hematological dysfunction (15 patients)	11 patients need of transfusion > 3 3 patients platelet count < $50 \times 10^9/L$ and need of transfusion 1 patient platelet count < $50 \times 10^9/L$ 2 patients MELD score > 10 and INR > 1.2 1 patient INR > 1.2 Urine output < 0.5 ml/kg/h during > 12 h Eclampsia
		Hepatic dysfunction (3 patients)	
		Renal dysfunction (2 patients)	
		CNS dysfunction (1 patient)	
2	7	Hematological and Hepatic dysfunction (5 patients)	2 patients need of transfusion and INR > 1.2 2 patients need of transfusion, INR > 1.2 and MELD score > 10 1 patient platelet count < $50 \times 10^9/L$, INR > 1.2 and MELD score > 10 Need of transfusion and inotropic support Need of transfusion, platelet count < $50 \times 10^9/L$ and RIND
		Hematological and CV dysfunction (1 patient)	
		Hematological and CNS dysfunction (1 patient)	
3	2	Hematological, Hepatic and Renal dysfunction (1 patient)	Need of transfusion, platelet count < $50 \times 10^9/L$, MELD score > 10 and serum creatinine > 150 $\mu\text{mol/L}$
		Hematological, Hepatic and CNS dysfunction (1 patient)	Need of transfusion, INR > 1.2, MELD score > 10 and RIND

CNS: central nervous system; CV: cardiovascular; RIND: reversible ischemic neurological deficit.

Table 3
Pregnancy outcomes by the presence of maternal complication.

	Women without adverse outcomes (n = 70)	Women with adverse outcomes (n = 30)	p ^a value
GA at delivery (weeks) (Mean [SD])	36 (3.2)	35.1 (3.9)	0.07
Birthweight (g) (Mean [SD])	2614 (681)	2293 (830)	0.26
Birthweight lower than 10 centile (n [%])	21 (31.3)	10 (33.3)	0.85
5 min Apgar score < 7 (n [%])	1 (1.5)	0	1+
Admission to NICU (n [%])	26 (39.4)	16 (59.3)	0.08
Perinatal mortality (n [%])	2 (3)	3 (10)	0.17+

^a Student-t test or Pearson χ^2 test (or + Exact Fisher test).

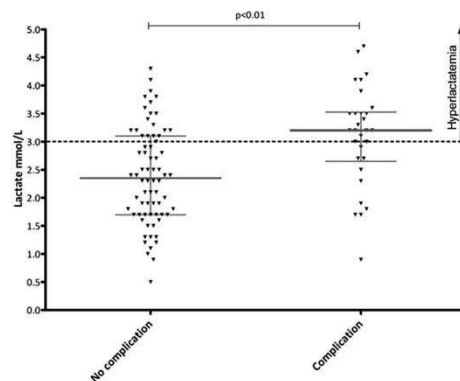


Fig. 1. Distribution of lactate plasma concentrations by the presence of maternal complication.

addition of lactate concentration > 3 mmol/L increased that explained uncertainty to 41.1% ($\chi^2 < 0.001$).

4. Discussion

Our study is the first to demonstrate that an elevated lactate plasma concentration at onset of severe preeclampsia is associated to a higher incidence of maternal complications, mainly hematological. This association remains independent of other standard severity criteria currently used in clinical practice.

In general, lactate elevation may be caused by increased production, decreased clearance, or a combination of both [18]. Many experimental studies have confirmed the relationship between the generation of lactate and tissue hypoxia by reducing the components of systemic oxygen delivery until the extraction of oxygen can no longer maintain oxygen availability to the cells [32]. The rationale for hyperlactatemia in patients with preeclampsia and maternal complications is the cellular

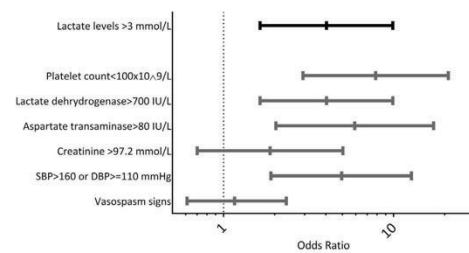


Fig. 2. Univariate association of severity criteria and lactate concentration > 3 mmol/L to maternal complication.

hypoxia due to macrocirculatory or microcirculatory dysfunction as it happens in preeclampsia, both in the maternal compartment and in the placenta. Indeed, it is reported that higher levels of lactate are produced and secreted in placentas from preeclamptic pregnancies [21,22]. In hematological complications with the need of transfusion of blood products the raised blood lactate concentrations could be viewed as evidence of tissue hypoxia and oxygen debt secondary to hypoperfusion. Furthermore, it is known that the liver (70%) and the kidneys are the organs primarily responsible for lactate clearance, and in the presence of dysfunction of these organs severe lactate clearance may be impaired [20]. This is consistent with our findings, as in our study women with lactate concentrations > 3 mmol/L had more hematological (17% vs. 35.1%), renal (0% vs. 8.1%) and hepatic (3.2% vs. 9%) complications.

Hyperlactatemia is not clearly and universally defined, but most studies use cutoff values of 2.0–2.5 mmol/L, whereas severe hyperlactatemia has been defined as > 4.0 mmol/L [18]. In fact, in the setting of severe sepsis for example, moderately increased lactate concentrations (2–3.9 mmol/L) are associated with mortality, independent of shock or organ failure [33]. Our analysis selected a cut-off of 3 mmol/L as the optimal threshold to define hyperlactatemia in women admitted with severe preeclampsia. This cut-off has strong association complications while roughly a third of the women would meet criteria of hyperlactatemia. Lower values would result in most women labeled

Table 4
Maternal outcomes (n [%]) according to lactate concentration at admission.

	Total of cases (n = 100)	Lactate plasma concentration (mmol/L)		p ^a value	Lactate plasma concentration (mmol/L)		p ^a value
		< 2 (n = 33)	> 2 (n = 67)		< 3 (n = 63)	> 3 (n = 37)	
Cardiovascular dysfunction	1 (1)	1 (3)	0	0.33 ⁺	1 (1.6)	0	1 ⁺
CNS dysfunction	3 (3)	0	3 (4.5)	0.55 ⁺	3 (4.8)	0	0.29 ⁺
Hematological dysfunction	24 (24)	5 (15.2)	19 (28.4)	0.15	11 (17.5)	13 (35.1)	0.046
Renal dysfunction	3 (3)	0	3 (4.5)	0.55 ⁺	0	3 (8.1)	0.048 ⁺
Hepatic dysfunction	11 (11)	0	11 (16.4)	0.014 ⁺	2 (3.2)	9 (24.3)	0.002 ⁺
Composite complication	30 (30)	5 (15.2)	25 (37.3)	0.02	12 (19)	18 (48.6)	0.002

CNS: Central nervous system.

^a Pearson χ^2 test (or + Exact Fisher test).

as hyperlactatemic with a much weaker association to complication. On the contrary, as shown in Fig. 1, very few women in our series had concentrations > 3.5 mmol/L.

It is interesting that even in the group of women that did not end up having a complication lactate concentrations were increased (2.38 mmol/L) [18]. It could be speculated that a fraction of these cases did not develop a complication because they were delivered before it occurred, in a competitive risk situation. The high lactate concentrations of these cases in which the complication was prevented by timely delivery may account for the increased concentrations in the overall control group.

We acknowledge certain limitations of our study. First, the sample size used might have been inadequately powered to evaluate individual adverse outcomes. Second, we did not measure longitudinal lactate concentrations. It would be plausible that the progression of lactate concentrations from admission has better association to complication than simply baseline cross-sectional concentration. Finally, because some women already had a complication at admission, our design precludes from evaluating the prediction capacity of lactate. Not always a strong association is followed by a clinically acceptable predictive performance. For predictive purposes, a trade-off between sensitivity and false-positives has to be finely weighed by the clinical implication of a misclassification.

To summarize, our study shows that increased plasma lactate concentration at admission in women with severe preeclampsia is independently associated to maternal complications. Further studies designed to test whether plasma lactate concentration adds predictive capacity to currently recommended severity criteria are needed.

5. Key message

Increased plasma concentrations of lactate at admission in women with severe preeclampsia are associated with the subsequent development of maternal complications.

Declaration of Competing Interest

The authors report no conflict of interest.

References

- [1] L. Duley, The global impact of pre-eclampsia and eclampsia, *Semin. Perinatol.* 33 (3) (2009) 130–137.
- [2] K.S. Khan, D. Wojdyla, L. Say, A.M. Gülmezoglu, P.F. Van Look, WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review, *Lancet* 367 (9516) (2006) 1066–1074.
- [3] L. Say, D. Chou, A. Gemmill, Ö. Tunçalp, A.B. Moller, J. Daniels, et al., Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis, *Lancet Glob. Heal.* 2 (6) (2014) 323–333.
- [4] L.C. Tang, A.C. Kwok, A.Y. Wong, Y.Y. Lee, K.O.S.A. Sun, Critical care in obstetrical patients: an eight-year review, *Chin Med J.* 110 (1997) 936–941.
- [5] J.D. Iams, R.L. Goldenberg, B.M. Mercer, A. Moawad, E. Thom, P.J. Meis, et al., The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178 (5) (1998) 1035–1040.
- [6] J. Gardosi, S.M. Kady, P. McGeown, A.T.A. Francis, Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study, *BMJ.* 331 (2005) 1113–1117.
- [7] M. Sircar, R. Thadhani, S.A. Karumanchi, Pathogenesis of preeclampsia, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 24 (2) (2015) 131–138.
- [8] T. Chaiworapongsa, P. Chaemsathong, L. Yeo, R. Romero, Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology, *Nat. Rev. Nephrol.* 10 (8) (2014) 466–480.
- [9] L.C. Sánchez-Aranguren, C.E. Prada, C.E. Riaño-Medina, M. Lopez, Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress, *Front Physiol.* 5 (2014) 1–11.
- [10] R. Tal, The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha in preeclampsia pathogenesis, *Biol. Reprod.* 87 (6) (2012) 1–8.
- [11] V. Lakshmi Karanam, N.M. Page, N. Anim-Nyame, Hypoxia in pre-eclampsia: cause or effect? *Curr. Womens Health Rev.* 6 (4) (2010) 303–308.
- [12] N. Soleymanlou, I. Jurisica, O. Nevo, F. Ietta, X. Zhang, S. Zamudio, et al., Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (7) (2005) 4299–4308.
- [13] H.J. Odendaal, R.C. Pattinson, R. Bam, D. Grove, T.J. Kotze, Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weeks' gestation: a randomized controlled trial, *Obstet. Gynecol.* 76 (1990) 1070–1075.
- [14] B.M. Sibai, B.M. Mercer, E. Schiff, S.A. Friedman, Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171 (1994).
- [15] P. Von Dadelszen, B. Payne, J. Li, J.M. Ansermino, F.B. Pipkin, A.M. Côté, et al., Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model, *Lancet* 377 (9761) (2011) 219–227, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61351-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61351-7).
- [16] B. Payne, S. Hodgson, J. Hutcheon, K. Joseph, J. Li, T. Lee, et al., Performance of the fullPIERS model in predicting adverse maternal outcomes in pre-eclampsia using patient data from the PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk) cohort, collected on admission, *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 120 (1) (2013 Jan) 113–118.
- [17] O.N. Okorie, P. Dellinger, Lactate: biomarker and potential therapeutic target, *Crit. Care Clin.* 27 (2) (2011) 299–326.
- [18] L.W. Andersen, J. Mackenhauer, J.C. Roberts, K.M. Berg, M.N. Cocchi, M.W. Donnino, Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels, *Mayo Clin. Proc.* 88 (10) (2013) 1127–1140.
- [19] J. Kraut, N. Madias, Lactic acidosis, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014) 2309–2319.
- [20] S. Kushimoto, S. Akaishi, T. Sato, R. Nomura, M. Fujita, D.A. Kudo Lactate, et al. Useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. 3, 2016, pp. 293–297.
- [21] P. Settle, K. Mynett, P. Speake, E. Champion, I.M. Doughty, C.P. Sibley, et al., Polarized lactate transporter activity and expression in the syncytiotrophoblast of the term human placenta, *Placenta* 25 (6) (2004) 496–504.
- [22] H.H. Kay, S. Zhu, S. Tsol, Hypoxia and lactate production in trophoblast cells, *Placenta* 28 (8–9) (2007) 854–860.
- [23] M. Cecconi, D. De Backer, M. Antonelli, R. Beale, J. Bakker, C. Hofer, et al., Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European society of intensive care medicine, *Intensive Care Med.* 40 (12) (2014 Dec) 1795–1815.
- [24] M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, et al., The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3), *JAMA* 315 (8) (2016 Feb) 801.
- [25] American College of Obstetricians and Gynecologists, Task force on hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy, *Obstet. Gynecol.* 122 (5) (2013) 1122–1131.
- [26] G. Teasdale, B. Jennet, Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale, *Lancet* 2 (7872) (1974) 81–84.
- [27] P. von Dadelszen, B. Payne, J. Li, J.M. Ansermino, F.B. Pipkin, A.-M. Côté, et al., Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model, *Lancet* 377 (9761) (2011) 219–227.
- [28] John A. Kellum, Acute kidney injury, *Crit. Care Med.* 36 (Suppl.) (2008) S141–S145, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168c4a4>.
- [29] P.S. Kamath, W.R. Kim, The model for end-stage liver disease (MELD), *Hepatology* 45 (3) (2007) 797–805.
- [30] A. Murali, H. Devarbhavi, P. Venkatachala, R. Singh, K. Sheth, Factors that predict 1-month mortality in patients with pregnancy-specific liver disease, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12 (1) (2014) 109–113.
- [31] G.A. Macones, G.D.V. Hankins, C.Y. Spong, J. Hauth, T. Moore, The 2008 national institute of child health and human development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, *Obstet. Gynecol.* 112 (3) (2008 Sep) 661–666.
- [32] J. Bakker, M.W. Nijsten, T.C. Jansen, Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients, *Ann. Intensive Care* 3 (1) (2013) 12.
- [33] M. Mikkelsen, A. Miltiades, D. Gaieski, E. Al, Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock, *Crit. Care Med.* 37 (2009) 1670–1677.

DISCUSIÓN

La preeclampsia es una patología compleja que genera grandes retos para los profesionales, empezando porque su fisiopatología nos es aún desconocida en la actualidad y siguiendo por la dificultad que genera el diagnóstico y el manejo. Además, las complicaciones asociadas a la preeclampsia no son despreciables y pueden llegar a ser muy graves tanto para la madre como para el neonato.

En la presente tesis doctoral nos hemos centrado en intentar dar un poco de luz en el manejo de preeclampsia tardía pretérmino sin criterios de gravedad (**Estudio 1**), en la predicción de complicaciones maternas y neonatales derivadas de la preeclampsia precoz con criterios de gravedad (**Estudios 2 y 3**), y en la hipótesis del uso del lactato como posible predictor de complicaciones (**Estudio 4**).

Manejo de la preeclampsia tardía pretérmino sin criterios de gravedad

En cuanto al manejo de la preeclampsia tardía pretérmino (entre las 34 y las 37 semanas) no existe evidencia suficiente sobre si se debe llevar a cabo una conducta activa y finalizar la gestación o sin embargo es mejor la conducta expectante intentando alcanzar las 37 semanas de gestación. La evidencia disponible nos lleva a no recomendar la finalización de la gestación en estas edades gestacionales ya que, pese a que esto disminuye las complicaciones maternas, conlleva un aumento de la morbilidad neonatal. Por tanto, sigue siendo un desafío definir marcadores pronósticos para seleccionar qué pacientes con preeclampsia tardía pretérmino tienen más riesgo y que por tanto el equilibrio entre los beneficios maternos y los daños neonatales claramente respaldaría la finalización activa. El papel que presentan los factores angiogénicos como predictores de riesgo, y por tanto como marcador pronóstico está claro hoy en día (53,55–57). Por ello creemos que, aquellas pacientes con una mayor alteración en las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos podrían ser el grupo de pacientes que potencialmente se beneficiarían de la finalización activa y no serían candidatas para una conducta expectante.

En el **Estudio 1** se demostró que, en las pacientes con preeclampsia sin criterios de gravedad entre las 34 y las 37 semanas, la decisión de finalización de la gestación basada

en los niveles de factores angiogénicos reducía la incidencia de progresión hacia preeclampsia con criterios de gravedad sin aumentar la morbilidad neonatal ni la tasa de prematuridad comparado con la conducta expectante hasta las 37 semanas. Además, aunque este no fuera el objetivo principal del estudio, también se evidenció una disminución de las complicaciones maternas en el grupo intervención. El algoritmo de manejo en el grupo intervención consistía en la finalización de la gestación en aquellas pacientes con niveles muy patológicos de PlGF (por debajo del percentil 5 para la edad gestacional) y conducta expectante en aquellas pacientes con unos niveles menos alterados o niveles normales de PlGF.

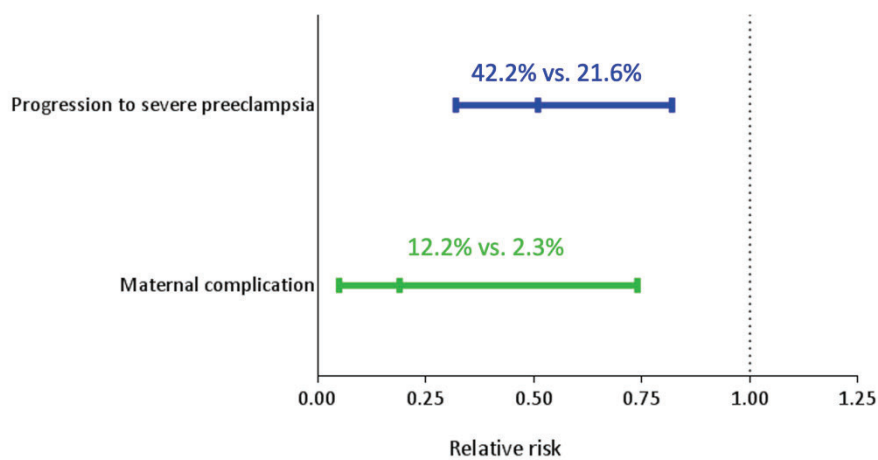


Figura 9– Riesgos relativos de progresión a preeclampsia con criterios de gravedad y de complicaciones maternas del grupo intervención y del de conducta expectante (Figura original del Artículo 1)

Existe una firme evidencia en que la finalización de la gestación en las pacientes con preeclampsia entre la semana 34 y 37 reduce la progresión hacia preeclampsia con criterios de gravedad y las complicaciones maternas, pero a expensas de un aumento en los riesgos neonatales, secundarios a la prematuridad (97–99). En el estudio HYPITAT-II, donde se aleatorizaron pacientes con trastornos hipertensivos entre las 34 y 37 semanas de gestación a finalización inmediata vs conducta expectante la morbilidad materna se redujo (RR 0.36, IC del 95% 0.12-1.11) pero aumentando la morbilidad respiratoria neonatal por 3 veces (RR 3.3, IC del 95% 1.4-8.2); aunque cabe destacar que en este estudio se incluyeron no sólo pacientes con preeclampsia sino también pacientes con hipertensión gestacional e hipertensión crónica (97). De una manera más

selectiva el estudio PHOENIX si incluyó sólo pacientes con diagnóstico de preeclampsia sin criterios de gravedad entre las 34 y las 37 semanas, y en este caso no hubo diferencias en la morbilidad neonatal entre ambos grupos, aunque sí que aumentaron los ingresos neonatales en el grupo de finalización activa de la gestación (98). Y esta evidencia, junto con la de otros 4 ensayos clínicos, se refuerza en el metaanálisis publicado en 2022 por Beardmore-Gray et al., donde nuevamente la reducción de la morbilidad materna se asocia a un aumento de las complicaciones neonatales, sobre todo a expensas de morbilidad respiratoria. Aunque, si nos trasladamos a países emergentes, donde tanto la preeclampsia como sus complicaciones maternas son mayores y el acceso a la sanidad es menor, el escenario cambia. El ensayo CRADLE-4 se llevó a cabo en nueve hospitales de referencia en India y Zambia, con la misma metodología que los anteriores (aleatorización en finalización activa vs conducta expectante en preeclampsia tardía pretérmino sin criterios de gravedad) y en el grupo de finalización activa se redujo el riesgo de hipertensión materna grave, así como la mortalidad neonatal sin un aumento en la morbilidad neonatal (183). Volviendo a nuestro entorno, el porcentaje de riesgos maternos hallados en nuestro estudio es inferior al publicado en el estudio PHOENIX (98), tanto a nivel de HTA severa (en nuestro estudio hubo un 32% en comparación con un 69% en el estudio PHOENIX) como de complicaciones maternas (7.3% vs 18.2%) en cambio son similares a los riesgos publicados en el estudio HYPITAT-II y en el estudio publicado por Owens et al (97,184). Podríamos especular que las diferencias en la incidencia de HTA severa entre nuestro estudio y el estudio PHOENIX podrían ser debidas a que en el estudio PHOENIX hubo un 37% de pacientes que ya presentó cifras de TAS superiores a 160 mmHg durante las 48 horas previas a la inclusión y un 64% superiores a 150 mmHg. Respecto a la mayor incidencia de complicaciones maternas, podría explicarse por el hecho de que en el estudio PHOENIX se incluyeran un 5% de gestaciones gemelares mientras que en nuestro estudio sólo se incluyeron gestaciones únicas, o por diferentes características entre las dos poblaciones que podrían no estar reflejadas en las variables basales recogidas.

En el **Estudio 1**, como ya hemos dicho, no hubo diferencias a nivel de complicaciones neonatales entre la finalización guiada por los niveles de factores angiogénicos y la

conducta expectante habitual. Es importante destacar que tampoco hubo diferencias en la edad gestacional al parto, pudiendo resultar intrigante por qué una estrategia de parto planificado no condujo a una edad gestacional más temprana al parto. Cabría esperar que la edad gestacional al parto fuera inferior en el grupo intervención, ya que en el 31% de los casos se indicó una finalización activa de la gestación, pero lo que nos refleja la igual edad gestacional al parto es una mejor selección de las pacientes. De todas las pacientes con niveles de PlGF por encima del percentil 5 en las del grupo intervención se consiguió postponer la edad gestacional al parto 2 días más que en el grupo de conducta expectante en el 80% de los casos; mientras la mediana de edad gestacional al parto en las pacientes con niveles de PlGF por debajo del percentil 5 fue 10 días antes en el 20% de las pacientes. Esto sugiere que el parto planificado para mujeres con niveles bajos de PlGF evitó la aparición de preeclampsia con criterios de gravedad a la vez que permitía un manejo expectante seguro en aquellas con valores normales.

Respecto a los resultados neonatales, recordemos que en el estudio PHOENIX tampoco había diferencias en la morbilidad neonatal entre el grupo de finalización activa y el grupo de conducta expectante, sin embargo, la proporción de pacientes a las que se administraron corticosteroides para la maduración pulmonar fetal fue de más del doble que en nuestro estudio. En el estudio PHOENIX un 60% de las pacientes recibieron corticosteroides (98) mientras que en nuestro caso sólo un 26%. Esto simplemente es un reflejo de las guías de práctica clínica nacionales, en nuestro caso la recomendación de maduración pulmonar fetal siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia es hasta las 34.6 semanas de gestación, mientras que en el estudio PHOENIX se administraron corticosteroides hasta las 35.6 semanas de gestación. Esto podría explicar por qué en ambos estudios no hay diferencias en la morbilidad neonatal en ninguno de los dos grupos de manejo; y debería tenerse en cuenta antes de extrapolar los hallazgos a otros entornos.

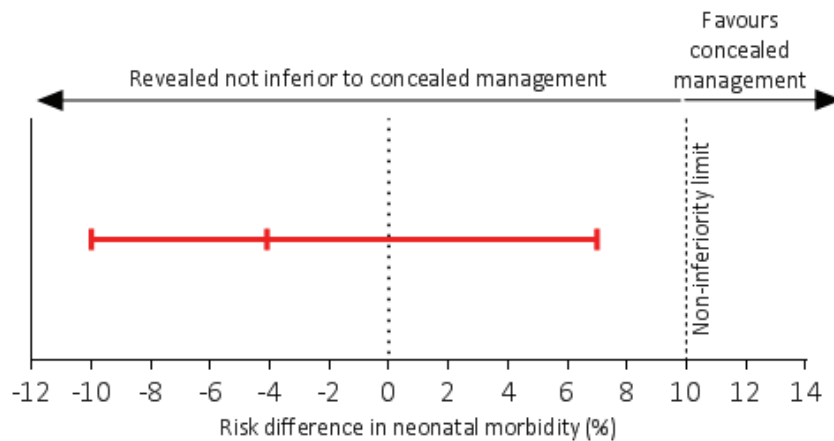


Figura 10- Diferencia de riesgo en la morbilidad neonatal (Morbidity Assesment Index for Newborns ≥ 150) mostrando el límite de la hipótesis de no inferioridad (Figura original del Artículo 1)

Como limitaciones del **Estudio 1** lo primero a mencionar es que no se pudo completar el tamaño de muestra prevista. Al publicarse el estudio PHOENIX se generaron preocupaciones en referencia al manejo no intervencionista realizado en el grupo de conducta expectante, lo que hizo finalizar el estudio antes de completar el tamaño muestral. Pese a ello el estudio presenta suficiente potencia para detectar diferencias en la tasa de progresión a preeclampsia con criterios de gravedad y la ausencia de diferencias en las complicaciones neonatales. Comentar también que el diseño inicial del estudio contemplaba la determinación de las concentraciones plasmáticas de PIGF con el “Alere PIG triage®”, que fue retirado del mercado. Esto hizo que el punto de corte previsto de 100 pg/mL y establecido por la plataforma como normalidad, validado en el estudio PELICAN, tuviera que ser transformado a su equivalente en la plataforma “Roche Elecsys”. Esto se hizo de acuerdo con los coeficientes de transformación publicados, resultando en un punto de corte de 60 pg/mL, que equivale al percentil 5. Es importante destacar también como limitación que la variable utilizada como co-variable resultado principal, la progresión a preeclampsia con criterios de gravedad, se trata de un resultado indirecto de salud y que la aparición de complicaciones maternas sería un mejor representante de la morbilidad. Por último, la definición utilizada en nuestro estudio requería la presencia de proteinuria, ya que en el momento de inicio del estudio esa era la definición de la enfermedad que constaba en todas las guías clínicas,

incluyendo la de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. A partir del año 2014 en adelante las guías nacionales e internacionales han dejado de considerar la proteinuria como un criterio diagnóstico imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad y la definición de preeclampsia que se usa en la actualidad es la de HTA con cualquier signo o síntoma de lesión de órgano diana (entre ellos estaría la proteinuria junto con otros). De todas maneras, el resto de signos y síntomas de lesión de órgano diana son de por sí criterios de gravedad de la enfermedad, indicando pues la finalización a partir de la semana 34 de gestación y no siendo criterio de inclusión del estudio que se basa en el manejo de la preeclampsia sin criterios de gravedad.

Como fortalezas, el **Estudio 1** es el primer estudio aleatorizado realizado en preeclampsias tardías pretérmino sin criterios de gravedad que incorpora los factores angiogénicos en el manejo y se deriva la finalización de la gestación en función de estos biomarcadores. Los dos ensayos clínicos publicados hasta la fecha, el estudio INSPIRE y el estudio PARROT (161,163), han sido realizados en pacientes con sospecha de preeclampsia, y no en pacientes con el diagnóstico ya establecido como es nuestro caso. Los principales estudios observacionales publicados también se han realizado en pacientes con sospecha de preeclampsia para valorar la capacidad diagnóstica y predictiva de estos marcadores. Debido al proceso de aleatorización es poco probable el seso de selección y el análisis por intención de tratar asegura la comparabilidad de los dos grupos, minimizando que las desviaciones de las intervenciones previstas afecten a los resultados y sean secundarias únicamente a la aleatorización. Se trata de un estudio también con una correcta validez externa, ya que la proporción de mujeres que declinaron participar en el estudio fue baja (11.6%), estando bien representada nuestra población de mujeres con preeclampsia sin criterios de gravedad entre las 34 y 37 semanas de gestación en un entorno de ingresos altos y con un sistema de salud con atención médica universal.

Los resultados derivados del **Estudio 1** no deben extrapolarse a entornos de ingresos medios o bajos, ni tampoco a sistemas de salud donde el acceso a la atención médica es limitado y la preeclampsia tardía contribuye más a la morbimortalidad materna y fetal. Por tanto, sería interesante como futura línea de investigación la replicación del estudio de manera similar en estas poblaciones. También sería interesante como línea de

investigación un ensayo más grande con un tamaño muestral diseñado para detectar diferencias en resultados maternos, como la mortalidad materna o la morbilidad materna severa, en el que también se podrían incluir centros de países de ingresos medios o bajos. Todo ello respaldaría más nuestros hallazgos.

Predicción de complicaciones en la preeclampsia precoz con criterios de gravedad

Como ya hemos comentado en la preeclampsia precoz con criterios de gravedad tampoco está claro si se existe un beneficio en la conducta expectante, pero de manera general, dado que estamos hablando de edades gestacionales donde las complicaciones derivadas de la prematuridad son muy relevantes. Por ello existe cierto consenso en mantener una conducta expectante en estos casos, basándose en la evidencia de que el riesgo de complicaciones graves es bajo cuando se proporciona una atención adecuada. En este grupo de pacientes es muy importante poder valorar los riesgos de manera individualizada, pudiendo seleccionar aquellas pacientes con más riesgo de complicación que se podrían beneficiar por ejemplo de un aumento de la monitorización materno-fetal, un traslado a un hospital con más recursos e incluso la finalización de la gestación de manera electiva en aquellos casos con alto riesgo de complicación o edades gestacionales más avanzadas. Sin embargo, la selección de casos es realmente desafiante. Todo ello pasa primero por tener herramientas con suficiente resolución que nos permitan estratificar estos riesgos; en los **Estudios 2 y 3** se evaluaron algunas de estas herramientas.

En el **Estudio 2** se demuestra que, en estas pacientes, los cambios longitudinales en los niveles de sFlt-1 desde el ingreso hasta el parto mejoran la predicción de complicaciones maternas y la predicción del intervalo hasta el parto comparado con los parámetros clínicos y analíticos al ingreso. Ya hemos comentado que las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos pueden estratificar el riesgo en pacientes con sospecha de preeclampsia y que a más alteración de los factores angiogénicos menor es el intervalo al parto (54,56,160). Aparte de la determinación transversal de los niveles de factores angiogénicos Zeisler et al. encontraron que en pacientes con sospecha de preeclampsia el incremento longitudinal en el cociente sFlt-1/PlGF era mayor en

pacientes que desarrollaron preeclampsia y en las que presentaron complicaciones. Las mujeres que tuvieron preeclampsia y/o complicaciones en comparación con las que no lo hicieron tuvieron un mayor aumento del cociente sFlt-1/PIGF a las 2 semanas (Δ del cambio 21.22 vs 1.40) y a las 3 semanas (Δ del cambio 34.95 vs 2.30) comparado con las que no lo hicieron (165). Más recientemente, Baltajian et al. y Montenegro-García et al., en cohortes de 100 pacientes y 60 pacientes con sospecha de preeclampsia respectivamente, han demostrado que aquellas con mayores cambios longitudinales del valor del cociente sFlt-1/PIGF presentaban un menor intervalo hasta el parto (166,167). Sin embargo, esta evidencia proviene de pacientes con sospecha de preeclampsia, la evidencia en pacientes con preeclampsia es más limitada. Un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 34 pacientes con preeclampsia demostró que había un mayor aumento diario en las concentraciones de sFlt-1 y del cociente sFlt-1/PIGF en los casos de preeclampsia precoz que en los casos de preeclampsia tardía (11% vs 3% y 23% vs 8% respectivamente) (164). De manera consistente a nuestros hallazgos en 2022 Villalain et al. publicaron una cohorte retrospectiva de 155 pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad en las que se midieron los factores angiogénicos al ingreso y a las 72 horas. Aquellas pacientes con un aumento de la concentración del cociente sFlt-1/PIGF y del sFlt-1 superior al tercer cuartil presentaron un menor tiempo al parto que aquellas con incrementos inferiores al tercer cuartil (5 vs 14 días y 6 vs 8 días), aunque en este caso no fueron buenos predictores de resultados adversos maternos (9). En nuestro estudio las pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad que presentaron cambios longitudinales en las concentraciones de sFlt-1 superiores al tercer cuartil también presentaron un menor tiempo al parto que aquellas con aumentos entre el primer y el tercer cuartil. Los resultados de nuestro estudio refuerzan los hallazgos de estudios previos y demuestran el valor clínico de los cambios longitudinales en los factores angiogénicos incluso en preeclampsia precoz con criterios de gravedad confirmada.

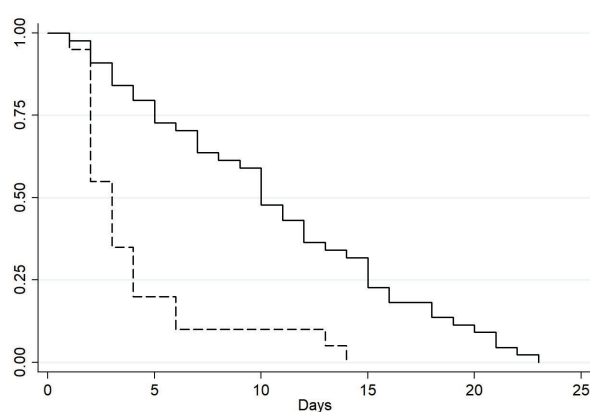


Figura 11- Gráfico de Kaplan-Meier del intervalo de tiempo desde el ingreso hasta el parto (días) de pacientes con valores de delta sFlt-1 por encima del tercer cuartil (línea continua) y pacientes con valores de delta sFlt-1 entre el primer y el tercer cuartil (línea discontinua). (Figura original del Artículo 2)

Los criterios de gravedad “clásicos” no son buenos predictores de complicaciones maternas. Para superar esta limitación se desarrolló el test multiparamétrico PIERS, donde introduciendo una serie de parámetros obtenemos la probabilidad de complicación. Este modelo presenta una buena capacidad para la predicción de complicaciones maternas en los siguientes 7 días (área bajo la curva ROC 0.7-0.8). Sin embargo, este modelo incluyó pacientes con preeclampsia en cualquier edad gestacional, no específicamente pacientes con preeclampsia precoz (123). Posteriormente, el modelo PREP-L sí que diseño específicamente para preeclampsia de menos de 34 semanas de gestación y la capacidad de predicción de complicaciones no llega solo hasta los 7 días sino hasta el alta hospitalaria (área bajo la curva ROC 0.82) (125). El **Estudio 2** muestra que añadiendo los valores delta de sFlt-1 podríamos aumentar la predicción de complicaciones lograda con el valor del PREP-L y la concentración de sFlt-1 al ingreso. La predicción de resultados adversos perinatales no ha sido evaluada en ninguno de los dos modelos. En el **Estudio 3** se evaluó la capacidad del modelo PREP-L para la predicción de las complicaciones neonatales en las pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad, demostrando un valor predictivo limitado en estos casos (área bajo la curva ROC 0.69).

El papel que puede tener el Doppler fetal en la predicción de los resultados neonatales adversos no está claro, existiendo cierta controversia. En 2016, Rani et al. evidenciaron

que el índice de pulsatilidad de la ACM, el índice de pulsatilidad de la AU y el ICP tenían una buena especificidad, pero una muy baja sensibilidad para detectar resultados perinatales adversos en las pacientes con preeclampsia, en este caso se incluyeron preeclampsias con y sin criterios de gravedad y en todas las edades gestacionales (140). Orabona et al. mostraron que el ICP era más preciso que sus componentes por separado, aunque de manera marginal, y siendo el área bajo la curva ROC del 0.76; en este caso la población incluía también preeclampsias en cualquier edad gestacional, pero la mediana al diagnóstico era la semana 32 (141). El ICP ha demostrado ser útil en la predicción de resultados perinatales adversos, pero los estudios que lo avalan están realizados en preeclampsias a término en su mayoría (142,143). Probablemente la inconsistencia de los datos se explique por la heterogeneidad de las pacientes incluidas. En el **Estudio 3**, donde se incluían únicamente pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad, el Doppler de la ACM y el ICP no fueron significativamente diferentes entre los grupos con y sin resultados neonatales adversos. En cambio, los hallazgos Doppler más severos, como el flujo diastólico ausente o reverso en la AU y el DV pulsátil, sí que mostraron diferencias entre los grupos. Esta diferencia podría explicarse porque en los casos de inicio a edades gestacionales más precoces la participación placentaria es mayor, siendo también mucho mayor su asociación con el RCIU y conllevando una mayor prematuridad. Por otro lado, el ICP se ha demostrado como un parámetro muy sensible, que se altera en fases muy precoces de la insuficiencia placentaria, lo que puede explicar que en la población de este estudio estuviera alterado independientemente del resultado perinatal (185).

Se ha evaluado la capacidad predictiva de los factores angiogénicos en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia, siendo los resultados menos alentadores que en las pacientes con sospecha de preeclampsia. Pinheiro et al. y Simón et al. demostraron una asociación entre el desequilibrio angiogénico y el mal resultado neonatal en las pacientes con preeclampsia precoz, sin embargo, los últimos evidenciaron que ninguno de los factores angiogénicos evaluados (PIGF, sFlt-1 y cociente sFlt-1/PIGF) era un buen predictor de resultados maternos o perinatales adversos (170,172).

El uso de modelos multiparamétricos no sólo mejora la predicción de las complicaciones maternas, también mejora la predicción de complicaciones neonatales. En 2021, Dröge

et al. encontraron que la integración de todos los marcadores clínicos y bioquímicos disponibles proporciona el mejor rendimiento predictivo de las complicaciones maternas y neonatales en la preeclampsia (186). En una cohorte de 51 gestaciones con preeclampsia de inicio precoz se sugirió que la combinación del cociente sFlt-1/PlGF y la edad gestacional era útil para la evaluación pronóstica de las complicaciones perinatales; para el cociente sFlt-1/PlGF el área bajo la curva ROC fue de 0.75 (IC del 95% 0.62-0.88), para la edad gestacional de 0.87 (IC del 95% 0.76-0.98) y para la combinación del cociente sFlt-1/PlGF y la edad gestacional fue del 0.89 (IC del 95% 0.79-0.99) (171). De la misma manera que hemos comentado con el Doppler, el desequilibrio angiogénico y los resultados neonatales están altamente relacionados con la edad gestacional al inicio de la enfermedad. En el modelo PREP-L una de las variables incluidas es la edad gestacional por tanto al utilizarlo en el modelo multiparamétrico de los **Estudios 2 y 3**, como basal, estamos usando la edad gestacional al diagnóstico. En el **Estudio 2** usando la combinación de la puntuación obtenida con el modelo PREP-L y la concentración de sFlt-1 se consigue una correcta capacidad predictiva para las complicaciones maternas y en el **Estudio 3** usando la combinación de la puntuación obtenida para con el modelo PREP-L y la concentración de PlGF o el Doppler fetal en estadio avanzado se consigue una correcta capacidad predictiva para las complicaciones neonatales.

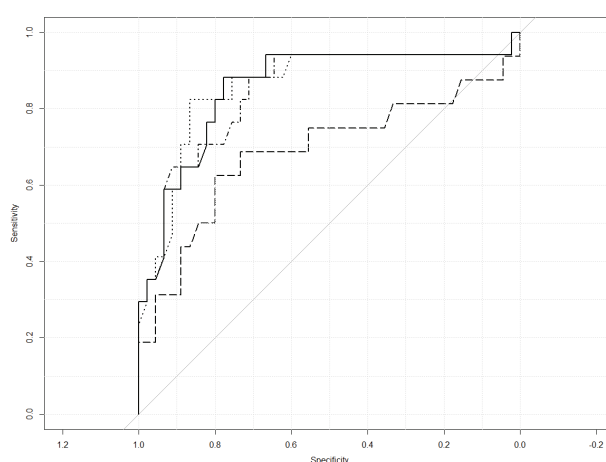


Figura 12- Curvas ROC de la predicción de complicaciones neonatales en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad para las diferentes combinaciones de predictores en el momento del ingreso. PREP-L (----), PREP-L y alteración severa del Doppler (— · — · —), PREP-L y niveles bajos de PlGF (····) y PREP-L, alteración severa del Doppler y niveles bajos de PlGF (—). (Figura original del Artículo 3)

Es interesante remarcar que en el **Estudio 2**, centrado en las complicaciones maternas, encontramos que el sFlt-1 estaba más asociado con complicaciones que el PlGF, mientras que en el **Estudio 3**, centrado en las complicaciones neonatales ocurrió a la inversa. La serie de Baltajian et al., que incluyó pacientes con sospecha de preeclampsia, encontró que el aumento diario de sFlt-1 era seis veces mayor en aquellas con resultado materno adverso sin encontrar diferencias significativas en las concentraciones de PlGF (166). Rodríguez-Calvo et al. demostraron que la adición de PlGF mejoraba el modelo predictivo para la mortalidad perinatal y la morbilidad neonatal grave en fetos con RCIU de menos de 32 semanas de gestación sin tener en cuenta la presencia o no de preeclampsia (aunque vale la pena recordar que la prevalencia de preeclampsia en el RCIU es aproximadamente del 80%). Se incluyeron 210 casos de RCIU con una mediana de edad gestacional al diagnóstico de 27 semanas y la mejor combinación de variables para predecir la supervivencia perinatal y la morbilidad neonatal grave fue la proporcionada por el peso fetal estimado y las concentraciones de PlGF (área bajo la curva de 0.84 y 0.73, respectivamente) (187). Curiosamente los resultados de PlGF en el grupo con resultados perinatales adversos son muy similares a los nuestros (27 pg/mL). Consistentemente, en la cohorte de 155 pacientes con preeclampsia precoz de Villalain et al. se evidenció que todos los casos con desprendimiento de placenta presentaban un nivel de PlGF <70 pg/mL al diagnóstico (9). En la preeclampsia los niveles de sFlt-1 disminuyen después del parto a <1% del valor previo al parto, mientras que el PlGF disminuye sólo al 30% (188); sugiriendo que el sFlt-1 es producido casi exclusivamente por la placenta mientras que el PlGF se produce a partir de otras fuentes. De hecho, el PlGF se expresa una variedad de órganos, tejidos y células, no sólo en la placenta (189); y el endotelio dañado produce PlGF (190), probablemente como mecanismo compensador para mantener niveles mínimos de PlGF circulante. De hecho, se ha descrito un perfil diferente de expresión placentaria y niveles circulantes en el RCIU y en la preeclampsia: mientras que en la primera condición predominan los niveles bajos de PlGF en la segunda predominan los niveles altos de sFlt-1 (191). Se puede especular que son los niveles altos de sFlt-1 los que dañan al endotelio, como se ha demostrado in vitro (192), y desencadenan durante la gestación la clínica de preeclampsia mientras que los niveles bajos de PlGF capturan la insuficiencia placentaria que explica las complicaciones neonatales secundarias a la hipoxia.

Como fortalezas del **Estudio 2** y del **Estudio 3** remarcar que se trata de una cohorte prospectiva y que los médicos a cargo del manejo de las pacientes desconocían el resultado. Otro punto a favor de estos dos estudios es que el manejo de las pacientes fue de acuerdo con protocolos estandarizados dando lugar a una baja variabilidad en el manejo. En ambos estudios se valoraron tanto las concentraciones de manera individual de sFlt-1 y PlGF, así como el cociente entre ambos.

Una de las limitaciones de los **Estudios 2 y 3** es el tamaño de la muestra, ya que es relativamente pequeño y no permite la evaluación de complicaciones individuales. Sin embargo, debe considerarse este tamaño de muestra en el contexto de la baja incidencia de preeclampsia de inicio precoz en nuestro entorno (aproximadamente 0.5%), que sería aún más baja si consideramos los casos con criterios de gravedad sin complicaciones al ingreso. Además, los hallazgos no se pueden aplicar a la preeclampsia tardía, que representa la mayoría de los casos de preeclampsia, aunque se asocie menos con complicaciones maternas y perinatales. Remarcar también que en la definición de la enfermedad se incluyó la presencia de proteinuria como criterio diagnóstico imprescindible y, aunque al inicio del estudio lo era, hoy en día ya no lo es.

Además, en el **Estudio 2**, donde se realizaron dos determinaciones de las concentraciones de factores angiogénicos el intervalo entre el diagnóstico y el parto varió significativamente entre las pacientes, por tanto, también el tiempo entre las dos determinaciones de factores angiogénicos también fue variable. Por lo que respecta a las mediciones de los factores angiogénicos también hay que reconocer la limitación que sólo se midieron en dos momentos y, por tanto, no se pudieron explorar otras tendencias que no fueran lineales. Del **Estudio 3** remarcar como limitación que hay una falta de información de la evolución a largo plazo de los neonatos.

El **Estudio 2** muestra si añadimos al basal de la puntuación obtenida mediante el modelo PREP-L los valores delta podemos mejorar la predicción de complicaciones maternas, y en el **Estudio 3** añadiendo o bien el Doppler fetal crítico o bien las concentraciones plasmáticas de PlGF puede mejorar la predicción de complicaciones neonatales. Generando en ambos casos una hipótesis. Sin embargo, para evaluar los valores predictivos se necesita una validación adicional interna y externa. Y no significa

necesariamente que modificar el manejo de las pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad mejoraría los resultados. El hecho de que en el **Estudio 3** el área bajo la curva ROC sea similar usando el Doppler fetal crítico o usando los factores angiogénicos abre la opción usar uno u otro según los recursos disponibles.

El **Estudio 1** se limita al manejo de la preeclampsia tardía pretérmino sin criterios de gravedad, como perspectiva futura sería útil i valioso adentrarse en el manejo según las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos de las pacientes con preeclampsia precoz (diagnosticada antes de las 34 semanas) con criterios de gravedad, ya sea modificando la monitorización materno-fetal o bien indicando la finalización de la gestación en lugar de la conducta expectante en aquellos casos con más riesgo de complicaciones.

Incorporación de nuevos biomarcadores

De las todas las herramientas de las que se dispone hoy en día para la predicción de complicaciones la más prometedora parece ser las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos, asociado o no con otros parámetros para mejorar la capacidad predictiva. Sin embargo, estos marcadores no están disponibles en todos los entornos, o tienen un uso limitado debido a los costos. Esto genera la necesidad de proseguir el estudio de nuevos parámetros, valorando su asociación con resultados adversos. Una opción más económica y sencilla es valorar moléculas cuyo uso en la práctica clínica habitual ya esté implementado. Por ello, en el **Estudio 4**, se valoró la asociación del lactato con las complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad.

En general, el aumento en las concentraciones de lactato puede ser causada por un incremento en su producción, una reducción en su aclaramiento, o una combinación de ambos (178). En estudios experimentales, además, se ha confirmado la relación entre la generación de lactato y las situaciones de hipoxia tisular, donde nos encontramos con que la disponibilidad de oxígeno no puede satisfacer las necesidades celulares (193).

La justificación de usar el lactato como marcador pronóstico en la preeclampsia es la presencia de hipoxia tisular debido a la disfunción en la microcirculación y macrocirculación. Esta disfunción en la circulación e hipoxia tisular aparece tanto en la madre como en la placenta. Hay evidencia de que, en la preeclampsia, la placenta produce y secreta niveles más altos de lactato que en placentas “sanas” (181,182). Aparte del aumento en la producción de lactato en la preeclampsia podría existir también una disminución en su aclaramiento. Sabemos que, los órganos principales de la eliminación del lactato circulante son el hígado (responsable del 70% del aclaramiento de lactato) y los riñones; si existe disfunción orgánica de alguno de los dos el aclaramiento de lactato podría estar comprometido (180). En población general con complicaciones hematológicas que requieren transfusión de productos sanguíneos, las concentraciones elevadas de lactato en sangre podrían considerarse como evidencia de hipoxia tisular y déficit de oxígeno secundario a la hipoperfusión. En el **Estudio 4**, las pacientes con concentraciones de lactato > 3 mmol/L tuvieron más complicaciones hematológicas, renales y hepáticas que las pacientes con niveles de lactato < 3 mmol/L.

Los valores de normalidad del lactato no están universalmente definidos, pero por lo general, la mayoría de estudios utilizan como concentraciones normales el rango que va entre 2 y 2.5 mmol/L y la hiperlactatemia severa se define como una concentración de lactato superior a 4 mmol/L (178). Por ejemplo, en contexto de sepsis grave, que es donde más ampliamente se ha estudiado este parámetro bioquímico, la elevación moderada de lactato (2-3.9 mmol/L) se asocia con un aumento en la mortalidad, de manera independiente de la presencia de shock y/o insuficiencia cardíaca (194). En el **Estudio 4** se usó el punto de corte de 3 mmol/L para definir la hiperlactatemia ya que este umbral tuvo una fuerte asociación con complicaciones y un tercio de las pacientes cumplía con los criterios de hiperlactatemia. Usar un punto de corte más bajo hacía que muchas pacientes cumplieran criterios de hiperlactatemia perdiendo además la asociación con las complicaciones y, por otro lado, muy pocas pacientes tenían concentraciones superiores a 3.5 mmol/L. Remarcar también que, en pacientes con preeclampsia, pero sin complicación las concentraciones de lactato estaban también elevadas. Sería plausible atribuir la ausencia de complicación en estos casos a una

situación de riesgos competitivos, donde no se desarrolló la complicación porque se finalizó la gestación antes de que ocurriera.

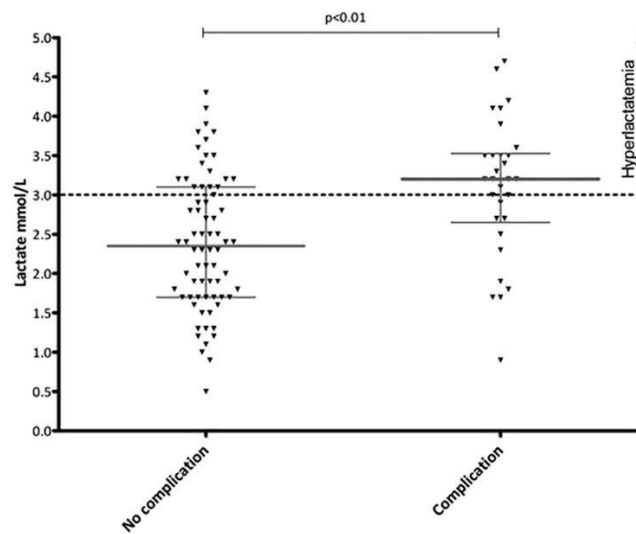


Figura 13- Distribución de las concentraciones plasmáticas de lactato en función de la presencia o no de complicaciones maternas (Figura original del Artículo 4)

Como limitaciones del **Estudio 4** destacar que el tamaño de la muestra no permitía la evaluación de resultados adversos individuales. Además, el estudio no muestra la capacidad predictiva del lactato, ya que de las pacientes incluidas algunas presentaban ya complicaciones al ingreso. El hecho de que el estudio muestre asociación entre la hiperlactatemia y las complicaciones no implica que nos ayude en la predicción de complicaciones. Otra limitación es que no se ha analizado la interacción del lactato con los factores angiogénicos. Esta limitación se extiende a otros marcadores de lesión de órgano diana. Por ejemplo, los cambios cardiovasculares son un estresor cardíaco, y secundariamente los miocitos cardíacos responden produciendo marcadores de daño cardíaco. En particular, el péptido natriurético cerebral N-terminal tipo B (NT-proBNP) se ha descrito con concentraciones más altas en embarazos con preeclampsia; y además y estas concentraciones se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad (195,196). De manera similar, el ácido úrico sérico está consistentemente elevado en la preeclampsia como consecuencia de una reducción en el filtrado glomerular, un aumento de la reabsorción y una disminución de la secreción en el túbulo

proximal. Y también el ácido úrico se ha correlacionado con la gravedad de la preeclampsia y con sus complicaciones (197). Existen series que demuestran que el NT-proBNP y el ácido úrico añaden valor predictivo para las complicaciones maternas a los factores angiogénicos (198). Nuestro estudio no nos permite estudiar como el lactato se combina con los factores angiogénicos, el NT-proBNP y/o el ácido úrico.

Las fortalezas del **Estudio 4** son que es el primer estudio en demostrar que en pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad una concentración elevada de lactato se asocia con una mayor incidencia de complicaciones maternas.

En relación con los resultados publicados en el **Estudio 4** y como orientación a futuras investigaciones sería interesante valorar la capacidad predictiva del lactato en pacientes con preeclampsia, así como el valor de su combinación con otros marcadores de lesión de órgano diana. Otro aspecto interesante sería disponer de niveles plasmáticos de lactato de manera longitudinal en el tiempo, ya que sería plausible que mostrará una mejor asociación con las complicaciones maternas que simplemente una determinación puntual, generando la hipótesis de que aumentos rápidos de los niveles de lactato tuvieran peor pronóstico que aumentos lentos o valores en meseta.

CONCLUSIONES

1. En pacientes con preeclampsia tardía pretérmino sin criterios de gravedad (34-37 semanas) el uso de las concentraciones plasmáticas de *placental growth factor* para decidir la estrategia de manejo, finalización de la gestación vs conducta expectante, reduce la progresión de la enfermedad a formas con criterios de gravedad y las complicaciones maternas, sin aumentar la morbilidad neonatal. **(Artículo 1)**
2. En pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad las características basales al ingreso combinadas con los cambios longitudinales de las concentraciones plasmáticas de sFlt-1 presenta una capacidad predictiva aceptable para complicaciones maternas. **(Artículo 2)**
3. Un mayor aumento de las concentraciones plasmáticas de *soluble fms-like tyrosine kinase-1* se asocia con un intervalo menor hasta el parto en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad. **(Artículo 2)**
4. La combinación del modelo multiparamétrico PREP-L (*Prediction model for Risks complications in Early-onset Preeclampsia logistic regression model*) con el Doppler fetal o con los niveles de *placental growth factor* tiene una correcta capacidad predictiva para complicaciones neonatales en pacientes con preeclampsia precoz con criterios de gravedad. **(Artículo 3)**
5. Concentraciones elevadas de lactato se asocian con la presencia de complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad. **(Artículo 4)**

BIBLIOGRAFÍA

1. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130–7.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066–74.
3. 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):323–33.
4. Tang LC, Kwok AC, Wong AY, Lee YY, Sun KO SAP. Critical care in obstetrical patients: an eight-year review. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110(12):936–41.
5. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121 Suppl 1:14–24.
6. Ontario Health. First-trimester screening program for the risk of pre-eclampsia using a multiple-marker algorithm: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser [Internet]*. 2022;22(5):1–118.
7. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):857–76.
8. Cuenca-Gómez D, de Paco Matallana C, Rolle V, Valiño N, Revello R, Adiego B, et al. Performance of first-trimester combined screening for preterm pre-eclampsia: findings from cohort of 10 110 pregnancies in Spain. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(4):522–30.
9. Villalain C, Gómez-Arriaga P, Simón E, Galindo A, Herraiz I. Longitudinal changes in angiogenesis biomarkers within 72 h of diagnosis and time-to-delivery in early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022;28:139–45.
10. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):1035–40.
11. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A TA. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 2005;331(7525):1113–7.
12. Yu S, Lui K, Fiebig D, Travadi J, Homer C, Sinclair L, et al. Preterm birth and total health care use and costs in the first 5 years of life: a population-based study. *J Pediatr*. 2023;258:113327.
13. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: A study of 19 countries. *BJOG*. 2013;120(11):1356–65.
14. García-Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, Ginovart G, Jiménez A, Hurtado JA. Late preterm infants in Spain: Experience of the 34-36 Neonatal Group. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88(5):246–52.
15. Ministerio de Sanidad. Altas, estancia media y coste medio de los procesos con mayor coste medio [Internet]. [cited 2024 Apr 11]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/2022Procesos_mayor_coste_medio.pdf

16. van der Mark E, Conradie I, Dedding C, Broerse J. How Poverty Shapes Caring for a Disabled Child: A Narrative Literature Review. *J Int Dev.* 2017;29(8):1187–206.
17. Hung GCL, Hahn J, Alamiri B, Buka SL, Goldstein JM, Laird N, et al. Socioeconomic disadvantage and neural development from infancy through early childhood. *Int J Epidemiol.* 2015;44(6):1889–99.
18. Mattsson K, Juárez S, Malmqvist E. Influence of Socio-Economic Factors and Region of Birth on the Risk of Preeclampsia in Sweden. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):4080.
19. Seely EW, Celi AC, Chausmer J, Graves C, Kilpatrick S, Nicklas JM, et al. Cardiovascular health after preeclampsia: Patient and provider perspective. *J Womens Health.* 2021;30(3):305–13.
20. Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 May 1;57(5):698–709.
21. Paauw ND, Luijken K, Franx A, Verhaar MC, Titia Lely A. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: Towards screening and prevention. *Clin Sci.* 2016;130(4):239–46.
22. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8.
23. Postma IR, Bouma A, De Groot JC, Aukes AM, Aarnoudse JG, Zeeman GG. Cerebral white matter lesions, subjective cognitive failures, and objective neurocognitive functioning: A follow-up study in women after hypertensive disorders of pregnancy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2016;38(5):585–98.
24. Aukes AM, De Groot JC, Wiegman MJ, Aarnoudse JG, Sanwikarja GS, Zeeman GG. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG.* 2012;119(9):1117–22.
25. Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(8):64.
26. Stern C, Trapp EM, Mautner E, Deutsch M, Lang U, Cervar-Zivkovic M. The impact of severe preeclampsia on maternal quality of life. *Quality of Life Research.* 2014;23(3):1019–26.
27. Rep A, Ganzevoort W, Bonsel GJ, Wolf H, de Vries JIP. Psychosocial impact of early-onset hypertensive disorders and related complications in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):158.e1-6.
28. Hoedjes M, Berks D, Vogel I, Franx A, Visser W, Duvekot JJ, et al. Symptoms of post-traumatic stress after preeclampsia. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2011;32(3):126–34.
29. Hoedjes M, Berks D, Vogel I, Franx A, Bangma M, Darlington ASE, et al. Postpartum depression after mild and severe preeclampsia. *J Womens Health.* 2011;20(10):1535–42.
30. Gaugler-Senden IPM, Duivenvoorden HJ, Filius A, De Groot CJM, Steegers EAP, Passchier J. Maternal psychosocial outcome after early onset preeclampsia and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(3):272–6.
31. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(2):72–83.

32. Acosta-Sison H. The relationship of hydatiform mole to pre-eclampsia and eclampsia; a study of 85 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1956;71(6):1279–82.
33. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *ScientificWorldJournal.* 2018;6:6268276.
34. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;30(Suppl A):32–7.
35. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1416–23.
36. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473–82.
37. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466–80.
38. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(2):131–8.
39. Redman CW S IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* (1979). 2005;308(5728):1592–4.
40. Rodgers GM, McLaughlin MK, Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;161(5):1200–4.
41. Rybak-Krzyszowska M, Staniczek J, Kondracka A, Bogusławska J, Kwiatkowski S, Góra T, et al. From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia - A Comprehensive Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13252.
42. Hu M, Li J, Baker PN, Tong C. Revisiting preeclampsia: a metabolic disorder of the placenta. *FEBS J.* 2022;289(2):336–54.
43. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular–placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):714–7.
44. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S954–62.
45. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148–69.
46. ACOG Practice Bulletin No202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492–5.
47. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143–8.
48. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG.* 2006;113(5):580–9.
49. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631–44.
50. 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.

51. Weitzner O, Yagur Y, Weissbach T, Man El G, Biron-Shental T. Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(5):780–4.
52. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13–22.
53. Chappell L, Duckworth S, Seed P, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013;128(19):2121–31.
54. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63(2):346–52.
55. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125(7):911–9.
56. Parchem JG, Brock CO, Chen HY, Kalluri R, Barton JR, Sibai BM. Placental growth factor and the risk of adverse neonatal and maternal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):665–73.
57. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women with Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):261–9.
58. Bisson C, Dautel S, Patel E, Suresh S, Dauer P, Rana S. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum. *Front Med (Laussane).* 2023;10:1144170.
59. Mei JY, Afshar Y. Hypertensive complications of pregnancy: Hepatic consequences of preeclampsia through HELLP syndrome. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2023 Dec 8;22(6):195–9.
60. Sibai B, Ramadan M, Usta I, Salama M, Mercer B, Friedman S. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000–6.
61. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):253–6.
62. Vaidya D, Vaught AJ, Ouyang P, Mayer SA, Argani C, Mukherjee M, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):1–11.
63. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1520–6.
64. Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(6):425–32.
65. Odegård R, Vatten L, Salvesen K, Austgulen R. Preeclampsia and Fetal Growth. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):950–5.
66. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsøyr K, Engel SM, Magnus P, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):628–35.

67. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(4):510–9.
68. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
69. Saigal S, Doyle LW. Preterm Birth 3 An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261–9.
70. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(12):941–5.
71. Heida KY, Zeeman G, Van Veen TR, Hulzebos CV. Neonatal side effects of maternal labetalol treatment in severe preeclampsia. *Early Hum Dev*. 2012;88(7):503–7.
72. Hoodbhoy Z, Mohammed N, Rozi S, Aslam N, Mohsin S, Ashiqali S, et al. Cardiovascular Dysfunction in Children Exposed to Preeclampsia During Fetal Life. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(6):653–61.
73. Van Wassenae AG, Westera J, Van Schie PEM, Houtzager BA, Cranendonk A, De Groot L, et al. Outcome at 4.5 years of children born after expectant management of early-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):510.e1-510.e9.
74. De Alwis N, Binder NK, Beard S, Kaitu'u-Lino TJ, Tong S, Brownfoot F, et al. Novel approaches to combat preeclampsia: from new drugs to innovative delivery. *Placenta*. 2020;102:10–6.
75. Girardi G. Pravastatin to treat and prevent preeclampsia. Preclinical and clinical studies. *J Reprod Immunol*. 2017;124:15–20.
76. 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 Mar 1;127(4):478–88.
77. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(4):388.e1-388.e17.
78. Hastie R, Bergman L, Cluver CA, Wikman A, Hannan NJ, Walker SP, et al. Proton pump inhibitors and preeclampsia risk among 157720 women: A swedish population register-based cohort study. *Hypertension*. 2019;73(5):1097–103.
79. Cluver CA, Hiscock R, Decloedt EH, Hall DR, Schell S, Mol BW, et al. Use of metformin to prolong gestation in preterm pre-eclampsia: Randomised, double blind, placebo controlled trial. *The BMJ*. 2021;374.
80. Paidas MJ, Tita ATN, Macones GA, Saade GA, Ehrenkranz RA, Triche EW, et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Antithrombin Versus Placebo in Preterm Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):739.e1-739.e13.
81. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: Effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):356.e1-356.e15.
82. Neuman RI, Baars MD, Saleh L, Broekhuizen M, Nieboer D, Cornette J, et al. Omeprazole Administration in Preterm Preeclampsia: a Randomized Controlled

- Trial to Study Its Effect on sFlt-1 (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1), PlGF (Placental Growth Factor), and ET-1 (Endothelin-1). *Hypertension*. 2022;79(6):1297–307.
83. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, Van Den Meiracker AH, Visser W, Danser AHJ. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women with Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors. *Hypertension*. 2017;70(3):594–600.
 84. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(2):93.
 85. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S1059–70.
 86. Elabd H, Elkholi M, Steinberg L, Acharya A. Eculizumab, a novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia/HELLP syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019;12(9):e228709.
 87. Lu AB, Lazarus B, Rolnik DL, Palmer KR. Pregnancy Prolongation after Eculizumab Use in Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;134(6):1215–8.
 88. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta*. 2013;34(2):201–3.
 89. 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(8):940–50.
 90. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoez T, Karumanchi SA, et al. Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):903–13.
 91. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos en la gestación. *Prog Obst Ginecol*. 2020;63:244–72.
 92. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019 Jun 25;PMID: 31498578.
 93. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, 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;374(9694):979–88.
 94. Tajik P, Van Der Tuuk K, Koopmans CM, Groen H, Van Pampus MG, Van Der Berg PP, et al. Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild pre-eclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. *BJOG*. 2012;119(9):1123–30.
 95. Bernardes T, Broekhuijsen K, Koopmans C, Boers K, van Wyk L, Tajik P, et al. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG*. 2016;123(9):1501–8.
 96. Vijgen SMC, Koopmans CM, Opmeer BC, Groen H, Bijlenga D, Aarnoudse JG, et al. An economic analysis of induction of labour and expectant monitoring in

- women with gestational hypertension or pre-eclampsia at term (HYPITAT trial). *BJOG*. 2010;117(13):1577–85.
97. Broekhuijsen K, Van Baaren GJ, Van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2492–501.
 98. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10204):1181–90.
 99. Beardmore-Gray A, Seed PT, Fleminger J, Zwertbroek E, Bernardes T, Mol BW, et al. Planned delivery or expectant management in preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(2):218-230.e8.
 100. Bombrys AE, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at 27 (0/7) to 33 (6/7) weeks' gestation: Maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol*. 2009;26(6):441–6.
 101. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):247.e1-247.e6.
 102. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grové D. Expectant Management of early onset, severe pre-eclampsia: perinatal outcome. *BJOG*. 2000;107(10):1258–64.
 103. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):514.e1-514.e9.
 104. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I von DP. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(3):312–47.
 105. Vigil-De Gracia P, Reyes Tejada O, Calle Miñaca A, Tellez G, Chon VY, Herrarte E, et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: The MEXPRES Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):425.e1-425.e8.
 106. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HSM, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2018;2018(10):CD003106.
 107. Menzies J, Magee LA, Li J, MacNab YC, Yin R, Stuart H, et al. Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):121–7.
 108. Menzies J, Magee LA, MacNab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(4):447–62.
 109. Great Britain Commission for Healthcare Audit and Inspection. Investigation into 10 maternal deaths at, or following delivery at, Northwick Park Hospital, North West London Hospitals NHS Trust, between April 2002 and April 2005. Commission for Healthcare Audit and Inspection; 2006.

110. Thangaratinam S, Gallos ID, Meah N, Usman S, Ismail KMK, Khan KS. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(6):564–73.
111. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O’Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BMC Med*. 2009;7:1–9.
112. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S819–34.
113. Ankumah NA, Cantu J, Jauk V, Biggio J, Hauth J, Andrews W, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2014;123(5):966–72.
114. Witlin A, Saade R, Mattar F, Sibai M. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 1):1322–9.
115. Ukah UV, De Silva DA, Payne B, Magee LA, Hutcheon JA, Brown H, et al. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2018;11:115–23.
116. Laskin S, Payne B, Hutcheon JA, Qu Z, Joanne Douglas M, Ford J, et al. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(9):900–8.
117. Aziz N, Kumar S. Clinical symptoms and laboratory parameters do not predict adverse maternal and fetal outcomes in HELLP. *Pregnancy Hypertens*. 2011;1(2):132–6.
118. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG*. 2006;113(4):369–78.
119. Thangaratinam S, Koopmans CM, Iyengar S, Zamora J, Ismail KMK, Mol BWJ, et al. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(6):574–85.
120. Le TM, Nguyen LH, Phan NL, Le DD, Nguyen HVQ, Truong VQ, et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia. *I J Gynaecol Obstet*. 2019;144(1):21–6.
121. Corominas AI, Medina Y, Balconi S, Casale R, Farina M, Martínez N, et al. Assessing the Role of Uric Acid as a Predictor of Preeclampsia. *Front Physiol*. 2022;12.
122. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(5):826–34.
123. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Pipkin FB, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: Development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377(9761):219–27.

124. Evidencio Medical Decision Support. fullPIERS: Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk [Internet]. [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.evidencio.com/models/show/1155?v=1.8>
125. Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, Dodds J, Cheong-See F, von Dadelszen P, et al. Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. *BMC Med*. 2017;15(1):1–11.
126. Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, Mol BW, Von Dadelszen P, Ganzevoort W, et al. Development and validation of Prediction models for Risks of complications in Early-onset Pre-eclampsia (PREP): a prospective cohort study. *Health Technol Assess*. 2017;21(18):1–100.
127. Evidencio Medical Decision Support. PREP models: Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia [Internet]. [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.evidencio.com/models/show/1043>
128. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(2):140–6.
129. Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: Systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):135–42.
130. Meler E, Martínez J, Boada D, Mazarico E, Figueras F. Doppler studies of placental function. *Placenta*. 2021;108:91–6.
131. Cosmi E, Ambrosini G, D'antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005;106(6):1240–5. Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal>
132. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11):CD007529.
133. Cruz-Martinez R, Figueras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):845–55.
134. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(7):894–9.
135. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Middle versus anterior cerebral artery doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(4):456–61.
136. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorgiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Oct 1;52(4):430–41.
137. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent

- or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S774-S782.e21.
138. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Flidner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery - Correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(6):573–9.
 139. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):253–61.
 140. Rani S, Huria A, Kaur R. Prediction of perinatal outcome in preeclampsia using middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility and resistance indices. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(2):210–6.
 141. Orabona R, Gerosa V, Gregorini ME, Pagani G, Prefumo F, Valcamonico A, et al. The prognostic role of various indices and ratios of Doppler velocimetry in patients with pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(1):57–62.
 142. Alanwar A, El Nour AA, El Mandooh M, Abdelazim IA, Abbas L, Abbas AM, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal outcomes in pregnancies complicated with severe pre-eclampsia; a prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:86–9.
 143. El-Demiry NM, Maged AM, Gaafar HM, ElAnwary S, Shaltout A, Ibrahim S, et al. The value of fetal Doppler indices as predictors of perinatal outcome in women with preeclampsia with severe features. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(2):95–102.
 144. Llurba E, Turan O, Kasdaglis T, Harman CR, Baschat AA. Emergence of late-onset placental dysfunction: Relationship to the change in uterine artery blood flow resistance between the first and third trimesters. *Am J Perinatol*. 2013;30(6):505–11.
 145. García B, Llurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: A randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(6):680–9.
 146. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo J, et al. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):932–6.
 147. 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 Obstet Gynecol*. 2015;45(3):273–8.
 148. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(3):308–15.
 149. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):559.e1-4.
 150. Levine R, Maynard S, Qian C, Lim K, England L, Yu K, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672–83.

151. Maynard SE, Min J yong, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649–58.
152. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen - A review. *Placenta*. 2000;21 Suppl A:S16-24.
153. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: The role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009;24(3):147–58.
154. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33–46.
155. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101–13.
156. Sibai B. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):956–66.
157. Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(6):765–71.
158. Schnettler WT, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston SJ, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia. *BJOG*. 2013;120(10):1224–32.
159. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, Van Der Helm W, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: A decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2010;13(4):728–37.
160. Barton JR, Woelkers DA, Newman RB, Combs CA, How HY, Boggess KA, et al. Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):259.e1-259.e11.
161. Cerdeira AS, O’Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women with Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*. 2019;74(4):983–90.
162. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia. *PLoS One*. 2016;11(5).
163. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1807–18.
164. Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early-vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *J Perinat Med*. 2013;41(5):511–6.
165. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(3):367–75.

166. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):89.e1-89.e10.
167. Montenegro-Martínez J, Camacho-Carrasco A, Nuñez-Jurado D, Beltrán-Romero LM, Fatela-Cantillo D. Longitudinal changes of angiogenic factors as a potential predictive tool in women with suspected preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2024;35:66–72.
168. Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):330–45.
169. Leaños-Miranda A, Méndez-Aguilar F, Ramírez-Valenzuela KL, Serrano-Rodríguez M, Berumen-Lechuga G, Molina-Pérez CJ, et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e6005.
170. Pinheiro CC, Rayol P, Gozzani L, dos Reis LM, Zampieri G, Dias CB, et al. The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014;34(11):1084–92.
171. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: Prognostic value in early-onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):525–32.
172. Simón E, Permuy C, Sacristán L, Zamoro-Lorenci MJ, Villalaín C, Galindo A, et al. sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2020;22:17–23.
173. Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(5):596–605.
174. Chaiworapongsa T, Romero R, Erez O, Tarca AL, Conde-Agudelo A, Chaemsathong P, et al. The prediction of fetal death with a simple maternal blood test at 24-28 weeks: a role for angiogenic index-1 (PIGF/sVEGFR-1 ratio). *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):682.e1-682.e13.
175. Ormesher L, Johnstone ED, Shawkat E, Dempsey A, Chmiel C, Ingram E, et al. A clinical evaluation of placental growth factor in routine practice in high-risk women presenting with suspected pre-eclampsia and/or fetal growth restriction. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:234–9.
176. Townsend R, Sileo FG, Allotey J, Dodds J, Heazell A, Jorgensen L, et al. Prediction of stillbirth: an umbrella review of evaluation of prognostic variables. *BJOG*. 2021;128(2):238–50.
177. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Crit Care Clin*. 2011;27(2):299–326.
178. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127–40.
179. Kraut J, Madias N. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309–19.
180. Kushimoto S, Akaishi S, Sato T, Nomura R, Fujita M, Kudo D, et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of

- tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Med Surg*. 2016;3(4):293–7.
181. Settle P, Mynett K, Speake P, Champion E, Doughty IM, Sibley CP, et al. Polarized lactate transporter activity and expression in the syncytiotrophoblast of the term human placenta. *Placenta*. 2004;25(6):496–504.
 182. Kay HH, Zhu S, Tsoi S. Hypoxia and Lactate Production in Trophoblast Cells. *Placenta*. 2007;28(8–9):854–60.
 183. Beardmore-Gray A, Vousden N, Seed PT, Vwalika B, Chinkoyo S, Sichone V, et al. Planned delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia in low-income and middle-income countries (CRADLE-4): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10399):386–96.
 184. Owens M, Thigpen B, Parrish MR, Keiser SD, Sawardecker S, Wallace K, et al. Management of preeclampsia when diagnosed between 34-37 weeks gestation: deliver now or deliberate until 37 weeks? *J Miss State Med Assoc*. 2014;55(7):208–11.
 185. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):191–5.
 186. Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes with the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension*. 2021;1:461–71.
 187. Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, Herraiz I, Galindo A. Perinatal survival counseling of early-onset fetal growth restriction with placental growth factor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;61:181–90.
 188. Saleh L, van den Meiracker AH, Geensen R, Kaya A, Roeters van Lennep JE, Duvekot JJ, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):751–7.
 189. Staff AC, Benton SJ, Von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013;61(5):932–42.
 190. Autiero M, Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1356–70.
 191. Gaccioli F, Sovio U, Gong S, Cook E, Stephen Charnock-Jones D, Smith GCS. Increased Placental sFLT1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase Receptor-1) Drives the Antiangiogenic Profile of Maternal Serum Preceding Preeclampsia but Not Fetal Growth Restriction. *Hypertension*. 2023;80(2):325–34.
 192. Schulz A, Drost CC, Hesse B, Beul K, Brand M, Di Marco GS. The Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 Contributes to Structural and Functional Changes in Endothelial Cells in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):16059.
 193. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):12.

194. Mikkelsen M, Miltiades A, Gaieski D, Al E. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37:1670–7.
195. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez F V. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and angiogenic biomarkers in the prognosis of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*. 2016;463:150–7.
196. Seong WJ, Kim SC, Hong DG, Koo TB, Park S. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in hypertensive disorders complicating pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(3):287–94.
197. Paula L, da Costa B, Poli-De-Figueiredo C, Antonello I. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(4):413–20.
198. Garrido-Giménez C, Cruz-Lemini M, Álvarez F V., Nan MN, Carretero F, Fernández-Oliva A, et al. Predictive Model for Preeclampsia Combining sFlt-1, PlGF, NT-proBNP, and Uric Acid as Biomarkers. *J Clin Med*. 2023;12(2):431.