



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Universidad de Oviedo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Programa de Doctorado en Biología Molecular y Celular

**UN MODELO DE MACHINE LEARNING PARA
PREDECIR PREECLAMPSIA UTILIZANDO EL
COCIENTE sFlt-1:PIGF Y EL NT-proBNP
COMO BIOMARCADORES**

Tesis Doctoral

Paula Lafuente Ganuza

2020



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Un modelo de machine learning para predecir preeclampsia utilizando el cociente sFlt-1:PIGF y el NT-proBNP como biomarcadores	Inglés: A machine learning model for accurate prediction of pre-eclampsia using the sFlt-1:PIGF ratio and NT-proBNP as biomarkers
2.- Autor	
Nombre: Paula Lafuente Ganuza	DNI/Pasaporte/NIE: ~ -
Programa de Doctorado: Biología Molecular y Celular	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo	

RESUMEN (en español)

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que afecta del 2 al 8% de los embarazos que se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial a partir de las 20 semanas de gestación. Como mecanismos causantes de la enfermedad destaca una placentación ineficaz con un remodelado de las arterias uterinas alterado junto con factores maternos predisponentes. Es causa de importante morbilidad y mortalidad, sobretodo si se presenta como PE precoz (antes de las 34 semanas de gestación). Se observa, como consecuencia de ello, una elevación de la concentración de factores reguladores de la angiogénesis como las formas solubles del receptor de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) y disminución del factor de crecimiento placentario (PIGF), que, en forma de cociente, se utilizan como marcadores para la predicción. En los últimos años se han desarrollado algoritmos y modelos para confirmar o descartar una PE empleando marcadores bioquímicos y/o biofísicos, junto con la historia clínica, para intentar mejorar el manejo clínico de estas pacientes e intentar evitar la aparición de complicaciones.

En este estudio se propone el desarrollo de un modelo de predicción como herramienta de ayuda diagnóstica para confirmar o descartar el diagnóstico de preeclampsia, en gestantes con sospecha clínica a partir de las 24 semanas de gestación, mediante un método de machine learning, utilizando el cociente sFlt:PIGF, la fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) (marcador de función cardiovascular), la semana de gestación y si la gestante es hipertensa crónica o no. También se propone un modelo para predecir el parto en los 10 días siguientes a la determinación de los marcadores, independientemente de la presencia o ausencia de preeclampsia, en gestantes entre 24 y 33+6 semanas de gestación y entre 34 y 36+6. Se realizó un estudio retrospectivo con un total de 1765 pacientes.

Mediante este método y utilizando varios puntos de corte, se puede descartar una PE con un elevado valor predictivo negativo, siendo el rendimiento mayor en el caso de PE precoz, obteniéndose valores cercanos al 100%. Para confirmar un diagnóstico de PE, también se obtuvieron valores predictivos elevados, siendo de nuevo mejor el rendimiento en el caso de las gestantes por debajo de las 34 semanas de gestación.

En resumen, el método permite calcular el riesgo continuo de una paciente poniendo de manifiesto que es necesario separar a las pacientes según la semana de gestación en que se encuentre y que el rendimiento es mejor para preeclampsia precoz que para preeclampsia tardía. La introducción del NT-proBNP como biomarcador mejora el rendimiento diagnóstico ya que permite disminuir el número de falsos positivos. Además, se consigue un buen rendimiento para la predicción del parto en los 10 días siguientes a la determinación de los marcadores, resultando mejor para las gestantes < 34 semanas de gestación.



RESUMEN (en Inglés)

Pre-eclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that affects 2 to 8% of pregnancies and is characterized by the appearance of high blood pressure from 20 weeks of gestation. An ineffective placentation with an altered remodelling of the uterine arteries along with maternal predisposing factors are involved in the appearance of this pathology. It is a cause of important morbidity and mortality, especially if it is presented as an early pre-eclampsia (before 34 weeks of gestation). An elevation of the concentration of regulatory factors of the angiogenesis, the soluble forms of the tyrosine kinase type 1 receptor (sFlt-1) and a decrease of the placental growth factor (PlGF) are observed in this disease. The sFlt-1/PlGF ratio is used as a predictive biomarker. In recent years, algorithms and models to confirm or rule out PE using biochemical and/or biophysical markers, together with the clinical records, have been developed in an attempt to improve the clinical management of these patients and trying to avoid the appearance of complications.

The aim of this study is the development of a prediction model as a tool to rule in or rule out the diagnosis of pre-eclampsia, in pregnant women with clinical signs or symptoms for 24 weeks of gestation, using a machine learning method. sFlt:PlGF ratio, the N-terminal fraction of the natriuretic propeptide type B (NT-proBNP) (a marker of cardiovascular function), gestational week, and if the patient's hypertension is chronic or not and taking into account weeks of gestation. A model is also proposed to predict delivery within the next 10 days following the performance of the markers, regardless of the presence or absence of pre-eclampsia. A retrospective cohort study was conducted with a total of 1765 patients.

With this method and using several cut-off points, it is possible to rule out a pre-eclampsia with a high negative predictive value, with the highest performance in the case of early PE, obtaining values close to 100%. To confirm a PE diagnosis, high positive predictive values were also achieved, being again more accurate in the case of pregnant women less than 34 weeks of gestation.

In summary, the method allows to calculate a continuous risk for each patient, showing that it is necessary to separate patients according to the week of gestation, and that the performance is better for early preeclampsia than for late preeclampsia. Introducing NT-proBNP as a biomarker improves the predictive values since it allows a decrease in the number of false positives. In addition, good performance is achieved in predicting delivery within 10 days after the test, being better for pregnant women < 34 weeks of gestation.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a Paco Álvarez, director de esta tesis, por ofrecerme la oportunidad de realizarla y por la confianza depositada en mí, por ser ejemplo de esfuerzo y perseverancia, por su tiempo, dedicación y su inmenso conocimiento.

También quiero agradecer a Fran Carretero su inestimable ayuda y el interés puesto en este trabajo. Por su entusiasmo por las matemáticas y su paciencia a la hora de enseñarme esa visión lógica de las cosas.

A Paloma Lequerica, por su colaboración desinteresada, por apoyarme y aportarme seguridad para realizar este trabajo. A Belén Prieto, por orientarme y ayudarme siempre que ha sido necesario, por sus consejos sobre cómo afrontar la tesis.

Al servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Central de Asturias, en especial a Ana I. Escudero y Ana Fernández Bernardo, por su contribución directa en este proyecto.

A todos los compañeros del Servicio de Bioquímica Clínica, en especial a los técnicos del Laboratorio de Respuesta Rápida, por haber participado de algún modo en la elaboración de esta tesis y por haberme enseñado tanto, profesional y personalmente. A mis compañeros de residencia por todo el tiempo compartido y por haber hecho más ameno este camino.

A mis padres, Nuria y Fernando, por todo lo que he aprendido de ellos, por ser un ejemplo y por enseñarme que el trabajo y la ilusión son fundamentales. A mi hermano, Chuchi, por estar siempre presente y conocerme tan bien. Al resto de mi familia, Joserra, Jessi, Marina, Ramón y Concha. A mis abuelos Patro, Miguel y Azucenita. Gracias a todos por impulsarme para seguir adelante y por vivir cada éxito como si fuera el vuestro.

Muchas gracias a mis amiguicas de Huesca, por poder contar siempre con ellas y sentirlas cerca, aunque estén lejos. A María, Alvarín, Mich y Dani, por animarme, por los buenos momentos compartidos durante estos años en Asturias y por estar siempre dispuestos a llevarme a la montaña para coger aire. A More, por esa alegría tan contagiosa y lo fácil que es estar con él.

A Milito, gracias por su apoyo incondicional, por hacerme reír y no dejar que me rinda, por estar ahí y tranquilizarme. Por todo lo bueno que está por venir.

A todas las pacientes, siendo ellas las verdaderas protagonistas de este proyecto y sin las cuales yo no estaría hoy aquí.

A todos, muchísimas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS.....	18
ÍNDICE DE TABLAS	19
ABREVIATURAS	20
INTRODUCCIÓN.....	23
1. Preeclampsia y los trastornos hipertensivos del embarazo.....	25
1.1. Preeclampsia. Trastornos hipertensivos del embarazo	25
1.2. Definición de preeclampsia.	26
2. Epidemiología y factores de riesgo	28
2.1. Epidemiología	28
2.2. Factores de riesgo	29
3. Complicaciones	30
3.1. Complicaciones maternas	31
3.1.1. A corto plazo	31
3.1.2. A largo plazo.....	33
3.2. Complicaciones fetales.....	34
4. Fisiopatología	34
4.1. Fase o estadio I: Placentación ineficaz	35
4.1.1. Estrés oxidativo	37
4.1.2. Alteración en el sistema inmune y citoquinas inflamatorias	37
4.1.3. Otras teorías.....	38
4.2. Fase o estadio II: Patogénesis del síndrome materno.....	39
4.2.1. Papel de los factores angiogénicos en la patogénesis de PE	39
4.2.2. Niveles circulantes de sFlt-1 y PlGF durante el embarazo	41
5. Diagnóstico.....	43
5.1. Marcadores bioquímicos	44
5.1.1. Marcadores de primer trimestre	46
5.1.2. Marcadores de segundo y tercer trimestre	47
5.2. Predicción de PE	48
5.2.1. Modelos de primer trimestre.....	49
5.2.2. Modelos de segundo y tercer trimestre	50

6. Manejo clínico y tratamiento	52
6.1. Manejo clínico de la paciente con PE	52
6.2. Tratamiento preventivo	54
6.3. Nuevas estrategias	55
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	57
1. Justificación del tema.....	59
2. Hipótesis.....	61
OBJETIVOS	63
Objetivo general.....	65
Objetivos específicos.....	65
MATERIAL Y MÉTODOS	67
1. Diseño del estudio.....	69
1.1. Consideraciones éticas	69
2. Ensayo analítico.....	70
2.1. PIGF, sFlt-1 y NT-proBNP	70
2.1. Limitaciones del estudio	71
3. Machine Learning (ML)	71
3.1. Definiciones	71
3.2. Método de Machine Learning (ML).....	73
4. Análisis estadístico y bioinformático.....	74
4.1. Análisis estadístico	74
4.2. Modelo predictivo	74
5. Criterio diagnóstico	76
5.1. Criterios de inclusión y exclusión	76
5.1.1. Criterios de inclusión.....	76
5.1.2. Criterios de exclusión.....	76
5.2. Clasificación de las pacientes	76
5.3. Datos recogidos de las historias clínicas	78
RESULTADOS	81
1. Población del estudio	83
2. Cohorte de PE precoz.....	84

2.1. Características clínicas y demográficas	84
2.1.1. Marcadores angiogénicos y NT-proBNP	87
2.2. Modelo predictivo de ML para el diagnóstico de PE precoz	88
3. Características de la cohorte de PE tardía	90
3.1. Características clínicas y demográficas	90
3.1.1. Marcadores angiogénicos y NT-proBNP	94
3.2. Modelo predictivo de ML para el diagnóstico de PE tardía	95
3.2.1. Fase de desarrollo	95
3.2.2. Fase de validación	98
4. Comparación de las características de la cohorte de PE precoz y de PE tardía	99
4.1. PE tardía prematura y PE tardía a término.....	102
5. Características de los falsos positivos	103
5.1. CIR.....	105
6. Predicción de parto inminente.....	109
6.1. Cohorte de desarrollo.....	109
DISCUSIÓN	113
1. Marcadores angiogénicos en la predicción de PE.....	115
1.1. Modelo predictivo para descartar el diagnóstico de PE.....	116
1.2. Modelo predictivo para confirmar el diagnóstico de PE	118
1.3. Papel del NT-proBNP	121
2. Predicción del parto inminente.....	125
3. Implicaciones en la práctica clínica	128
4. Limitaciones y fortalezas del estudio	131
CONCLUSIONES	133
BIBLIOGRAFÍA.....	137

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la patogénesis de PE.....	35
Figura 2. Placentación ineficaz y PE	36
Figura 3. Factores angiogénicos implicados en PE.....	40
Figura 4. sFlt-1 y PIGF durante el embarazo	42
Figura 5. Concentraciones séricas del cociente sFlt-1:PIGF durante el embarazo	45
Figura 6. Esquema del proceso de aplicar un sistema de Machine Learning	72
Figura 7. Gestantes con sospecha de PE incluidas en el estudio.....	83
Figura 8. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en la cohorte de PE precoz.....	87
Figura 9. Árbol de decisión (DT) para PE precoz.....	88
Figura 10. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en la cohorte de PE tardía.....	95
Figura 11. Árbol de decisión (DT) para la cohorte de desarrollo de PE tardía.....	96
Figura 12. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en PE precoz y PE tardía.....	101
Figura 13. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en PE precoz, tardía prematura y a término....	102
Figura 14. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en PE, CIR aislado o PE+CIR.....	108
Figura 15. Árbol de decisión (DT) para la predicción de un parto inminente.....	110

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición de PE y comparación entre las guías internacionales.....	26
Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de HELLP	32
Tabla 3. Concentraciones de NT-proBNP (pg/ml) obtenidas en un grupo de referencia	71
Tabla 4. Clasificación de las gestantes según el desenlace al final del embarazo	78
Tabla 5. Variables recogidas de las historias clínicas	79
Tabla 6. Pacientes de la cohorte de PE precoz	85
Tabla 7. Características clínicas y demográficas de la población de la cohorte de PE precoz....	86
Tabla 8. Rendimiento diagnóstico del modelo predictivo para PE precoz	89
Tabla 9. Pacientes de la cohorte de PE tardía.....	91
Tabla 10. Características clínicas y demográficas de la cohorte de desarrollo de PE tardía	92
Tabla 11. Características clínicas y demográficas de la cohorte de validación de PE tardía.	93
Tabla 12. Rendimiento diagnóstico del modelo predictivo para PE tardía.	97
Tabla 13. Comparación de las características clínicas y demográficas de los casos de PE precoz y de PE tardía	100
Tabla 14. Características de los falsos positivos obtenidos en la cohorte de PE precoz	103
Tabla 15. Características de los falsos positivos obtenidos en la cohorte de PE tardía.	105
Tabla 16. Comparación del cociente sFlt-1:PIGF y de la concentración de NT-proBNP (pg/ml) entre las gestantes con CIR aislado, PE y CIR+PE.....	106
Tabla 17. Rendimiento del modelo predictivo para la predicción del parto inminente entre 24 y 34 semanas de gestación	111
Tabla 18. Rendimiento del modelo predictivo para la predicción del parto inminente entre 34 y 36+6 semanas de gestación	112
Tabla 19. Ejemplo de aplicación del modelo en la práctica clínica.....	130

ABREVIATURAS

β-hCG: Fracción β libre de la gonadotropina coriónica humana

A1M: Alfa-1 microglobulina

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

AT1-AA: Autoanticuerpos contra el receptor tipo 1 de la angiotensina II

AU: Arterias uterinas

BNP: Péptido natriurético tipo B

CID: Coagulación intravascular diseminada

CIR: Crecimiento intrauterino retardado

DT: Decision trees

ECV: Enfermedad cardiovascular

ERC: Enfermedad renal crónica

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

FIV: Fertilización in vitro

HbF: Hemoglobina fetal

HELLP: Hemólisis, Elevación de Enzimas Hepáticas y Trombocitopenia

HO: Hemo oxigenasa

HTA: Hipertensión arterial

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

IFN-γ: Interferón gamma

IFG: Factor de crecimiento similar a la insulina

IIC: Intervalo intercuartílico

IL: Interleukina

IMC: Índice de masa corporal

IP-AU: Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas

ISSHP: Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el embarazo

KIR: Killer cell immunoglobulinlike receptors

LDH: Lactato deshidrogenasa

ML: Machine learning

MoM: Múltiplos de la mediana

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NT-proBNP: Fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAPP-A: Proteína A plasmática asociada al embarazo.

PE: Preeclampsia

PIGF: Factor de crecimiento placentario

PP-13: Proteína placentaria 13

PTX3: Pentraxina-3

RF: Random Forests

RNA_m: RNA mensajero

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SEGO: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología

sEng: Endoglina soluble

sFlt-1: Formas solubles del receptor de la tirosina quinasa 1

TGF- β : Factor de crecimiento transformante.

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

VEGFR-1: Receptor tirosina quinasa tipo 1 o Flt-1

VEGFR-2: Receptor con dominio inserto-quinasa o KDR

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

Introducción

1. Preeclampsia y los trastornos hipertensivos del embarazo

1.1. Preeclampsia. Trastornos hipertensivos del embarazo

La preeclampsia (PE) es una enfermedad específica del embarazo que se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial (HTA) *de novo* a partir de las 20 semanas de gestación. Se encuentra dentro de los llamados trastornos hipertensivos del embarazo (1):

1. Hipertensión crónica. Se define como presencia de hipertensión arterial anterior al embarazo, desarrollo de presión arterial elevada antes de las 20 semanas de gestación, o hipertensión persistente más allá de las 12 semanas post parto.
2. Hipertensión gestacional. Aparición de HTA *de novo* a partir de las 20 semanas de gestación en ausencia de criterios diagnósticos de PE.
3. Preeclampsia-eclampsia. HTA (≥ 140 mmHg sistólica o ≥ 90 mmHg diastólica) a partir de las 20 semanas de gestación acompañada por una o más de las siguientes condiciones de nueva aparición:
 - a. Proteinuria. ≥ 300 mg/24 horas o ratio proteína:creatinina ≥ 30 mg/mmol o al menos +1 en la tira reactiva de orina.
 - b. Insuficiencia renal (creatinina $\geq 1,1$ mg/dl).
 - c. Daño hepático. Transaminasas elevadas al menos el doble de su concentración normal.
 - d. Trombocitopenia (plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}$).
 - e. Síntomas cerebrales o alteraciones visuales.
 - f. Edema pulmonar.

Si una mujer con PE presenta convulsiones sin otra causa identificable, se habla de eclampsia.

4. Hipertensión crónica con PE sobreañadida. PE en una paciente embarazada con hipertensión crónica a partir de las 20 semanas de gestación.

Clasificar a las gestantes correctamente es fundamental para poder reducir el daño potencial tanto para la madre como para el feto.

1.2. Definición de preeclampsia.

ACOG (2013)	ISSHP (2018)	NICE (2019)
<p>HTA (≥ 140 mmHg sistólica o ≥ 90 mmHg diastólica) a partir de las 20 semanas de gestación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Y proteinuria: ≥ 300 mg/24 h o ratio proteína:creatinina ≥ 30 mg/mmol (0,3 mg/dl) o +1 en la tira reactiva de orina (si los métodos cuantitativos no están disponibles). • En ausencia de proteinuria: Hipertensión gestacional más uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia: plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}$ - Insuficiencia renal (creatinina $\geq 1,1$ mg/dl) - Daño hepático: Transaminasas elevadas al menos el doble de su concentración normal. - Edema pulmonar - Síntomas cerebrales o alteraciones visuales 	<p>HTA (≥ 140 mmHg sistólica o ≥ 90 mmHg diastólica) a partir de las 20 semanas de gestación. Con una o más de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria: Ratio proteína:creatinina ≥ 30 mg/mmol o ≥ 300 mg/24 h o al menos +2 (1g/l) en la tira reactiva de orina. • Disfunción orgánica materna: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal (creatinina $\geq 1,02$ mg/dl) - Daño hepático: Transaminasas elevadas al menos el doble de su concentración normal y/o dolor epigástrico - Complicaciones neurológicas (eclampsia, confusión mental, alteraciones visuales, ictus, hiperreflexia) - Complicaciones hematológicas (trombocitopenia (plaquetas $< 150.000/\mu\text{l}$), coagulación intravascular diseminada o hemólisis) • Disfunción uteroplacentaria: Crecimiento intrauterino retardado (CIR). 	<p>HTA (≥ 140 mmHg sistólica o ≥ 90 mmHg diastólica) a partir de las 20 semanas de gestación. Con una o más de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria: Ratio proteína:creatinina ≥ 30 mg/mmol o ratio albúmina:creatinina ≥ 8 mg/mmol o al menos +2 (1 g/l) en la tira reactiva de orina. • Disfunción orgánica materna: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal (creatinina $\geq 1,02$ mg/dl) - Daño hepático (ALT o AST > 40 UI/L) y/o dolor epigástrico - Complicaciones neurológicas (eclampsia, confusión mental, alteraciones visuales, ictus) - Complicaciones hematológicas (trombocitopenia (plaquetas $< 150.000/\mu\text{l}$), coagulación intravascular diseminada o hemólisis) • Disfunción uteroplacentaria: CIR, Doppler de las arterias uterinas alterado o muerte fetal

Tabla 1. Definición de PE y comparación entre las guías internacionales. ALT: Alanina aminotransferasa. AST: Aspartato aminotransferasa

En el año 2013, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) actualizó la definición de PE dejando de incluir la proteinuria como requisito diagnóstico. Otras sociedades como La Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) o el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) también modificaron en sus guías la definición de PE (2–4). En la tabla 1 se muestran los distintos criterios diagnósticos para definir PE que utilizan dichas sociedades. En España, la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) en su guía del año 2007, sigue incluyendo la proteinuria como requisito diagnóstico de PE (5).

1.3. Clasificación de la preeclampsia

Según los criterios diagnósticos se consideran distintas formas de PE. Aunque no existe una clasificación aceptada universalmente, se puede hacer según la gravedad de los síntomas, estratificación que puede ser muy útil para el manejo clínico de las pacientes (6). Así las distintas guías definen la hipertensión severa cuando la presión arterial sistólica es ≥ 160 mmHg y la diastólica ≥ 110 mmHg, además de síntomas recurrentes de disfunción orgánica materna (deterioro en la función renal o hepática, trombocitopenia), o cuando no responde a tratamiento (3). Las formas más graves de PE se ven representadas con el denominado síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia). La eclampsia se diagnostica cuando la PE progresa a una fase con convulsiones (7).

Existen modelos de predicción de PE que identifican los resultados adversos en mujeres con PE y los relacionan con la severidad (8). Al aplicar dichos modelos se observó que síntomas como la cefalea, el dolor epigástrico o la proteinuria intensa no aumentan la morbilidad materna y fetal (9).

La PE también se puede clasificar según la semana del embarazo en que aparecen los síntomas maternos (5). Se considera temprana o precoz si aparece antes de la semana 34 (33+6) y tardía cuando aparece después de la semana 34, pudiendo ser a su vez la gestación a término (parto a partir de las 37 semanas de gestación) o prematura (parto antes de las 37 semanas de gestación) (10). Se han sugerido otros posibles puntos de corte para la clasificación de PE, como a las 32 y a las 36 semanas de gestación, aunque no son tan utilizados como el punto de corte de 34 semanas (11,12). La presentación de los síntomas, la epidemiología y la morbilidad y mortalidad son diferentes según se trate de una forma u otra. En las formas tempranas hay un mayor grado de disfunción placentaria, que está asociado a un número más elevado de

complicaciones y, por tanto, a una forma más grave (13,14). La PE precoz también está asociada con un aumento del número de CIR (15).

La clasificación de PE en precoz y tardía está adquiriendo mayor relevancia debido a que relaciona la edad gestacional de presentación de la enfermedad con la severidad de sus complicaciones. Si se clasificase solo por los síntomas, más o menos graves, no se tendría en cuenta la edad gestacional, dato importante a la hora de diagnosticar y manejar clínicamente a las pacientes con PE.

Una limitación de la clasificación en PE precoz y tardía es que la presión arterial o la proteinuria no se miden todos los días, por tanto, puede ser difícil establecer el momento de aparición de la enfermedad.

2. Epidemiología y factores de riesgo

2.1. Epidemiología

Se estima que la PE afecta al 4-5% de los embarazos a nivel mundial (16–18), aunque algunos autores estiman la incidencia hasta el 8% (13,19). En los últimos años esta incidencia ha ido aumentando debido a la mayor prevalencia de otras patologías como la diabetes o la hipertensión crónica, factores de riesgo de la enfermedad. Además, las mujeres con PE tienen más riesgo de complicaciones cardíacas, respiratorias, renales y hepáticas. La incidencia de PE precoz es menor que la de inicio tardío pero conlleva mayor morbi-mortalidad materna y neonatal (20). Así mismo, es una de las grandes causas de mortalidad fetal en el mundo causando unas 300.000 muertes perinatales anuales. Otras consecuencias para el feto incluyen parto pretérmino, CIR, complicaciones neonatales y secuelas tardías (21).

En un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que analizaba la mortalidad materna entre los años 2003 y 2009, se encontró que los trastornos hipertensivos del embarazo representaban el 14% de las muertes maternas por causas indirectas, siendo la segunda causa por detrás de la hemorragia (22).

Los trastornos hipertensivos del embarazo complican aproximadamente 1 de cada 9 embarazos en Estados Unidos. Las gestaciones con PE sobreañadida y PE severa, afectaban del 3 al 5% de los embarazos en el periodo de 1980 a 2010 (23,24). El riesgo de muerte relacionada con trastornos hipertensivos del embarazo es mayor en los países en vías de desarrollo comparado con los países desarrollados (25).

En España, en el año 2009, se estimaba la incidencia de los estados hipertensivos del embarazo en un 2,5%, siendo la hipertensión gestacional la forma más frecuente (52%). La PE grave se estimó en un 20% y la leve en un 17% (26). En el estudio prospectivo y multicéntrico STEPS (Estudio de PE precoz en España) del año 2016, se encontró una prevalencia de 10,7% en una población de 729 gestantes (447 de ellas con embarazo único) con factores de riesgo para desarrollar PE (27).

Estimar la incidencia global real de PE es difícil debido a las diferencias en los criterios diagnósticos y porque la incidencia varía en función de la población estudiada, ya que se ve influida por diversos factores ambientales, étnicos o geográficos, así como por la ausencia de datos en muchos países a pesar de ser una de las mayores causas de mortalidad materna (18,28).

2.2. Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo y patologías que predisponen o contribuyen a desarrollar este síndrome (29–34):

- Edad materna límite (< 20 años o \geq 40 años).
- Nuliparidad.
- Historia previa de PE o historia familiar de PE.
- Etnia afroamericana.
- Embarazo por técnicas de reproducción asistida.
- Embarazo múltiple.
- Sobrepeso y obesidad (Índice de masa corporal (IMC) \geq 30 kg/m²).
- Enfermedades previas o concomitantes: HTA, enfermedad renal, diabetes, lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido.

En las distintas guías se aprecian pequeñas diferencias en cuanto a los factores de riesgo. Mientras que la ACOG considera como riesgo de desarrollar PE un IMC > 30 kg/m² y una edad materna > 35 años, la guía NICE lo hace con un IMC > 35 kg/m² y edad materna > 40 años; y no considera como factores de riesgo la etnia, la historia clínica materna o las técnicas de reproducción asistida.

El riesgo asociado de estos factores difiere si se trata de una PE precoz o tardía. La etnia afroamericana y la hipertensión crónica están asociadas a la PE precoz, mientras que la edad materna < 20 años, la nuliparidad y la diabetes lo están a la PE de inicio tardío. La hipertensión

crónica es la que está asociada a mayor riesgo de desarrollar PE (29). Estos factores de riesgo son independientes, pero pueden solaparse. Por ejemplo, el riesgo aumenta en aquellas mujeres que se someten a tratamientos de fertilización in vitro (FIV), que además coincide que son en su mayoría nulíparas y de edad avanzada (32). El síndrome antifosfolípido, la PE previa, la diabetes gestacional y un IMC ≥ 30 kg/m² también están fuertemente asociados con PE (30). La obesidad materna se asoció epidemiológicamente a un aumento de la prevalencia de neonatos grandes para la edad gestacional en pacientes con PE tardía y con parto a término (35). Por otro lado, se observó que las gestantes con PE severa y obesas tienen una mayor incidencia de partos prematuros (antes de la semana 37) y es más probable que tengan niños más pequeños con respecto a la edad gestacional (36).

La hipertensión crónica no solo es factor de riesgo para desarrollar PE, como se ha descrito anteriormente, sino que además está asociada a un aumento del riesgo de complicaciones maternas y fetales, y es un factor de riesgo independiente para muerte perinatal y nacimientos con CIR. Entre el 13 y el 40% de los embarazos con hipertensión crónica desarrollarán PE sobreañadida, pero si la hipertensión es severa, el porcentaje puede ser de un 78% (37).

Tanto la diabetes mellitus tipo I y II, como la diabetes gestacional son factores de riesgo de desarrollar PE. La diabetes gestacional se define como intolerancia a la glucosa de nueva aparición durante el embarazo. Igual que ocurre en los trastornos hipertensivos del embarazo, los factores de riesgo de desarrollar diabetes gestacional incluyen obesidad, nuliparidad, edad materna avanzada y gestaciones múltiples (31).

La evidencia de que la historia familiar de PE (en madre o hermana) y la etnia afroamericana son factores de riesgo, pone de manifiesto la existencia de un componente genético. En un metaanálisis se encontraron 7 variantes genéticas asociadas con PE, que a su vez ayudarían a entender el mecanismo de patogenicidad de la enfermedad (38). Uno de los hallazgos más importantes fue descubrir las variantes del genoma fetal (probablemente de la placenta), cerca de la región del gen FLT1, que están asociadas con riesgo de desarrollar PE (39,40).

3. Complicaciones

La PE está relacionada con futuras complicaciones maternas y fetales que dependen de los factores de riesgo y del momento en que se desarrollan los síntomas clínicos.

3.1. Complicaciones maternas

3.1.1. A corto plazo

El síndrome de HELLP, descrito como una de las complicaciones más comunes de la PE, es en realidad una variante severa de la propia enfermedad. Los síntomas graves que definen este síndrome son: hemólisis, enzimas hepáticas elevados y recuento plaquetario disminuido. Mayoritariamente (70% de los casos), la PE tiene lugar antes del parto, pero puede ocurrir hasta una semana después (41). La hemólisis es resultado de la anemia hemolítica microangiopática, debida a la fragmentación de los eritrocitos por el daño endotelial y el depósito de fibrina en las paredes vasculares. El grado de hemólisis se mide con la lactato deshidrogenasa (LDH), la bilirrubina indirecta (no conjugada) o la haptoglobina. La elevación de los enzimas hepáticos refleja el daño en la microcirculación hepática y el consecuente compromiso de su función como reflejan el aumento de las concentraciones en plasma de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT). El daño endotelial que se produce en PE está asociado a una activación y agregación plaquetaria y a un aumento del consumo periférico de plaquetas, dando lugar a una trombocitopenia (42,43).

Existen dos sistemas para categorizar a las pacientes con un posible síndrome de HELLP. La clasificación de Tennessee agrupa a las pacientes con síndrome de HELLP en 'parcial' o 'incompleto' y 'completo' de acuerdo si cumplen uno o dos (parcial), o tres (completo) de los siguientes criterios: trombocitopenia; disfunción hepática y hemólisis. El sistema de triple clase de Mississippi clasifica a las pacientes de acuerdo con el recuento plaquetario y la elevación de LDH (≥ 600 UI/L) en clase I, clase II y clase III. Los principales criterios diagnósticos de ambas clasificaciones se resumen en la tabla 2 (43).

Los típicos síntomas que acompañan al síndrome son dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o dolor epigástrico, náuseas y vómitos, síntomas visuales, o dolor de cabeza. Sin embargo, también puede presentarse con síntomas inespecíficos (42). Es un desorden sistémico asociado a una importante morbilidad y mortalidad materna y fetal. Como la PE, puede dar lugar a una serie de complicaciones entre las que se encuentran, desprendimiento placentario, edema, coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia cerebral, eclampsia, insuficiencia renal y hepática o infecciones. Entre las complicaciones neonatales o fetales se observa muerte perinatal o CIR. Estos resultados adversos a menudo aconsejan la finalización prematura del embarazo (44).

CLASE DE HELLP	CLASIFICACIÓN DE TENNESSE	CLASIFICACIÓN DE MISSISSIPPI
1	Plaquetas \leq 100.000/ μ l AST \geq 70 UI/L LDH \geq 600 UI/L	Plaquetas \leq 50.000/ μ l AST o ALT \geq 70 UI/L LDH \geq 600 UI/L
2		Plaquetas 50.000-100.00/ μ l AST o ALT \geq 70 UI/L LDH \geq 600 UI/L
3		Plaquetas 100.000-150.000/ μ l AST o ALT \geq 40 UI/L LDH \geq 600 UI/L

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de HELLP. Aspartato aminotransferasa (AST); alanina aminotransferasa (ALT); lactato deshidrogenasa (LDH).

La isquemia en la placenta y la disfunción endotelial, causantes de la PE, activan el sistema de la hemostasia de forma descontrolada promoviendo la liberación de factores coagulantes y anticoagulantes que van a producir trombosis microvascular y en última instancia, CID. Puede ocurrir de forma subclínica, por activación continua de la cascada de coagulación o de forma repentina, como resultado del desprendimiento placentario, otra complicación grave que se da en la PE como consecuencia de una placentación inefectiva (45). Tanto la CID como el desprendimiento placentario pueden provocar hemorragias y en las formas más graves, la muerte fetal, intrauterina, o materna (44).

La eclampsia se define como una nueva aparición de convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales, que no pueden ser explicadas por otra causa en la PE. Se puede presentar antes, durante o tras el parto. Los mecanismos propuestos incluyen una respuesta cerebrovascular a la hipertensión que da lugar a vasoespasmo, isquemia y edema intracelular, hipoperfusión por la pérdida de autorregulación y edema vasogénico y cerebral debido al daño endotelial. Las manifestaciones más frecuentes en el sistema nervioso central son dolor de cabeza, visión borrosa, escotoma e hiperreflexia (46).

3.1.2. A largo plazo

Las gestantes con PE tienen un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones a largo plazo, por ejemplo enfermedad cardiovascular (ECV), sobre todo en aquellas pacientes con historia de PE recurrente (47,48). La PE, se ha visto asociada a un aumento de la incidencia de hipertensión, enfermedad coronaria, ictus, fallo cardíaco y exitus por enfermedad cardíaca (49,50). El desequilibrio antiangiogénico, propio de la PE, también contribuye al desarrollo de ECV y varios estudios muestran que los niveles de factores antiangiogénicos se encuentran más elevados en pacientes con infarto agudo de miocardio que en individuos sanos (51).

El riesgo cardiovascular podría estar relacionado con la presencia de factores predisponentes como la obesidad central o la hiperglucemia, que también se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar un síndrome metabólico. El seguimiento a largo plazo de gestantes con PE también ha demostrado un mayor riesgo de desarrollar diabetes, incluso no habiendo sufrido diabetes gestacional durante el embarazo.

En mujeres con PE, el ambiente antiangiogénico va a aumentar el desarrollo de disfunción cardíaca, cuya extensión se correlaciona con los niveles circulantes en plasma de las formas solubles del receptor de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) como demuestran estudios realizados con animales (52) y estudios epidemiológicos (53). Además, se observó que el riesgo de muerte por ECV fue mayor entre las mujeres con un inicio de PE antes de la semana 34 (PE precoz) (54). El riesgo también está aumentado si la PE va acompañada de CIR (55).

El mecanismo que explica la asociación entre la PE y un futuro fallo cardíaco no ha sido aclarado, pero parece que está relacionado con una disfunción endotelial y vascular persistente tras el parto. La disfunción endotelial es un punto clave en la patogénesis de PE, pero también en la de ECV. Por eso, no está claro si la PE es un factor de riesgo independiente de una futura ECV o un marcador precoz en mujeres con perfiles de alto riesgo para ECV (56).

La incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) y de enfermedad renal terminal a largo plazo también se ha visto aumentada en mujeres con historia de PE. Ambas patologías comparten factores de riesgo como diabetes, obesidad o hipertensión, pero no está clara la relación entre las dos. Existe un riesgo aumentado de enfermedad renal después de PE, pero no ha sido posible cuantificar ese riesgo (57).

3.2. Complicaciones fetales

La PE está asociada con complicaciones perinatales y neonatales, la mayoría relacionadas con el peso fetal y la edad gestacional en el momento del parto. Las complicaciones más frecuentemente observadas son el CIR, el *abruptio placentae* (desprendimiento placentario), el parto prematuro iatrogénico o la muerte fetal. La mayor incidencia de CIR se observó asociada a edad gestacional temprana (35%), descendiendo el riesgo a partir de la semana 32. El daño vascular que caracteriza a la PE es el responsable del desprendimiento placentario. El riesgo para el síndrome de distrés respiratorio se ve aumentado en presencia de CIR y de hipoxia (58,59). Complicaciones hematológicas también han sido descritas en niños nacidos de madres con PE estando la severidad relacionada con el grado de disfunción placentaria (60). Los resultados adversos neonatales se pueden atribuir fundamentalmente a la prematuridad o pueden ser una consecuencia directa de la PE.

Las complicaciones fetales también van a depender del momento de presentación de la PE. La PE precoz se asocia a mayor incidencia de resultados adversos que la PE tardía, entre los que se incluyen oligohidramnios, un Apgar score < 7, muerte perinatal y muerte neonatal (61).

4. Fisiopatología

La fisiopatología de la PE es compleja y aunque en los últimos años se han hecho grandes avances, la causa subyacente de la enfermedad no ha sido del todo elucidada. Existen diversos estudios y modelos para intentar explicar el proceso. La mayoría de ellos aceptan que progresa en dos fases o estadios (62,63): La primera fase sería una placentación anormal al comienzo del embarazo seguida de una segunda fase que produciría un “síndrome materno” en el segundo y tercer trimestre de la gestación con liberación de mediadores angiogénicos (Figura 1).

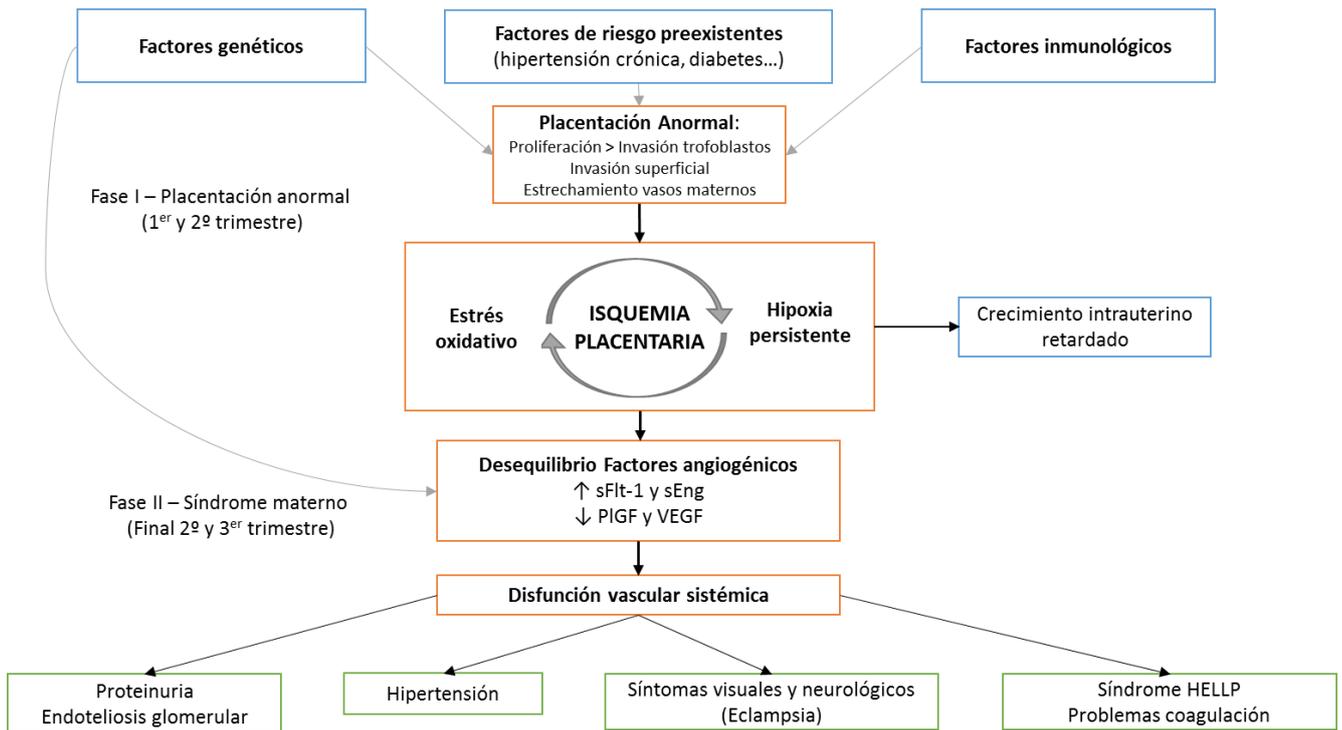


Figura 1. Esquema de la patogénesis de PE. Factores maternos genéticos, de riesgo preexistente, y otros factores que causan disfunción placentaria y que llevan a la liberación de factores angiogénicos que inducen disfunción vascular y en consecuencia los síntomas. Modificado de Rana et al (62).

4.1. Fase o estadio I: Placentación ineficaz

En una gestación normal, para permitir que el embrión se implante en el útero, los trofoblastos (citotrofoblastos) invaden el intersticio de la decidua y las arterias espirales uterinas al principio del embarazo (64), remodelan estos vasos sanguíneos reemplazando el tejido muscular por tejido de tipo endotelial, convirtiéndolos en vasos de gran capacidad. De esta forma consiguen el correcto intercambio de gases respiratorios y nutrientes entre el feto y la madre en el espacio intervelloso (65).

En la PE se produce una invasión insuficiente del trofoblasto, dando lugar a un remodelado inadecuado de las arterias espirales. Se forman vasos sanguíneos estrechos con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario, de forma que la perfusión placentaria disminuida produce isquemia, hipoxia y aumento del estrés oxidativo (66). Hay estudios que postulan que la hipoxia precede al remodelado de las arterias uterinas por fallo del trofoblasto,

que sufre hipoxia continua (67). La placentación inefectiva puede ser resultado de factores que afectan al trofoblasto y a la decidua (68). (Figura 2).

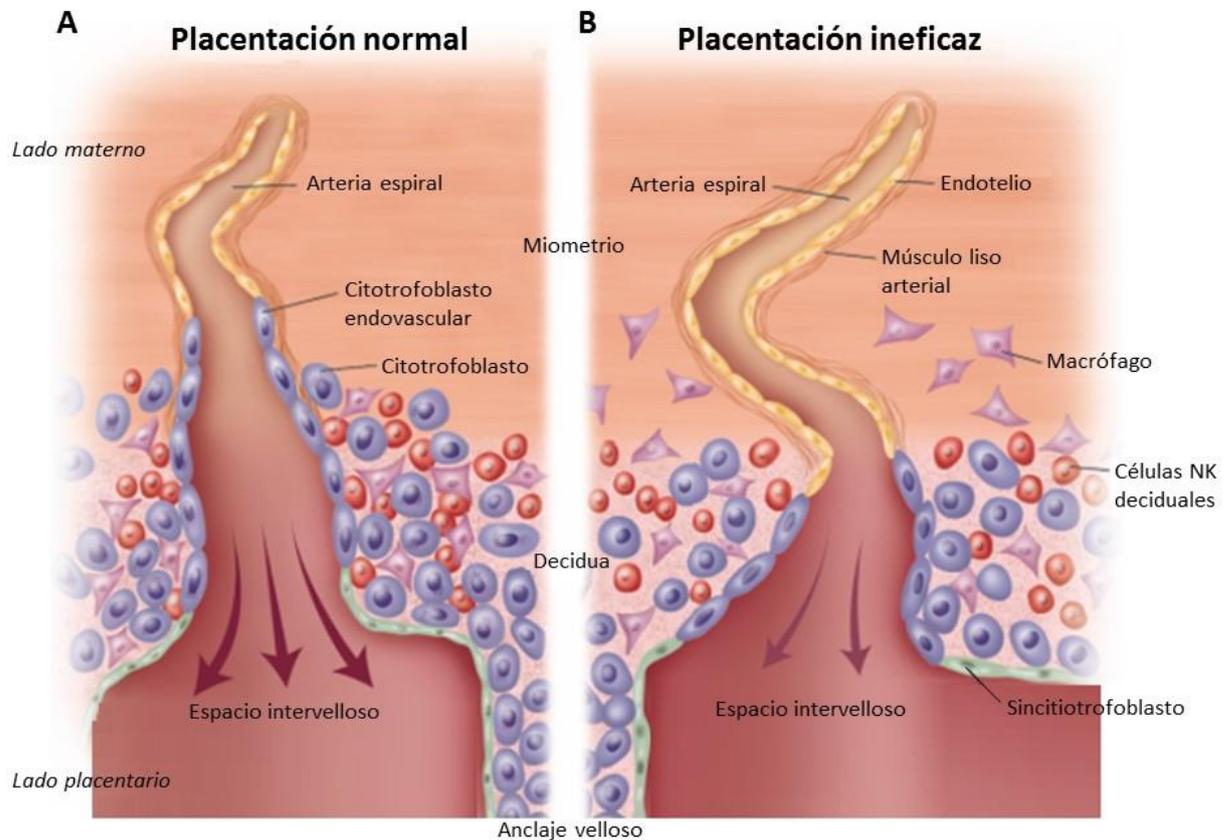


Figura 2. Placentación ineficaz y PE. (A) Placentación normal y (B) placentación ineficaz a las 15-16 semanas de embarazo. Durante la placentación normal, los citotrofoblastos invaden la decidua materna y arterias espirales adyacentes, estimulando el remodelado de la pared. En el estado preclínico de PE, la invasión está restringida (B) con compromiso del remodelado. Modificado de Redman et al (64).

Sin embargo, la placentación inefectiva y el fallo en el remodelado de las arterias uterinas no es exclusivo de PE ya que también se observa en el CIR o el desprendimiento placentario, pudiéndose solapar ambas patologías (sobre todo en PE precoz) (65). La clave entre ambos procesos se encuentra en la placentación superficial y la pobre invasión del trofoblasto en las primeras fases del embarazo. Otros factores constitucionales maternos, genéticos y ambientales, modificados por cambios fisiológicos durante el embarazo, son necesarios para

explicar que la pobre perfusión placentaria sea responsable de las anomalías propias de la PE (69–71).

La PE precoz generalmente está ligada a una invasión comprometida por parte de los trofoblastos, hipoxia placentaria y liberación de factores dirigidos posiblemente al endotelio, mientras que la PE tardía se liga a condiciones maternas preexistentes que pueden afectar la integridad del endotelio. Sin embargo, la disfunción endotelial está presente tanto en PE precoz como tardía (72).

4.1.1. Estrés oxidativo

Al comienzo del embarazo, para permitir que el flujo sanguíneo comience en el espacio materno-fetal, se dan procesos de estrés oxidativo y apoptosis por mecanismos fisiológicos. En las placentas de mujeres con PE, se ha observado un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una disminución de antioxidantes, probablemente, debido al fallo en el remodelado de las arterias uterinas (73). El desequilibrio produce aumento de peróxidos lipídicos y la producción de tromboxano (74), que acaban disminuyendo la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), reduciendo así la vasodilatación y promoviendo la producción de vasoconstrictores. El aumento del estrés oxidativo en la placenta y en la circulación materna da lugar a una disfunción endotelial e inflamación sistémica que promueve, a su vez, la transcripción de factores antiangiogénicos (75).

Se ha propuesto la vía de la hemo oxigenasa (HO) como mediador importante en el estrés oxidativo y, por tanto, con un papel en la explicación de la placentación ineficaz. La HO participa en la degradación del grupo hemo produciendo biliverdina y monóxido de carbono (CO). Además, las isoformas HO1 y HO2 están implicadas en la función vascular de la madre y el feto, así como en el desarrollo de la placenta y en su función. Cambios en la expresión del sistema de la HO pueden contribuir a la isquemia placentaria durante la PE (76).

4.1.2. Alteración en el sistema inmune y citoquinas inflamatorias

El proceso de la placentación está regulado, entre otros, por el sistema inmunológico materno. Las células *Natural Killer* (NK) uterinas junto con los macrófagos activados tienen una función en la remodelación de las arterias uterinas que está alterada en la PE. Rodean las arterias espirales y secretan factores angiogénicos y de crecimiento en la decidua entre los que

se incluyen el interferón gamma (IFN- γ), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o la angiopoietina-1 y 2 (77). En pacientes con PE, se ha observado una activación excesiva de neutrófilos, monocitos y células NK (circulantes y en la decidua) que sintetizan grandes cantidades de citoquinas (interleukina 1-b (IL 1-b), IL-6 o IL-8, entre otras) creando el estado “proinflamatorio” típico de la PE (78).

Citoquinas como la IL-10 o la IL-4 se encuentran disminuidas en pacientes con PE. La IL-10 induce la diferenciación del linfocito T a linfocito Th2 (tipo *helper*). El predominio de este tipo favorece un ambiente de inmunotolerancia y previene el rechazo fetal. Además, se ha visto incrementada la producción de linfocitos Th1, productores de citoquinas inflamatorias (79).

Otro aspecto del reconocimiento inmunológico materno-fetal implicado en la PE es el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Los trofoblastos, en el embarazo normal, expresan moléculas HLA-C que interaccionan con los receptores KIR (“killer cell immunoglobulinlike receptors”) de las células NK uterinas. Ciertos subtipos de moléculas HLA-C, así como ciertos haplotipos de KIR se expresan más frecuentemente en la PE. Las madres con fetos HLA-C2 parecen tener una mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad (80).

4.1.3. Otras teorías

Existen otros modelos propuestos para explicar la enfermedad en la placenta que implican otros factores inmunológicos como son los autoanticuerpos contra el receptor tipo 1 de la angiotensina II (AT1-AA) o factores inducibles por hipoxia, que se encuentran elevados en las placentas de mujeres con PE. Este modelo postula que la isquemia placentaria hace aumentar los AT1-AA, que se unen agonistamente a los receptores de la angiotensina II, lo que ocasiona un aumento de la sensibilidad a la angiotensina II a la vez que estimula distintas vías que elevan las concentraciones circulantes de endotelina 1 (con efecto vasoconstrictor), sFlt-1 y ROS, contribuyendo a la disfunción endotelial y al daño vascular (81–83).

Como contribuyente a la patogénesis de la PE, también se ha postulado una producción reducida de sulfuro de hidrógeno (H₂S), un gas producido en las células endoteliales con propiedades vasorrelajantes y envuelto en la contractilidad uterina y el desarrollo placentario. Su producción requiere de 2 enzimas, la cistationina- γ -liasa y la cistationina- β -sintasa, cuya expresión se ha visto disminuida en gestantes con PE (84).

4.2. Fase o estadio II: Patogénesis del síndrome materno

4.2.1. Papel de los factores angiogénicos en la patogénesis de PE

La mala perfusión placentaria produce un desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos liberados por la placenta. Los factores antiangiogénicos aumentan mientras que los proangiogénicos disminuyen produciendo en última instancia una disfunción endotelial. Además, se observa maladaptación inmunológica y escasa tolerancia a cambios inflamatorios, originando un síndrome proinflamatorio en el que se crea un estado “antiangiogénico” que dará lugar a los signos y síntomas de la enfermedad (85).

Los factores más ampliamente estudiados e implicados en la PE son: el VEGF, el factor de crecimiento placentario (PlGF), el sFlt-1 y la endoglina soluble (sEng) (Figura 3):

- **VEGF**

VEGF es una familia de glicoproteínas implicadas en la vasculogénesis (formación de vasos sanguíneos *de novo*) y en la angiogénesis (formación de nuevos vasos a partir de los existentes). Dentro de esta familia se incluyen PlGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y VEGF-F. VEGF actúa en las células endoteliales al unirse a sus receptores VEGFR-1 (tirosina quinasa tipo 1 o Flt-1) y VEGFR-2 (receptor con dominio inserto-quinasa o KDR). La expresión de VEGF que se induce, entre otros factores, por un ambiente pobre en oxígeno, tiene efecto vasodilatador directo ya que estimula la producción de NO y prostaciclina como PGI₂ e incrementa la permeabilidad vascular (86,87).

- **PlGF**

El PlGF es una proteína miembro de la familia VEGF que se expresa predominantemente en la placenta, aunque también se encuentra en el corazón y el pulmón. El gen de PlGF está localizado en el cromosoma 14 y codifica para 4 isoformas. Se une selectivamente a VEGFR-1 o Flt-1 de las células endoteliales actuando como factor proangiogénico, y aumenta la actividad de VEGF, lo que permite que se una a VEGFR-2, con fuerte actividad tirosina quinasa (88). En situaciones de hipoxia, la actividad transcripcional de PlGF en los trofoblastos se encuentra suprimida (89).

- **sFlt-1**

La forma soluble de VEGFR-1 es sFlt-1 o sVEGFR1. Una variante por *splicing* alternativo que no contiene los dominios citoplasmáticos ni de membrana de ambos receptores, lo que

le permite unirse a VEGF y a PlGF. Se expresa en varios tejidos incluyendo células endoteliales y trofoblastos en respuesta a la hipoxia. Actúa como potente antagonista de VEGF y PlGF al prevenir su interacción con sus receptores disminuyendo la angiogénesis en la placenta (90). Existe una variante de sFlt-1, sFlt-14 que se excreta en células no endoteliales y cuyos niveles están muy elevados al final del embarazo a diferencia de sFlt-1, que es la forma mayoritaria en el primer trimestre de la gestación (91).

- **Endoglina soluble (sEng)**

La endoglina es un correceptor de superficie celular para la familia del factor de crecimiento transformante TGF- β . Este factor es un potente inhibidor de la diferenciación y migración del trofoblasto. La sEng es una forma truncada expresada por el trofoblasto en el endotelio, la placenta y las células mesenquimales que inhibe la señal de TGF- β evitando que se una a la endoglina, lo que confiere una actividad antiangiogénica. En la PE se encuentra sobreexpresada de forma similar a sFlt-1 (87).

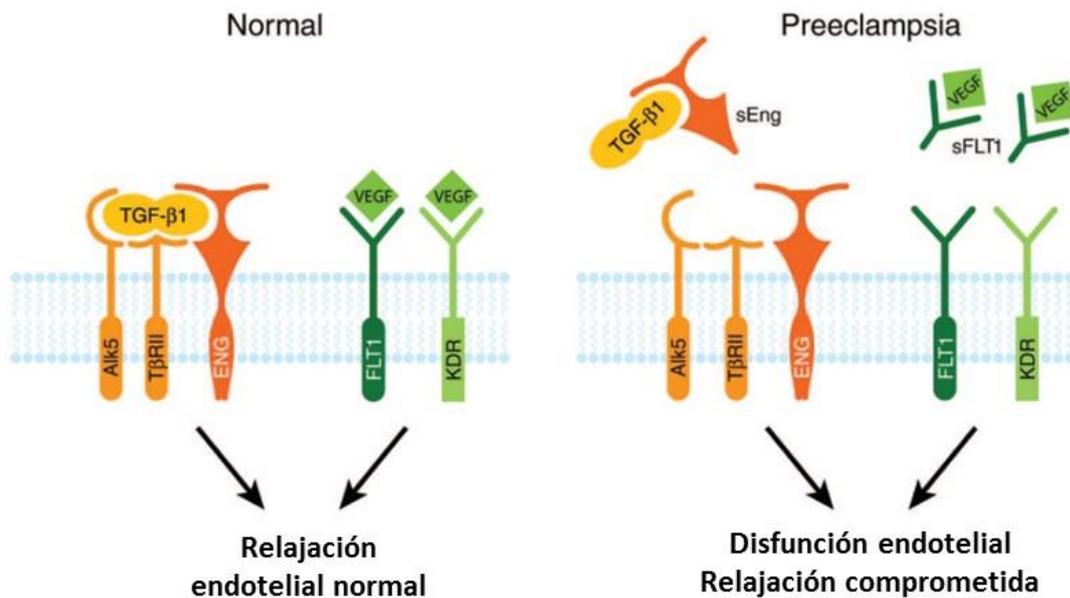


Figura 3. Factores angiogénicos implicados en PE. sFlt-1 y sEng causan disfunción endotelial por acción antagonista sobre VEGF y TGF- β . Durante el embarazo normal, se mantiene un equilibrio mediante la secreción regulada de VEGF y TGF- β en la vascularización. En la PE, la secreción excesiva de sFlt-1 y sEng inhibe la señalización de VEGF y TGF- β . El resultado es la disfunción endotelial. Modificado de Powe et al. (86).

El desequilibrio, entre concentraciones elevadas de sFlt-1 y sEng con niveles disminuidos de PlGF y VEGF, es el responsable de la disfunción endotelial que se manifestará como síntomas clínicos de la PE. Además, los niveles en suero correlacionan con la severidad de la presentación del síndrome, pudiéndose usar para predecir la enfermedad y los resultados adversos derivados (86,92,93).

Los niveles de sFlt-1 y sEng se encuentran elevados en los sueros de pacientes con PE antes de la aparición de los síntomas clínicos pudiendo marcar su inicio al disminuir PlGF. Los niveles de sFlt-1 disminuyen drásticamente en las siguientes 48 horas post parto, apoyando la teoría de que la placenta es la mayor fuente de sFlt-1 (94).

Por otro lado, el desbalance angiogénico es más pronunciado en pacientes con PE precoz y correlaciona con peores resultados adversos, especialmente para los neonatos (95,96).

Maynard et al. (97) demostraron que sFlt-1 y sEng inducen disfunción endotelial y que concentraciones elevadas de estos marcadores están asociados con una disminución de los niveles circulantes de VEGF y PlGF. VEGF y sus receptores se expresan en diferentes órganos incluyendo los riñones (expresión constitutiva de VEGF en las células del glomérulo renal), el hígado y el cerebro, siendo en estos órganos donde se producirá mayor daño endotelial (98). Modelos animales confirmaron que la administración exógena de sFlt-1 induce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular, síntomas clásicos de la PE (97,99). Otros factores como la sEng actúan sinérgicamente con sFlt-1 induciendo síntomas como trombocitopenia o síntomas neurológicos (100).

El sistema del complemento también podría estar implicado en la patogénesis de PE. Estudios recientes muestran que la inhibición de la vía de señalización de VEGF disminuye la síntesis de inhibidores del complemento a nivel local en el glomérulo renal, haciendo que estos lugares sean potencialmente vulnerables a la activación del complemento. La activación del complemento podría ayudar a explicar cómo se produce el síndrome de HELLP, variante severa de PE (101).

4.2.2. Niveles circulantes de sFlt-1 y PlGF durante el embarazo

Los niveles circulantes de factores angiogénicos y antiangiogénicos varían con la edad gestacional a lo largo de todo el embarazo, tanto en gestaciones sanas como en aquellas complicadas con PE. Los niveles de sFlt-1 y PlGF han sido ampliamente estudiados debido a su

potencial uso en el diagnóstico de PE. Levine et al. (102) estudiaron la evolución de las concentraciones tanto en embarazos normales como en los complicados con PE (Figura 4).

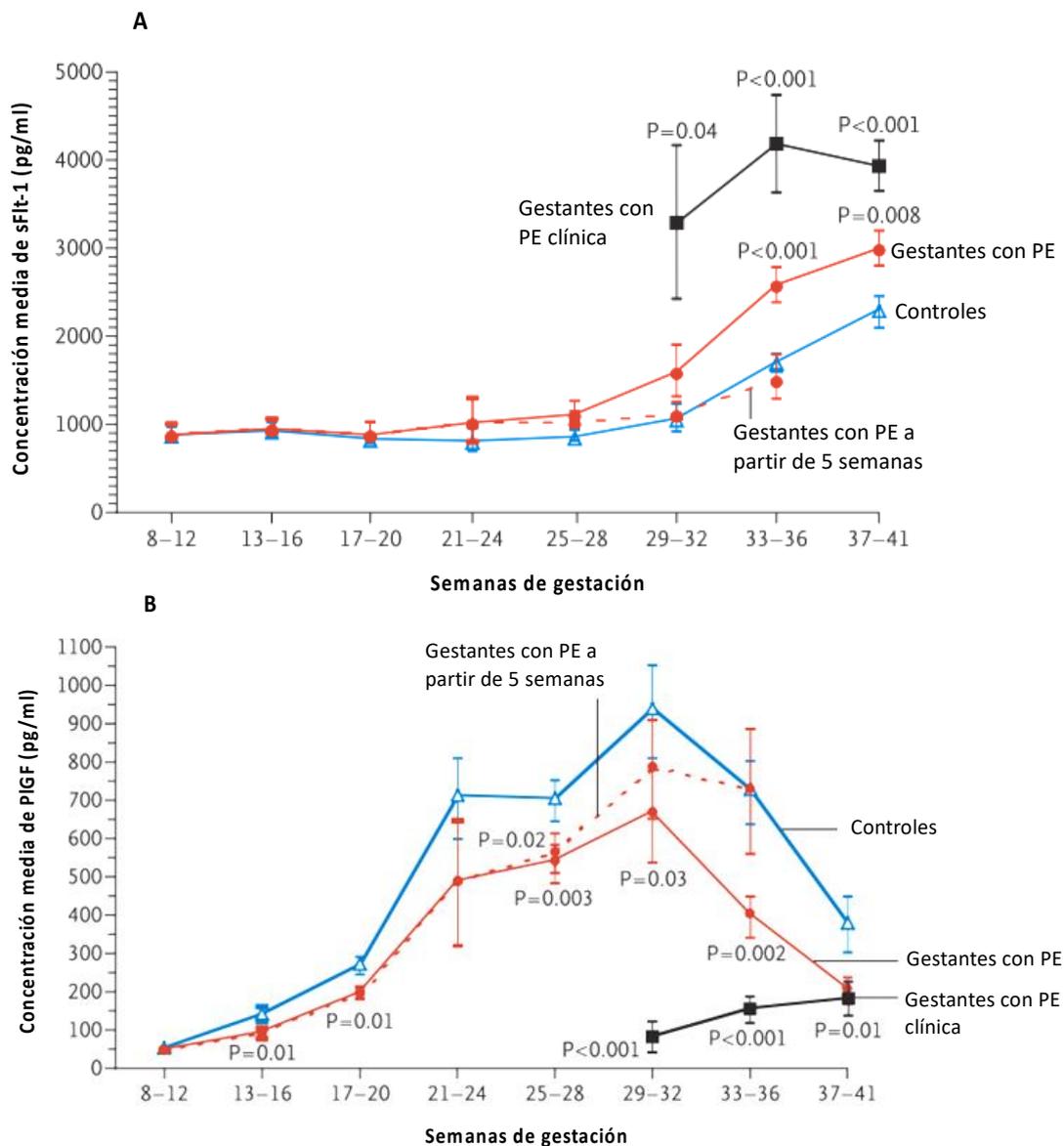


Figura 4. sFlt-1 y PlGF durante el embarazo. Niveles circulantes de sFlt-1 (A) y PlGF (B) a lo largo de embarazos normales y con PE. Modificado de Levine et al (102).

En un embarazo normal, la concentración de sFlt-1 es constante hasta las 30-32 semanas de gestación. Sin embargo, en gestantes que desarrollan PE se eleva significativamente en torno a las semanas 29-32 de gestación. En aquellas mujeres con síntomas o signos clínicos de

PE, los niveles de sFlt-1 son más altos comparados con las gestantes que no los tenían a la misma edad gestacional.

La concentración de PIGF durante un embarazo sano aumenta durante los dos primeros trimestres del embarazo con un máximo hacia la 29-32 semanas. En mujeres con PE las concentraciones siguen un patrón similar, pero se observan concentraciones significativamente más bajas que en los controles desde las semanas 13-16 en adelante.

5. Diagnóstico

Tradicionalmente el diagnóstico de PE ha consistido en demostrar los criterios clínicos que definen la enfermedad, midiendo la presión arterial y la proteinuria en una visita rutinaria o por la presencia de sintomatología asociada. Al tratarse de una enfermedad sin cura, el único tratamiento es la inducción del parto, es importante identificar a las pacientes con signos y síntomas que tienen riesgo de desarrollar PE con el fin de encontrar el momento óptimo para inducir el parto, teniendo en cuenta las posibles consecuencias que tiene la enfermedad tanto para la madre como para el feto y en base a la semana de gestación en que se encuentre la embarazada.

El avance en la comprensión de la fisiopatología junto con el desarrollo tecnológico, la proteómica o la metabolómica, han permitido que en los últimos años se desarrollen tests de cribado en el primer trimestre o modelos combinados multivariantes para identificar a las pacientes que desarrollarán una PE a lo largo del embarazo. Las principales guías recomiendan el uso de marcadores bioquímicos y/o biofísicos en el diagnóstico de PE junto con los criterios clínicos que la definen pese a que no existe un método óptimo para seleccionar a aquellas gestantes con mayor riesgo (103). Los parámetros biofísicos que se utilizan habitualmente como herramienta de ayuda diagnóstica son la ecografía Doppler de las arterias uterinas (AUt) o la medida de la presión arterial media.

El estudio Doppler de las AUt se realiza para determinar la resistencia elevada en las AUt como resultado del fallo en su remodelación y en la invasión trofoblástica. Para ello se mide el índice de pulsatilidad en las arterias izquierda y derecha y se calcula la media (104). Es una herramienta útil en combinación con otros marcadores para predecir la PE y parece tener mayor precisión para identificar pacientes que desarrollarán una PE precoz más que una tardía (90). El Doppler muestra una mayor especificidad, pero baja sensibilidad en el primer trimestre de

embarazo (105). La sensibilidad mejora en el segundo trimestre, donde un estudio asociaba el Doppler de las AUT y los niveles circulantes de factores angiogénicos a una mala perfusión placentaria (106).

5.1. Marcadores bioquímicos

Históricamente, antes de la disponibilidad de ensayos para determinar los marcadores de función endotelial como sFlt-1 y PlGF, los biomarcadores más utilizados para valorar a las gestantes con posible PE eran el ácido úrico y las pruebas de función hepática.

En la actualidad se están estudiando otros marcadores placentarios y fetales como la cistatina C, la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), la proteína placentaria 13 (PP-13), la alfa-1 microglobulina o la hemoglobina fetal entre otros. La mayoría de ellos destinados a predecir la PE precoz, aunque también se están investigando marcadores para predecir la PE de inicio tardío (107).

- **Ácido úrico**

Sintetizado en el hígado por la xantina oxidasa, es el producto final del metabolismo de las purinas. La concentración de ácido úrico varía a lo largo del embarazo, disminuyendo al principio para aumentar progresivamente hasta el final del embarazo, donde alcanza concentraciones similares a las de las mujeres no gestantes. En embarazos con PE se ha descrito un aumento de la concentración de ácido úrico debido a que el estrés oxidativo y las citoquinas liberadas por la placenta isquémica, inducen la actividad de la xantina oxidasa. La concentración sérica de ácido úrico también se ve elevada por la secreción disminuida a nivel renal. Como biomarcador ha demostrado su utilidad en la predicción de PE y su concentración en sangre se correlaciona con la severidad (108). Sin embargo, está demostrado que no es un buen marcador para la predicción temprana de la enfermedad ya que se eleva después de la aparición de los síntomas clínicos (109).

- **sFlt-1, PlGF y cociente sFlt-1:PlGF**

La disfunción endotelial producida por el desequilibrio de factores angiogénicos es un punto clave en la patogénesis de la PE, sFlt-1 se encuentra sobreexpresado y PlGF disminuido. Si se expresa en forma de cociente sFlt-1:PlGF, es un biomarcador de utilidad en la enfermedad a partir del segundo trimestre del embarazo.

En el embarazo normal los niveles de sFlt-1 son estables hasta las 30-32 semanas de gestación, aumentando a partir de entonces hasta el momento del parto (102). PIGF empieza a aumentar desde el primer trimestre y más rápidamente en el segundo con un pico alrededor de las 29-32 semanas de gestación, momento en que empieza a disminuir la concentración. En gestantes que desarrollarán PE, los niveles circulantes de sFlt-1 se encuentran significativamente aumentados incluso antes de que los primeros síntomas sean detectables. La evolución del cociente sFlt-1:PIGF se observa en la Figura 5.

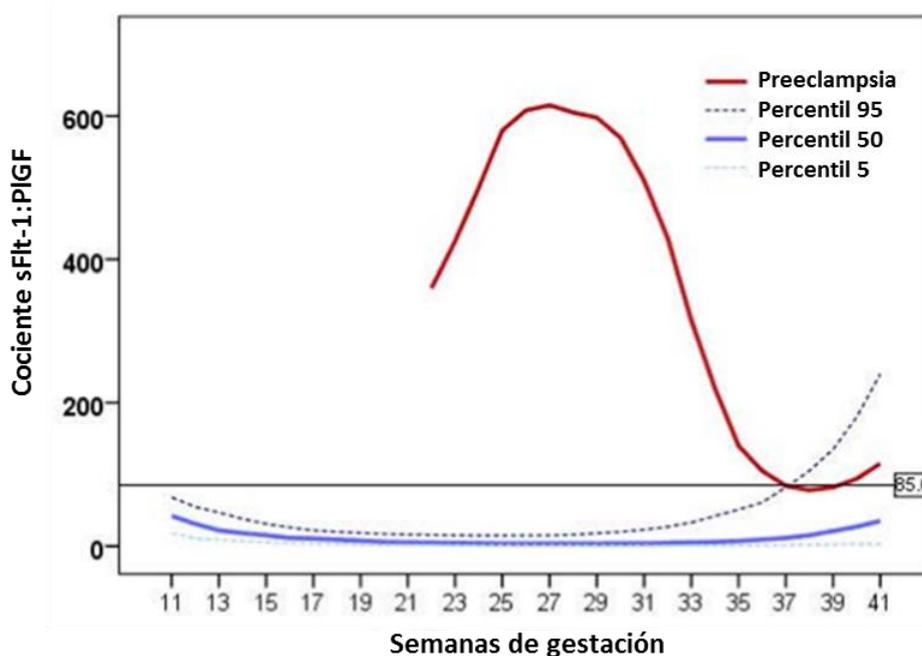


Figura 5. Concentraciones séricas del cociente sFlt-1:PIGF durante el embarazo. Los valores normales (Percentiles 5, 50 y 95) se representan en azul y la tendencia media observada en PE, en rojo. La línea horizontal representa el punto de corte de 85, considerado de utilidad diagnóstica. Modificado de Herráiz et al (110).

Un número importante de publicaciones han demostrado la utilidad de los marcadores angiogénicos en el diagnóstico, predicción y manejo de PE desde que Verlohren et al. en el año 2010, describieron la utilidad del cociente sFlt-1:PIGF y por tanto, su aplicación clínica en el manejo de gestantes con signos o síntomas de desarrollar una PE (111).

El cociente sFlt-1:PIGF permite la identificación de mujeres con riesgo inminente de parto y es una herramienta de confianza para discriminar entre los diferentes tipos de desórdenes hipertensivos del embarazo. Las pacientes con PE tienen el cociente significativamente más elevado que las que presentan hipertensión gestacional y crónica (112).

Distintos valores de punto de corte del cociente sFlt-1:PIGF, teniendo en cuenta si la gestante se encuentra antes o después de las 34 semanas de gestación, han demostrado que pueden predecir la presencia de PE y la necesidad de inducir el parto, con alta sensibilidad y especificidad (110).

Por otro lado hay que tener en cuenta que el cociente también se eleva en otras patologías como el CIR o la hipertensión crónica lo que significa un incremento de falsos positivos (113).

5.1.1. Marcadores de primer trimestre

Se han estudiado diversas moléculas como biomarcadores de primer trimestre y está descrito que la concentración plasmática o sérica de sEng, inhibina-A, activina-A, pentraxina-3 (PTX3) y P-selectina están aumentadas, mientras que PAPP-A, PIGF y PP13 se encuentran disminuidas (114).

De todos los biomarcadores de primer trimestre, PAPP-A, PP-13, PIGF y la combinación de hemoglobina fetal y alfa-1 microglobulina (HbF/A1M) son los que muestran mayor potencial en la predicción de gestantes que van a desarrollar una PE (115,116).

- **Proteína A asociada al embarazo (PAPP-A)**

Es una glicoproteína metaloproteasa sintetizada en la placenta que actúa como regulador del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Se usa en el cribado combinado del primer trimestre del embarazo para calcular el riesgo de cromosopatías como el síndrome de Down o Edwards junto con la fracción β libre de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y la medida por ecografía de la translucencia nucal en la semana 11-13 de gestación (117).

Los niveles disminuidos de PAPP-A se han asociado con el desarrollo de PE, CIR, desprendimiento placentario o parto pretérmino (117,118).

- **Hemoglobina fetal (HbF) y alfa-1 microglobulina (A1M)**

La HbF tiene la función de transportar oxígeno al feto y la A1M actúa como antioxidante y defensa fisiológica frente a la HbF. En mujeres con PE se han visto niveles aumentados de RNA mensajero (RNAm) de HbF y HbF libre. En la patogénesis de la enfermedad, estas proteínas están involucradas en la vía del estrés oxidativo. El valor predictivo de estos dos marcadores relacionados necesita mejorarse, encontrando las mejores tasas de predicción del 90% con una tasa de falsos positivos del 23% (115).

- **Proteína placentaria 13 (PP-13)**

Es una proteína de la familia de la galectina secretada por los trofoblastos. Su función no está clara pero probablemente induce la apoptosis de algunas células del sistema inmune y está involucrada en la placentación normal. En los embarazos normales, los niveles aumentan gradualmente con la edad gestacional. Concentraciones anormalmente disminuidas han sido observadas en embarazadas con PE y CIR en las semanas 11-13 de gestación. Sin embargo, la sensibilidad de PP-13 para predecir PE se encuentra en el 80%, con una tasa de falsos positivos del 10% (119).

En combinación con otras proteínas como ADAM12, una glicoproteína producida por los trofoblastos con función en su crecimiento y regulación, no mostraba un mejor valor predictivo positivo (VPP) para PE en el cribado de primer trimestre, aunque ADAM12 sí que podría servir como marcador precoz de hipertensión gestacional observándose en estos casos concentraciones disminuidas (120,121).

- **Cistatina C**

Es una proteasa inhibidora ampliamente utilizada como marcador de la función renal. La concentración de cistatina C está aumentada en mujeres con PE y está descrita como un buen marcador diagnóstico. Ha sido propuesta como marcador de cribado de primer trimestre, pero no es útil si se usa de forma aislada, aunque sí podría serlo en combinación con otros marcadores (115).

5.1.2. Marcadores de segundo y tercer trimestre

- **Inhibina A**

Es una glicoproteína sintetizada por la placenta durante el embarazo y utilizada para el cribado del síndrome de Down, cuyos niveles en sangre se han visto elevados en gestantes con PE y CIR y su concentración ha sido correlacionada con la severidad de la patología (116). Sin embargo, no es un buen marcador al tener un VPP bajo incluso en poblaciones de alto riesgo (121–123). Se necesitan más estudios con este marcador para que pueda confirmarse su utilidad en la PE.

- **Fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP)**

Las gestantes con PE experimentan alteraciones cardiovasculares (presión sanguínea elevada, mayor resistencia vascular periférica, vasoconstricción, disminución del volumen plasmático, etc). Estos cambios significan una disminución del gasto cardíaco, lo que provoca que el miocardio responda produciendo marcadores de daño cardíaco, los cuales han sido propuestos como herramientas útiles en la evaluación de una gestante con signos y/o síntomas de PE (47,86,97,124).

El NT-proBNP, que se libera en los miocardiocitos en respuesta a un engrosamiento o isquemia del miocardio y que se utiliza como marcador de insuficiencia cardíaca en pacientes no gestantes, se encuentra en concentraciones elevadas en pacientes con PE (125–130). Además, el aumento en la concentración es mayor en aquellas gestantes con PE severa y precoz, que también pueden tener posteriormente complicaciones cardiovasculares (130,131). Los niveles de NT-proBNP no se modifican durante el embarazo en gestantes sanas, lo que le hace no depender de la edad gestacional (132).

5.2. Predicción de PE

De los marcadores bioquímicos estudiados, muy pocos han demostrado tener suficiente especificidad y sensibilidad para poder ser utilizados individualmente para diagnosticar o predecir una PE. Así surgieron modelos de predicción multivariable, algoritmos combinando los factores de riesgo, síntomas y signos clínicos (historia clínica y obstétrica) junto con los factores bioquímicos en los diferentes trimestres del embarazo que son los que mejor predicen el riesgo de una mujer para desarrollar una PE.

Para construir estos modelos se usan algoritmos clásicos y, debido a la gran y compleja cantidad de datos e información médica, también se están desarrollando modelos basados en inteligencia artificial, mediante técnicas de “Machine Learning” (ML) (aprendizaje automático) y

“Big data”. Estos algoritmos reconocen patrones en los datos para combinar variables que permitan una predicción de comportamientos futuros, creando un sistema que es capaz de aprender automáticamente (133).

Los modelos predictivos que se llevan a cabo con ML tienen las siguientes características (134,135):

- Evalúan qué probabilidad tiene un individuo de mostrar un comportamiento específico en el futuro.
- Buscan patrones discriminadores en los datos para responder a preguntas sobre el comportamiento.
- Realizan cálculos en tiempo real para poder clasificar a los individuos en grupos.
- Describen la relación entre todos los elementos de una decisión, la decisión a tomar y las variables y valores que determinan la propia decisión, con la finalidad de predecir los resultados mediante el análisis de muchas variables.

En PE, los modelos predictivos no sólo se usan para predecir el riesgo de una gestante, también están destinados a poder pronosticar los resultados adversos para la madre y para el feto y poder estimar la fecha de parto ya que, si se hace una intervención correcta se puede mejorar el manejo de la gestante.

5.2.1. Modelos de primer trimestre

Los síntomas y signos de PE aparecen en torno a la semana 20 de gestación, cuando termina la placentación. Los modelos desarrollados en el primer trimestre, se pueden considerar un cribado de PE, habiéndose demostrado que el tratamiento con aspirina a dosis bajas puede ser útil en las gestantes con elevado riesgo de desarrollar una PE (136).

Los algoritmos de cribado en el primer trimestre, en torno a las 11-13 semanas de gestación, estiman el riesgo individual con un análisis multivariable que combina características maternas con la historia clínica previa, parámetros biofísicos como la ecografía Doppler de las AUt, la presión arterial y los biomarcadores bioquímicos de primer trimestre (137).

Algunos de estos algoritmos están disponibles en internet y son de acceso libre (como el de la Fetal Medicine Foundation). Sin embargo, las tasas de detección de los casos que desarrollarán PE no son óptimas y el número de falsos positivos es elevado (114). En series con

un gran número de pacientes y utilizando los valores de múltiplos de la mediana (MoM) de PAPP-A, PIGF, el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IP-AUt) y la presión arterial se consiguió detectar el 54% de todos los casos de PE con una tasa de falsos positivos del 10%. En el cribado de primer trimestre la PAPP-A no aumenta la tasa de detección que se obtiene solo con IP-AUt, presión arterial y PIGF (138).

Existen estudios que demuestran que el PIGF es buen marcador, por sí solo, y que marcadores como sFlt-1 o el IP-AUt no mejoran su VPP (139). El test de cribado en el primer trimestre funciona mejor en PE con parto prematuro (parto antes de la semana 37) que a término (140).

En un estudio prospectivo y multicéntrico (PELICAN) en gestantes con sospecha de PE entre las 20 y las 35 semanas de gestación, se demostró que el PIGF tiene una alta sensibilidad y un elevado valor predictivo negativo (VPN) para predecir la necesidad de finalizar el embarazo en los 14 días siguientes. Las concentraciones de PIGF son una alternativa al cociente sFlt-1:PIGF, al menos para poder descartar una PE antes de la semana 34 (141).

Una revisión sistemática de la OMS concluyó que no hay un test de cribado (clínico, biofísico o bioquímico) de confianza y coste efectivo (142).

5.2.2. Modelos de segundo y tercer trimestre

Los modelos de predicción propuestos en el segundo y tercer trimestre del embarazo están basados en los valores del cociente sFlt-1:PIGF junto con características maternas, factores de riesgo y pruebas biofísicas como el IP-AUt. La sensibilidad y especificidad de los distintos modelos de predicción varían en función de la semana de gestación en la que se aplican.

Estableciendo puntos de corte del cociente sFlt-1:PIGF según los métodos empleados y la semana de gestación en que se determina, se construyen modelos o algoritmos que permiten predecir el mejor momento para inducir el parto, si fuera necesario, o posibles complicaciones fetales.

Existen modelos de cribado combinando los marcadores angiogénicos, la medida de la presión arterial y el IP-AUt en el segundo y en el tercer trimestre. Un modelo de cribado usando estos marcadores entre la semana 19 y 24 predijo más del 90% de PE, aunque con una tasa de falsos positivos del 10% (143). Los métodos que se utilizan para desarrollar estos modelos están basados en el teorema de Bayes y validación cruzada, combinando el riesgo a priori con

los biomarcadores, expresados como MoM. Estos modelos también permiten identificar a las pacientes que tendrán un parto prematuro. A las 22 semanas de gestación usando la combinación de factores maternos, presión arterial media, IP-AUT y PIGF se identificaban, con una tasa de detección del 98%, a todas aquellas pacientes que requerían el parto antes de la semana 32 y la mayoría de los casos de PE pretérmino antes de la semana 37. Sin embargo, la aplicación del cribado para la PE a término no es óptima y tampoco mejoraba cuando se añadía el marcador sFlt-1. Un cribado combinado a las 36 semanas de gestación identificaba a más del 80% de PE a término con una tasa de falsos positivos del 10% (144).

Usando una estrategia en dos etapas, con factores maternos y medida de la presión arterial en toda la población de embarazadas y del IP-AUT y PIGF solo en determinados embarazos se obtuvieron tasas de detección de hasta el 84% con una tasa de falsos positivos del 10% (145).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con los distintos modelos, se propone estratificar a las pacientes en distintos grupos de riesgo con el fin de poder decidir el momento del parto y tomar la mejor decisión clínica para la madre y el feto.

En 2016 el estudio PROGNOSIS (Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Pre-eclampsia), un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico (14 países) propuso un punto de corte único de 38 para el cociente sFlt-1:PIGF, con el fin de descartar una PE en mujeres con sospecha diagnóstica en la siguiente semana y de confirmar una PE con un cociente ≥ 38 en las siguientes 4 semanas. El cociente sFlt-1:PIGF > 38 también identificaba a las mujeres con riesgo de finalizar el embarazo prematuramente (menos de 37 semanas de gestación) (146).

Basado en el estudio PROGNOSIS se establece un algoritmo para calcular el riesgo de desarrollar una PE y para el mejor manejo clínico en dos poblaciones; gestantes con signos y síntomas de desarrollar una PE y gestantes asintomáticas (103).

1. Gestantes con signos y síntomas de PE.

En función del cociente sFlt-1:PIGF se considera:

- a. Cociente sFlt-1:PIGF < 38 : se descarta una PE, independientemente de la edad gestacional, al menos 1 semana. El manejo de la paciente se realizará de acuerdo con el criterio médico.
- b. Cociente sFlt-1:PIGF > 85 (PE precoz) o > 110 (PE tardía): El riesgo de desarrollar PE es elevado. Un cociente sFlt-1:PIGF > 655 antes de 34 semanas de gestación o > 201

a partir de la semana 34+0 está asociado con la necesidad de finalizar el embarazo en las siguientes 48 horas. En gestaciones con menos de 34 semanas, se deberá iniciar la maduración pulmonar del feto con corticoides.

Dependiendo de la gravedad se aconseja repetir los marcadores angiogénicos en los 2-4 días siguientes para determinar la tendencia y continuar el seguimiento de acuerdo con las decisiones clínicas. Las medidas repetidas ayudan a distinguir el riesgo de la paciente para desarrollar una complicación en base al incremento de sFlt-1:PIGF.

- c. Cociente sFlt-1:PIGF entre 38 y 85 en PE precoz o entre 38 y 110 en PE tardía: Proporciona información sobre qué mujeres tienen riesgo moderado o elevado de desarrollar una PE en las siguientes 4 semanas. En gestaciones < 34 semanas, se recomienda repetir la medida del cociente sFlt-1:PIGF en 1-2 semanas de acuerdo con la situación clínica individual de la paciente. En gestaciones \geq 34 semanas un resultado intermedio sugiere cierta disfunción placentaria.

2. Gestantes asintomáticas con alto riesgo de desarrollar PE: Se incluyen aquellas embarazadas asintomáticas que tengan factores de riesgo aumentados o que tengan un resultado anormal en el Doppler de las AUt.

Los puntos de corte mostrados fueron descritos y validados usando el test Elecsys® de Roche Diagnostics.

6. Manejo clínico y tratamiento

6.1. Manejo clínico de la paciente con PE

El manejo de una paciente con PE no es sencillo ya que la única cura definitiva es la inducción del parto con la consiguiente eliminación de la placenta. Antes, es necesario estabilizar a la madre y al feto para minimizar los posibles resultados adversos. La vigilancia estrecha es fundamental mediante pruebas de laboratorio y seguimiento de la presión arterial (hospitalaria o ambulatoria) según el criterio médico.

Para tratar la hipertensión severa, las principales guías internacionales recomiendan el uso de fármacos antihipertensivos como el labetalol, la metildopa o el nifedipino (1,3), también en

el periodo post parto, puesto que las complicaciones pueden ocurrir entonces, sobre todo en las siguientes 48 horas postparto, siendo la vigilancia y monitorización fetal primordiales.

El objetivo final de las medidas de control o tratamiento sintomático es poder decidir el mejor momento para la finalización del embarazo. La decisión se ha de tomar teniendo en cuenta los posibles riesgos fetales y maternos derivados de continuar con el embarazo y los posibles riesgos neonatales derivados de finalizarlo (147).

Las recomendaciones actuales indican el parto inmediato en las gestantes con PE severa y que hayan cumplido las 37 semanas de gestación. En mujeres con síntomas no severos y con una edad gestacional entre las 34 y las 37 semanas, el parto puede reducir los resultados adversos maternos. Sin embargo, el parto antes de las 37 semanas de gestación aumenta el riesgo del síndrome de distrés respiratorio en el recién nacido. Por tanto, se puede considerar una estrategia la monitorización expectante hasta que la situación clínica se estabilice. En las pacientes con PE precoz o con PE severa antes de las 34 semanas de gestación se recomienda un manejo expectante e intentar alargar el embarazo al menos hasta las 34 semanas. Esta situación requiere la maduración pulmonar fetal con corticoesteroides (148).

No siempre resulta fácil predecir el curso de la enfermedad, por eso, en aquellas pacientes con sospecha clínica de PE precoz, los marcadores angiogénicos ya introducidos en la práctica clínica, como el cociente sFlt-1:PIGF, pueden ayudar a su manejo en combinación con el resto de herramientas clínicas y recomendaciones de las guías.

En el subgrupo de PE en el que el cociente sFlt-1:PIGF permanece normal, el riesgo de resultados adversos es muy bajo. Sin embargo, en aquellas gestantes con un cociente muy elevado o con un rápido incremento en mediciones seriadas existe una probabilidad elevada de que se complique el embarazo, estando dicho cociente inversamente relacionado con el tiempo restante hasta que se produzca el parto (149).

Otras herramientas como las calculadoras de riesgo, de acceso libre, por ejemplo la PIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of Risk), pueden ser de ayuda para predecir los resultados adversos maternos (150). Esta herramienta combina la edad gestacional materna, los síntomas clínicos y parámetros de laboratorio, pero no ofrece información relacionada con el resultado adverso para el feto.

6.2. Tratamiento preventivo

Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento que prevenga el desarrollo de PE. La mayoría de las terapias están destinadas a reducir los efectos del estado inflamatorio que se manifiesta más adelante en la enfermedad.

El sulfato de magnesio es el agente más efectivo para prevenir las convulsiones en mujeres con PE. Se recomienda igualmente la administración en gestantes con PE severa ya que está asociada a los peores resultados adversos y a la mayor morbilidad neonatal (151).

La aspirina es uno de los fármacos más estudiados para prevenir la PE. Los beneficios potenciales de administrarla de forma profiláctica a dosis bajas en el primer trimestre, tanto para prevenir PE precoz como PE tardía, son contradictorios.

Actualmente, las agencias profesionales recomiendan el uso de aspirina diaria a dosis < 100 mg para prevenir PE. Sin embargo, un metaanálisis mostró que la asociación de aspirina y la reducción del riesgo para PE precoz fue significativa solamente en aquellas pacientes a las que se les administró antes de las 16 semanas, en dosis > 100 mg y no tuvo efecto alguno en la incidencia de la PE a término. Por tanto, debería recomendarse en mujeres que tengan un riesgo elevado de desarrollar una PE y no a toda la población, identificando previamente a estas gestantes por medio de factores maternos y biomarcadores (152).

Se han publicado otros ensayos clínicos realizados para encontrar agentes que puedan ayudar a prevenir la enfermedad. Un ejemplo es la suplementación con antioxidantes a la gestante, como la vitamina C y E, al principio del embarazo con objeto de contrarrestar el estrés oxidativo implicado en la patogénesis de la PE, sin eficacia alguna. La suplementación con vitamina D también se recomienda en la práctica clínica para reducir el riesgo de desarrollar una PE (153). Se están investigando más agentes antioxidantes mitocondriales como estrategia para revertir el estrés oxidativo causante de PE (154).

La pravastatina, un fármaco del grupo de las estatinas, ampliamente usado para el tratamiento de la hipercolesterolemia, se ha demostrado como beneficioso en el tratamiento de la PE, sobre todo en aquellas gestantes con síndrome antifosfolípido. En modelos animales, la pravastatina reestablecía el balance angiogénico, disminuía el daño renal y prevenía el CIR. No obstante, se necesitan más estudios para demostrar y validar estos hallazgos (155).

6.3. Nuevas estrategias

El hecho de que el desequilibrio angiogénico sea un punto clave en la patogénesis de la PE ha hecho que muchos estudios establezcan el sFlt-1 como un objetivo terapéutico. Se están investigando estrategias terapéuticas como usar proteínas recombinantes VEGF y PlGF como mecanismo para restaurar el equilibrio angiogénico (156). El tratamiento con PlGF reduce la hipertensión que produce la isquemia placentaria sin efectos adversos para la madre o el feto (157).

Por otro lado, se están desarrollando mecanismos para eliminar el exceso de sFlt-1 de la circulación con la idea de revertir potencialmente el síndrome materno y poder alargar la gestación. Mediante técnicas de aféresis, utilizadas para tratar otras enfermedades como la hiperlipidemia, se consiguió eliminar el exceso de sFlt-1 de forma segura y eficaz en el embarazo. La limitación de estas técnicas de plasmaféresis es que solo un pequeño porcentaje (20%) del sFlt-1 total se encuentra en circulación. Con múltiples tratamientos se ha demostrado que se reducen los niveles significativamente como para prolongar la gestación de 2 a 4 semanas, aminorando los síntomas de PE sin morbilidad materna o neonatal asociada (158).

Otros tratamientos novedosos que se están investigando incluyen fragmentos cortos de moléculas de RNA interferente que selectivamente silencian el RNAm de todas las isoformas de sFlt-1 responsable de su sobreexpresión, consiguiendo disminuir los niveles de sFlt-1 en sangre en modelos animales y los síntomas asociados como la hipertensión o la proteinuria sin consecuencias adversas para el feto. Estos resultados necesitan validarse en humanos pero representan un nuevo escenario en el tratamiento de la PE (159).

Justificación e Hipótesis

1. Justificación del tema

La PE está asociada a un alto riesgo de complicaciones materno-fetales, lo que hace que las mujeres con síntomas o signos de PE suelen ser hospitalizadas o examinadas en consultas externas de alto riesgo de obstetricia, para confirmar o descartar el diagnóstico de PE y vigilar los posibles efectos adversos derivados de dicha patología. Debido a que no existe un tratamiento efectivo, únicamente la inducción del parto, la detección precoz es beneficiosa para la toma de decisiones por parte del clínico.

La enfermedad se reconoce como un estado antiangiogénico, en el que la placenta sobreexpresa factores como sFlt-1 y en donde también está implicado el factor angiogénico PlGF. Es por eso por lo que ambos, en forma de cociente, son biomarcadores de utilidad en la PE a partir del segundo trimestre del embarazo y existe suficiente evidencia referente a que la determinación del cociente sFlt-1:PlGF en gestantes con sospecha diagnóstica de PE es útil para el manejo de las mismas.

También es conocido que las gestantes con PE precoz presentan anomalías cardiovasculares, como son el incremento de la presión sanguínea y una mayor resistencia vascular sistémica, lo que produce una disminución del gasto cardíaco comparado con los embarazos normales. La concentración sérica de los péptidos natriuréticos, en particular la concentración de NT-proBNP, se muestra elevada en gestantes con PE y se ha descrito como un posible biomarcador para la evaluación de una gestante con signos y/o síntomas de PE.

Actualmente, el manejo de las embarazadas con sospecha de PE por parte de los obstetras se hace de forma conservadora, con un porcentaje de hospitalización mayor del que sería necesario al no disponer nada más que de los criterios descritos en las diferentes guías clínicas. Algunos obstetras comienzan a tener en cuenta el resultado del cociente sFlt-1:PlGF, que si se encuentra muy elevado, les hace actuar más conservadoramente ya que dicho cociente está indicando que la gestante puede tener problemas. De ahí que sea importante ofrecer a los clínicos más herramientas, biomarcadores, que les permitan manejar a estas pacientes con sospecha de PE de forma más objetiva, porque la subjetividad de cada obstetra no es la forma óptima de manejar esta patología debido a la morbi-mortalidad fetal y materna que acarrea.

Un valor elevado del cociente sFlt-1:PlGF se ha demostrado que puede predecir la presencia de PE en las siguientes 4 semanas. Así, se estableció un único punto de corte para confirmar o descartar una PE (en la siguiente semana tras la determinación del cociente). El embarazo es un estado dinámico, en donde las concentraciones en sangre de los distintos marcadores varían en

condiciones fisiológicas a lo largo de la gestación. El cociente sFlt-1:PIGF cambia durante un embarazo normal, por tanto, parece lógico pensar, que el cut-off debería cambiar también en presencia de una PE y habría que tener en cuenta distintos puntos de corte según el momento de la gestación.

Se han propuesto diferentes valores de punto de corte que han ido evolucionando a lo largo de los últimos años. Inicialmente, el punto de corte del cociente sFlt-1:PIGF fue de 85 para diagnosticar PE, pero posteriormente han sido varios los puntos de corte sugeridos, dependiendo de la edad gestacional. El cut-off de 38 fue propuesto para excluir PE a cualquier edad gestacional y el de 85 y 110 para el diagnóstico de PE precoz y PE tardía, respectivamente. En 2016 el estudio PROGNOSIS, propuso un punto de corte para el cociente sFlt-1:PIGF ≤ 38 para descartar PE con un elevado VPN de 99,3% en gestantes con sospecha diagnóstica en la siguiente semana y un cociente sFlt-1:PIGF > 38 para diagnosticar PE en las siguientes 4 semanas con un VPP de 36,7%.

Sin embargo, el VPN que descarta la enfermedad es mejorable, fundamentalmente con un tiempo más largo (más de una semana). Es necesario poder predecir esta patología (sobre todo su ausencia) de una forma fiable ya que significaría un mejor manejo de las pacientes, evitando en muchos casos la necesidad de ser hospitalizadas. Asimismo, el VPP también es mejorable y sin duda ayudaría a un mejor manejo de la gestante.

En los últimos años se han desarrollado modelos de predicción complejos que integran biomarcadores bioquímicos, parámetros maternos y la historia clínica para descartar la ausencia o confirmar el diagnóstico de PE.

La utilización de tecnología basada en la inteligencia artificial como el ML es el futuro para el cálculo de riesgo de un diagnóstico o pronóstico de una determinada patología, así como para la elección de una terapia. El futuro de los laboratorios no está en reportar números sino dar valor añadido a esos números a través de esta tecnología, que sirva de ayuda a los clínicos para una toma más objetiva de decisiones.

La posibilidad de dar un riesgo continuo, VPP, de desarrollar una PE es importante de cara a un mejor manejo de la gestante, de manera que riesgos elevados significarían una mayor atención a la paciente, probablemente hospitalizarla, y en base al riesgo presentado y a la semana de gestación, tomar la decisión de madurar el feto por si fuera necesaria la inducción del parto. Estas decisiones podrían venir justificadas por un aumento del riesgo de cualquiera de los siguientes motivos: PE grave, resultado adverso del embarazo o parto inminente.

2. Hipótesis

En uno de los trabajos ya publicados, nuestro grupo estableció que los resultados del estudio PROGNOSIS son aplicables a nuestra población siendo además útil para predecir la necesidad de finalizar el embarazo (antes de 7 días) (160). Ello permite al clínico valorar el estado de la paciente y del recién nacido para tomar la mejor decisión posible respecto a ambos.

En embarazadas con PE severa, que pueden posteriormente tener complicaciones cardiovasculares, se han observado valores elevados de NT-proBNP, que pueden mejorar mucho el VPP de desarrollar PE precoz (diagnóstico entre la 24 y la 33+6 semanas de gestación), con el valor añadido de que los niveles de NT-proBNP no cambian durante el embarazo en gestantes sanas y por tanto aumenta la especificidad.

El cociente sFlt-1:PIGF, el NT-proBNP y otros marcadores como el ácido úrico, no solo dan información sobre el riesgo de desarrollar PE, si no que pueden ser utilizados para determinar el parto inminente de la paciente o un resultado adverso del embarazo.

Una herramienta que incluyera estos biomarcadores, además de la edad gestacional podría ser de utilidad para los obstetras.

La construcción de un modelo de predicción que incluya el cociente sFlt-1:PIGF, el NT-proBNP y otra información relevante, para gestantes con sospecha clínica de PE a partir del segundo trimestre, usando modelos matemáticos como algoritmos de decisión de expertos y de ML podría ser una manera de aumentar la precisión de los métodos actuales permitiendo hacer un uso racional de los recursos disponibles y optimizarlos todo lo que se pueda. Por ejemplo, si se descarta la presencia de PE durante el resto del embarazo, no habrá necesidad de hacer un seguimiento cada semana de la paciente para ver si la enfermedad se manifiesta o no.

Se trata de conseguir un modelo predictivo para descartar o diagnosticar una PE precoz o tardía, utilizando diferentes puntos de corte del cociente sFlt-1:PIGF. El objetivo es conseguir unos resultados superiores a los descritos en la bibliografía, referidos a diagnosticar o descartar una PE, a la aparición de resultados adversos en el embarazo, parto antes de la semana 37 de gestación y la necesidad de un parto antes de 10 días.

En la rutina diaria se manifestaría de tal forma que, ante la sospecha de una posible PE en una embarazada con una edad gestacional mayor de 24 semanas, se solicitaría la determinación de los marcadores de PE descritos anteriormente. Al aplicar el algoritmo, no solo se daría un

resultado numérico, sino que se calcularía el riesgo para esa paciente en concreto, en base a los VPN y VPP, lo que, sin duda, representaría una ayuda en la toma de decisiones clínicas.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar un modelo matemático, utilizando ML: Decision trees y Random Forests, para el cálculo de riesgo de descartar o diagnosticar una PE, a partir de la semana 24 de gestación.

El modelo tomaría como variables la semana de gestación, el cociente sFlt-1:PIGF y la concentración de NT-proBNP en suero, y en base a los resultados de dichas variables calcularía un riesgo continuo que permitiría un manejo más objetivo de la gestante.

Objetivos específicos

- Descripción de los puntos de corte de los distintos biomarcadores que permitan descartar o diagnosticar una PE precoz (< 34 semanas de gestación) y una PE tardía (> 34 semanas de gestación) con los VPN y VPP, así como la sensibilidad y la especificidad del método.
- Calcular el VPP de un parto en menos de 10 días.
- Encontrar las principales causas de falsos positivos, derivadas de otras condiciones patológicas en el embarazo que pueden solaparse con la PE, como el CIR o existencia previa de hipertensión en la madre.

Material y métodos

1. Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohortes en mujeres embarazadas con potenciales signos o síntomas de PE que acudieron al Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y a otros hospitales del Principado de Asturias, y a las que se les solicitaba los marcadores angiogénicos sFlt-1 y PlGF en suero, ya establecidos en la rutina asistencial, informando además el cociente sFlt-1:PlGF.

A las muestras de estas pacientes, que se remiten al servicio de bioquímica del HUCA, se les realizó también la determinación de NT-proBNP y de ácido úrico en suero y se recogió información clínica de utilidad para el estudio, en la fecha de extracción de la muestra.

Se guardaron dos alícuotas de suero congeladas a -80°C para posibles determinaciones en el futuro, comenzando el estudio en enero de 2015 y concluyéndolo en marzo de 2020.

Una vez finalizado el embarazo, tras el parto, se revisaron las historias clínicas recogiendo de nuevo información relativa al parto y otros datos de interés. El resultado del parto fue validado por un obstetra del Servicio de Obstetricia y Ginecología del HUCA, que hizo la labor de revisar los diagnósticos adjudicados al embarazo.

Además, según el diagnóstico, se clasificó a las pacientes dentro de subgrupos de casos y controles y se definieron una serie de desenlaces o resultados. Así se fue construyendo la base de datos, para crear, mediante algoritmos, un modelo de predicción de riesgo de la gestante de desarrollar una PE.

A medida que se van incorporando al estudio más pacientes se van recalculando los valores predictivos positivos y negativos de desarrollar o descartar una PE. Asimismo, se trata de, en un futuro, validar dicho estudio con otras pacientes de otras Comunidades Autónomas, aplicándoles el modelo construido con las gestantes del hospital.

1.1. Consideraciones éticas

Este proyecto fue aprobado por el Comité de ética independiente del Principado de Asturias, obteniendo inicialmente el consentimiento informado de cada paciente. El último documento del comité ético del Principado de Asturias ha concedido la exención del consentimiento informado a este proyecto de investigación.

2. Ensayo analítico

2.1. PIGF, sFlt-1 y NT-proBNP.

Las muestras de sangre periférica, para la determinación de los biomarcadores, se recogieron en tubos de suero sin anticoagulante con gel separador al llegar la paciente a urgencias, o a la consulta de obstetricia de alto riesgo. Estas muestras se enviaron al Laboratorio de Respuesta Rápida del Servicio de Bioquímica del HUCA y se centrifugaron a 1.200 g durante 10 minutos.

Las concentraciones de sFlt-1, PIGF y NT-proBNP se determinaron en suero utilizando un método de análisis de inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (Elecsys® PIGF, sFlt-1 y NT-proBNP), en el Cobas e601 (Roche Diagnostics, Alemania) con un tiempo de análisis de 18 minutos.

Los rangos de medida son 3 - 10.000 pg/ml para PIGF, 10 - 85.000 pg/ml para sFlt-1 y 5 - 35.000 pg/ml para NT-proBNP con las sensibilidades analíticas siguientes: 10 pg/ml, 15 pg/ml y 5 pg/ml, respectivamente.

Los coeficientes de variación interensayo oscilaron entre 1,5% y 4,5% durante el estudio, y se determinaron con el PreciControl Multimarker 1 y 2 para PIGF y sFlt-1, y con el PreciControl Cardiac 1 y 2 (Roche Diagnostics) para el NT-proBNP. No se han descrito interferencias para ninguno de los ensayos utilizados. Los valores medios de los controles 1 y 2 para PIGF fueron 100 y 1018 pg/ml, respectivamente, y para sFlt-1, 102 y 1039 pg/ml, respectivamente. En cuanto a NT-proBNP, los valores de control 1 y 2 fueron 129 y 4620 pg/ml, respectivamente.

En la rutina asistencial, el punto de corte que se emplea para el cociente sFlt-1:PIGF es el de 38, aplicándolo tal como se describe en el estudio PROGNOSIS (146). El valor de referencia del NT-proBNP para PE (tabla 3) se calculó siguiendo las recomendaciones del CLSI (documento EP28-A3c) para establecer los valores de referencia y el análisis estadístico se realizó con el programa Medcalc (versión 12.5., Bélgica). Para ello se recopilaron los resultados de NT-proBNP en suero obtenidos para el estudio y tras revisar las historias clínicas se seleccionaron aquellas pacientes de referencia que tuvieron una gestación normal y no tuvieran ninguna otra patología asociada, lo que significa un total de 371 gestantes. Por otro lado, se calcularon los valores de referencia del NT-proBNP en un grupo de personas sanas no embarazadas (n = 31).

Concentración de NT-proBNP (pg/ml)	Media	Mediana	P95	P97,5
Gestaciones normales (n = 371)	35,9	29,0	98,6	104,4
No gestantes (n = 31)	53,2	49,4	94,9	106,6

Tabla 3. Concentraciones de NT-proBNP (pg/ml) obtenidas en un grupo de referencia. P95: percentil 95. P97,5: percentil 97,5.

2.1. Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones del estudio es que los distintos valores de punto de corte para el ratio sFlt-1:PIGF, son método dependientes. Sólo se pueden aplicar al inmunoensayo Elecsys® de Roche Diagnostics. Sin embargo, un estudio en el que se comparaban 3 ensayos de PIGF disponibles comercialmente (incluido el empleado en este trabajo), determinó que tenían un comportamiento similar entre ellos (161).

3. Machine Learning (ML)

3.1. Definiciones

El objetivo del estudio es desarrollar un modelo predictivo en big data, mediante técnicas de ML. El conjunto de algoritmos y sistemas que permiten la recopilación, almacenamiento, gestión, análisis y visualización, potencialmente en condiciones de tiempo real, de grandes conjuntos de datos de características homogéneas es lo que se conoce como big data. Es al mismo tiempo, un almacén de datos y una tecnología de proceso, análisis y visualización de datos (162).

ML es un tipo virtual de inteligencia artificial, que permite a aplicaciones de software ser más precisas en predecir hallazgos o resultados sin haber sido explícitamente programadas. La premisa en ML es que se pueden aprender patrones de los datos disponibles que están asociados con un resultado o desenlace (“outcome”) en particular para que, al aplicar un algoritmo sobre un conjunto de datos distinto, se pueda predecir el resultado de interés. Un conjunto de datos de desarrollo incluye el outcome de interés y este se usa para construir un modelo de predicción. El modelo coge un resultado (por ejemplo, riesgo de desarrollar PE precoz) e intenta aprender de los datos disponibles para predecirlo. El modelo de desarrollo se

aplica entonces a un conjunto de datos nuevos, para validarlo (163). El esquema del proceso para aplicar un algoritmo de ML se resume en la Figura 6.

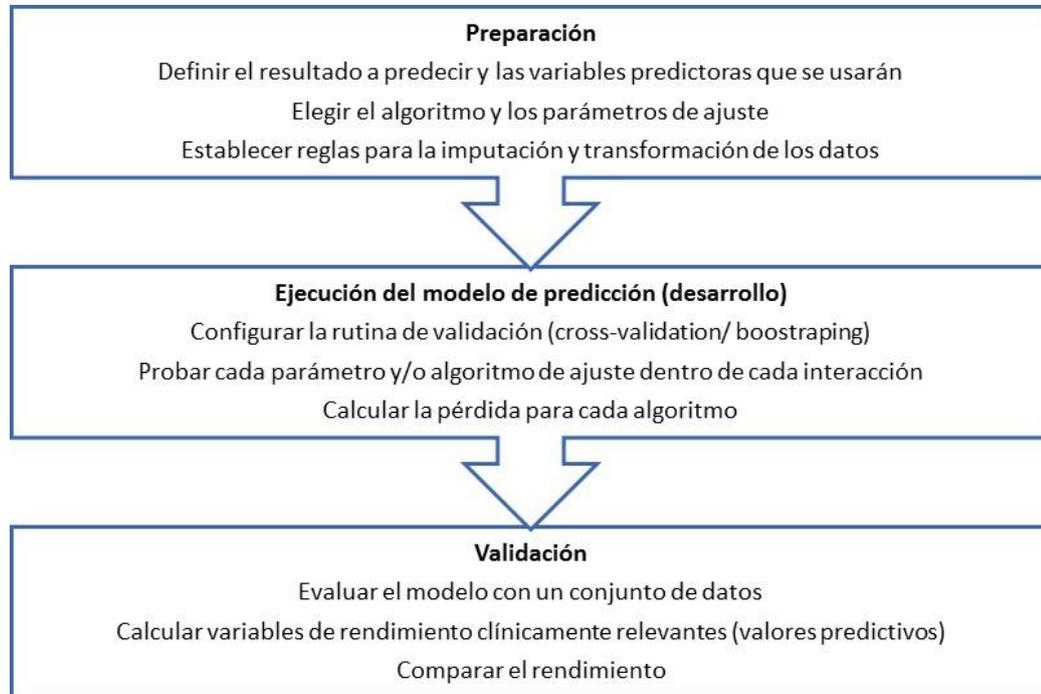


Figura 6. Esquema del proceso de aplicar un sistema de Machine Learning. Modificado de Goldstein et al (164).

Existen una serie de términos usados habitualmente en ML (165) que es necesario conocer:

- **Clasificación:** La asignación de una clase o etiqueta a un grupo de pacientes mediante el uso de un algoritmo de segmentación. Por ejemplo, si la segmentación se ha usado para marcar a una paciente como “PE” a partir de un punto de corte, el clasificador intentará entonces determinar si la PE representa el diagnóstico de precoz o tardía.
- **Modelo:** El conjunto, de puntos de decisión o pesos, aprendido por un sistema de ML.
- **Algoritmo:** La serie de pasos que se siguen para permitir que el modelo que se utilizará a partir de los ejemplos sea el más exacto.

- Desarrollo o entrenamiento (training): La fase durante la cual se aportan datos de ejemplo etiquetados con las respuestas al algoritmo de ML. Los pesos o puntos de decisión para el modelo se van actualizando hasta conseguir la mejor actuación posible.
- Validación: Fase en la que se usa un conjunto de datos distinto para probar el modelo en “condiciones reales”.
- Peso: Cada característica o variable de entrada se multiplica por un valor o peso. Durante el entrenamiento, los pesos se actualizan hasta encontrar el mejor modelo.

3.2. Método de Machine Learning (ML)

Para la construcción del modelo que permita confirmar o descartar un diagnóstico de PE, se usaron 2 métodos de aprendizaje automático supervisado llamados “decision trees” (DTs) o árboles de decisión y “random forests” (RFs) o bosques aleatorios. Se usó el programa “Python library scikit-learn (v0.19.1), software disponible gratuitamente, usando “DecisionTreeClassifier” o “RandomForestClassifier”.

Los árboles de decisión simulan la manera en que los clínicos tratan de estratificar o clasificar a los pacientes usando un conjunto óptimo de valores de corte inferidos de los datos de entrenamiento. Este método construye un tipo de partición recursiva del espacio de las características que resulta en un conjunto finito de regiones paralelas a los ejes, en donde cada muestra es mapeada exactamente en una de esas regiones (166).

Los DTs buscan entre las variables predictoras disponibles y encuentran la que mejor separa el resultado en dos grupos según las propias características de la variable y su relación con el desenlace. Al ser una separación binaria pueden producirse múltiples divisiones en el mismo predictor dentro de un árbol. Dentro de cada grupo, el algoritmo vuelve a buscar los predictores restantes para encontrar la mejor decisión. Esto continúa hasta que todos los grupos (también conocidos como “nodos”) sean homogéneos (164).

Con el modelo DTs obtenemos la importancia específica de la característica o variable que se quiere incluir para ayudar a definir la clase a la que pertenece. Por ejemplo, si una de las variables fuera el color de los ojos en el conjunto de datos, no va a tener importancia porque no afecta nada en la clasificación.

Uno de los problemas que tiene este método de clasificación es el sobreajuste (“overfitting”). El modelo genera una ecuación generalizada que está intentando ajustarse lo máximo posible a

todos los datos con los que se va entrenando. Podría llegar a hacer particiones para clasificar a uno solo de los elementos con el que fue entrenado, pero haciendo esto sacrifica flexibilidad para después poder generar buenas predicciones en el futuro.

El método de RFs es un método de conjunto que aplica la técnica del Bootstrap aggregating (bagging) a los árboles de decisión seleccionando subconjuntos aleatorios de características en cada división para corregir las predicciones sobreajustadas, es decir, el RF promedia las predicciones de múltiples DTs no correlacionados proporcionando clasificaciones más precisas del conjunto de características (167,168).

El concepto de este método de conjunto es que se acabe formando una predicción robusta al agregar las predicciones de muchos modelos predictivos más simples. Esto es similar al proceso de derivar un diagnóstico clínico de un paciente utilizando consultas de muchos especialistas, cada uno de los cuales miraría al paciente de una manera ligeramente diferente (164).

4. Análisis estadístico y bioinformático

4.1. Análisis estadístico

Para comprobar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación entre grupos entre aquellas con PE y las que no tenían PE en las distintas categorías según la edad gestacional (< 34 y \geq 34 semanas de gestación) se usó el test U de Mann-Whitney para variables continuas con distribución no normal y el test t de Student para aquellas que seguían una distribución normal. Para las comparaciones entre más de dos grupos se empleó el test ANOVA o el de Kruskal-Wallis. Para las variables categóricas se usó el test chi-cuadrado o el de Fisher. Los datos se analizaron mediante el programa informático SPSS (versión 21.0, EEUU).

Las diferencias observadas entre los grupos se consideraron estadísticamente significativas a partir de un valor de $p < 0,05$.

4.2. Modelo predictivo

Como se ha mencionado anteriormente, las gestantes se dividen en dos grupos según la semana de gestación en la que se determina el cociente sFlt-1:PIGF (\leq o $>$ de 34 semanas de gestación).

Para las pacientes con riesgo de desarrollar PE, se obtuvo la función del modelo predictivo $f(x) = bias + \sum_{k=1}^k Ck(x)$, una ecuación genérica de un modelo no lineal que se puede descomponer en una suma de las características de sus componentes, donde x es el perfil del biomarcador de una paciente con signos o síntomas de PE, $f(x)$ puntúa la probabilidad de desarrollar PE o HELLP, $bias$ o sesgo es la incidencia de desarrollar PE o HELLP y $Ck(x)$ es una función que no sólo es proporcional a x_k sino también a todos los biomarcadores que determinan la ruta de decisión de x denominada la contribución del biomarcador k th de x en la predicción del desarrollo de PE (169).

Además, se generaron los intervalos de confianza del 95% (IC95%) aplicando un Bootstrap corregido por el sesgo y acelerado con 10.000 replicaciones.

Para la evaluación del sistema entrenado y validado se emplean los VPP y VPN, la sensibilidad y la especificidad:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

$$\text{VPN} = \frac{VN}{VN + FN} \times 100$$

$$\text{VPP} = \frac{VP}{VP + FP} \times 100$$

Siendo VP los verdaderos positivos, VN los verdaderos negativos y FP y FN; falsos positivos y negativos, respectivamente.

5. Criterio diagnóstico

5.1. Criterios de inclusión y exclusión

5.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron aquellas mujeres embarazadas con una edad gestacional mínima de 24 semanas que presentaban al menos alguna de las siguientes condiciones y criterios diagnósticos de la guía de la ACOG (1):

- Presión arterial elevada en el domicilio o en la consulta de control ambulatorio, confirmada en el ingreso: tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg, en dos ocasiones separadas al menos 4 horas.
- Proteinuria: Excreción de ≥ 300 mg de proteína en orina de 24 horas. En ausencia de orina de 24 horas, un cociente albúmina/creatinina > 30 mg/mmol o tira reactiva con $\geq +2$ de proteína (100 mg/dl) en orina de micción aislada.
- Empeoramiento de hipertensión arterial o proteinuria preexistente.
- Ecografía Doppler de las arterias uterinas alterada (índice de pulsatilidad mayor al percentil 95 para población española).
- Síntomas neurológicos: dolor de cabeza que no responde a analgesia, visión borrosa o síntomas visuales.
- Edema severo en manos, pies o cara.

5.1.2. Criterios de exclusión

- Edad gestacional inferior a 24 semanas.
- Embarazo múltiple.
- Paciente con HTA crónica previa.
- Ausencia de datos relativos al parto o pérdida de seguimiento.

5.2. Clasificación de las pacientes

La población total analizada (n = 1765) se clasificó en función de la edad gestacional, según si era mayor o menor de 34 semanas, para analizar por separado PE precoz y PE tardía, dividiéndose, por tanto, en 2 grupos:

- Gestantes finalmente diagnosticadas con PE precoz. Mujeres diagnosticadas de PE entre la semana de gestación 24 y la 33+6.
- Gestantes que desarrollaron PE tardía. Pacientes diagnosticadas de PE a partir de las 34+0 semanas de gestación.

El grupo de las gestantes por encima de las 34 semanas de gestación (PE tardía) se subdividió en dos grupos, formándose una cohorte de desarrollo del modelo y otra de validación. Con el grupo de gestantes < 34 semanas de gestación no se hizo lo mismo ya que el número de casos con PE precoz en cada grupo hubiera sido insuficiente para desarrollar el modelo.

Tras la revisión de las historias clínicas, en la fecha de la primera extracción y hasta después del parto, se definieron una serie de outcomes o desenlaces y resultados adversos fetales para categorizar a las pacientes en distintos grupos revisados a su vez por personal del servicio de Ginecología y Obstetricia del HUCA (Tabla 4).

Las gestantes se clasificaron según su diagnóstico final y según la semana de gestación de parto. Así “precoz” hace referencia a un diagnóstico entre las 24 y 33+6 semanas de gestación con un parto en general con edad gestacional menor o máximo a las 34 semanas y “tardía” cuando el diagnóstico es a partir de la semana 34 de gestación. Además, en este caso, se tiene en cuenta si el parto fue prematuro (antes de las 37 semanas de gestación) o a término (parto después de las 37 semanas de gestación).

Para definir los distintos desenlaces, y clasificar a las gestantes, se siguieron los criterios diagnósticos empleados en la práctica diaria en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del hospital correspondiente: para el diagnóstico de síndrome de HELLP se utilizó el sistema de clasificación de Tenesse (170). El CIR se define como un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 a partir de las 22 semanas de gestación demostrado por la presencia de oligohidramnios (índice del fluido amniótico menor del percentil 10) o por un IP-AUt en la ecografía Doppler mayor del percentil 95.

Otros resultados adversos para el feto incluyen muerte perinatal, parto con una edad gestacional anterior a las 34 semanas, desprendimiento placentario o pérdida del bienestar fetal según las consideraciones de la clasificación FIGO (Federación internacional de Ginecología y Obstetricia) (171).

DESENLACE	
1	PE precoz
2	PE tardía prematuro
3	PE tardía a término
4	CIR precoz
5	CIR tardío prematuro
6	CIR tardío a término
7	Pérdida del bienestar fetal precoz
8	Pérdida del bienestar fetal tardío prematuro
9	Pérdida del bienestar fetal tardío a término
10	Desprendimiento placentario precoz
11	Desprendimiento placentario tardío prematuro
12	Desprendimiento placentario tardío a término
13	Hipertensión gestacional
14	Hipertensión crónica
15	Aborto por oligohidramnios
16	Muerte fetal
17	Síndrome HELLP precoz
18	Síndrome HELLP tardío prematuro
19	Síndrome HELLP tardío a término
20	Embarazo normal
21	Colestasis gravídica
22	Otros
23	Oligohidramnios
24	Lupus eritematoso sistémico
25	Diabetes pregestacional
26	PE sobreañadida precoz
27	PE sobreañadida tardía prematura
28	PE sobreañadida tardía a término

Tabla 4. Clasificación de las gestantes según el desenlace al final del embarazo.

5.3. Datos recogidos de las historias clínicas

Se revisaron las historias clínicas de las gestantes a las que se les solicitó inicialmente la determinación en suero los marcadores angiogénicos sFlt-1 y PIGF con la finalidad de recoger información clínica relevante para el estudio a fecha de esa primera extracción. Posteriormente, tras el parto se recogió de nuevo información al mismo tiempo que se confirmaba el diagnóstico de la gestante. Datos de interés como los antecedentes ginecológicos: nuliparidad, FIV, CIR,

antecedente de PE en un embarazo anterior o en aquellas con PE si esta era severa o no. También si tenía hipertensión crónica o diabetes pregestacional. Por último, datos como la edad, el IMC, la edad gestacional y si tenía o no presión arterial elevada. Los parámetros de laboratorio que se tuvieron en cuenta fueron: presencia de proteinuria, creatinina, ácido úrico, AST, ALT, LDH y recuento de plaquetas. Las variables y datos de la historia clínica se describen en la tabla 5.

Variable	Unidades
A fecha de extracción	
Edad materna	Años
Edad gestacional	Semanas + días
IMC	Kg/m ²
HTA*	
Diabetes*	
Nuliparidad*	
FIV*	
PE en embarazo previo*	
CIR*	
Creatinina	mg/dl
ALT	UI/L
AST	UI/L
Ácido úrico	mg/dl
LDH	UI/L
Plaquetas	Nº x 10 ³ /µl
Creatinina	mg/dl
Cociente sFlt-1:PIGF	
NT-proBNP	pg/ml
Proteinuria*	
A fecha de parto	
Edad gestacional	Semanas + días
HTA*	
Proteinuria*	

*Variables tomadas como categóricas binarias: Si/No

Tabla 5. Variables recogidas de las historias clínicas.

Resultados

1. Población del estudio

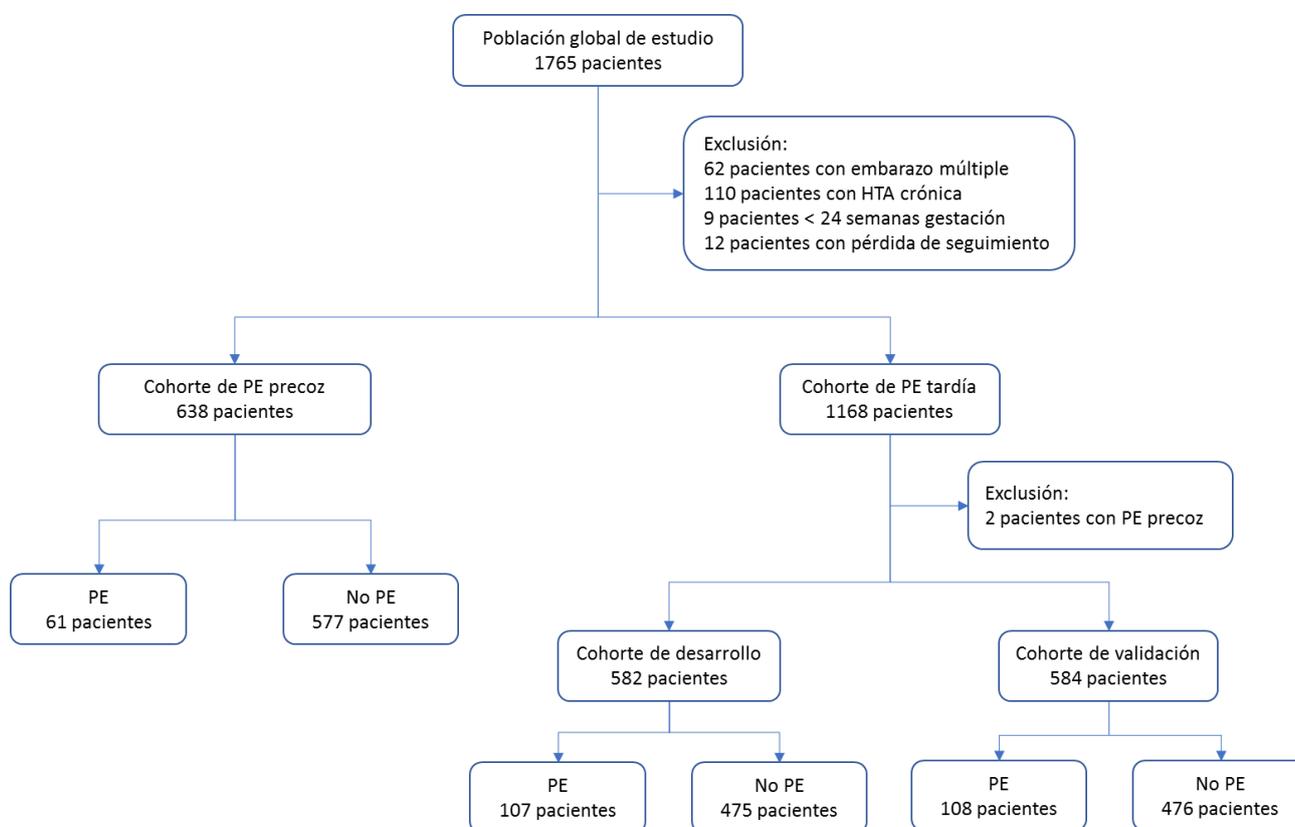


Figura 7. Gestantes con sospecha de PE incluidas en el estudio.

Un total de 1765 pacientes con petición de marcadores de PE fueron candidatas al estudio. De estas pacientes, fueron excluidas 62 con embarazo múltiple, 110 con HTA crónica previa al embarazo y 12 gestantes por pérdida de seguimiento del embarazo o ausencia de datos relativos al parto. De las pacientes con embarazo único se incluyeron en el estudio aquellas que se encontraban por encima de las 24 semanas de gestación excluyéndose 9 pacientes con edad gestacional menor (figura 7).

Las pacientes restantes, 1572, fueron divididas en dos grupos de acuerdo con la semana de gestación en la fecha de extracción. Por un lado, la cohorte de PE precoz, con un total de 638 pacientes entre las 24 y 33+6 semanas de gestación y por otro, la cohorte de PE tardía con 1168 pacientes por encima de las 34 semanas de gestación. En esta cohorte de PE tardía se excluyeron

2 pacientes con diagnóstico de PE precoz porque ya estaban diagnosticadas antes de la semana 34.

A su vez, la cohorte de PE tardía se subdividió aleatoriamente en dos grupos para obtener, por un lado, la cohorte de desarrollo para construir el modelo predictivo de PE tardía con 582 pacientes y por otro, la cohorte de validación con 584 pacientes destinada a validar el modelo obtenido.

Es habitual que a las pacientes se les haga un seguimiento utilizando los marcadores angiogénicos por lo que algunas pacientes tendrán más de una determinación. Para el desarrollo del algoritmo de predicción de PE se construyeron dos modelos independientes, uno para las gestantes entre 24 y 33+6 semanas de gestación y otro para las pacientes por encima de 34 semanas de gestación. Es por ello que una misma paciente que no sea del grupo de casos, puede encontrarse en las dos cohortes según en qué momento del embarazo se encuentre. Una vez divididas las pacientes en las cohortes, solo se utilizó una muestra por paciente.

2. Cohorte de PE precoz

2.1. Características clínicas y demográficas

La prevalencia de PE en esta cohorte fue del 9,6%. De las 638 pacientes con muestras entre las 24 y las 33+6 semanas de gestación incluidas, hubo 61 con diagnóstico final de PE o síndrome de HELLP precoz y el 95,1% de ellas fueron consideradas PE severas. El resto, 577 pacientes, fueron incluidas en el grupo de No PE precoz. En la tabla 6 se muestran los grupos de pacientes y el resultado o diagnóstico dado tras el parto por los clínicos del Servicio de Obstetricia y Ginecología y ratificado, o no, posteriormente, por un obstetra independiente.

De todas las pacientes, 169 (26%) tuvieron 2 medidas repetidas de los marcadores angiogénicos y 110 (17%) tuvieron 3 o más muestras. La frecuencia varió desde los 2 días a las 2 semanas. Solo se tuvo en cuenta una muestra por paciente, la obtenida en la fecha de la primera extracción.

De las 638 pacientes, 275 (43,1%) tuvieron un embarazo normal. El resto de las pacientes tuvieron otros diagnósticos al parto. En el grupo de No PE precoz, además, se incluyeron 59 (9,2%) pacientes con PE/HELLP tardía prematura o a término. Hubo 34 pacientes (5,3%) con un diagnóstico de HTA gestacional. Así mismo, 88 pacientes (13,8%) fueron diagnosticadas con CIR, que pueden ser una fuente de falsos positivos para el diagnóstico de PE precoz. Con parto por

pérdida del bienestar fetal hubo 34 pacientes (5,3%) y por desprendimiento placentario 56 pacientes (8,8%). Dentro del desenlace “otros” se incluyen 13 pacientes (1,9%) con diagnósticos varios, distintos a los contemplados en el estudio. Del total de las pacientes, el 16,3% tuvo un parto en los 10 días siguientes a la fecha de extracción de los marcadores angiogénicos.

PE precoz (24 – 34 semanas de gestación)		Nº Pacientes	
Desenlace	n	%	
Casos	61	9,6	
PE precoz	55	8,6	
Síndrome HELLP precoz	6	0,9	
No PE precoz	577	90,4	
PE tardía prematura	26	4,1	
PE tardía a término	29	4,5	
CIR precoz	20	3,1	
CIR tardío prematuro	13	2,0	
CIR tardío a término	55	8,6	
Pérdida del bienestar fetal precoz	6	0,9	
Pérdida del bienestar fetal tardío prematuro	8	1,3	
Pérdida del bienestar fetal tardío a término	20	3,1	
Desprendimiento placentario precoz	5	0,8	
Desprendimiento placentario tardío prematuro	13	2,0	
Desprendimiento placentario tardío a término	38	6,0	
Hipertensión gestacional	34	5,3	
Aborto por oligohidramnios	1	0,2	
Muerte fetal	4	0,6	
Síndrome HELLP tardío prematuro	3	0,5	
Síndrome HELLP tardío a término	1	0,2	
Embarazo normal	275	43,1	
Colestasis gravídica	4	0,6	
Otros	13	2,0	
Oligohidramnios	2	0,3	
Lupus eritematoso sistémico	1	0,2	
Diabetes pregestacional	6	0,9	
Pacientes totales	638	100	

Tabla 6. Pacientes de la cohorte de PE precoz. Número de pacientes y % con cada desenlace diagnosticado en el parto en la cohorte de PE precoz.

La tabla 7 muestra las características demográficas y clínicas de la población de la cohorte de PE precoz. Se hace la comparación entre las gestantes que fueron finalmente diagnosticadas con PE precoz (n= 61) y las que no tenían PE (n= 577).

Característica	NO PE precoz (n = 577)	PE precoz (n = 61)	Valor p
Edad (años)	34 (30-38)	34 (28-38)	0,637
IMC (kg/m ²)	30 (26 – 34)	30 (26 – 32)	0,364
Diabetes, n (%)	25 (5,4%)	2 (3,3%)	0,757
Nuliparidad, n (%)	289 (62,8%)	48 (80,0%) *	0,009
Fertilización in vitro, n (%)	36 (7,9%)	4 (6,7%)	0,808
PE en embarazo previo, n (%)	40 (8,6%)	1 (1,7%)	0,071
CIR, n (%)	98 (17,0%)	19 (31,1%) *	0,007
Datos en la fecha de la 1ª extracción			
Edad gestacional (semanas)	28 (26 - 31)	30 (27 – 32) *	0,002
HTA, n (%)	62 (15,6%)	39 (66,1%) *	< 0,001
Proteinuria, n (%)	24 (6,6%)	36 (64,3%) *	< 0,001
Ácido úrico (mg/dl)	3,5 (3,0 – 4,1)	5,3 (4,5 – 6,2) *	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	0,52 (0,47 – 0,59)	0,64 (0,54 – 0,75) *	< 0,001
Cociente sFlt-1:PIGF	5 (3 – 10)	243 (101 – 457) *	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	28 (16 – 50)	139 (54 – 356) *	< 0,001
ALT (UI/L)	12 (9 – 16)	17 (9 – 26) *	0,019
AST (UI/L)	16 (13 – 20)	20 (17 – 32) *	< 0,001
LDH (UI/L)	187 (168 – 220)	254 (206 – 306) *	< 0,001
Plaquetas (10 ³ /μl)	240 (200 – 285)	207 (165 – 246) *	< 0,001
Datos en la fecha del parto			
Edad gestacional (semanas)	38 (37-40)	32 (30-33) *	< 0,001
HTA, n (%)	99 (24,4%)	49 (81,7%) *	< 0,001
Proteinuria, n (%)	52 (25,7%)	47 (83,9%) *	< 0,001

Tabla 7. Características clínicas y demográficas de la población de la cohorte de PE precoz.

Los datos se expresan como mediana (intervalo intercuartílico (IIC)), o frecuencia absoluta (%).

* valores de p (< 0,05) se consideran estadísticamente significativos comparados con las mujeres sin PE precoz.

La edad, el IMC, la diabetes, los embarazos por FIV y el hecho de haber tenido PE en un embarazo anterior, no mostraron diferencias significativas entre las participantes con y sin PE

precoz. Las gestantes nulíparas ($p = 0,009$), junto con los casos de CIR ($p = 0,007$), la tensión arterial ($p < 0,001$) y la proteinuria ($p < 0,001$) fueron significativamente mayores en el grupo de PE precoz respecto al grupo de No PE precoz. La edad gestacional en la fecha de la primera extracción fue menor en el grupo de No PE precoz comparado con el de casos, pero las mayores diferencias se observan en las semanas de gestación del parto, en el grupo de PE fue de 32 semanas, mucho menor que en el grupo de No PE precoz (38 semanas) ($p < 0,001$).

Con respecto a los parámetros de laboratorio, el cociente sFlt-1:PIGF, el NT-proBNP y el ácido úrico fueron significativamente mayores en los casos de PE precoz ($p < 0,001$). Los otros marcadores empleados clásicamente en el diagnóstico de PE como el AST, ALT, LDH, las plaquetas o la creatinina también fueron mayores en el grupo de PE ($p < 0,05$). Sin embargo, hay que destacar que, aunque hay diferencias significativas entre ambos grupos, los valores de estos biomarcadores no son representativos clínicamente, ya que ambos grupos se encuentran dentro del rango de referencia utilizado en la práctica clínica.

2.1.1. Marcadores angiogénicos y NT-proBNP

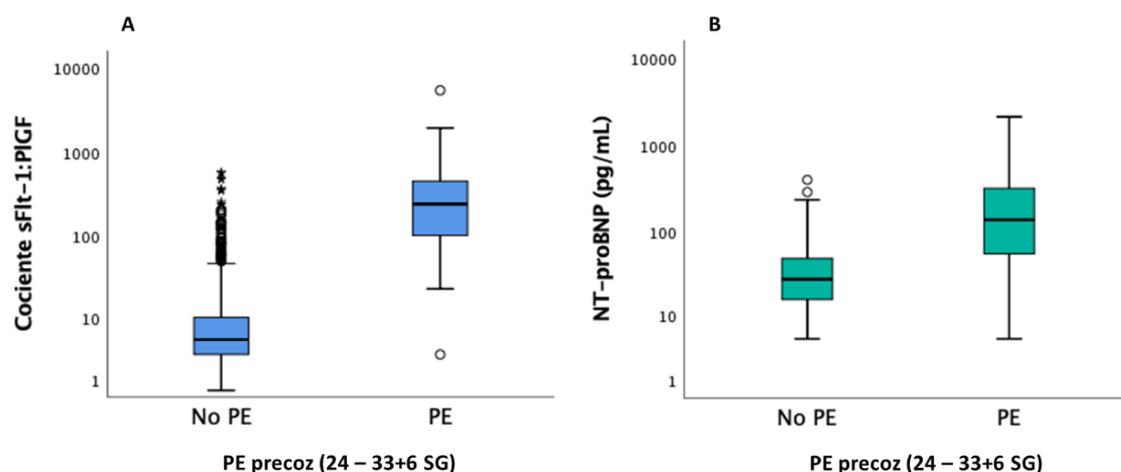


Figura 8. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en la cohorte de PE precoz. Diferencias en los valores del cociente sFlt-1:PIGF (A) y las concentraciones de NT-proBNP (pg/ml) (B) entre las gestantes con PE precoz y no PE precoz. SG: semanas de gestación.

2.2. Modelo predictivo de ML para el diagnóstico de PE precoz

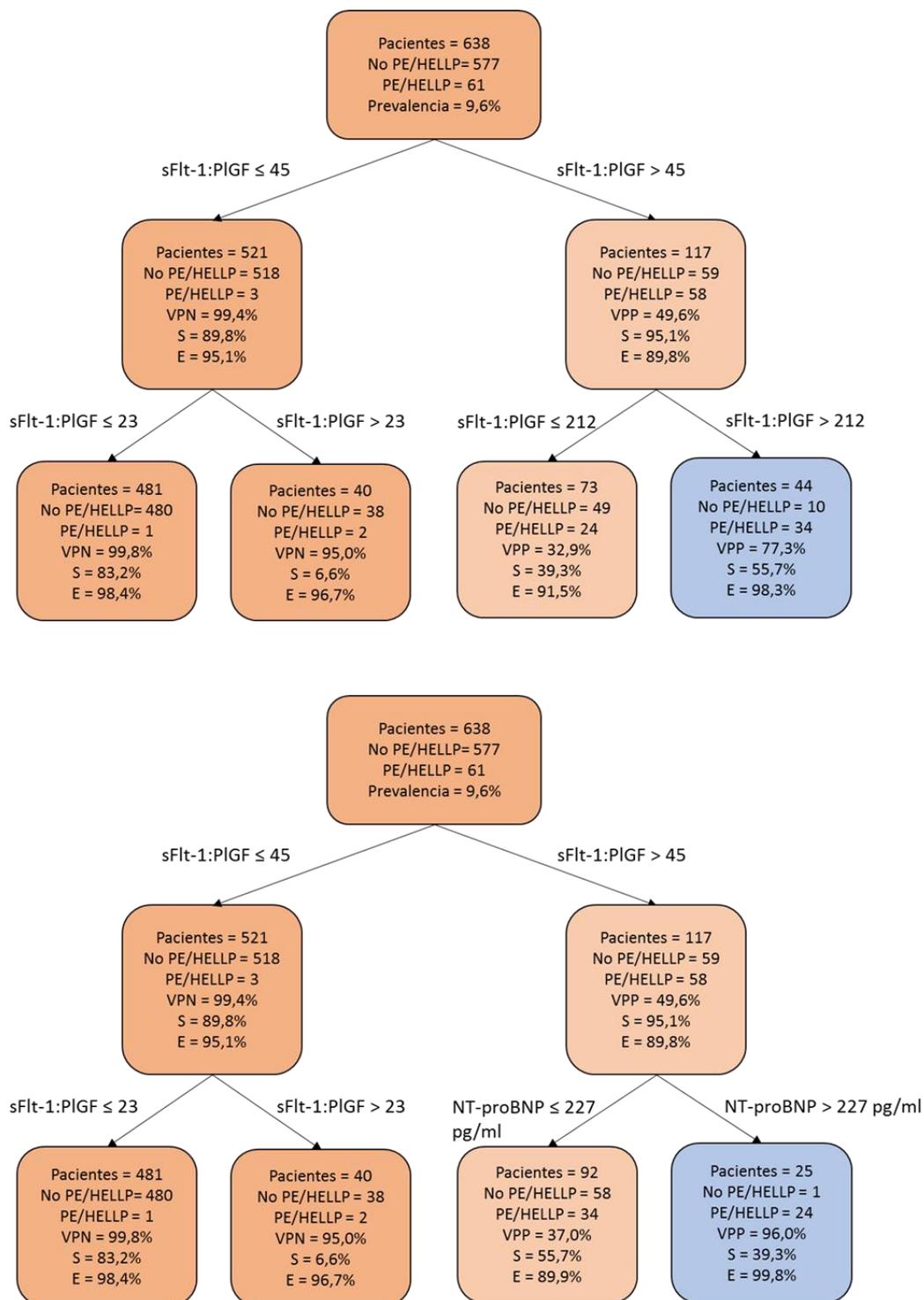


Figura 9. Árbol de decisión (DT) para PE precoz utilizando el cociente sFlt-1:PIGF y el NT-proBNP (pg/ml). S: sensibilidad, E: especificidad, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo.

En la cohorte de PE precoz, el algoritmo de ML mediante el método de DTs produjo distintos puntos de corte para el cociente sFlt-1:PIGF y el NT-proBNP con objeto de encontrar los cut-offs con mayor rendimiento diagnóstico (figura 9 y tabla 8).

El método mostró un punto de corte inicial ≤ 45 para el cociente sFlt-1:PIGF que descartaba una PE precoz con un VPN de 99,4% (IC95%: 98,8 - 100). Al aplicar un segundo punto de corte para el cociente sFlt-1:PIGF ≤ 23 se consigue un VPN de 99,8% (IC95%: 99,4 - 100) con una especificidad del 98,4% (IC95%: 95,2 - 100) y una sensibilidad del 83,2% (IC95%: 80,1 - 86,2) para la exclusión del diagnóstico de PE precoz. Este grupo constaba de 481 pacientes y solo se diagnosticó PE precoz en 1 gestante con un cociente sFlt-1:PIGF de 3 en la semana de gestación 24. El diagnóstico de PE en esta paciente tuvo lugar en la semana de gestación 32.

Puntos de corte del Cociente sFlt-1:PIGF		
% (IC95%)	sFlt-1:PIGF > 45	sFlt-1:PIGF > 212
Sensibilidad	95,1 (89,7 - 100)	55,7 (43,3 - 68,2)
Especificidad	89,8 (87,3 - 92,2)	98,3 (97,2 - 99,3)
VPP: Confirmar PE	49,6 (40,5 - 58,6)	77,3 (64,9 - 89,7)
	sFlt-1:PIGF ≤ 45	sFlt-1:PIGF ≤ 23
Sensibilidad	89,8 (87,3 - 92,2)	83,2 (80,1 - 86,2)
Especificidad	95,1 (89,7 - 100)	98,4 (95,2 - 100)
VPN: Descartar PE	99,4 (98,8 - 100)	99,8 (99,4 - 100)
	Cociente sFlt-1:PIGF > 45 + NT-proBNP > 227 pg/ml	
Sensibilidad	39,3 (27,1 - 51,2)	
Especificidad	99,8 (99,5 - 100)	
VPP: Confirmar PE	96,0 (88,3 - 100)	

Tabla 8. Rendimiento diagnóstico del modelo predictivo para PE precoz. Desarrollo de diferentes puntos de corte para el cociente sFlt-1:PIGF y el NT-proBNP (pg/ml) en la predicción de PE precoz. Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para descartar o confirmar el diagnóstico de PE precoz. Los datos se dan en % (IC95%).

El VPP para confirmar el diagnóstico de PE precoz con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 fue de 49,6% (IC95%: 40,5 - 58,6) con una sensibilidad del 95,1% (89,7 - 100) y especificidad del 89,8% (IC95%: 87,3 - 92,2). Con este punto de corte se diagnosticaban 58 PE precoces y 59 falsos positivos. El modelo de ML mostró un segundo punto de corte del cociente sFlt-1:PIGF > 212 con un VPP del 77,3% (IC95%: 64,9 - 89,7), sensibilidad del 55,7% (IC95%: 43,3 - 68,2) y especificidad del 98,3% (IC95%: 97,2 - 99,3). Con este punto de corte se diagnosticaban 34 PE y había 10 falsos positivos.

Al introducir el NT-proBNP como segundo marcador en las pacientes con un cociente sFlt-1:PIGF > 45, el DT mostró un punto de corte óptimo de 227 pg/ml para el diagnóstico de PE precoz. En este caso, el VPP fue de 96,0% (IC95%: 88,3 - 100), con una sensibilidad de 39,3% (IC95%: 27,1 - 51,2) y una especificidad de 99,8% (IC95%: 99,5 - 100). De las 25 pacientes clasificadas en este grupo, había solamente 1 falso positivo.

3. Características de la cohorte de PE tardía

3.1. Características clínicas y demográficas

En el grupo de PE tardía fueron incluidas 1166 pacientes con muestras a partir de las 34 semanas de gestación. De todas las pacientes incluidas, 358 (30,2%) tuvieron más de una muestra, analizándose solamente la primera de ellas.

Las pacientes se dividieron a su vez en cohorte de desarrollo (n=582) para construir el modelo predictivo y en cohorte de validación (n=584) para validarlo, posteriormente. Las gestantes se distribuyeron aleatoriamente de tal forma que en el grupo de casos de la fase de desarrollo hubo 107 pacientes con PE tardía y en la de validación, 108 pacientes. La prevalencia de PE tardía fue de 18,4% en la cohorte de desarrollo y 18,5% en la de validación (tabla 9).

En la cohorte de desarrollo de PE tardía, 275 pacientes, el 47,3%; tuvieron un parto en los 10 días siguientes a la determinación de los marcadores de PE y en la de validación fueron 284 pacientes (48,6%) las gestantes con parto en los 10 días siguientes. De todas las pacientes incluidas en el grupo de No PE tardía, hubo 232 (40,0%) en la cohorte de desarrollo y 235 (40,2%) en la de validación, que desarrollaron un embarazo normal. Dentro del grupo de No PE tardía de desarrollo se encuentran 45 gestantes (7,7%) con diagnóstico de CIR, 31 (5,3%) con pérdida del bienestar fetal, 43 (7,4%) con desprendimiento placentario y 99 (17,0%) con hipertensión

gestacional. Otros desenlaces encontrados en este grupo fueron colestasis gravídica, oligohidramnios o lupus eritematoso sistémico.

PE tardía (> 34 semanas de gestación)	N.º Pacientes			
	Desarrollo		Validación	
Desenlace	n	%	n	%
Casos	107	18,4	108	18,5
PE tardía prematura	35	6,0	38	6,5
Síndrome HELLP tardío prematuro	5	0,9	3	0,5
PE tardía a término	66	11,3	64	11,0
Síndrome de HELLP tardío a término	1	0,2	3	0,5
No PE tardía	475	81,6	476	81,5
CIR tardío prematuro	6	1,0	11	1,9
CIR tardío a término	39	6,7	33	5,7
Pérdida del bienestar fetal tardío prematuro	4	0,7	3	0,5
Pérdida del bienestar fetal tardío a término	27	4,6	19	3,3
Desprendimiento placentario precoz			2	0,3
Desprendimiento placentario tardío prematuro	8	1,4	2	0,3
Desprendimiento placentario tardío a término	35	6,0	46	7,9
Hipertensión gestacional	99	17,0	106	18,2
Muerte fetal	1	0,2	1	0,2
Embarazo normal	232	40,0	235	40,2
Colestasis gravídica	7	1,2	2	0,3
Otros	9	1,5	7	1,2
Oligohidramnios	4	0,7	4	0,7
Lupus eritematoso sistémico	1	0,2		
Diabetes pregestacional	3	0,5	5	0,9
Pacientes totales	582	100	584	100

Tabla 9. Pacientes de la cohorte de PE tardía. Número de pacientes y % con cada desenlace diagnosticado en el parto en las cohortes de desarrollo y validación de PE tardía.

En la cohorte de validación, se encontraron porcentajes similares. El número de gestantes con CIR fue de 44 (7,6%), hubo 22 pacientes (3,8%) con pérdida del bienestar fetal y 50 (8,5%) con desprendimiento placentario. El número de pacientes diagnosticadas con hipertensión gestacional fue de 106 (18,2%).

En el grupo de casos de la cohorte de desarrollo hubo 40 (6,9%) pacientes con PE o síndrome de HELLP tardío prematuro (con parto antes de las 37 semanas de gestación) y 67 (11,5%) con PE o síndrome HELLP tardío con parto a término (a partir de las 37 semanas de gestación). De las pacientes con PE tardía, 51 (47,7%) tuvieron síntomas severos en la cohorte de desarrollo y 46 (42,6%) pacientes en la de validación. Porcentaje mucho menor al encontrado en la cohorte de PE precoz: 95,1%.

COHORTE DE DESARROLLO DE PE TARDÍA			
Característica	NO PE tardía (n = 475)	PE tardía (n = 107)	Valor p
Edad (años)	34 (30-37)	34 (30-38)	0,998
IMC (kg/m ²)	31 (28 – 35)	30 (28 – 33)	0,354
Diabetes, n (%)	11 (2,6%)	9 (8,7%) *	0,008
Nuliparidad, n (%)	296 (70,8%)	78 (75,7%)	0,321
Fertilización in vitro, n (%)	30 (7,2%)	13 (12,7%)	0,068
PE en embarazo previo, n (%)	22 (5,2%)	4 (3,9%)	0,584
CIR, n (%)	45 (9,5%)	13 (12,1%)	0,404
Datos en la fecha de la 1ª extracción			
Edad gestacional (semanas)	36 (35 - 38)	36 (34 – 38) *	0,047
HTA, n (%)	171 (42,3%)	72 (69,9%) *	< 0,001
Proteinuria, n (%)	33 (8,5%)	56 (55,4%) *	< 0,001
Ácido úrico (mg/dl)	4,4 (3,7 – 5,0)	5,3 (4,5 – 5,8) *	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	0,57 (0,52 – 0,64)	0,63 (0,57 – 0,72) *	< 0,001
Cociente sFit-1:PIGF	23 (10 – 43)	80 (46 – 139) *	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	38 (23 – 64)	87 (40 – 170) *	< 0,001
ALT (UI/L)	11 (9 – 15)	13 (9 – 18)	0,055
AST (UI/L)	17 (15 – 21)	20 (16 – 25) *	0,001
LDH (UI/L)	200 (179 – 219)	223 (197 – 262) *	< 0,001
Plaquetas (10 ³ /μl)	222 (186 – 269)	206 (160 – 233) *	0,003
Datos en la fecha del parto			
Edad gestacional (semanas)	39 (38-40)	37 (36-39) *	< 0,001
HTA, n (%)	123 (30,4%)	82 (81,2%) *	< 0,001
Proteinuria, n (%)	27 (13,0%)	65 (75,6%) *	< 0,001

Tabla 10. Características clínicas y demográficas de la cohorte de desarrollo de PE tardía.

Los datos se dan como mediana (intervalo intercuartílico), o frecuencia absoluta (%). * valores de p (< 0,05) se consideran estadísticamente significativos.

En las tablas 10 y 11 se describen las características clínicas y demográficas de la población de la cohorte de desarrollo y de validación de PE tardía, respectivamente. Se compararon las gestantes que no tuvieron PE tardía vs. las que sí lo hicieron de igual manera que se hizo con la cohorte de PE precoz.

COHORTE DE VALIDACIÓN DE PE TARDÍA			
Característica	NO PE tardía (n = 476)	PE tardía (n = 108)	Valor p
Edad (años)	34 (30-37)	35 (31-39)	0,127
IMC (kg/m ²)	31 (27 – 34)	31 (28 – 34)	0,422
Diabetes, n (%)	7 (1,7%)	4 (4,2%)	0,130
Nuliparidad, n (%)	300 (72,3%)	74 (77,1%)	0,339
Fertilización in vitro, n (%)	34 (8,2%)	12 (12,5%)	0,179
PE en embarazo previo, n (%)	15 (3,6%)	5 (5,2%)	0,556
CIR, n (%)	45 (9,5%)	13 (12,0%)	0,418
Datos en la fecha de la 1ª extracción			
Edad gestacional (semanas)	36 (35 - 38)	36 (35 – 38) *	0,024
HTA, n (%)	194 (47,3%)	66 (71,0%) *	< 0,001
Proteinuria, n (%)	37 (9,5%)	50 (54,3%) *	< 0,001
Ácido úrico (mg/dl)	4,3 (3,6 – 5,0)	5,1 (4,7 – 6,0) *	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	0,57 (0,51 – 0,65)	0,66 (0,56 – 0,74) *	< 0,001
Cociente sFlt-1:PIGF	25 (11 – 54)	81 (45 – 125) *	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	38 (23 – 66)	85 (44 – 185) *	< 0,001
ALT (UI/L)	12 (9 – 15)	12 (10 – 19)	0,076
AST (UI/L)	17 (15 – 21)	20 (15 – 25) *	0,002
LDH (UI/L)	202 (175 – 232)	217 (194 – 248) *	0,001
Plaquetas (10 ³ /μl)	216 (180 – 262)	216 (164 – 264)	0,137
Datos en la fecha del parto			
Edad gestacional (semanas)	39 (38-40)	37 (36-39) *	< 0,001
HTA, n (%)	141 (35,2%)	69 (75,0%) *	< 0,001
Proteinuria, n (%)	24 (12,0%)	50 (70,4%) *	< 0,001

Tabla 11. Características clínicas y demográficas de la cohorte de validación de PE tardía. Los datos se dan como mediana (intervalo intercuartílico), o frecuencia absoluta (%). * valores de p (< 0,05) se consideran estadísticamente significativos.

Al igual que ocurre en la cohorte de PE precoz, la edad, el IMC, los embarazos por FIV o haber tenido PE en un embarazo previo no difirieron entre los dos grupos (No PE tardía vs. PE tardía), ni en la cohorte de desarrollo ni en la de validación. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los casos de CIR de ambos grupos. La edad gestacional en la primera fecha de extracción ($p = 0,047$ en la cohorte de desarrollo y $p = 0,024$ en la de validación) y al parto ($p < 0,001$ en las dos cohortes) fue menor en las pacientes del grupo PE tardía respecto a las que no desarrollaron PE.

Sin embargo, se observan diferencias significativas en las gestantes con diabetes pregestacional de la cohorte de desarrollo. Se encontró que el 8,7% de las pacientes del grupo de PE tenían diabetes pregestacional comparado con el 2,6% del grupo de No PE ($p = 0,008$). Estas diferencias no se observaron en la cohorte de validación de PE tardía.

Los parámetros de laboratorio, como era de esperar, mostraron un comportamiento similar al observado en la cohorte de PE precoz en los 2 grupos de PE tardía. La AST, el ácido úrico, la LDH, las plaquetas y la creatinina fueron significativamente mayores en las gestantes que desarrollaron PE tardía comparado con las que no lo hicieron ($p < 0,05$). También se encuentran diferencias en las gestantes que tuvieron proteinuria e hipertensión arterial elevada en la fecha de la primera extracción y en la fecha de parto ($p < 0,001$).

3.1.1. Marcadores angiogénicos y NT-proBNP

La mediana de la concentración del NT-proBNP y del cociente sFlt-1:PIGF, también fueron significativamente mayores ($p < 0,001$) en las gestantes con PE tardía frente a las No PE, tanto en la cohorte de desarrollo como en la de validación (figura 10). En la cohorte de desarrollo la mediana del cociente sFlt-1:PIGF fue de 80 (IIC: 46-139), en el grupo de PE, versus 23 (IIC:10-43) en las que no tuvieron PE tardía. En la cohorte de validación, la mediana del cociente sFlt-1:PIGF fue de 81 (IIC: 45 – 125) en las pacientes diagnosticadas con PE tardía y de 25 (IIC: 11-54) en las que no lo fueron (figura 10 A).

La mediana de la concentración de NT-proBNP fue de 87 pg/ml (IIC: 40 – 170) y de 85 pg/ml (IIC: 44 – 185) en los casos de PE tardía en las cohortes de desarrollo y validación respectivamente. En los grupos de No PE, la mediana de la concentración fue de 38 (IIC: 23-66) en ambas cohortes de desarrollo y validación (figura 10 B).

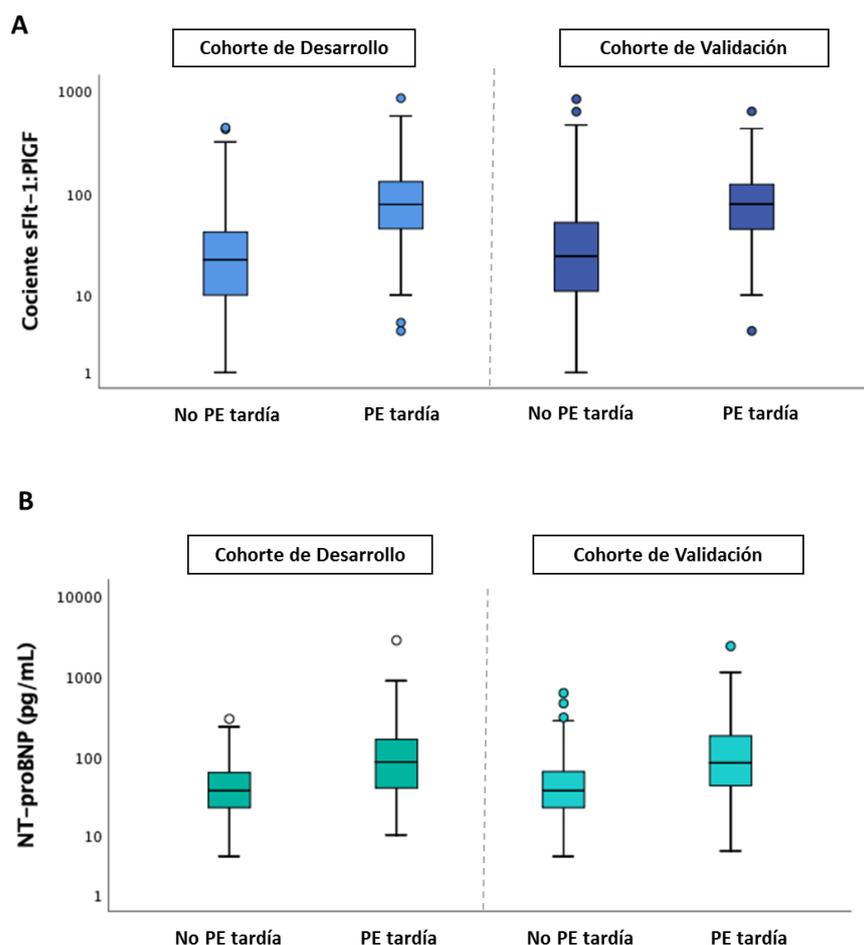


Figura 10. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en la cohorte de PE tardía. Diferencias en la concentración del cociente sFlt-1:PIGF y de la concentración de NT-proBNP (pg/ml) entre las gestantes de la cohorte de desarrollo y validación con PE tardía (> 34 semanas de gestación) y no PE tardía.

3.2. Modelo predictivo de ML para el diagnóstico de PE tardía

3.2.1. Fase de desarrollo

En la cohorte de desarrollo de PE tardía, el algoritmo de ML mediante el método de DTs también produjo una serie de puntos de corte para el cociente sFlt-1:PIGF y diferentes concentraciones de NT-proBNP con objeto de obtener el mejor rendimiento diagnóstico (Figura 11 y tabla 12). En la tabla 12 se muestra también la validación de esos puntos de corte con la población de la cohorte de validación.

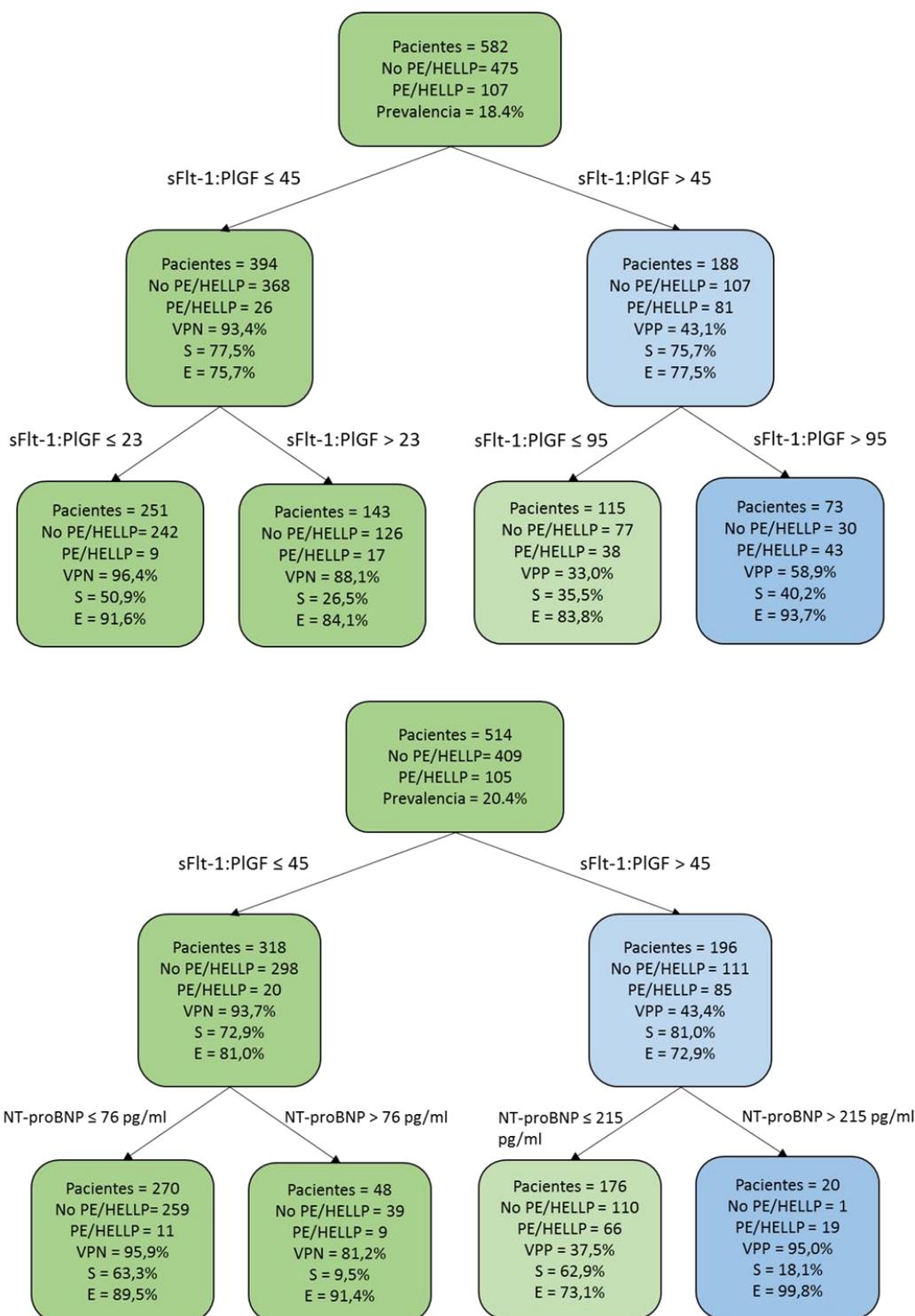


Figura 11. Árbol de decisión (DT) para la cohorte de desarrollo de PE tardía utilizando el cociente sFlt-1:PIGF y el NT-proBNP (pg/ml). S: sensibilidad, E: especificidad, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo. Valores ausentes del NT-proBNP en 68 pacientes.

Puntos de corte del cociente sFlt-1:PIGF				
% (IC95%)	Cohorte de desarrollo		Cohorte de validación	
	sFlt-1:PIGF > 45	sFlt-1:PIGF > 95	sFlt-1:PIGF > 45	sFlt-1:PIGF > 95
Sensibilidad	75,7 (67,6 – 83,8)	40,2 (30,9 – 49,5)	75,0 (66,8 – 83,2)	38,0 (28,8 – 47,1)
Especificidad	77,5 (73,7 – 81,2)	93,7 (91,5 – 95,9)	70,2 (66,1 – 74,3)	91,4 (88,9 – 93,9)
VPP: Confirmar	43,1 (36,0 – 50,2)	58,9 (47,6 – 70,2)	36,3 (30,0 – 42,6)	50,0 (44,1 – 73,7)
% (IC95%)	sFlt-1:PIGF ≤ 45	sFlt-1:PIGF ≤ 23	sFlt-1:PIGF ≤ 45	sFlt-1:PIGF ≤ 23
	Sensibilidad	77,5 (73,7 – 81,2)	50,9 (46,5 – 55,4)	70,2 (66,1 – 74,3)
Especificidad	75,7 (67,6 – 83,8)	91,6 (86,3 – 96,8)	75,0 (66,8 – 83,2)	90,7 (85,3 – 96,2)
VPN: Descartar	93,4 (90,9 – 95,9)	96,4 (94,1 – 98,7)	92,5 (89,8 – 95,2)	95,8 (93,2 – 98,3)
Puntos de corte del cociente sFlt-1:PIGF y del NT-proBNP (pg/ml)				
% (IC95%)	sFlt-1:PIGF > 45 y NT-proBNP > 215		sFlt-1:PIGF > 45 y NT-proBNP > 215	
	Sensibilidad	18,1 (10,7 – 25,5)	17,0 (9,8 – 24,1)	
Especificidad	99,8 (99,3 – 100)		97,8 (94,4 – 99,2)	
VPP: Confirmar	95,0 (85,4 – 100)		66,7 (48,9 – 84,4)	
% (IC95%)	sFlt-1:PIGF ≤ 45 y NT-proBNP ≤ 76		sFlt-1:PIGF ≤ 45 y NT-proBNP ≤ 76	
	Sensibilidad	63,3 (58,7 – 68,0)	57,1 (52,3 – 61,9)	
Especificidad	89,5 (83,7 – 95,4)		84,0 (77,0 – 90,9)	
VPN: Descartar	95,9 (93,6 – 98,3)		93,2 (90,1 – 96,3)	

Tabla 12. Rendimiento diagnóstico del modelo predictivo para PE tardía. Desarrollo y validación de diferentes puntos de corte para el cociente sFlt-1:PIGF en la predicción de PE tardía. Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para descartar o confirmar el diagnóstico de PE tardía. Los datos se dan en % (IC95%).

El primer punto de corte para el cociente sFlt-1:PIGF resultó ser 45, el mismo valor que se encontró en la cohorte de PE precoz.

El VPN para descartar PE tardía con un cociente sFlt-1:PIGF ≤ 45 fue de 93,4% (IC95%: 90,9 – 95,9) con una sensibilidad de 77,5% (IC95%: 73,7 – 81,2) y una especificidad de 75,7% (IC95%: 67,6 – 83,8). De un total de 394 pacientes, hubo 368 pacientes que no se diagnosticaron con PE y 26 que sí que desarrollaron PE tardía. Con un segundo punto de corte para el cociente sFlt-1:PIGF ≤ 23 se obtuvo un VPN de 96,4% (IC95%: 94,1 – 98,7) para descartar el diagnóstico

de PE tardía con una sensibilidad y especificidad de 50,9% (IC95%: 46,5 – 55,4) y 91,6% (IC95%: 86,3 – 96,8), respectivamente. En este grupo se diagnosticaron 9 gestantes con PE tardía.

Cuando se aplicó el cociente sFlt-1:PIGF > 45, el VPP obtenido fue de 43,1% (IC95%: 36,0 – 50,2) con una sensibilidad de 75,7% (IC95%: 67,6 – 83,8) y una especificidad de 77,5% (IC95%: 73,7 – 81,2), lo que significaba diagnosticar 81 casos de PE tardía y 107 falsos positivos. Al aplicar un segundo punto de corte para el cociente sFlt-1:PIGF > 95 el VPP pasaba a ser de 58,9% (IC95%: 47,6 – 70,2) con una sensibilidad de 40,2% (IC95%: 30,9 – 49,5) y una especificidad de 93,7% (IC95%: 91,5 – 95,9), detectándose 73 pacientes, 43 con PE y 30 falsos positivos.

Utilizando una concentración de NT-proBNP > 215 pg/ml, como segundo marcador, en las pacientes con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 se obtiene un VPP de 95,0% (IC95%: 85,4 – 100) pero con una sensibilidad de 18,1% (IC95%: 10,7 – 25,5) y una especificidad de 99,8% (IC95%: 99,3 – 100), lo que significaría un diagnóstico de 19 PE tardías y 1 falso positivo. En estas circunstancias, el NT-proBNP no es útil como marcador predictivo ya que, aunque mejora el VPP con respecto a un cociente sFlt-1:PIGF > 95, la sensibilidad es tan solo del 18,1%.

Si en lugar de emplear el NT-proBNP para confirmar el diagnóstico de PE se utiliza para descartarlo en pacientes con un cociente sFlt-1:PIGF ≤ 45, el DT muestra un punto de corte del NT-proBNP ≤ 76 pg/ml. En este caso el VPN fue de 95,9% (IC95%: 93,6 – 98,3) con una sensibilidad de 63,3% (IC95%: 58,7 – 68,0) y una especificidad de 89,5% (IC95%: 83,7% - 95,4%). De 270 pacientes que pasaban estos puntos de corte, se encontraron 11 falsos positivos y 259 diagnósticos de No PE. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el punto de corte para el NT-proBNP de 76 pg/ml se encuentra por debajo del valor de referencia obtenido en la población de gestantes sanas (100 pg/ml), por lo que tampoco sería más útil que el punto de corte para el cociente sFlt-1:PIGF ≤ 23.

3.2.2. Fase de validación

En la cohorte de validación, el VPP para el diagnóstico de PE con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 fue de 36,3% (IC95%: 30,0 – 42,6) con una sensibilidad de 75,0% (IC95%: 66,8 – 83,2) y una especificidad de 70,2% (IC95%: 66,1 – 74,3). Al introducir el punto de corte del cociente sFlt-1:PIGF > 95 el VPP aumenta hasta el 50,0% (IC95%: 44,1 – 73,7) con una sensibilidad de 38,0% (IC95%: 28,8 – 47,1) y una especificidad de 91,4% (IC95%: 88,9 - 93,9); porcentajes similares a

los encontrados en la cohorte de desarrollo (Tabla 12). Con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 se encontraron 142 falsos positivos y con un cociente > 95, 41 gestantes que finalmente no desarrollaron PE tardía.

Para el no diagnóstico de PE también se encontró un rendimiento diagnóstico similar al de la cohorte de desarrollo al usar el cociente sFlt-1:PIGF \leq 45 con un VPN de 92,5% (IC95%: 89,8 – 95,2), una sensibilidad de 70,2% (IC95%: 66,1 – 74,3) y una especificidad de 75,0% (IC95%: 66,8 – 83,2). Si además se usa el cociente sFlt-1:PIGF \leq 23 el VPN aumentaba a 95,8% (IC95%: 93,2 – 98,3) con una sensibilidad de 47,9% (IC95%: 43,4 – 52,4) y una especificidad de 90,7% (IC95% 85,3 – 96,2).

En la cohorte de validación el VPP, para confirmar PE con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 y un NT-proBNP > 215 pg/ml, fue de 66,7% (IC95% 48,9 – 84,4), menor al encontrado en la cohorte de desarrollo (95% (IC95%: 85,4 – 100)), confirmando que el NT-proBNP no incrementa el valor predictivo en la PE tardía.

Para descartar una PE tardía, con un cociente sFlt-1:PIGF \leq 45 y un NT-proBNP \leq 76 pg/ml, el VPN resultante fue de 93,2% (IC95%: 90,1 – 96,3) con una sensibilidad de 57,1% (IC95%: 52,3 – 61,9) y una especificidad de 84,0% (IC95%: 77,0 – 90,9).

4. Comparación de las características de la cohorte de PE precoz y de PE tardía

En la tabla 13 se muestran las características clínicas y demográficas de las pacientes que desarrollaron PE precoz y las que desarrollaron PE tardía en las cohortes de desarrollo y validación.

Al comparar los casos de PE precoz y los de PE tardía tanto en la cohorte de desarrollo como de validación, se encuentran diferencias significativas en los casos de pacientes que tenían diabetes pregestacional, mayor en el caso de las gestantes con PE tardía de la fase de desarrollo ($p = 0,02$). En cambio, estas diferencias no se encontraron al comparar las pacientes de la fase de validación con las de la cohorte de PE precoz. Se encontraron diferencias en el IMC, más elevado en las pacientes con PE tardía de la fase de validación comparado con las pacientes con PE precoz. Además, se observa que el 95,1% de las gestantes con PE precoz tuvieron síntomas severos, porcentaje superior al encontrado en las gestantes con PE tardía, 47,7% en la fase de desarrollo y 42,6% en la de validación ($p < 0,001$).

Igualmente, como era de esperar, las gestantes con PE precoz tuvieron una edad gestacional, en la primera fecha de extracción y al parto, menor que las gestantes de la cohorte de desarrollo de PE tardía ($p = 0,001$). Estas diferencias significativas se observan también al comparar los casos de PE precoz con los de PE tardía de la cohorte de validación. Además, se encontraron diferencias en la mediana de las concentraciones de LDH, mayor en los casos de PE precoz comparado con los de PE tardía de la cohorte de desarrollo ($p = 0,027$) y de la de validación ($p = 0,006$).

Característica	PE precoz (n = 61)	Desarrollo PE tardía (n = 107)	Validación PE tardía (n = 108)
Edad (años)	34 (28-38)	34 (30-38)	35 (31-39)
IMC (kg/m ²)	30 (26 – 32)	30 (28 – 33)	31 (28 – 34)*
Diabetes, n (%)	2 (3,3%)	9 (8,7%)*	4 (4,2%)
Nuliparidad, n (%)	48 (80,0%)	78 (75,7%)	74 (77,1%)
Fertilización in vitro, n (%)	4 (6,7%)	13 (12,7%)	12 (12,5%)
PE en embarazo previo, n (%)	1 (1,7%)	4 (3,9%)	5 (5,2%)
CIR, n (%)	19 (31,1%)	13 (12,1%)	13 (12,0%)
Severidad PE, n (%)	58 (95,1%)	51 (47,7%)	46 (42,6%)
Datos en la fecha de la 1ª extracción			
Semanas de gestación	30 (27 – 32)	36 (34 – 38)*	36 (35 – 38)*
HTA, n (%)	39 (66,1%)	72 (69,9%)	66 (71,0%)
Proteinuria, n (%)	36 (64,3%)	56 (55,4%)	50 (54,3%)
Ácido úrico, (mg/dl)	5,3 (4,5 – 6,2)	5,3 (4,5 – 5,8)	5,1 (4,7 – 6,0)
Creatinina (mg/dl)	0,64 (0,54 – 0,75)	0,63 (0,57 – 0,72)	0,66 (0,56 – 0,74)
Cociente sFlt-1:PIGF	243 (101 – 457)	80 (46 – 139)*	81 (45 – 125)*
NT-proBNP (pg/ml)	139 (54 – 356)	87 (40 – 170)*	85 (44 – 185)*
ALT (UI/l)	17 (9 – 26)	13 (9 – 18)	12 (10 – 19)
AST (UI/l)	20 (17 – 32)	20 (16 – 25)	20 (15 – 25)
LDH (UI/l)	254 (206 – 306)	223 (197 – 262)*	217 (194 – 248)*
Plaquetas (10 ³ /μl)	207 (165 – 246)	206 (160 – 233)	216 (164 – 264)
Datos en la fecha del parto			
Semanas de gestación	32 (30-33)	37 (36-39)*	37 (36-39)*
HTA, n (%)	49 (81,7%)	82 (81,2%)	69 (75,0%)
Proteinuria, n (%)	47 (83,9%)	65 (75,6%)	50 (70,4%)

Tabla 13. Comparación de las características clínicas y demográficas de los casos de PE precoz y de PE tardía. Los datos se dan como mediana (intervalo intercuartílico) o frecuencia absoluta (%). * valores de $p (< 0,05)$ se consideran estadísticamente significativos.

En la figura 12 se muestran las diferencias de la mediana del cociente sFlt-1:PIGF y de la concentración del NT-proBNP entre los grupos de PE precoz y de PE tardía. Las pacientes con PE precoz tuvieron un cociente más elevado que las pacientes con PE tardía de ambos grupos ($p = 0,001$). La concentración de NT-proBNP también fue superior en los casos de PE precoz, con diferencias significativas al compararla con la mediana de la concentración de PE tardía ($p = 0,008$ con la cohorte de desarrollo y $p = 0,002$ con la cohorte de validación).

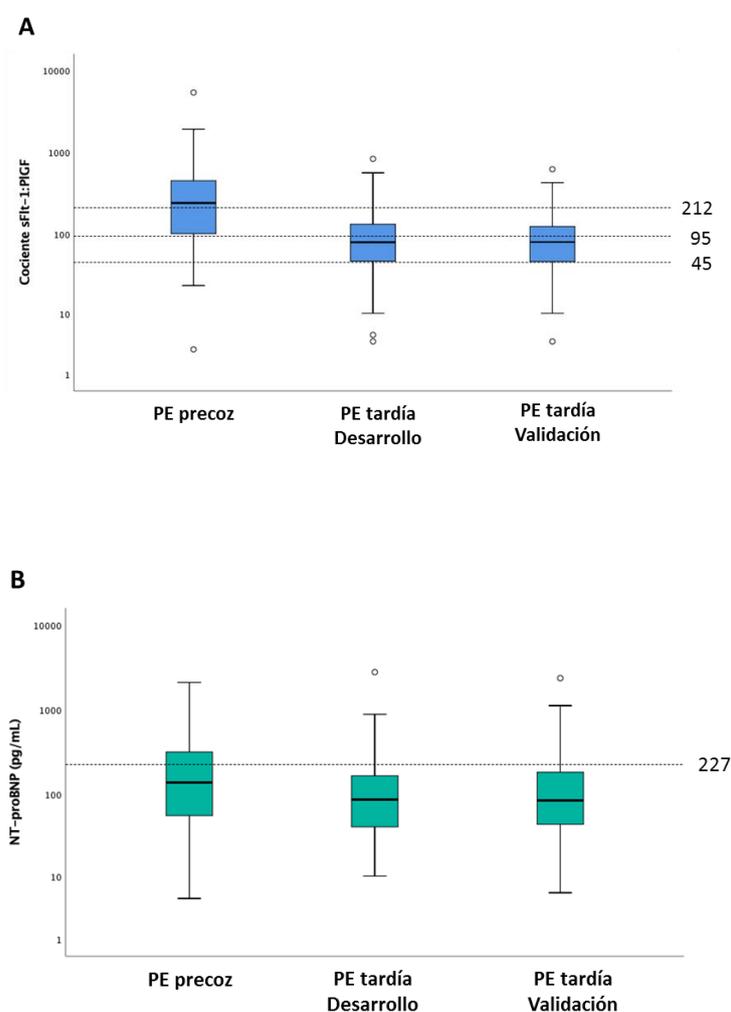


Figura 12. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en los casos de PE precoz y PE tardía. Diferencias con respecto al cociente sFlt-1:PIGF (A) y al NT-proBNP (pg/ml) (B). La línea de puntos horizontal indica los puntos de corte obtenidos por el algoritmo para el diagnóstico de PE.

4.1. PE tardía prematura y PE tardía a término

Si se dividen todas las pacientes que desarrollaron PE tardía (sin hacer distinción entre desarrollo y validación) en base a un parto pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) o a término (por encima de 37 semanas), se encuentran 81 pacientes con PE tardía prematura con parto entre las 34 y 36+6 semanas de gestación y 115 que desarrollaron PE tardía por encima de la semana 37 de embarazo.

En el grupo de PE tardía prematura la mediana para el cociente sFlt-1:PIGF fue de 116 y la de las paciente con PE tardía a término de 80 (figura 13 A). En ambas PE tardías la mediana del cociente sFlt-1:PIGF fue significativamente inferior a la de las pacientes con PE precoz, 243. La mediana de la concentración de NT-proBNP en el grupo de casos de PE precoz fue de 139 pg/ml, frente a 120 pg/ml en la PE tardía prematura y 78 pg/ml en la PE tardía a término (figura 13 B).

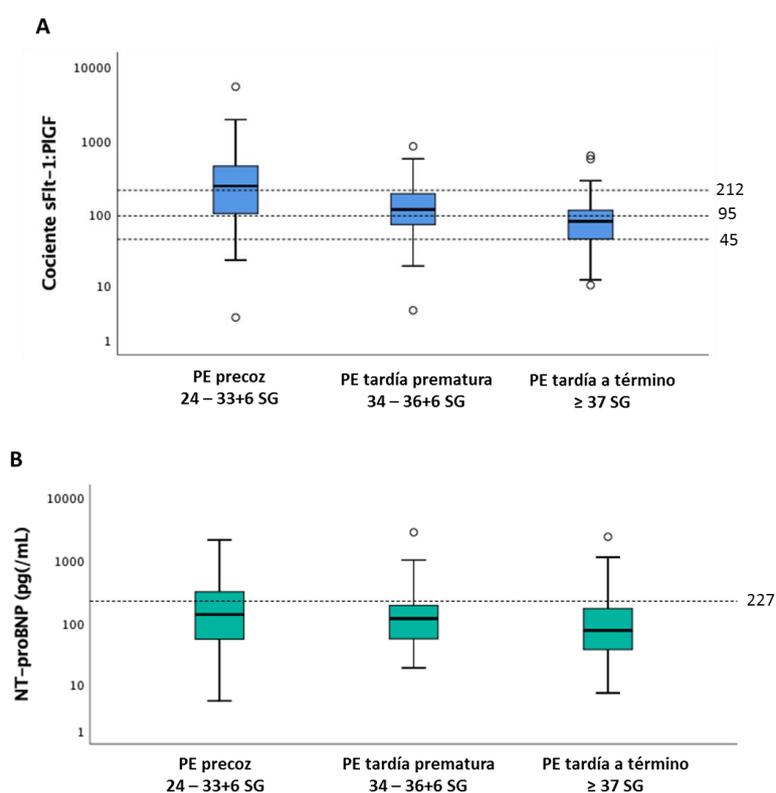


Figura 13. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en los casos de PE precoz, tardía prematura y a término. Diferencias en el cociente sFlt-1:PIGF (A) y la concentración de NT-proBNP (pg/ml) (B) en las gestantes con PE precoz, con PE tardía prematura y con PE tardía a término. La línea de puntos indica los puntos de corte obtenidos por el algoritmo para el diagnóstico de PE.

5. Características de los falsos positivos

En la tabla 14 se describen los falsos positivos después de aplicar los distintos puntos de corte del cociente sFlt-1:PIGF y la concentración de NT-proBNP en el modelo predictivo para el diagnóstico de PE precoz. En esta cohorte, al aplicar un cociente sFlt-1:PIGF > 45 se obtenían 59 falsos positivos, es decir, 59 pacientes con un cociente > 45 que finalmente no fueron diagnosticadas con PE precoz. Después de aplicar el segundo punto de corte del cociente sFlt-1:PIGF > 212; los falsos positivos se redujeron a 10 y si en vez de usar el cociente se añadía el NT-proBNP > 212 pg/ml; disminuían a 1.

FPs con cociente sFlt-1:PIGF > 45 en la cohorte de PE precoz			
Diagnóstico	Nº Pacientes	Diagnóstico	Nº pacientes
PE tardía prematuro	13	DP precoz	3
HELLP tardío a término	2	DP tardío prematuro	2
CIR precoz	15	Hipertensión gestacional	3
CIR tardío prematuro	5	Muerte fetal	1
CIR tardío a término	2	Embarazo normal	4
PBF precoz	5	Otros	1
PBF tardío prematuro	3	Total pacientes FPs	59
FPs con cociente sFlt-1:PIGF > 212 en la cohorte de PE precoz			
PE tardía prematura	1	Hipertensión gestacional	1
CIR precoz	4	Muerte fetal	1
CIR tardío prematuro	2		
PBF tardío prematuro	1	Total pacientes FPs	10
FPs con cociente sFlt-1:PIGF > 45 + NT-proBNP > 227 pg/ml			
PBF precoz	1	Total pacientes FPs	1

Tabla 14. Características de los falsos positivos obtenidos en la cohorte de PE precoz. Pacientes falsos positivos al aplicar los distintos puntos de corte para el cociente sFlt-1:PIGF y el NT-proBNP. FPs: falsos positivos. PBF: pérdida del bienestar fetal. DP: desprendimiento placentario.

Al aplicar el primer punto de corte del cociente sFlt-1:PIGF > 45 en la cohorte de PE precoz, se observa que la principal fuente de falsos positivos son los casos de CIR, un total de 22, contando 15 con diagnóstico antes de la semana 34 (precozes) y 7 tardíos (5 con parto antes de

las 37 semanas de gestación y 2 con parto a término). La segunda causa de falsos positivos fueron las gestantes que desarrollaron PE o HELLP tardía, 13 con parto prematuro y 2 a término. Entre las causas del resto de falsos positivos se encuentran pérdida del bienestar fetal, desprendimiento placentario o hipertensión gestacional. Hubo 4 pacientes con cociente sFlt-1:PIGF > 45 con resultado del parto normal.

Al aumentar el punto de corte del cociente sFlt-1:PIGF > 212 los falsos positivos debidos a PE tardía se reducen a 1 y aquellos causados por diagnóstico de CIR a 6 casos, 4 de ellos precoces. Si se usa además el NT-proBNP >227 pg/ml solo se encuentra 1 falso positivo por pérdida del bienestar fetal precoz.

En la cohorte de desarrollo, en las pacientes con edad gestacional > 34 semanas (PE tardía) con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 se encontraron 107 pacientes que no desarrollaron PE. En la cohorte de validación, con el mismo punto de corte, fueron 142 las gestantes que no desarrollaron PE. Al aplicar el cociente sFlt-1:PIGF > 95 los falsos positivos descendían a 30 y 41 pacientes en las cohortes de desarrollo y validación respectivamente (tabla 15).

En cuanto a las causas de estos falsos positivos en la cohorte de PE tardía, se encontraron 33 gestantes en la fase desarrollo y 46 en la de validación que tuvieron un cociente sFlt-1:PIGF > 45 y un embarazo normal. La segunda causa de falso positivo aplicando este punto de corte fue el diagnóstico de hipertensión gestacional, con 30 y 44 gestantes en cada una de las cohortes de desarrollo y validación. Los casos de CIR, principal causa de falso positivo en la cohorte de PE precoz, fueron 23 en la fase de desarrollo y 22 en la de validación. Cuando el cociente sFlt-1:PIGF es > 95, los falsos positivos debidos a hipertensión gestacional disminuyen a 7 y 11 en las fases de desarrollo y validación respectivamente y los CIR se reducen a 11 y 12, respectivamente. El número de embarazos normales también disminuye encontrándose tan solo 5 en la cohorte de desarrollo y 8 en la de validación. Entre las otras causas de falso positivo en PE tardía se encuentran las mismas que en PE precoz, pérdida del bienestar fetal, desprendimiento placentario o diabetes mellitus.

Si se añade un valor de NT-proBNP > 215 pg/ml a las pacientes con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 solamente aparece 1 falso positivo en la fase de desarrollo (con diagnóstico de hipertensión gestacional) y 9 en la de validación. Sin embargo, de las 85 pacientes con cociente > 45 solo 19 tenían el NT-proBNP > 215 pg/ml, lo que disminuye la sensibilidad diagnóstica.

FPs con cociente sFlt-1:PLGF > 45 en la cohorte de PE tardía					
Diagnóstico	Nº pacientes		Diagnóstico	Nº pacientes	
	Des	Val		Des	Val
CIR tardío prematuro	6	7	Hipertensión gestacional	30	44
CIR tardío a término	17	15	Muerte fetal	1	1
PBF tardío prematuro	2	2	Embarazo normal	33	46
PBF tardío término	4	5	Otros	2	4
DP tardío prematuro	3	1	Diabetes pregestacional	1	2
DP tardío a término	8	15	Total pacientes FPs	107	142
FPs con cociente sFlt-1:PLGF > 95 en la cohorte de PE tardía					
CIR tardío prematuro	3	5	Hipertensión gestacional	7	11
CIR tardío a término	8	7	Muerte fetal		1
PBF tardío prematuro	2	2	Embarazo normal	5	8
PBF tardío término	1		Otros		2
DP tardío prematuro	2		Diabetes pregestacional	1	
DP tardío a término	1	5	Total pacientes FPs	30	41
FPs con cociente sFlt-1:PIGF > 45 + NT-proBNP > 215 pg/ml					
CIR tardío a término		1	Muerte fetal		1
PBF tardío prematuro		1	Embarazo normal		2
DP tardío a término		1	Otros		1
Hipertensión gestacional	1	2	Total pacientes FPs	1	9

Tabla 15. Características de los falsos positivos obtenidos en la cohorte de PE tardía. Pacientes falsos positivos al aplicar los distintos puntos de corte para el cociente sFlt-1:PIGF y el NT-proBNP en la cohorte de desarrollo y en la de validación. Des: Cohorte de desarrollo. Val: Cohorte de validación FPs: Falsos positivos. PBF: pérdida del bienestar fetal. DP: desprendimiento placentario.

5.1. CIR

Al analizar los casos de CIR de las 3 cohortes por separado se observa que en la cohorte de PE precoz hubo 20 pacientes con diagnóstico final de CIR precoz aislado, 42 con PE (sin CIR) y 19 pacientes con CIR que también desarrollaron PE, lo que corresponde con un 31,1% de los casos de PE precoz. En la cohorte de desarrollo de PE tardía hubo 45 pacientes con CIR tardío aislado y 13 (12,1%) con CIR+PE. El número de pacientes con PE sin CIR en este grupo fue de

94. En la cohorte de validación las pacientes con CIR tardío aislado eran 44, con PE+CIR, 13 y con PE sin CIR, 95 (tabla 16).

Cohorte PE precoz (24 – 33+6 SG)	CIR aislado (n= 20)	PE (n= 42)	PE + CIR (n= 19)
Cociente sFlt-1:PIGF	125 (35 – 188)	232 (98 – 513)	245 (132 – 381)
NT-proBNP (pg/ml)	42 (28 – 94)	194 (80 – 467)*	110 (51 – 228)
Cohorte de desarrollo de PE tardía (> 34 SG)	CIR aislado (n= 45)	PE (n= 94)	PE + CIR (n=13)
Cociente sFlt-1:PIGF	46 (22 – 97)	78 (46 – 125)*	191 (62 – 332)*
NT-proBNP (pg/ml)	48 (27 – 82)	86 (41 – 170)*	94 (31 – 226)*
Cohorte de validación de PE tardía (> 34 SG)	CIR aislado (n= 44)	PE (n= 95)	PE + CIR (n=13)
Cociente sFlt-1:PIGF	47 (12 – 128)	76 (43 – 121)*	113 (85 – 263)*
NT-proBNP (pg/ml)	32 (21 – 60)	84 (44 – 162)*	148 (62 – 346)*

Tabla 16. Comparación del cociente sFlt-1:PIGF y de la concentración de NT-proBNP (pg/ml) entre las gestantes con CIR aislado, PE y CIR+PE. Los datos se dan como mediana (intervalo intercuartílico). * valores $p < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos al comparar las gestantes entre grupos dentro de cada cohorte.

Las pacientes con CIR aislado precoz tuvieron una mediana del cociente sFlt-1:PIGF de 125 (IIC: 35 – 188), menor que aquellas pacientes con PE precoz, 232 (IIC: 98 – 513) y menor que las pacientes con PE+CIR precoz, 245 (IIC: 132 – 381), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La mediana de la concentración de NT-proBNP fue significativamente mayor en el grupo de PE precoz comparado con la del grupo con CIR aislado precoz; 194 pg/ml (ICC: 80 – 467) vs. 42 pg/ml (ICC: 28 – 94) ($p = 0,001$). La concentración mediana de este biomarcador también fue mayor en el grupo de PE+CIR, 110 pg/ml (IIC: 51 – 228) comparado con las pacientes con CIR aislado, 42 (ICC: 28 – 94) si bien, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, poniendo de manifiesto que el NT-proBNP se eleva en las pacientes que desarrollan PE pero no tanto en las que desarrollan CIR aislado o con PE.

El cociente sFlt-1:PIGF sigue un patrón similar en las pacientes de la cohorte de desarrollo de PE tardía. Las pacientes con CIR aislado tardío tenían una mediana del cociente sFlt-1:PIGF de 46 (IIC: 22 – 97), menor que las pacientes con PE tardío, cociente sFlt-1:PIGF de 78 (IIC: 46 – 125) ($p = 0,030$) y que las pacientes con PE + CIR tardío, con cociente sFlt-1:PIGF, 191 (IIC: 62 – 332) ($p = 0,004$). La concentración de NT-proBNP fue significativamente mayor en las pacientes con PE tardía, con una mediana del NT-proBNP de 86 pg/ml (IIC: 41 – 170) comparado con las pacientes con CIR aislado tardío, NT-proBNP, 48 pg/ml (IIC: 27 – 82) ($p = 0,002$) y similar a las gestantes con PE + CIR, NT-proBNP de 94 pg/ml (IIC: 31 - 226) ($p = 0,182$).

En la cohorte de validación, las pacientes con CIR + PE tuvieron la mediana del cociente sFlt-1:PIGF significativamente mayor que las pacientes con CIR aislado, 113 (IIC: 85 – 263) vs. 47 (IIC: 12 – 128) ($p = 0,001$) y mayor que las pacientes con PE aislada, cociente sFlt-1:PIGF, 76 (IIC: 43 – 121) ($p = 0,049$). Respecto a la concentración de NT-proBNP en la cohorte de validación, se observan diferencias significativas ($p = 0,001$) al comparar las gestantes con CIR aislado, NT-proBNP, 32 pg/ml (IIC: 21 – 60) y PE tardía, NT-proBNP, 84 pg/ml (IIC: 44 – 162), y al comparar las gestantes con CIR+PE, NT-proBNP, 148 pg/ml (IIC: 62 – 346) con las pacientes con CIR aislado tardío ($p < 0,001$).

En la figura 14 se muestran las diferencias de la mediana del cociente sFlt-1:PIGF (figura 14 A) y de la mediana de la concentración de NT-proBNP (pg/ml) (figura 14 B) observadas entre los distintos grupos de pacientes con CIR y/o PE. El valor de NT-proBNP diferencia las gestantes con CIR de las PE en la cohorte de PE precoz, reduciendo el número de falsos positivos derivados de usar solamente el cociente sFlt-1:PIGF.

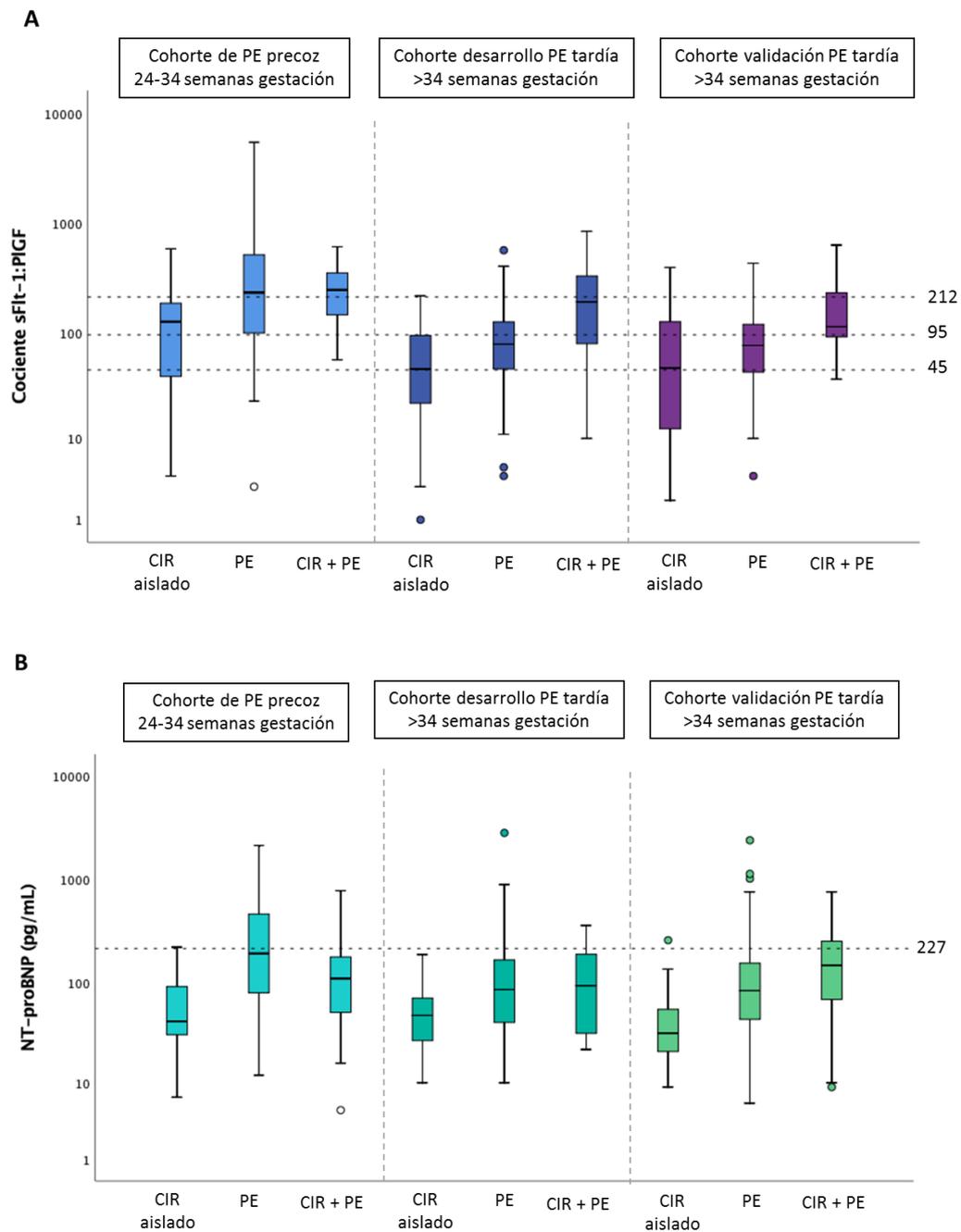


Figura 14. Cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP en los embarazos con PE, CIR aislado o PE+CIR.

Diferencias en la cohorte de PE precoz y en la de desarrollo y validación de PE tardía con respecto al cociente sFlt-1:PIGF (A) y al NT-proBNP (pg/ml) (B). La línea de puntos horizontal indica los puntos de corte obtenidos por el algoritmo para el diagnóstico de PE.

6. Predicción de parto inminente

6.1. Cohorte de desarrollo

Para poder construir el modelo de predicción de un parto inminente, las 1571 pacientes totales que cumplían los criterios de inclusión iniciales se dividieron igualmente por semanas de gestación (\leq o $>$ 34) y se establecieron los grupos según si tuvieron o no un parto inminente en los 10 siguientes días a la fecha de extracción de los marcadores angiogénicos y del NT-proBNP.

De entre las 638 pacientes que formaban la cohorte de PE precoz, con edad gestacional comprendida entre las 24 y las 33+6 semanas, hubo 104 con parto inminente (en los 10 días siguientes) y 534 que no lo tuvieron, con una prevalencia del 16,3%.

Las gestantes por encima de las 34 semanas de gestación se dividieron a su vez teniendo en cuenta si el parto fue pretérmino (antes de la semana 37 de gestación) o si fue a término (después de las 37 semanas). La predicción del parto inminente solo se realizó en las gestantes del grupo pretérmino. Se incluyeron 628 pacientes entre las 34 y las 37 semanas de gestación, 221 tuvieron un parto en los 10 días siguientes y 407 no. La prevalencia de parto inminente fue del 35,2%.

En la figura 15 se muestra el DT para el desarrollo de diferentes puntos de corte para el NT-proBNP (pg/ml) y del cociente sFlt-1:PIGF en la predicción del parto inminente.

En las gestantes entre 24 y 34 semanas de gestación, el modelo de ML clasificó a las pacientes según el valor del NT-proBNP y originó un set de puntos de corte comenzando con el de 55 pg/ml para predecir el parto inminente (en los 10 días siguientes a la determinación). Con este valor se consiguió una sensibilidad de 85,6% (IC95%: 78,8 – 92,3) y una especificidad de 83,9% (IC95%: 80,8 – 87,0), con un VPP de 50,9% (IC95%: 43,5 – 58,3). Si se añade el punto de corte para el NT-proBNP $>$ 136 pg/ml se consigue aumentar el VPP hasta el 80,5% (IC95%: 71,9 – 89,1), aumentando la especificidad al 97,0% (IC95%: 95,6 – 98,4) pero disminuyendo la sensibilidad al 63,5% (IC95%: 54,2 – 72,7) (tabla 17).

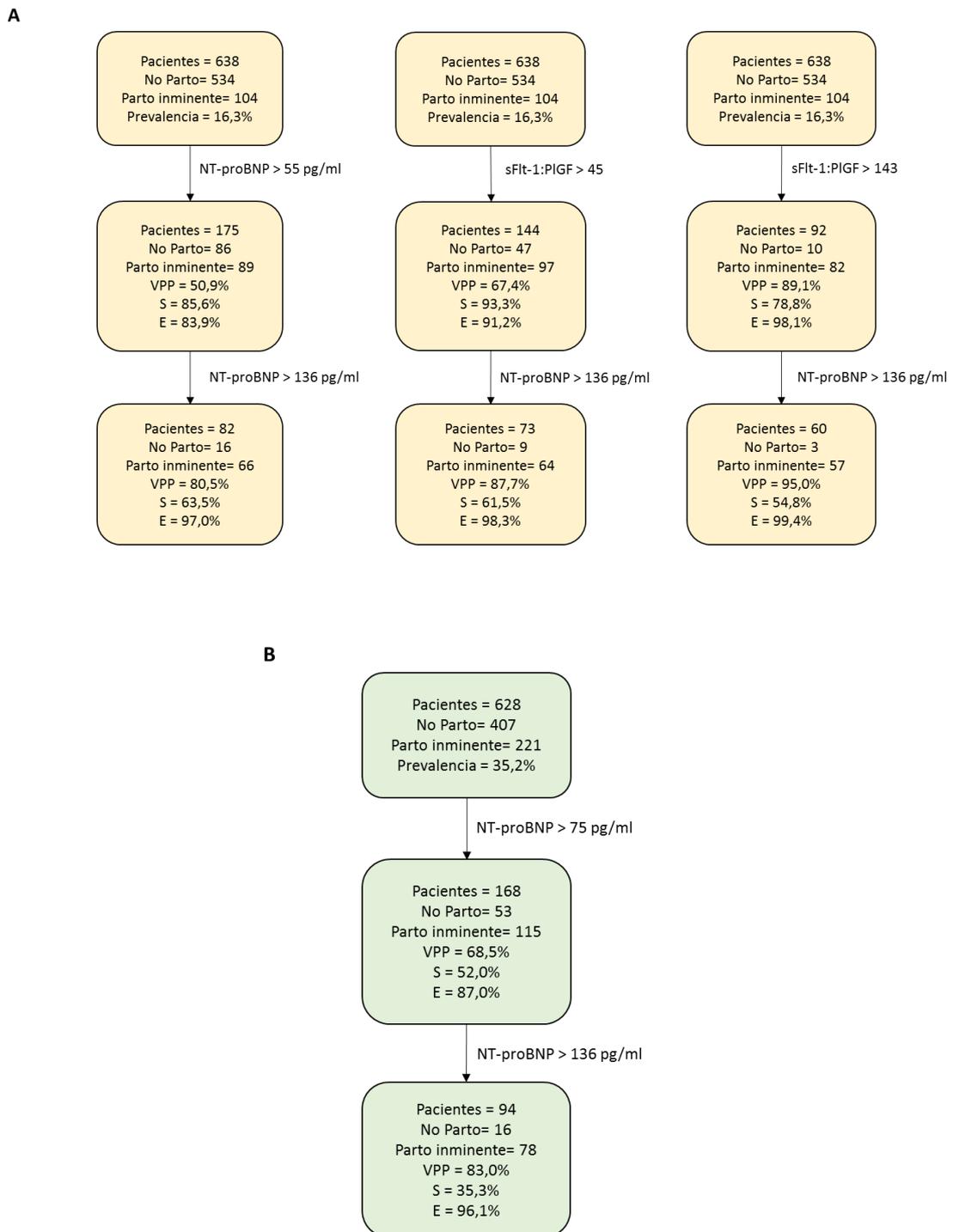


Figura 15. Árbol de decisión (DT) para la predicción de un parto inminente. Desarrollo de diferentes puntos de corte para el NT-proBNP (pg/ml) y del cociente sFlt-1:PIGF en la predicción del parto en los 10 días siguientes en las gestantes entre 24 y 33+6 (A) y entre 34-37 semanas de gestación (B).

Parto inminente		24 – 34 semanas de gestación	
% (IC95%)	NT-proBNP > 55 pg/ml	NT-proBNP > 136 pg/ml	
VPP	50,9 (43,5-58,3)	80,5 (71,9-89,1)	
S	85,6 (78,8-92,3)	63,5 (54,2-72,7)	
E	83,9 (80,8-87,0)	97,0 (95,6-98,4)	
% (IC95%)	sFlt-1:PIGF > 45	NT-proBNP > 136 pg/ml	
VPP	67,4 (59,7-75,0)	87,7 (80,1-95,2)	
S	93,3 (88,5-98,1)	61,5 (52,2-70,9)	
E	91,2 (88,8-93,6)	98,3 (97,2-99,4)	
% (IC95%)	sFlt-1:PIGF > 143	NT-proBNP > 136 pg/ml	
VPP	89,1 (82,8-95,5)	95,0 (89,5-100)	
S	78,8 (71,0-86,7)	54,8 (45,2-64,4)	
E	98,1 (97,0-99,3)	99,4 (98,8-100)	

Tabla 17. Rendimiento del modelo predictivo para la predicción del parto inminente entre 24 y 34 semanas de gestación. Desarrollo de distintos valores de puntos de corte para el NT-proBNP (pg/ml) y el cociente sFlt-1:PIGF en la predicción del parto inminente. VPP: valor predictivo positivo, S: sensibilidad, E: especificidad.

En este grupo de pacientes, el modelo también incluyó el cociente sFlt-1:PIGF como marcador predictivo del parto. El punto de corte obtenido fue de sFlt-1:PIGF > 45 con un VPP de 67,4% (IC95%: 59,7 – 75,0), una sensibilidad de 93,3% (IC95%: 88,5 – 98,1%) y una especificidad de 91,2% (IC95%: 88,8 – 93,6). Si además se añade un NT-proBNP > 136 pg/ml como marcador de parto inminente en las gestantes que pasaban este primer punto de corte del cociente sFlt-1:PIGF > 45, el VPP es del 87,7% (IC95%: 80,1 – 95,2), con una sensibilidad de 61,5% (IC95%: 52,2 – 70,9) y una especificidad de 98,3% (IC95%: 97,2 – 99,4) (tabla 17).

Si el punto de corte inicial del cociente sFlt-1:PIGF fuera de 143 (en lugar de > 45), se obtendría un VPP de 89,1% (IC95%: 82,8 – 95,5) con una sensibilidad de 78,8% (IC95%: 71,0 – 86,7) y una especificidad de 98,1% (IC95%: 97,0 – 99,3). Tras este primer punto, si se aplica un NT-proBNP > 136 pg/ml, el VPP asciende al 95,0% (IC95%: 89,5 – 100), con una sensibilidad de 54,8% (IC95%: 45,2 – 64,4) y especificidad del 99,4 (IC95%: 98,8 – 100) (tabla 17).

En el caso de las gestantes entre las 34 y las 36+6 semanas de gestación, se obtuvo un modelo que incluía al NT-proBNP como único marcador pronóstico de parto inminente en los 10 días siguientes a su determinación (figura 15). Aquellas gestantes con NT-proBNP > 75 pg/ml tenían un VPP del 68,5% (IC95%: 61,4 – 75,5) para parto inminente con una sensibilidad de 52,0 % (IC95%: 45,4 – 58,6) y una especificidad del 87,0% (IC95%: 83,7 – 90,2). Al aplicar un NT-proBNP > 136 pg/ml el VPP aumenta al 83,0% (IC95%: 75,4 – 90,6), con una sensibilidad de 35,3% (IC95%: 29,0 – 41,6) y una especificidad del 96,1% (IC95%: 94,2 – 98,0) (tabla 18).

Parto inminente % (IC95%)	34 – 36+6 semanas de gestación	
	NT-proBNP > 75 pg/ml	NT-proBNP > 136 pg/ml
VPP	68,5 (61,4-75,5)	83,0 (75,4-90,6)
S	52,0 (45,4-58,6)	35,3 (29,0-41,6)
E	87,0 (83,7-90,2)	96,1 (94,2-98,0)

Tabla 18. Rendimiento del modelo predictivo para la predicción del parto inminente entre 34 y 36+6 semanas de gestación. Valores de punto de corte para el NT-proBNP (pg/ml) en la predicción del parto inminente. VPP: valor predictivo positivo, S: sensibilidad, E: especificidad.

Discusión

1. Marcadores angiogénicos en la predicción de PE

Los marcadores proangiogénicos y antiangiogénicos, concretamente el sFlt-1 y el PIGF, se emplean ya habitualmente como herramienta asistencial de ayuda en la predicción de PE. Esta enfermedad continúa siendo uno de los trastornos más prevalentes y con mayor morbimortalidad y por ello se han destinado numerosos estudios a entender su patología y poder llegar a predecirla. Desde hace una década se comenzó a estudiar la utilidad del cociente sFlt-1:PIGF en mujeres con signos y síntomas de PE (172–181). Desde el año 2016, guías como la NICE recomiendan el uso del cociente sFlt-1:PIGF para descartar PE en gestantes con sospecha clínica entre las 20 y las 34+6 semanas de gestación, pero no para diagnosticar o confirmar PE (182).

En este estudio, utilizando la tecnología de inteligencia artificial mediante un método de ML, proponemos un modelo predictivo para confirmar o descartar el diagnóstico de PE precoz o PE tardía con alto valor predictivo, en gestantes con sospecha diagnóstica a partir de las 24 semanas de gestación, usando un set de puntos de corte del cociente sFlt-1:PIGF, el biomarcador NT-proBNP y teniendo en cuenta las semanas de gestación.

Aunque se recogió información sobre otros marcadores, tradicionalmente utilizados en el diagnóstico de la PE, como la presión arterial, o los marcadores de función hepática o renal, no se incluyeron en el modelo ya que mostraron poco peso como predictores en comparación con el cociente sFlt-1:PIGF y el NT-proBNP, y aunque estas diferencias son significativas entre los grupos de PE y No PE, tanto precoz como tardía, no lo son clínicamente, ya que no sobrepasaban los valores de referencia patológicos (183,184). La presión arterial, marcador clásico de la PE, tampoco se incluyó en el modelo, aunque también había diferencias significativas entre los grupos, tanto en la fecha de la primera extracción, como en la fecha del parto, encontrándose mayor porcentaje de pacientes con presión arterial elevada en los grupos de PE (tabla 7 y tabla 10). La presión arterial es un dato difícil de estandarizar ya que no siempre es posible seguir las recomendaciones para obtener una medida correcta y fiable. Sin embargo, sí se ha visto que la presión arterial media en pacientes hospitalizadas fue el mejor predictor para la finalización del embarazo (185).

En los embarazos normales, los valores del cociente sFlt-1:PIGF disminuyen inicialmente antes de aumentar gradualmente con la edad gestacional. De hecho, estudios previos demuestran que los niveles de los marcadores reguladores de la angiogénesis no cambian significativamente hasta la segunda mitad del embarazo y que los mayores cambios tienen lugar

durante el tercer trimestre (102,186). Debido a este hecho, diversos autores adoptan puntos de corte dependientes de la edad gestacional (178,187–189). Algunos de estos estudios optan por usar los MoM para contrarrestar la evolución curvilínea del cociente sFlt-1:PIGF a lo largo del embarazo. En el modelo que presentamos sin embargo, optamos por usar los valores absolutos, ya que entre las 26 y las 32 semanas de gestación, los valores de los marcadores no cambian sustancialmente (190). También hay estudios que miden la tendencia del PIGF y el sFlt-1 a lo largo del embarazo, para encontrar a las mujeres con mayor riesgo de padecer PE. Sin embargo, otros estudios indican que los cambios en estos factores durante el embarazo no tienen un valor predictivo útil, clínicamente (191).

Por otro lado, el uso que se da a un test predictivo depende de la prevalencia de la enfermedad, que en el caso de la PE varía según la población estudiada. En nuestra población, al tratarse de gestantes con sospecha clínica, la prevalencia de PE precoz fue del 9,6% y la de PE tardía de 18,5%, superior, lógicamente, a la encontrada en estudios sobre población general de embarazadas (174,180,192).

Como consecuencia, los valores de punto de corte idóneos para descartar o confirmar el diagnóstico de PE no están claros y se continúa buscando el punto de corte ideal que pueda ser aplicado a distintas subpoblaciones, teniendo en cuenta que existe variedad en los criterios diagnósticos de la enfermedad y que el nivel del cociente sFlt-1:PIGF también depende de la severidad de la enfermedad (193).

1.1. Modelo predictivo para descartar el diagnóstico de PE

El modelo predictivo que proponemos permite descartar PE precoz en una gestante en cualquier momento entre las 24 y las 33+6 semanas de gestación con un VPN de 99,4% si el cociente sFlt-1:PIGF está entre 23 y 45 y un VPN de 99,8% cuando el cociente sFlt-1:PIGF es \leq 23, con una sensibilidad de 83,2% y una especificidad de 98,4% (tabla 8). Este hallazgo es superior al descrito por Zeisler et al., que descartaba una PE solamente una semana entre las 24 y 36+6 semanas de gestación (146).

En las gestantes a partir de las 34 semanas de gestación, se puede descartar una PE de inicio tardío con un VPN de 93,4% en la cohorte de desarrollo y un VPN de 92,5% en la de validación, si se obtiene un cociente sFlt-1:PIGF entre 23 y 45. Si el resultado del cociente sFlt-1:PIGF es \leq 23, el VPN asciende a 96,4% en la cohorte de desarrollo y 95,8% en la cohorte de validación.

Sin embargo, la sensibilidad desciende hasta el 50,9% en la cohorte de desarrollo y a 47,9% en la de validación si se usa el punto de corte de 23. Si se añade el NT-proBNP ≤ 76 pg/ml en las gestantes con el cociente sFlt-1:PIGF ≤ 23 se descartaba el diagnóstico de PE tardía con un VPN de 95,9% en el grupo de desarrollo con una especificidad de 89,5% manteniendo una sensibilidad aceptable de 63,3%. En el grupo de validación se encontraron resultados similares (Tabla 12).

En el estudio de Zeisler et al. (146), un cociente sFlt-1:PIGF por debajo de 38 descartaba PE en la siguiente semana en pacientes que se encontraban entre las 24 y las 36+6 semanas de gestación, con un VPN de 98,9%, sensibilidad del 76,5% y especificidad del 82,1%. El mismo estudio llevado a cabo en población asiática, confirmó que un cociente sFlt-1:PIGF ≤ 38 descartaba el diagnóstico de PE en la siguiente semana con un VPN del 98,6%, una sensibilidad de 76,5% y una especificidad de 82,1% (194).

El punto de corte de 38 está en continua revisión y validación. De hecho, en el año 2019 se confirmó que la semana de descartar una PE se podía extender hasta 4 semanas con un VPN del 94% y se evaluó la utilidad de las medidas repetidas para el cálculo de riesgo. El análisis del cociente sFlt-1:PIGF 2 o 3 semanas después de la primera visita mejora la estratificación del riesgo de PE en mujeres con sospecha clínica, sobre todo aquellas con valores del cociente sFlt-1:PIGF comprendidos entre 38 y 85 (195).

Como cribado general en gestantes, el punto de corte de 38 para el cociente sFlt-1:PIGF también ha sido evaluado por otros autores. Sovio et al. (180) encontraron un VPN de 99,5% para descartar PE si se determinaba el cociente sFlt-1:PIGF a las 28 semanas de gestación con 99,7% de especificidad y 23% de sensibilidad y un VPN de 98,5%, con 86,2% y 54,7% de especificidad y sensibilidad, respectivamente, cuando se determinaba el cociente sFlt-1:PIGF a las 36 semanas de gestación. Dragan et al. (174), sin embargo, concluyeron que un cociente ≤ 38 no descartaba el desarrollo de PE en la siguiente semana en gestantes entre las semanas 30 y 37 de gestación y que la mejor actuación se consigue con un modelo que combine las características maternas y la historia médica junto con los marcadores angiogénicos.

Valores de punto de corte más bajos, como el cociente sFlt-1:PIGF ≤ 23 , para descartar PE en gestantes por debajo de 34 semanas de gestación, o un cociente sFlt-1:PIGF ≤ 45 en gestantes con edad gestacional mayor de 34 semanas, iguales a los que proponemos en este trabajo, ya habían sido descritos anteriormente para descartar PE en las siguientes 3 semanas después de la obtención de la muestra (196).

Aunque el VPN encontrado en este estudio es similar al descrito en la bibliografía, nuestros resultados pueden ser más útiles porque permiten descartar PE precoz no solo en la siguiente semana a la determinación de los marcadores, si no en cualquier momento hasta las 33+6 semanas de gestación, aconsejando una nueva determinación a las 6 semanas de la primera extracción, si la embarazada continua con signos y/o síntomas de PE. Los datos obtenidos muestran que el modelo y los puntos de corte propuestos para descartar PE funcionan mejor en las gestantes entre las 24 y las 33+6 semanas de gestación que, en las gestantes a partir de las 34 semanas, poniendo de manifiesto que existen diferencias importantes entre las que desarrollarán PE precoz o PE tardía y que por tanto es fundamental separar a las gestantes en estos dos grupos. Estas diferencias también fueron observadas por otros autores que concluyeron que, utilizar una estrategia de múltiples puntos de corte para las fases de precoz y tardía, aumentaba la precisión diagnóstica del cociente sFlt-1:PIGF en la PE (190).

Al añadir el NT-proBNP como marcador para descartar PE tardía el VPN mejora, poniendo de manifiesto que en las gestaciones sanas el nivel de este marcador se mantiene estable a lo largo del embarazo. En la cohorte de PE precoz, la mediana de la concentración de NT-proBNP en las pacientes que no desarrollaron PE fue de 28 (IIC: 16 – 50) pg/ml y en la cohorte de PE tardía se observó una mediana de 38 pg/ml (IIC: 23 – 66).

1.2. Modelo predictivo para confirmar el diagnóstico de PE

Se han publicado numerosos estudios tratando de encontrar el valor ideal del cociente sFlt-1:PIGF que permita un mejor valor predictivo positivo para confirmar una PE, desde que en el año 2010 se propuso el punto de corte único de 85, independientemente de la edad gestacional. Con este punto de corte, se diagnosticaba una PE, con un 82% y un 95% de sensibilidad y especificidad, respectivamente (111). Si se divide a las pacientes en PE precoz y tardía, en el subgrupo de PE precoz, con el mismo punto de corte de 85 se conseguía aumentar la sensibilidad hasta un 88% y la especificidad hasta el 99,5%. El diagnóstico de PE tardía se establecía con un cociente sFlt-1:PIGF \geq 110 con sensibilidad de 58,2% y especificidad de 95,5% (190). Sin embargo, otros estudios indican que el punto de corte de 85 no es el óptimo para diagnosticar PE (197–199).

El punto de corte de 38 para el cociente sFlt-1:PIGF propuesto en el estudio PROGNOSIS, en gestantes con sospecha de PE entre las 24 y las 36+6 semanas de gestación, es uno de los más aceptados, aunque se obtenía un número importante de falsos positivos (146). Con un

cociente sFlt-1:PIGF > 38 se confirmaba el diagnóstico de PE en las siguientes 4 semanas con un VPP de 40,7%, sensibilidad de 74,6% y especificidad de 83,1%. El estudio PROGNOSIS en población asiática confirmaba el diagnóstico de PE en las siguientes 4 semanas con un VPP de 30,3% una sensibilidad del 62% y una especificidad de 83,9% (194).

Los puntos de corte descritos, que pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de PE, delimitan zonas intermedias, por ejemplo, entre 38 y 85 (para las gestantes < 34 semanas) o entre 38 y 110 (en gestantes de más de 34 semanas de gestación), que no han sido tan ampliamente investigadas. Hoffman et al. (200) encontraron que las pacientes con un cociente sFlt-1:PIGF intermedio sufren, frecuentemente, enfermedades maternas y fetales, que son a su vez factores de riesgo para desarrollar una PE. Observaron que enfermedades como la obesidad o la diabetes son más frecuentes en pacientes con rangos intermedios complicando el manejo clínico de estas pacientes y recomendando por ello una monitorización más estrecha.

Mediante el método de DTs empleado en este estudio, para confirmar el diagnóstico de PE en gestantes entre las 24 y las 33+6 semanas de gestación obtuvimos un VPP de 49,6% con un cociente sFlt-1:PIGF > 45, lo que significaba una alta tasa de falsos positivos (tabla 8), diagnosticándose 58 PE en 117 pacientes. En las gestantes que tenían un cociente sFlt-1:PIGF > 212, con un VPP del 77,3%, sensibilidad de 55,7% y especificidad de 98,3%, todavía se encontraban un número elevado de pacientes que no desarrollaron PE precoz (10 pacientes de 44). Las principales causas de falsos positivos identificadas en esta cohorte fueron los casos de CIR y los casos de PE tardía (tabla 14). Con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 se contaban 22 casos de CIR y 15 PE de inicio tardío, mientras que con un cociente sFlt-1:PIGF > 212, se encontraban 6 pacientes con diagnóstico de CIR. Es conocido que el cociente sFlt-1:PIGF aumenta en casos de disfunción placentaria severa y precoz como ocurre en patologías como el CIR (con o sin PE) y que esta disfunción se verá reflejada en un aumento de la concentración de sFlt-1, una disminución de PIGF y, por tanto, un incremento del cociente sFlt-1:PIGF (113).

Para confirmar el diagnóstico de PE tardía, el método de DTs mostró que con un cociente sFlt-1:PIGF entre 45 y 95 se obtiene un VPP de 43,1% en la cohorte de desarrollo, encontrándose 81 diagnósticos de PE y 107 falsos positivos, reflejando que este punto de corte tiene un rendimiento diagnóstico limitado con resultados similares a los descritos en la bibliografía al usar el punto de corte de 38 para el cociente sFlt-1:PIGF en gestantes entre 30 y 37 semanas de gestación (174). Si el cociente sFlt-1:PIGF > 95 entonces el VPP para confirmar

el diagnóstico de PE tardía aumenta a 58,9%, con una sensibilidad de 40,2% y una especificidad de 93,7% en el grupo de desarrollo (tabla 12). De 73 pacientes que superaban este punto de corte, se confirmaba el diagnóstico en 43 de ellas.

En el grupo de validación se encontraron valores predictivos equivalentes a los hallados en la cohorte de desarrollo (tabla 12), reforzando los resultados obtenidos, aunque la validación se llevó a cabo con pacientes del mismo hospital, por tanto, de la misma población. Lo óptimo hubiera sido realizar la validación con una población distinta.

En la cohorte de desarrollo de PE tardía, las causas principales de falsos positivos con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 fueron los diagnósticos de hipertensión gestacional, 30 casos, embarazos normales, 33 casos y CIR tardío, 23 casos. Al aumentar el cociente sFlt-1:PIGF > 95 las principales causas de falsos positivos fueron hipertensión gestacional (7 pacientes) y CIR tardío (11 pacientes) (tabla 15).

Las pacientes con PE tienen el cociente sFlt-1:PIGF significativamente mayor comparado con las pacientes con hipertensión gestacional y otros trastornos hipertensivos del embarazo (27,112), por ello al aumentar el punto de corte para el cociente sFlt-1:PIGF en la cohorte de PE precoz solo se encuentran casos de CIR como causa de falsos positivos. Las gestantes con PE precoz tuvieron una mediana del cociente sFlt-1:PIGF de 243, significativamente mayor a la que tuvieron las pacientes con PE tardía, cociente sFlt-1:PIGF de 80 (Figura 12). En la cohorte de PE tardía, en donde la concentración mediana del cociente sFlt-1:PIGF es significativamente menor que en la de PE precoz, se encuentran casos de hipertensión gestacional en embarazadas con un punto de corte > 95 como causa de falsos positivos (tabla 15). Además, hay que tener en cuenta que los embarazos con CIR, son tratados clínicamente de forma distinta y el parto suele ser prematuro a consecuencia de ello (113).

Aunque los VPN y VPP encontrados para descartar y confirmar PE en gestantes con sospecha clínica son comparables a los encontrados en otros estudios (193), los datos obtenidos en este trabajo muestran diferencias significativas en el cociente sFlt-1:PIGF entre PE precoz y PE tardía, siguiendo la evolución natural de estos marcadores a lo largo del embarazo (102,201). En una evaluación del método de inmunoensayo Elecsys® (método analítico empleado en este trabajo), para la predicción de PE, se concluye que el poder diagnóstico es más pobre para PE tardía que para PE precoz (172). También un metaanálisis con 20 estudios indica que el valor diagnóstico del cociente sFlt-1:PIGF es mayor para PE precoz y que tiene una precisión moderada para el cribado (202). Es por ello por lo que sería apropiado

usar un set de puntos de corte para confirmar un diagnóstico de PE tardía, diferentes a los empleados en la predicción de PE precoz, aunque en esta última se obtiene un VPP mejor al obtenido en PE tardía.

1.3. Papel del NT-proBNP

Utilizando una estrategia combinada con el NT-proBNP añadido al cociente sFlt-1:PIGF se demuestra que el NT-proBNP es un marcador útil en las gestantes con sospecha de PE, principalmente en PE precoz. Con un cociente sFlt-1:PIGF > 45 y un NT-proBNP > 227 pg/ml se obtiene un VPP para confirmar el diagnóstico de PE de 96%, muy superior al que aporta el cociente sFlt-1:PIGF aisladamente, con una sensibilidad del 39,3% y una especificidad del 99,8% (tabla 8). Aplicando estos puntos de corte solamente hubo un falso positivo, con diagnóstico de pérdida del bienestar fetal como motivo del parto, no encontrándose ningún caso con CIR (tabla 14). Es importante destacar que el NT-proBNP no es un marcador de PE tan precoz como el sFlt-1:PIGF, se eleva más tardíamente marcando una diferencia clara entre PE y CIR.

Al introducir el biomarcador NT-proBNP en la cohorte de desarrollo de PE tardía, el rendimiento observado no es tan elevado como en la cohorte de PE precoz. Se obtuvo un VPP del 95% al usar un cociente sFlt-1:PIGF > 45 y un NT-proBNP > 215 pg/ml, lo que permitió confirmar el diagnóstico de PE tardía con una especificidad de 99,8% pero con una sensibilidad del 18,1% (tabla 12). Aunque el VPP es mayor que el obtenido al usar solo el cociente sFlt-1:PIGF > 95 (VPP = 58,9%, sensibilidad de 40,2% y especificidad de 93,7%), se pierde capacidad para detectar los casos ya que tan solo 20 pacientes sobrepasaban este punto de corte, encontrándose 19 casos de PE y tan solo un falso positivo con diagnóstico de hipertensión gestacional. En la cohorte de validación se confirmó que el rendimiento no es óptimo para confirmar el diagnóstico de PE tardía utilizando el NT-proBNP con el cociente sFlt-1:PIGF, ya que se obtiene un VPP de 66,7% con una sensibilidad similar y menor especificidad a la encontrada en el grupo de entrenamiento.

La PE precoz, como se ha descrito, se caracteriza por un aumento de resistencia vascular periférica, pero con un gasto cardíaco bajo, mientras que en la PE tardía ocurre lo contrario, se observa un alto gasto cardíaco y una resistencia periférica baja, similar a lo ocurrido en un embarazo sano (203). Algunos estudios sugieren por ello que las gestantes con PE podrían clasificarse según si predomina un gasto cardíaco alto o bajo (204).

En nuestra población, el NT-proBNP se eleva significativamente en las pacientes con PE precoz, con una mediana de 139 pg/ml comparado con las pacientes con PE tardía, con una mediana de 87 pg/ml (y de 85 pg/ml en el grupo de validación) (tabla 13). Esta observación ha sido descrita por otros autores con resultados similares, aunque usando el péptido natriurético tipo B (BNP) en lugar del NT-proBNP y con un número de pacientes limitado (205–208). Anteriormente nuestro grupo ya reportó que el NT-proBNP juega un papel importante en el manejo de los embarazos con sospecha de PE (128,209).

Ante los resultados del modelo predictivo, es lógico pensar que el NT-proBNP no juega el mismo papel en las gestantes por encima de 34 semanas ya que la liberación de péptidos natriuréticos no difiere a la que se da en un embarazo normal. Además, en la PE precoz, se producen daños permanentes inducidos por el sFlt-1 (cuyos niveles se encuentran más elevados que en PE tardía) que pueden aumentar el riesgo cardiovascular, lo que podría justificar la elevación del NT-proBNP (205).

Se ha descrito que las pacientes con PE precoz tienen una edad materna más avanzada, menor edad gestacional al parto y menor peso del recién nacido comparado con los controles y con las pacientes con PE tardía. En contraste, las pacientes con PE tardía tienen un IMC mayor comparado con los otros dos grupos (203,210). Aunque la edad materna fue igual en todos los subgrupos, observamos que las pacientes con PE precoz tenían el parto a las 32 semanas de gestación, antes que aquellas con PE tardía, con parto a las 37 semanas de gestación y antes que los grupos de No PE, con edad gestacional al parto de más de 38 semanas. Estas diferencias van a marcar el curso clínico de la enfermedad y el manejo por parte de los clínicos.

Valensise et al. (210) comparaban la función cardíaca materna a las 24 semanas de gestación en las pacientes que más adelante desarrollan PE precoz y PE tardía para ver diferencias en el estado hemodinámico. Observaron que la PE tardía era más frecuente en pacientes con el IMC elevado y con resistencia vascular total disminuida sugiriendo que probablemente la PE precoz y la PE tardía tienen diferentes etiologías y por tanto se desarrollan a través de distintos modelos de adaptación cardiovascular materna. En nuestra población, las gestantes con PE tardía tuvieron el IMC más elevado al compararlo con las pacientes con PE precoz, aunque estas diferencias solo fueron significativas en el grupo de validación (tabla 13), lo que apoyaría la teoría de que el IMC juega un papel en el desarrollo de la PE tardía. Los casos de diabetes también fueron superiores en el grupo de casos de PE tardía, con un 8,7% de pacientes diabéticas vs. un 3,3% en las gestantes que desarrollaron PE precoz.

Estas diferencias no se confirmaron con la cohorte de validación, pero indicarían que la PE tardía está más relacionada con factores predisponentes que con una disfunción en la placenta como la PE precoz (200,211).

Otra posible explicación de por qué el NT-proBNP no es buen marcador en la predicción de PE tardía como lo es en la predicción de PE precoz, es que la disfunción ventricular es significativamente mayor en las pacientes con PE severa, predominante en la PE precoz, comparado con las formas no severas (212). En nuestra población, el 95,1% de las pacientes de la cohorte de PE precoz tuvieron síntomas severos comparado con el 47,7% de la cohorte de desarrollo y el 42,6% de la cohorte de validación de PE tardía (tabla 13). Hamad et al. (205) también encontraron niveles más elevados de NT-proBNP en gestantes con PE precoz severa que en gestantes con inicio de la PE a partir de las 34 semanas de gestación. Sin embargo, Seong et al. (127) no encontraron ninguna diferencia entre el nivel de NT-proBNP entre las formas severas y leves de PE. El hecho de que en el presente trabajo la mediana de la concentración de NT-proBNP en la PE precoz sea significativamente más elevada que en la PE tardía, confirma que el NT-proBNP puede ser un marcador de severidad de la PE.

Attalla et al. (212) observaron que las pacientes con PE y parto antes de las 37 semanas de gestación tenían una mayor disfunción ventricular que las pacientes con parto a término. En nuestro estudio, las pacientes con PE tardía y parto entre las 34 y las 36+6 semanas de gestación tuvieron una concentración mediana de NT-proBNP de 120 pg/ml, mientras que las pacientes con PE tardía y parto a término tuvieron una concentración mediana de NT-proBNP de 78 pg/ml, concentraciones a su vez menores a la que tuvieron las pacientes con PE precoz (NT-proBNP de 139 pg/ml) (figura 13). Siendo el NT-proBNP un biomarcador de la función cardíaca, estos resultados concuerdan además con los de Melchiorre et al. (213,214) que, mediante estudios ecocardiográficos, observaron que cuanto más temprano era el inicio de la PE, más comprometida se encontraba la función cardiovascular y más frecuentes eran las lesiones placentarias. El seguimiento post parto de mujeres con embarazos complicados con PE mostró una disfunción diastólica en el ventrículo izquierdo y geometría cardíaca alterada junto con un aumento en la presión de llenado en aquellas pacientes con PE pretérmino, pero no en aquellas con PE y parto a término (215).

Por otro lado, el hecho de que en la cohorte de PE precoz, al añadir el NT-proBNP como marcador, se consiga disminuir el número de falsos positivos, sobre todo aquellos debidos a CIR, demuestra que el cociente sFlt-1:PIGF es insuficiente para discriminar entre ambas

patologías. Esta falta de especificidad que tiene el cociente por sí solo también fue observada por otros autores, indicando que las pacientes con PE y CIR tenían perfiles angiogénicos similares y que comparten la misma fisiopatología (216,217). Kwiatkowski et al. (218) observaron que los marcadores angiogénicos se encontraban más elevados tanto en pacientes con PE como con CIR al compararlos con el grupo control, sugiriendo que las pacientes con PE precoz, PE tardía y CIR tenían el mismo perfil, siendo la única diferencia la exacerbación de las lesiones.

La observación de que los valores del NT-proBNP estén aumentados en PE puede reflejar disfunción ventricular subclínica (205), un hecho que no se observa en embarazos con CIR aislado y que es contradictorio con las conclusiones de Kwiatkowski et al. Mientras que el cociente sFlt-1:PIGF se mantenía elevado en las pacientes con PE y en las pacientes con PE+CIR, y no tan elevado en las pacientes con CIR aislado precoz, el NT-proBNP se comportaba de distinta manera. La concentración mediana del NT-proBNP en las pacientes con CIR aislado precoz fue de 42 pg/ml y en las pacientes con PE aislada precoz, de 194 pg/ml, pero la concentración no aumentaba en las pacientes con PE+CIR como ocurría con el cociente sFlt-1:PIGF (concentración mediana de NT-proBNP de 110 pg/ml) (tabla 16).

En la cohorte de PE tardía, tanto en el grupo de desarrollo como en el de validación, encontramos que la concentración mediana de NT-proBNP aumenta en las pacientes con PE aislada respecto a las pacientes con CIR aislado tardío, mientras que las concentraciones eran similares al comparar las pacientes con PE aislada y PE+CIR tardías (tabla 16).

La PE representa un modelo de sobrecarga aguda de presión que puede inducir cambios importantes en la estructura y función del ventrículo izquierdo y aurícula izquierda (219,220). Existe evidencia de que la PE es un desorden fundamentalmente cardiovascular y que los niveles de NT-proBNP podrían usarse como marcador para predecir la disfunción diastólica en el ventrículo izquierdo en PE (130,132). Recientemente Tay et al. (221) informaron que en la PE aislada las alteraciones predominantes eran un gasto cardíaco elevado y una resistencia vascular periférica disminuida mientras que el CIR estaba caracterizado por una resistencia vascular periférica más elevada que los embarazos normales. Si la PE y el CIR ocurren conjuntamente, el resultado era una resistencia vascular periférica más elevada y un menor gasto cardíaco que en el CIR aislado (222). Aunque en este estudio no se midió el gasto cardíaco, nuestros resultados, que además se obtuvieron con un número de casos mayor al de

otros estudios, son consistentes, basados en los resultados de NT-proBNP, con aquellos que describen un gasto cardíaco menor en PE precoz comparado con PE tardía.

En resumen, observamos que los niveles de NT-proBNP se encuentran más elevados en PE precoz que en PE tardía prematura y PE tardía a término y más elevados en PE severa que en PE leve. Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la disfunción cardiovascular es mayor en PE precoz que en tardía, siendo ésta similar a la descrita en embarazos normales.

Por otro lado, nuestro trabajo no resuelve la cuestión de si la disfunción placentaria es el desencadenante de la alteración cardiovascular o al revés, pero resalta la importancia de utilizar un marcador de daño cardíaco para mejorar la predicción de PE y no solo aquellos que marcan disfunción placentaria.

En la figura 14 se muestran las diferencias de la mediana del cociente sFlt-1:PIGF (figura 14 A) y de la mediana de la concentración de NT-proBNP (pg/ml) (figura 14 B) observadas entre los distintos grupos de pacientes con CIR y/o PE. El valor de NT-proBNP diferencia las gestantes con CIR de las PE en la cohorte de PE precoz, reduciendo el número de falsos positivos aparecidos cuando se utiliza solamente el cociente sFlt-1:PIGF.

2. Predicción del parto inminente

Muchos de los estudios que han evaluado la utilidad de los marcadores angiogénicos para predecir PE también lo han hecho con la intención de predecir un resultado adverso del embarazo como, por ejemplo, un parto prematuro (223). Los niveles de estos marcadores justo una semana antes del parto, se han visto relacionados con la severidad de la PE y el CIR (224). El desequilibrio en la regulación de la angiogénesis podría no ser suficiente para originar una PE, pero sí para ocasionar otras complicaciones obstétricas haciendo que se produzca el parto antes de lo previsto. Partiendo de la hipótesis de que los niveles elevados del cociente sFlt-1:PIGF están relacionados con una duración menor del embarazo, Verlohren et al. (112) establecieron que las gestantes con un cociente sFlt-1:PIGF > 655 tenían riesgo inminente de parto iatrogénico antes de las 34 semanas de gestación demostrando además que la mortalidad y morbilidad es mayor cuanto más severo es el síndrome materno. Sin embargo, la capacidad de detección con este punto de corte es escasa. Stolz et al. (225) en un estudio con 1075 pacientes con signos o síntomas de PE, encontraron tan solo un 3,6% de pacientes con un cociente sFlt-1:PIGF mayor de 655 concluyendo que este punto de corte no tiene valor predictivo para predecir resultados

adversos. Simón et al. (184) añadían que, aunque un cociente sFlt-1:PIGF extremadamente alto no es buen predictor de la aparición de efectos adversos maternos en las gestantes con PE precoz, sí que está estrechamente relacionado con la necesidad de finalizar el embarazo en las siguientes 48 horas.

En el presente trabajo, se desarrolló un modelo predictivo utilizando el mismo método de DTs que para la predicción de preeclampsia, con el objetivo de poder predecir un parto en los siguientes 10 días a la determinación de los biomarcadores, lo que llamamos un parto inminente. El modelo se hizo teniendo en cuenta las semanas de gestación, pero excluyendo aquellas con edad gestacional de más de 37 semanas puesto que al ser un embarazo a término, ante una situación desfavorable para la madre y/o el feto, las recomendaciones clínicas indican la inducción del parto (4). Así, las gestantes se dividieron sin tener en cuenta la presencia o ausencia de PE, en los dos grupos de estudio. En los embarazos entre 24 y 33+6 semanas de gestación, se obtuvo un punto de corte inicial para el cociente sFlt-1:PIGF > 45 para la predicción del parto en 10 días, curiosamente el mismo punto de corte inicial que para la predicción de una PE, con una sensibilidad de 93,3% y una especificidad de 91,2%. El parto se producía en 97 de 144 pacientes, lo que significa un VPP de 67,4% (con una prevalencia de 16,4%). Si el cociente sFlt-1:PIGF es > 143 el VPP aumentaba a 89,1% (figura 15). Estos resultados apoyan la teoría de que cuanto más elevado se encuentran los marcadores angiogénicos, más probable es que se produzca el parto (179).

Un cociente sFlt-1:PIGF > 38 también fue analizado por Zeisler et al. (226) como predicción de un parto inminente y de un parto prematuro. En las gestantes entre 24 y 36+6 semanas de gestación estaba asociado a un parto más próximo independientemente del estatus de PE. En el momento de la determinación de los marcadores, la probabilidad de un parto fue de 2,9 veces mayor que en embarazadas con un cociente sFlt-1:PIGF ≤ 38 . Al analizar que partos se habían producido en 184 gestantes, antes de las 34 semanas de gestación, 131 tuvieron un parto prematuro. En este estudio, al igual que en el nuestro, sólo se incluyen gestantes con sospecha de PE, que tienen más probabilidad de tener un parto iatrogénico que la población general de embarazadas. Rana et al (227) también comprobaron que un cociente ≥ 85 está asociado con resultados adversos y con parto inminente en las siguientes 2 semanas, estando inversamente correlacionado con la duración del embarazo. Además, vieron que tiene mayor valor predictivo en gestantes de menos de 34 semanas de gestación, que son las que más elevado tienen el cociente sFlt-1:PIGF.

Los niveles elevados de NT-proBNP también han sido relacionados con una duración menor del embarazo en aquellas gestantes con PE (209). Este hecho podría deberse a la disfunción cardiovascular que sería responsable de la liberación de NT-proBNP. Por tanto, en el modelo también se incluyó este marcador en la predicción de un parto inminente.

En las gestantes con un nivel de NT-proBNP entre 55 y 136 pg/ml, en embarazos entre 24 y 33+6 semanas de gestación, el VPP de que se produjese el parto en los próximos 10 días era del 50,9%, con 85,6% y 83,9% de sensibilidad y especificidad, respectivamente. Si el NT-proBNP es > 136 pg/ml el VPP es del 80,5%. Usando los marcadores angiogénicos y el NT-proBNP con una estrategia combinada igual que ocurría en la predicción de PE precoz, se obtienen los mejores valores predictivos, alcanzándose el máximo VPP de 95,0% si la gestante tiene un cociente > 143 y un NT-proBNP > 136 pg/ml, con una sensibilidad de 54,8% y una especificidad de 99,4% (tabla 17). Por tanto, es coincidente que una mayor concentración de NT-proBNP conlleva una duración mas corta del embarazo y una mayor severidad de la enfermedad (209).

Cuando el embarazo está entre las 34 y las 36+6 semanas de gestación, el mismo nivel de NT-proBNP de 136 pg/ml muestra un VPP de 83,0% con un 35,3% de sensibilidad y un 96,1% de especificidad para un parto inminente (tabla 18). En este caso el modelo no incluyó el cociente sFlt-1:PIGF y, coincidiendo con otros autores, el rendimiento es menor que el encontrado para las gestantes entre 24 y 33+6 semanas de gestación (227). Otros autores que investigaron la relación entre la PE tardía y la duración del embarazo reportaron que ninguna paciente con PE tardía y un cociente sFlt-1:PIGF > 201 continuaba el embarazo después de 7 días (112,228). Sin embargo, si se utilizaba el cociente sFlt-1:PIGF como marcador de riesgo no mejoraba, significativamente, los resultados materno-fetales (228).

En nuestra población, no solo se encuentran diagnósticos de PE o de embarazos normales, también se incluyen otros diagnósticos como desprendimiento placentario, hipertensión gestacional o el mencionado CIR, entre otros, así como complicaciones maternas o fetales que pueden hacer que el parto no llegue a término. Por eso, según los resultados del modelo de predicción del parto, independientemente del estatus de PE, la disfunción placentaria y la disfunción cardiovascular parecen ser mayores y más graves antes de las 34 semanas, lo que se verá reflejado en una elevación de los biomarcadores estudiados. Este hallazgo es además importante de cara a un manejo clínico de la gestante puesto que el parto antes de las 34 semanas lleva asociada una mayor morbilidad y mortalidad (29,61). De hecho, en aquellas gestantes con sospecha clínica de PE y en las que se quiera evaluar si van a tener un parto

inminente, es fundamental separar los casos en gestación precoz y en tardía. En los casos de PE precoz el objetivo clínico es prolongar el embarazo por lo menos hasta la semana 34 de gestación, mientras que, en los casos de PE tardía, la inducción del parto se prefiere al tratamiento de los síntomas maternos. Además en la PE tardía, se observa el parto espontáneo con más frecuencia (185).

3. Implicaciones en la práctica clínica

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que ha usado algoritmos de ML y que consigue elevados VPN y VPP para descartar y confirmar PE, respectivamente. Se obtuvieron VPN cercanos al 100% en el caso de la PE precoz, más elevados que los descritos en la bibliografía y con tiempos más largos para descartar una PE. El método utilizado en este trabajo nos permite obtener valores de punto de corte de confianza, siendo una herramienta útil para la toma de decisiones y manejo de las pacientes con biomarcadores ya introducidos en la práctica clínica rutinaria, además de poder establecer la probabilidad de un parto inminente en los 10 días siguientes a la determinación del cociente sFlt-1:PIGF y del NT-proBNP. La posibilidad de calcular un riesgo continuo, observando la disminución o aumento del mismo, en base a los valores del cociente sFlt-1:PIGF y NT-proBNP permite al clínico un manejo más objetivo de la gestante.

El Big Data y las técnicas de ML son ya una realidad en el ámbito de la salud. Las condiciones de los pacientes y las tecnologías médicas son cada vez más complejas y la cantidad de datos disponibles a todos los niveles hacen que herramientas para poder manejarlas se vayan poco a poco implementando en la práctica clínica. El ML es una colección de software cuya mayor ventaja es que usa algoritmos que pueden aprender patrones y que mejoran al proporcionarles grandes volúmenes de datos. Permiten manejar grandes cantidades de datos y predictores, buscando las mejores combinaciones para producir el mejor resultado, sobre todo cuando la relación entre ellas son no lineales o complejas (229). El ejemplo perfecto se encuentra en disciplinas como la radiología, en donde un algoritmo puede buscar entre todos los píxeles de una imagen hasta encontrar la anomalía que es la que el radiólogo tendrá que interpretar. Cada pixel es una variable dentro de la matriz que sería toda la imagen (230). En la PE, se han desarrollado otros modelos de ML en el campo de la metabolómica y bioinformática para buscar nuevos marcadores diagnósticos de la enfermedad (231).

La PE es un síndrome complejo, de ahí que el manejo de estas pacientes necesita ser mejorado (21,227). En la práctica clínica la evaluación de una paciente con sospecha de PE

requiere, fundamental y prioritariamente, poder descartar la posibilidad de que se desarrolle una PE precoz. En función de si debuta antes o después de las 34 semanas de gestación, el manejo y las decisiones clínicas en relación a la hospitalización vs. la monitorización ambulatoria van a ser distintas.

Una vez establecido el diagnóstico de PE, uno de los dilemas que se plantean es hasta cuándo se debería mantener el embarazo. El objetivo debería ser mantenerlo lo máximo posible bajo la amenaza de complicaciones severas para la madre como el síndrome de HELLP, la eclampsia o la muerte fetal. La PE precoz, aunque representa la minoría de los casos, es en donde se observan las complicaciones más graves, por ello, el manejo expectante es preferible ya que es necesaria la administración de corticoesteroides para promover la maduración pulmonar del feto y que, a partir de las 34 semanas de gestación, disminuye la morbilidad y la mortalidad fetal y neonatal. Si el parto se puede extender hasta la semana 37 o posterior de embarazo, se proporcionaría al feto el periodo ideal de maduración completa. En los casos de PE tardía, se prefiere la inducción del parto al manejo expectante (185).

Las decisiones sobre el tratamiento sintomático o la inducción del parto suelen estar basadas en parámetros biofísicos o bioquímicos como la hipertensión o la proteinuria, o en síntomas como dolor de cabeza o epigastralgia, que no son los mejores predictores para una enfermedad grave (184). Los modelos que utilizan el cociente sFlt-1:PIGF u otros marcadores, lo hacen para clasificar a la paciente en riesgo alto o bajo y establecer así cómo manejarla, clínicamente. Además, teniendo en cuenta que los criterios diagnósticos de PE, como se describía en la introducción de esta tesis, varían según la guía clínica utilizada y no están estandarizados, los modelos propuestos deberían validarse para cada diagnóstico.

El algoritmo que proponemos es una herramienta que permitiría un manejo objetivo de la gestante con signos y/o síntomas de PE que no depende de datos subjetivos, mejorando la precisión al minimizar errores. El método permite que a una paciente que acuda a la consulta de alto riesgo obstétrico o a urgencias con signos o síntomas de PE, tras la determinación de los marcadores, se le asigne un riesgo concreto, continuo que irá haciéndose cada vez más preciso.

En la práctica diaria, se manifestaría de tal forma que ante una paciente con síntomas, se le realizaría la determinación sérica de los marcadores angiogénicos y del NT-proBNP. Al introducir los resultados, con la semana y día de gestación en la que se encuentre, el modelo calcularía el riesgo para esa paciente en concreto. Si la gestante, por ejemplo, se encontrara por debajo de 34 semanas y el cociente sFlt-1:PIGF fuera ≤ 23 , el algoritmo indicaría que el riesgo que tiene la

paciente de tener PE precoz es mínimo, con lo que el clínico interpretaría que un seguimiento ambulatorio es posible al menos hasta 6 semanas después del análisis de la muestra de suero, independientemente de la semana de gestación en que se encuentra entre la 24 y la 33+6. Si el análisis se repitiera a partir de las 34 semanas por la persistencia de los síntomas, de nuevo se calcularía el riesgo específico para ella. Si otra paciente, en cambio tuviera un cociente sFlt-1:PIGF de 80 con un NT-proBNP de 250 pg/ml en la semana de gestación 30+2, el algoritmo estimaría que el riesgo para desarrollar PE precoz es elevado (tabla 19). La paciente seguramente va a requerir una monitorización más estrecha, y según el criterio médico probablemente hospitalizarla según los síntomas. Además, el modelo también indicaría que la probabilidad de un parto en los próximos 10 días es elevada.

<i>Fecha de extracción</i>		08-06-2020
<i>Semanas de gestación</i>		30+2
<i>Cociente sFlt-1:PIGF</i>		80
<i>NT-proBNP (pg/ml)</i>		250
<i>PE</i>	VVP (%)	72,5
	Riesgo	Elevado
<i>Parto inminente</i>	VVP (%)	90,6
	Riesgo	Elevado
<i>Recomendaciones: Se aconseja una nueva determinación de marcadores a las 24-48 horas si la paciente continúa con signos o síntomas de PE.</i>		

Tabla 19. Ejemplo de aplicación del modelo en la práctica clínica. Ejemplo de cálculo del riesgo concreto para una paciente utilizando el algoritmo y las recomendaciones derivadas.

Como hemos demostrado en este estudio, el cociente sFlt-1:PIGF se puede utilizar para descartar PE con un elevado VPN en una población específica. El objetivo de usar los biomarcadores o el modelo para descartar o confirmar una PE, es evitar una hospitalización innecesaria e identificar a las pacientes de alto riesgo que requieran monitorización intensa. Los síntomas son muy importantes a la hora de valorar si una paciente va a ser ingresada o no y si se va a hacer un seguimiento en un plazo de tiempo más o menos largo. Si la gestante no tiene

hipertensión o proteinuria es poco probable que se hospitalice. De ahí que, el uso de los marcadores podría ser esencial para aquellas embarazadas que no manifiesten síntomas de PE, cuando estos sean atípicos, o por la existencia de enfermedades concomitantes o previas que puedan dificultar el diagnóstico. Igualmente, para confirmar el diagnóstico el clínico dispondría de resultados fiables aportados por el modelo, que van a permitir una toma de decisiones más segura, no solo basadas en los síntomas o en la experiencia del profesional médico.

Utilizar el cociente sFlt-1:PIGF junto con el NT-proBNP proporciona información del estatus placentario y cardiovascular mejorando la predicción y permitiendo una toma de decisiones aún más objetiva y apropiada. La utilización del NT-proBNP además del cociente sFlt-1:PIGF permite diferenciar las gestantes con CIR de aquellas con PE precoz, lo que conllevaría, por un lado, una disminución en el sobrediagnóstico y la repetición innecesaria de los test y, por otro lado, la prevención de efectos adversos, ya que el tratamiento que se da a una paciente con PE no es el mismo que se da a una con CIR, evitando crear estrés y ansiedad en la gestante (232). Existen modelos que combinan los marcadores angiogénicos, con factores maternos, el IP-AUt o la presión arterial que definirían el momento y el contexto de las siguientes visitas médicas (174). Según nuestros resultados, el NT-proBNP también podría incluirse entre estos marcadores.

El impacto y la utilidad clínica que supondría el cociente sFlt-1:PIGF en la predicción de la PE también ha sido evaluada. El estudio PreOs (the preeclampsia open study), trataba de establecer si el cociente sFlt-1:PIGF ayudaba en la toma de decisiones clínicas en el manejo de la gestante con PE. Con el fin de mejorar el pronóstico materno y fetal, el resultado del cociente originó un cambio en la decisión en cuanto a la hospitalización en un 16,9% de las pacientes (233). En otros estudios que evaluaban el impacto económico, la introducción del cociente sFlt-1:PIGF con un punto de corte de 38 redujo el porcentaje de hospitalizaciones más de la mitad, con la disminución del coste económico correspondiente (234,235). La incertidumbre diagnóstica significa que mujeres con sospecha de PE no probada sean admitidas en el hospital innecesariamente (236). Por eso, dar un riesgo concreto para una paciente como ofrece el modelo de ML, permitiría optimizar su manejo.

4. Limitaciones y fortalezas del estudio

Un punto fuerte de este estudio es, haber podido examinar un número importante de embarazadas con signos y síntomas de PE que acuden a la consulta o al Servicio de Urgencias.

Una población heterogénea que refleja la realidad del día a día y permite que el modelo propuesto pueda aplicarse bajo estas mismas condiciones.

Una de las limitaciones del trabajo es que el modelo de desarrollo de predicción de PE precoz no ha podido ser validado al no disponer de población suficiente para ello. Sin embargo, en un estudio publicado por nuestro grupo, en donde se muestran resultados preliminares, se validaron dichos resultados con pacientes de otros hospitales confirmándose los altos valores predictivos mostrados en este trabajo (237).

Otra de las limitaciones es que el modelo muestra un menor impacto en la predicción de PE tardía que en la de PE precoz, basado en los valores predictivos. Esta limitación es a su vez un punto fuerte ya que demuestra que es necesario separar a las pacientes en dos grupos según la edad gestacional para obtener el mayor rendimiento y la mejor actuación. Además, los datos demuestran que es mejor usar un set de puntos de corte en lugar de un punto de corte único con objeto de obtener mayores VPP y VPN. Por otro lado, se necesitan más investigaciones para encontrar los puntos de corte específicos para cada edad gestacional, así como para evaluar el papel del NT-proBNP.

Conclusiones

1. El modelo predictivo de ML para descartar o diagnosticar una PE, en gestantes a partir de la semana 24 de gestación con sospecha clínica, demuestra ser muy útil al obtener un rendimiento muy elevado, sobre todo en gestantes entre 24 y 34 semanas de gestación.
2. Para el cálculo de riesgo de descartar o diagnosticar una PE, es más útil utilizar un set de puntos de corte en lugar de uno solo, separando además a las gestantes según se encuentren por encima o por debajo de la semana 34 de gestación.
3. El NT-proBNP mejora los valores predictivos en el diagnóstico de PE precoz y permite discriminar a las pacientes con CIR de aquellas con PE. Incluir el NT-proBNP como biomarcador mejora el valor predictivo de un cociente sFlt-1:PIGF elevado.
4. Con el modelo de ML para la predicción de un parto en los siguientes 10 días, se obtiene un alto valor predictivo, independientemente del estatus de PE, siendo mejor para la predicción del parto en las gestantes que se encuentran entre las 24 y las 33+6 semanas de gestación.

Bibliografía

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122–31.
2. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):97–104.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | 1-recommendations. 2019. 54 p.
4. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension.* 2018 Jul;72(1):24–43.
5. Protocolos SEGO. *Progresos Obstet y Ginecol.* 2007 Jul;50(7):446–55.
6. LeFevre ML. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819.
7. Naderi S, Tsai SA, Khandelwal A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(3):15.
8. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Pipkin FB, Côté A-M, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011 Jan;377(9761):219–27.
9. 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.
10. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(S1):1–33.
11. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Mar;31(3):303–9.
12. Junus K, Centlow M, Wikstrom A-K, Larsson I, Hansson SR, Olovsson M. Gene expression

- profiling of placentae from women with early- and late-onset pre-eclampsia: down-regulation of the angiogenesis-related genes ACVRL1 and EGFL7 in early-onset disease. *Mol Hum Reprod*. 2012 Mar 1;18(3):146–55.
13. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–44.
 14. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(5):481.e1-481.e7.
 15. VonDadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143–8.
 16. 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(5):521–6.
 17. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130–7.
 18. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1–7.
 19. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: A focus on preterm gestations. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):133–8.
 20. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJM. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016;102:47–50.
 21. Powers RW, Staff AC, Charnock-Jones DS, von Dadelszen P, Roberts JM, Redman CWG, et al. Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers. *Hypertension*. 2013;61(5):932–42.
 22. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014 Jun;2(6):e323–33.
 23. Ananth C V., Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013 Nov 7;347(nov07 15):f6564.
 24. Mogos MF, Salemi JL, Spooner KK, McFarlin BL, Salihu HH. Hypertensive disorders of pregnancy and postpartum readmission in the United States: National surveillance of

- the revolving door. *J Hypertens*. 2018;36(3):608–18.
25. World Health Organization. Trends In Maternal Mortality: 2000 To 2017. 2017.
 26. Cortés Pérez S, Pérez Milán F, Gobernado Tejedor JA, Mora Cepeda P. Epidemiología de los estados hipertensivos del embarazo. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2009;36(4):132–9.
 27. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):373–82.
 28. Auger N, Luo ZC, Nuyt AM, Kaufman JS, Naimi AI, Platt RW, et al. Secular Trends in Preeclampsia Incidence and Outcomes in a Large Canada Database: A Longitudinal Study Over 24 Years. *Can J Cardiol*. 2016;32(8):987.e15-987.e23.
 29. 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.
 30. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
 31. Nerenberg K, Daskalopoulou SS, Dasgupta K. Gestational Diabetes and Hypertensive Disorders of Pregnancy as Vascular Risk Signals: An Overview and Grading of the Evidence. *Can J Cardiol*. 2014;30(7):765–73.
 32. Lee MS, Cantonwine D, Little SE, McElrath TF, Parry SI, Lim KH, et al. Angiogenic markers in pregnancies conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):212.e1-212.e8.
 33. Shahul S, Tung A, Minhaj M, Nizamuddin J, Wenger J, Mahmood E, et al. Racial Disparities in Comorbidities, Complications, and Maternal and Fetal Outcomes in Women With Preeclampsia/eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(4):506–15.
 34. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565.
 35. Rasmussen S, Irgens L, Espinoza J. Maternal obesity and excess of fetal growth in pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(11):1351–8.
 36. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing

- preeclampsia. Vol. 312, American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology. 2017. p. R5–12.
37. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(2):301–16.
 38. Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JHM, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al. Genetic variants in pre-eclampsia: A meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(3):289–303.
 39. McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet.* 2017;49(8):1255–60.
 40. Gray, Kathryn J, Richa Saxena SAK. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):211–8.
 41. Wallace K, Harris S, Addison A, Bean C. HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(10):816–26.
 42. Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DRA, Brandão AH, Cabral ACV. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta [Internet].* 2015 Dec;451:117–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.024>
 43. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, et al. HELLP syndrome: Understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2013;33(4):331–7.
 44. Witcher PM. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities. *AACN Adv Crit Care.* 2018;29(3):316–26.
 45. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy – Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res.* 2017;151:S56–60.
 46. Wisner K. ACOG Practice Bulletin No. 202. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1–25.
 47. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7627):974.
 48. Brouwers L, van der Meiden-van Roest A, Savelkoul C, Vogelvang T, Lely A, Franx A, et

- al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(13):1642–54.
49. Coutinho T, Lamai O, Nerenberg K. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Cardiovascular Diseases: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(7):56.
50. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008;156(5):918–30.
51. Akhter T, Wikström A-K, Larsson M, Larsson A, Wikström G, Naessen T. Association between angiogenic factors and signs of arterial aging in women with pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):93–9.
52. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature.* 2012;485(7398):333–8.
53. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2017;70(4):798–803.
54. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and Cardiovascular Disease Death. *Hypertension.* 2010;56(1):166–71.
55. Naljayan M V., Karumanchi SA. New Developments in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):265–70.
56. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):1–9.
57. Covella B, Vinturache AE, Cabiddu G, Attini R, Gesualdo L, Versino E, et al. A systematic review and meta-analysis indicates long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. *Kidney Int.* 2019;96(3):711–27.
58. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: Fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):491–507.
59. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):386–97.

60. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:1–7.
61. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(1):53–7.
62. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
63. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. Vol. 141, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018. p. 5–13.
64. Redman CW. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science (80-)*. 2005 Jun 10;308(5728):1592–4.
65. Whitley GSJ, Cartwright JE. Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis. *J Anat*. 2009;215(1):21–6.
66. Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2775–7.
67. Huppertz B. Maternal and fetal factors and placentation: implications for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens An Int J Women’s Cardiovasc Heal*. 2014;4(3):244.
68. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15(September 2018):64–71.
69. Huppertz B. The Critical Role of Abnormal Trophoblast Development in the Etiology of Preeclampsia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(10):771–80.
70. Ananth C V. Ischemic placental disease: A unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):131–2.
71. Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*. 2009 Mar;30:32–7.
72. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. In: *Physiology & behavior*. 2016. p. 361–431.

73. Ahmed A, Rezai H, Broadway-Stringer S. Evidence-Based Revised View of the Pathophysiology of Preeclampsia. In: *Adv Exp Medicine, Biology-Neuroscience and respiration*. 2016. p. 355–74.
74. Vaughan JE, Walsh SW. Oxidative Stress Reproduces Placental Abnormalities of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(3):205–23.
75. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–89.
76. George EM, Granger JP. Heme oxygenase in pregnancy and preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(2):156–62.
77. Robson A, Harris LK, Innes BA, Lash GE, Aljunaidy MM, Aplin JD, et al. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB J*. 2012;26(12):4876–85.
78. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, Illanes SE. Innate Immune System and Preeclampsia. *Front Immunol*. 2014;5(MAY):1–8.
79. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, Paige A, Herse F, Ibrahim T, et al. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(3):291–306.
80. 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.
81. Campbell N, LaMarca B, Cunningham MW. The Role of Agonistic Autoantibodies to the Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1-AA) in Pathophysiology of Preeclampsia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(10):781–5.
82. Irani RA, Xia Y. The Functional Role of the Renin–Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia. *Placenta*. 2008;29(9):763–71.
83. Zhou Y, Gormley MJ, Hunkapiller NM, Kapidzic M, Stolyarov Y, Feng V, et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2862–72.
84. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):71–8.
85. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of

- hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2008;294(2):H541–50.
86. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium. *Circulation*. 2011;123(24):2856–69.
87. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37(2):239–53.
88. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. Vol. 31, *Journal of Human Hypertension*. 2017. p. 782–6.
89. Gobble RM, Groesch KA, Chang M, Torry RJ, Torry DS. Differential Regulation of Human PlGF Gene Expression in Trophoblast and Nontrophoblast Cells by Oxygen Tension. *Placenta*. 2009 Oct;30(10):869–75.
90. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102–13.
91. Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, Greenfield C, Goldman-Wohl D, Yagel S, et al. A Novel Human-Specific Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1. *Circ Res*. 2008;102(12):1566–74.
92. Palmer KR, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Placental-specific sFLT-1: Role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis. Vol. 23, *Molecular Human Reproduction*. 2017. p. 69–78.
93. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol*. 2013;208(3):224–33.
94. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005.
95. 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.
96. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of

- angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for. *J Matern Neonatal Med.* 2008;21(1):9–23.
97. 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 Mar;111(5):649–58.
 98. Helmo FR, Lopes AMM, Carneiro ACDM, Campos CG, Silva PB, dos Reis Monteiro MLG, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol - Res Pract.* 2018;214(1):7–14.
 99. Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, Gruber AD, Wittschen P, Lindenmaier W, et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J Cell Mol Med.* 2009;14(6b):1857–67.
 100. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(2):131–8.
 101. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4246.
 102. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–83.
 103. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: Implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):241–6.
 104. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):221–7.
 105. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500–7.

106. Triunfo S, Crovetto F, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Nadal A, et al. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. *Placenta*. 2016;42:44–50.
107. Hirashima C, Ohmaru-Nakanishi T, Nagayama S, Takahashi K, Suzuki H, Takahashi H, et al. Serum soluble LIGHT in the early third trimester as a novel biomarker for predicting late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14(October):174–6.
108. Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, Naicker T. The Role of Uric Acid in Preeclampsia: Is Uric Acid a Causative Factor or a Sign of Preeclampsia? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(9):80.
109. Chen Q, Lau S, Tong M, Wei J, Shen F, Zhao J, et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2016;30(2):136–40.
110. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga P, Martínez-Moratalla J, García-Burguillo A, Jiménez E, et al. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):19009–26.
111. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):161.e1-161.e11.
112. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):58.e1-58.e8.
113. Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*. 2014;42(1):61–8.
114. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):66–74.
115. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Åkerström B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(SUPPL.):S42–7.
116. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood

- biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:194–201.
117. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446–51.
 118. Anderson UD, Gram M, Åkerström B, Hansson SR. First Trimester Prediction of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(9):74.
 119. Luo Q, Han X. Second-trimester maternal serum markers in the prediction of preeclampsia. *J Perinat Med.* 2017;45(7):809–16.
 120. Deurloo KL, Linskens IH, Heymans MW, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JMG. ADAM12s and PP13 as first trimester screening markers for adverse pregnancy outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(6):1279–84.
 121. Wu P, Van Den Berg C, Alfirevic Z, O’Brien S, Röthlisberger M, Baker PN, et al. Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):23035–56.
 122. Boucoiran I, Thissier-Levy S, Wu Y, Wei S-Q, Luo Z-C, Delvin E, et al. Risks for Preeclampsia and Small for Gestational Age: Predictive Values of Placental Growth Factor, Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1, and Inhibin A in Singleton and Multiple-Gestation Pregnancies. *Am J Perinatol.* 2012;30(07):607–12.
 123. Roes EM, Gaytant MA, Thomas CMG, Raijmakers MTM, Zusterzeel PLM, Peters WHM, et al. First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Jan;83(1):117–117.
 124. VanWijk MJ, Kublickiene K BK and VE. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res.* 2000;47(1):38–48.
 125. Fleming SM, O’Byrne L, Grimes H, Daly KM, Morrison JJ, Morrison JJ. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide In Normal And Hypertensive Pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(2):169–75.
 126. Moghbeli N, Srinivas S, Bastek J, Lu Y, Putt M, Cappola T, et al. N-Terminal Pro-Brain

- Natriuretic Peptide as a Biomarker for Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2010;27(04):313–9.
127. Seong WJ, Kim SC, Hong DG, Koo TB, Park IS. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels in Hypertensive Disorders Complicating Pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(3):287–94.
128. 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. *Clin Chim Acta.* 2016;463:150–7.
129. Tihtonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):328.e1-328.e7.
130. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruç N. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med.* 2005;33(2):121–4.
131. Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Biccard BM, Rodseth RN, Dyer RA. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: A systematic review. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22(2):96–103.
132. Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):450–4.
133. Jhee JH, Lee S, Park Y, Lee SE, Kim YA, Kang S-W, et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221202.
134. Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA.* 2018;319(13):1317.
135. Darcy AM, Louie AK, Roberts LW. Machine Learning and the Profession of Medicine. *JAMA.* 2016;315(6):551.
136. Yu CKH, Papageorgiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet*

- Gynecol. 2003;22(3):233–9.
137. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1-126.e13.
 138. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8–15.
 139. Diguisto C, Piver E, Gouge A Le, Eboue F, Vaillant C Le, Maréchaud M, et al. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PIGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(13):1514–9.
 140. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12.
 141. Chappell LC, Duckworth S, Griffin M, Tarft H, Seed P, Redman CW, et al. OS100. Plasma placental growth factor (PLGF) measurement in women presenting with suspected preeclampsia: the pelican study. *Pregnancy Hypertens An Int J Women’s Cardiovasc Heal.* 2012;2(3):233–4.
 142. Cnossen JS, Mol BW, van Der Post JAM, Bossuyt PMM, Ter Riet G. World Health Organization Systematic Review of Screening Tests for Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5, Part 1):1151–2.
 143. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 May;214(5):619.e1-619.e17.
 144. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(1):72–9.
 145. Wright D, Gallo DM, Gil Pugliese S, Casanova C, Nicolaides KH. Contingent screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):554–9.
 146. Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.*

- 2016;374(1):13–22.
147. 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;
 148. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999–1011.
 149. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81–9.
 150. Ukah UV, Payne B, Hutcheon JA, Ansermino JM, Ganzevoort W, Thangaratinam S, et al. Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in Women With Early-Onset Preeclampsia. *Hypertension.* 2018;71(4):659–65.
 151. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(1):95–106.
 152. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287-293.e1.
 153. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med.* 2019;8(10):1625.
 154. Covarrubias AE, Lecarpentier E, Lo A, Salahuddin S, Gray KJ, Karumanchi SA, et al. AP39, a Modulator of Mitochondrial Bioenergetics, Reduces Antiangiogenic Response and Oxidative Stress in Hypoxia-Exposed Trophoblasts. *Am J Pathol.* 2019;189(1):104–14.
 155. Girardi G. Pravastatin to treat and prevent preeclampsia. Preclinical and clinical studies. *J Reprod Immunol.* 2017;124(July):15–20.
 156. Makris A, Yeung KR, Lim SM, Sunderland N, Heffernan S, Thompson JF, et al. Placental Growth Factor Reduces Blood Pressure in a Uteroplacental Ischemia Model of Preeclampsia in Nonhuman Primates. *Hypertension.* 2016;67(6):1263–72.
 157. Spradley FT, Tan AY, Joo WS, Daniels G, Kussie P, Karumanchi SA, et al. Placental Growth Factor Administration Abolishes Placental Ischemia-Induced Hypertension.

- Hypertension. 2016;67(4):740–7.
158. Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia. *Hypertension*. 2016;67(6):1072–9.
 159. Turanov AA, Lo A, Hassler MR, Makris A, Ashar-Patel A, Alterman JF, et al. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. *Nat Biotechnol*. 2018;36(12):1164–73.
 160. Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, Ángeles EE, Escudero AI, Martínez-Morillo E, et al. Use of the sFlt-1/PIGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jan 26;56(2):303–11.
 161. McCarthy FP, Gill C, Seed PT, Bramham K, Chappell LC, Shennan AH. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the COMPARE study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jan 5;53(1):62–7.
 162. Sanchez-Pinto LN, Luo Y, Churpek MM. Big Data and Data Science in Critical Care. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1239–48.
 163. Macesic N, Polubriaginof F, Tatonetti NP. Machine learning: novel bioinformatics approaches for combating antimicrobial resistance. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(6):511–7.
 164. Goldstein BA, Navar AM, Carter RE. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *Eur Heart J*. 2016 Jul 19;38(23):ehw302.
 165. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine Learning for Medical Imaging. *RadioGraphics*. 2017 Mar;37(2):505–15.
 166. Quinlan JR. Induction of decision trees. *Mach Learn*. 1986;1(1):81–106.
 167. Breiman L. Random Forests. *Mach Learn*. 2001;45(1):5–32.
 168. Ho TK. The random subspace method for constructing decision forests. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 1998;20(8):832–44.
 169. Palczewska A, Palczewski J, Robinson RM, Neagu D. Interpreting Random Forest Classification Models Using a Feature Contribution Method. *Adv Intell Syst Comput*. 2014;263(January):193–218.

170. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 1):981–91.
171. FIGO Subcommittee on Standards on Perinatal. Guidelines of the use of fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet.* 1987;25(159):67.
172. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, et al. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PlGF ratio versus PlGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2016 Jul 2;35(3):295–305.
173. 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 Jun;51(6):751–7.
174. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PlGF ratio cut-off of 38 at 30–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):73–7.
175. Doherty A, Carvalho JCA, Drewlo S, EL-Khuffash A, Downey K, Dodds M, et al. Altered Hemodynamics and Hyperuricemia Accompany an Elevated sFlt-1/PlGF Ratio Before the Onset of Early Severe Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2014 Aug;36(8):692–700.
176. Hanita O, Alia NN, Zaleha AM, Nor Azlin MI. Serum soluble FMS-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor concentration as predictors of preeclampsia in high risk pregnant women. *Malays J Pathol.* 2014 Apr;36(1):19–26.
177. Diab AE, El-Beheery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynecol Obstet.* 2008 Aug;102(2):146–51.
178. Moore Simas TA, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of early preeclampsia onset in high-risk women. *J Matern Neonatal Med.* 2014 Jul 29;27(10):1038–48.
179. Stubert J, Ullmann S, Bolz M, Külz T, Dieterich M, Richter D-U, et al. Prediction of preeclampsia and induced delivery at <34 weeks gestation by sFLT-1 and PlGF in patients with abnormal midtrimester uterine Doppler velocimetry: a prospective cohort analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Dec 28;14(1):292.

180. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):731–8.
181. Andersen LB, Dechend R, Jørgensen JS, Luef BM, Nielsen J, Barington T, et al. Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the prospective Odense Child Cohort. *Hypertens Pregnancy*. 2016 Jul 2;35(3):405–19.
182. NICE. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). *Nice*. 2016;(May):1–47.
183. Haddad B, Sibai BM. Expectant Management in Pregnancies with Severe Pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):143–51.
184. 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(July):17–23.
185. Kose S, Tuna G, Nuriyeva G, Altunyurt S, Islekel GH, Doğan OE. A prospective cohort study on the prediction of the diagnosis-to-delivery time in preeclamptic pregnancies: should the sFlt-1/PIGF ratio be added to routine evaluations? *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Nov 17;298(5):911–20.
186. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia: Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1541–7.
187. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Dec 20;14(1):35.
188. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia Prediction of preeclampsia J. P. Kus. *J Matern Neonatal Med*. 2009;22(11):1021–38.

189. McElrath TF, Lim KH, Pare E, Rich-Edwards J, Pucci D, Troisi R, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(5):407.e1-407.e7.
190. 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 Feb;63(2):346–52.
191. Honigberg MC, Cantonwine DE, Thomas AM, Lim K-H, Parry SI, McElrath TF. Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia. *J Perinatol.* 2016 Mar 19;36(3):172–7.
192. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19–31 weeks of gestation. *Hypertens Res.* 2013 Dec 22;36(12):1073–80.
193. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia. *Hypertension.* 2018 Feb;71(2):306–16.
194. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK-T, Masuyama H, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension.* 2019 Jul;74(1):164–72.
195. Zeisler H, Llorca 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.
196. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez F V. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(8):1159–68.
197. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Leeser B, Tirelli AS, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem.* 2010 Jun;43(9):768–70.
198. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Gómez-Montes E, Denk B, Galindo A.

- Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 May;41(5):530–7.
199. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PIGF and sFlt1/PIGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy.* 2013 Nov 19;32(4):459–73.
200. Hoffmann J, Ossada V, Weber M, Stepan H. An intermediate sFlt-1/PIGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2017 Oct 1;10(April):165–70.
201. Chuah TT, Tey WS, Ng MJ, Tan ETH, Chern B, Tan KH. Serum sFlt-1/PIGF ratio has better diagnostic ability in early-compared to late-onset pre-eclampsia. *J Perinat Med.* 2019 Dec 19;47(1):35–40.
202. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Sep 26;292(3):507–18.
203. Sibai BM. Maternal and Uteroplacental Hemodynamics for the Classification and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension.* 2008 Nov;52(5):805–6.
204. Tomsin K, Mesens T, Molenberghs G, Peeters L, Gyselaers W. Characteristics of heart, arteries, and veins in low and high cardiac output preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul;169(2):218–22.
205. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens.* 2009 Nov;27(11):2257–64.
206. Szabó G, Molvarec A, Nagy B, Rigó Jr. J. Increased B-type natriuretic peptide levels in early-onset versus late-onset preeclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jan 1;52(2):281–8.
207. Borges VTM, Zanati SG, Peraçoli MTS, Poiati JR, Romão-Veiga M, Peraçoli JC, et al. Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Apr;51(4):519–23.
208. Junus K, Wikstrom A-K, Larsson A, Olovsson M. Placental Expression of proBNP/NT-

- proBNP and Plasma Levels of NT-proBNP in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2014 Sep 1;27(9):1225–30.
209. Sabriá E, Lequerica-Fernández P, Lafuente-Ganuza P, Eguia-Ángeles E, Escudero AI, Martínez-Morillo E, et al. Addition of N-terminal pro-B natriuretic peptide to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio > 38 improves prediction of pre-eclampsia requiring delivery within 1 week: a longitudinal cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):758–67.
210. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late Preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008 Nov;52(5):873–80.
211. Egeland GM, Klungsøyr K, Øyen N, Tell GS, Næss Ø, Skjærven R. Preconception Cardiovascular Risk Factor Differences Between Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Hypertension*. 2016 Jun;67(6):1173–80.
212. Attalla W, Gaber R, Bayomy S. Detection of early left ventricular dysfunction in patients with maternal placental syndrome using tissue Doppler and strain rate imaging. *Hypertens Pregnancy*. 2015 Jan 2;34(1):80–9.
213. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal Cardiac Dysfunction and Remodeling in Women With Preeclampsia at Term. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1):85–93.
214. Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, Liberati M, Thilaganathan B. Severe Myocardial Impairment and Chamber Dysfunction in Preterm Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2012 Nov 3;31(4):454–71.
215. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive Pregnancy Disorders and Subsequent Cardiovascular Morbidity and Type 2 Diabetes Mellitus in the Mother. *Hypertension*. 2009 Jun;53(6):944–51.
216. Alahakoon TI, Zhang W, Trudinger BJ, Lee VW. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. *J Matern Neonatal Med*. 2014 Dec 3;27(18):1854–9.
217. Hoeller A, Ehrlich L, Golic M, Herse F, Perschel FH, Siwetz M, et al. Placental expression of sFlt-1 and PlGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens Pregnancy*. 2017 Apr 3;36(2):151–60.

218. Kwiatkowski S, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, Rzepka R, Marczuk N, Loj B, et al. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*. 2017 Oct 26;45(7):793–802.
219. Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, Larciprete G, Di Pierro G, Altomare F, et al. Are Gestational and Essential Hypertension Similar? Left Ventricular Geometry and Diastolic Function. *Hypertens Pregnancy*. 2003 Jan 7;22(3):225–37.
220. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2002 Oct 1;283(4):H1627–33.
221. Tay J, Foo L, Masini G, Bennett PR, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 May 1;218(5):517.e1-517.e12.
222. Giannubilo SR, Pasculli A, Tidu E, Biagini A, Boscarato V, Ciavattini A. Relationship between maternal hemodynamics and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia and fetal growth restriction. *J Perinatol*. 2017 May 2;37(5):484–7.
223. Saleh L, Vergouwe Y, Van Den Meiracker AH, Verdonk K, Russcher H, Bremer HA, et al. Angiogenic Markers Predict Pregnancy Complications and Prolongation in Preeclampsia: Continuous Versus Cutoff Values. *Hypertension*. 2017;70(5):1025–33.
224. Nanjo S, Minami S, Mizoguchi M, Yamamoto M, Yahata T, Toujima S, et al. Levels of serum-circulating angiogenic factors within 1 week prior to delivery are closely related to conditions of pregnant women with pre-eclampsia, gestational hypertension, and/or fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Dec;43(12):1805–14.
225. Stolz M, Zeisler H, Heinzl F, Binder J, Farr A. An sFlt-1:PIGF ratio of 655 is not a reliable cut-off value for predicting perinatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jan;11:54–60.
226. 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.

227. 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.
228. Graupner O, Lobmaier SM, Ortiz JU, Karge A, Kuschel B. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of the time of delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Sep 2;298(3):567–77.
229. Nemati S, Holder A, Clifford GD, Buchman TG, Stanley MD, Razmi F. An Interpretable Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in the ICU. *Crit Care Med*. 2017;1.
230. Choy G, Khalilzadeh O, Michalski M, Do S, Samir AE, Pinykh OS, et al. Current Applications and Future Impact of Machine Learning in Radiology. *Radiology*. 2018 Aug;288(2):318–28.
231. Kenny LC, Dunn WB, Ellis DI, Myers J, Baker PN, Kell DB. Novel biomarkers for pre-eclampsia detected using metabolomics and machine learning. *Metabolomics*. 2005 Jul 24;1(3):227–34.
232. Verlohren S. Re: Addition of N-terminal pro-B natriuretic peptide to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio > 38 improves prediction of pre-eclampsia requiring delivery within 1 week: a longitudinal cohort study. E. Sabriá, P. Lequerica-Ferná. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):718–718.
233. Hund M, Verhagen-Kamerbeek W, Reim M, Messinger D, van der Does R, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia – the PreOS study protocol. *Hypertens Pregnancy*. 2015 Jan 2;34(1):102–15.
234. Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Dec;48(6):765–71.
235. Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2018 Dec 6;18(1):603.
236. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Ann Lab Med*. 2018;38(2):95.

237. Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernandez P, Carretero F, Escudero AI, Martinez-Morillo E, Sabria E, et al. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PIGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Feb 25;58(3):399–407.