






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Biometría placentaria para predecir el riesgo de preeclampsia y alteraciones del crecimiento fetal

Tesis Doctoral: **Cristina Trilla Solà**

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva



Directores: **Dr. Juan Parra Roca, Dra. Elisa Llurba Olivé**

Tutor: **Dr. Juan José Espinós Gómez**

Biometría placentaria para predecir el riesgo de preeclampsia y alteraciones del crecimiento fetal

Tesis Doctoral: **Cristina Trilla Solà**

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva

Directores: **Dr. Juan Parra Roca, Dra. Elisa Llurba Olivé**

Tutor: **Dr. Juan José Espinós Gómez**

El Dr. Juan Parra Roca, Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

DECLARA

Que **Cristina Trilla Solà** ha realizado bajo mi dirección la memoria que presenta con el título de "Biometría placentaria para predecir el riesgo de preeclampsia y alteraciones del crecimiento fetal", que constituye la tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, y que reúne los requisitos para poderla defender delante del tribunal oportuno.

Y, para que así conste, firmo la presente en Barcelona, a catorce de julio de dos mil veintidós.

Juan Parra Roca

Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología
Universitat Autònoma de Barcelona

La Dra. Elisa Llurba Olivé, Profesora Asociada de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

DECLARA

Que **Cristina Trilla Solà** ha realizado bajo mi dirección la memoria que presenta con el título de "Biometría placentaria para predecir el riesgo de preeclampsia y alteraciones del crecimiento fetal", que constituye la tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, y que reúne los requisitos para poderla defender delante del tribunal oportuno.

Y, para que así conste, firmo la presente en Barcelona, a catorce de julio de dos mil veintidós.

Elisa Llurba Olivé

Profesora Asociada de Obstetricia y Ginecología
Universitat Autònoma de Barcelona

El Dr. Juan José Espinós Gómez, Profesor Agregado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

DECLARA

Que **Cristina Trilla Solà** ha realizado bajo mi tutela la memoria que presenta con el título de “Biometría placentaria para predecir el riesgo de preeclampsia y alteraciones del crecimiento fetal”, que constituye la tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, y que reúne los requisitos para poderla defender delante del tribunal oportuno.

Y, para que así conste, firmo la presente en Barcelona, a catorce de julio de dos mil veintidós.

Juan José Espinós Gómez

Profesor Agregado de Obstetricia y Ginecología

Universitat Autònoma de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología,
y de Medicina Preventiva

**Biometría placentaria para predecir el riesgo de
preeclampsia y alteraciones del crecimiento fetal**

Cristina Trilla Solà

Julio de 2022

Memoria de la Tesis Doctoral presentada por Cristina Trilla Solà para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona y realizada bajo la dirección del Dr. Juan Parra Roca, la Dra. Elisa Llurba Olivé, y tutorizada por el Dr. Juan José Espinós Gómez.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Carmen Medina, por su tenacidad y voluntad de ayudar. Quizás no sea consciente de ello, pero su generosidad e integridad hacen de ella la mejor compañera que podría esperar.

Al Dr. Ignasi Gich, por recordarme que una tesis no es el trabajo de una vida. Gracias por su paciencia y buen humor al guiarme por los inescrutables caminos de la estadística. Prometo seguir poniendo el valor clínico por delante del valor de la "p".

A la Dra. Elisa Llurba, por haber creído en mi y en este proyecto. Gracias por darme la oportunidad de encontrar mi sitio y ayudarme a integrar mi vocación por la asistencia y la investigación.

Al Dr. Juan Parra, por enseñarme y transmitirme su pasión por la ecografía. Gracias por su ayuda desde el inicio de este trabajo, por sus consejos y aportaciones. Sin él, esta tesis no habría sido posible.

Al Dr. Juanjo Espinós, por su visión crítica y experiencia al tutelar esta tesis, pero sobre todo gracias por confiar en mi. Gracias a él espero poder ser una investigadora mejor.

A la Dra. Fina Mora y su equipo de laboratorio, por su trabajo excelente y su colaboración en la realización de este proyecto. Me siento afortunada del equipo que hemos formado.

A mis compañeros de servicio y auxiliares de consultas externas, gracias por ayudarme a incluir pacientes. Sé que en algún momento pareció que no acabaríamos nunca, pero lo conseguimos.

A la Dra. Núria García, por ayudarme en la recogida de datos. Gracias por compartir tantas horas revisando historias y confirmando datos. Le deseo lo mejor.

A mis padres, Damián e Irene, por transmitirme los valores necesarios para vivir fiel a mi misma y encontrar mi camino. Gracias por compartir mis alegrías y apoyarme en los momentos difíciles, y por no haberos rendido nunca conmigo. Me habéis dado una familia que me quiere de forma incondicional. Os quiero del mismo modo.

A Álvaro, mi marido, porque un día nos prometimos delante de todos que nos ayudaríamos siempre a seguir la luz de nuestras ilusiones. Gracias por cumplir esa promesa conmigo. Espero que sigamos siempre fieles a nosotros mismos y a la familia que hemos formado. Inasequibles al desaliento.

A mis hijas, Clara y Ares, que nacieron durante la realización de esta tesis. Son mi alegría constante y lo primero para mí. Sé que este proyecto les ha robado tiempo conmigo, espero servirles de inspiración en su vida para encontrar sus ilusiones y vivirlas con plenitud. Os quiero más de lo que puedo expresar con palabras.

ÍNDICE

1.	RESUMEN	21
2.	INTRODUCCIÓN.....	35
2.1.	Preeclampsia y restricción de crecimiento	35
2.1.1.	Definición y clasificación.....	35
2.1.2.	Prevalencia y epidemiología.....	36
2.1.3.	Importancia sanitaria del problema.....	37
2.1.3.1.	Consecuencias a corto plazo	37
2.1.3.2.	Consecuencias a largo plazo.....	40
2.2.	Placenta e insuficiencia placentaria	42
2.2.1.	Proceso de placentación	42
2.2.2.	Desarrollo placentario anómalo y complicaciones obstétricas	46
2.2.3.	Herramientas de estudio y cribado de la función placentaria en la actualidad.....	49
2.3.	Evaluación ecográfica de la placenta	51
2.3.1.	Variables ecográficas de estudio	51
2.3.2.	Cribado y diagnóstico de complicaciones obstétricas mediante ecografía placentaria en primer y segundo trimestre	53
2.4.	Justificación del estudio	54
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
3.1.	Hipótesis.....	59
3.1.1.	Hipótesis de trabajo	59
3.1.2.	Hipótesis operativas	59
3.2.	Objetivos	60
3.2.1.	Objetivo principal.....	60
3.2.2.	Objetivos secundarios	60

4.	MATERIAL Y MÉTODOS	65
4.1.	Diseño del estudio.....	65
4.2.	Población de estudio	65
4.3.	Tamaño muestral	66
4.4.	Definición de variables y fuentes de información	67
4.4.1.	Variables de estudio	67
4.4.1.1.	Variables predictivas	67
4.4.1.2.	Variables de resultado.....	72
4.4.2.	Fuentes de información.....	75
4.5.	Recogida de datos y análisis estadístico	76
4.5.1.	Recogida de datos.....	76
4.5.2.	Análisis estadístico	77
4.6.	Control de calidad	81
4.6.1.	Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis	81
4.6.2.	Mecanismos de seguridad para garantizar la fiabilidad de los datos	82
5.	RESULTADOS	85
5.1.	Biometría placentaria en primer trimestre – análisis descriptivo	87
5.1.1.	Estudio intra e interobservador	87
5.1.1.1.	Análisis intraobservador	88
5.1.1.2.	Análisis interobservador	89
5.1.2.	Tablas de normalidad de biometría placentaria	91
5.1.3.	Biometría placentaria según características maternas y de la gestación	93
5.1.4.	Biometría placentaria y peso neonatal y placentario al nacer	97
5.2.	Relación entre biometría placentaria de primer trimestre y complicaciones obstétricas	100
5.2.1.	Análisis comparativo según resultados perinatales	101
5.2.1.1.	Análisis de resultados perinatales aislados.....	101

5.1.1.2	Análisis de resultados perinatales compuestos	111
5.2.2.	Regresión logística y modelos de predicción de resultados perinatales adversos	114
5.2.2.1.	Predicción de resultado perinatal adverso severo (RPA1) ..	115
5.2.2.2.	Predicción de resultado perinatal adverso 2	121
5.2.2.3.	Predicción de pequeño para la edad gestacional.....	125
5.3.	Biometría placentaria de segundo trimestre y crecimiento placentario	131
5.3.1.	Análisis descriptivo de la biometría placentaria de segundo trimestre	132
5.3.2.	Análisis comparativo de la biometría placentaria de segundo trimestre	135
5.3.2.1.	Comparación según método de concepción.....	135
5.3.2.2.	Comparación según tratamiento con aspirina	136
5.3.2.3.	Comparación de resultados perinatales	138
5.3.3.	Modelos de predicción	141
6.	DISCUSIÓN.....	151
7.	CONCLUSIONES	173
8.	BIBLIOGRAFÍA	179
9.	ANEXOS	199
	ANEXO 1. AUTOCUESTIONARIO	199
	ANEXO 2. ARTÍCULO CIENTÍFICO	201

1. Resumen

1. RESUMEN

Introducción

Entre las manifestaciones clínicas principales de la insuficiencia placentaria destacan la preeclampsia (PE) y las alteraciones del crecimiento fetal. Estas complicaciones se relacionan con un desarrollo y función placentarios anómalos, que conllevan un estado proinflamatorio con un intercambio de nutrientes ineficiente entre la madre y el feto. La PE puede tener manifestaciones clínicas muy severas, especialmente las formas precoces de la enfermedad, y conlleva un impacto significativo en la salud de la madre y el feto, tanto a corto como a largo plazo.

El cribado de la PE precoz en el primer trimestre es posible en la actualidad, lo que permite aplicar tratamientos preventivos. Las estrategias de cribado con mayor rendimiento diagnóstico consisten en sistemas multivariados que combinan factores maternos, bioquímicos y biofísicos. Se han evaluado diversas características relativas al tamaño y volumen de la placenta en el primer trimestre, encontrando una asociación significativa con el riesgo de desarrollar PE o alteraciones del crecimiento fetal. Sin embargo, ninguno de los algoritmos de cribado multivariados utilizados actualmente incluye variables placentarias de primer trimestre.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es analizar el rendimiento diagnóstico de la biometría placentaria en el primer trimestre para el cribado de la insuficiencia placentaria, de forma aislada y combinada con otras variables maternas, bioquímicas y biofísicas. Asimismo, se evaluarán los factores determinantes del tamaño placentario en primer trimestre, así como la relación entre el tamaño y volumen placentarios, las características maternas y obstétricas y el resultado perinatal.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo de cohortes unicéntrico que incluyó mujeres con gestación única que realizaban controles ecográficos en la Sección de

Ecografía y Diagnóstico Prenatal del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau desde el primer trimestre de gestación, entre el 1 de mayo de 2016 y el 28 de febrero de 2020.

Las variables principales de resultado fueron el diagnóstico de PE o alteraciones del crecimiento fetal (crecimiento intrauterino restringido (CIR) o pequeño para la edad gestacional (PEG)). Los datos se analizaron de forma individual para cada una de estas variables, y de forma agrupada en forma de variables compuestas de resultados según criterio de severidad clínica.

La biometría placentaria se evaluó mediante ecografía 2D, incluyendo las mediciones de la placa basal (PB), placa coriónica (PC) y grosor placentario (G), y ecografía 3D (volumen placentario (VP)). Todas las variables se ajustaron por edad gestacional.

Se realizó en primer lugar un estudio intra- e interobservador de las mediciones placentarias para comprobar la reproducibilidad de éstas, y se elaboraron tablas de referencia de primer trimestre para cada una de ellas. A continuación, se llevó a cabo un análisis de correlación y un análisis bivariante para evaluar la relación entre la biometría placentaria de primer y segundo trimestre, y las características maternas, variables bioquímicas (proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y placentar growth factor (PIGF)), y biofísicas (tensión arterial media y Doppler de arterias uterinas) incluidas en el estudio. Se evaluó también la relación entre la biometría placentaria y el resultado perinatal.

Finalmente, se probaron y analizaron diversos modelos de predicción de PE y alteraciones del crecimiento fetal mediante un análisis de regresión logística multivariante.

El número total de gestantes a incluir en el estudio fue de 1250.

Resultados

Se incluyeron 1491 mujeres, de las cuales 151 fueron retiradas, dejando una población de estudio final de 1340 participantes. La incidencia de PE fue del 3.8% (n=51). De éstas, un 0.3% (n=4) fueron PE precoces (antes de las 34 semanas), un 1% fueron PE pretérmino (antes de las 37 semanas) y un 2.8% (n=38) fueron PE a término. La incidencia de PEG fue del 11.2% (n=150) y la de CIR fue del 1.5% (n=20).

El análisis intra- e interobservador mostró una buena reproducibilidad de las mediciones placentarias en primer trimestre, especialmente para el G y VP (ICC 0.963, 95%CI 0.91-0.98, y ICC 0.822, 95%CI 0.63-0.91, respectivamente), y se elaboraron tablas de normalidad por semanas de gestación para cada una de las variables de estudio.

Se encontró una correlación positiva entre la biometría placentaria y las variables bioquímicas estudiadas, y una correlación negativa con el Doppler de las arterias uterinas. Asimismo, hubo una correlación positiva entre el tamaño y volumen placentarios de primer trimestre y el peso neonatal y placentario.

En comparación con las mujeres sin PE, las mujeres con un resultado perinatal adverso severo relacionado con la insuficiencia placentaria presentaron un menor G y VP en primer trimestre (0.020 vs 0.019, $p=0.029$, y 0.842 vs 0.668, $p<0.001$, respectivamente). En cambio, no se observaron diferencias en la biometría placentaria en las mujeres con PE a término. Las mujeres con fetos PEG presentaron un menor tamaño placentario para todas las variables de biometría analizadas, aunque las diferencias respecto a PB y PC no alcanzaron la significación estadística.

Las mujeres con gestaciones obtenidas mediante técnica de reproducción asistida no presentaron diferencias en la biometría placentaria de primer trimestre, aunque sí hubo diferencias en la biometría de segundo trimestre, con un mayor tamaño y crecimiento placentario en estos casos. Tampoco hubo diferencias en la biometría placentaria de primer o segundo trimestre entre las mujeres tratadas con aspirina y las no tratadas.

Entre los modelos de predicción analizados para las variables compuestas de resultado perinatal adverso, el que mayor rendimiento diagnóstico obtuvo incluyó variables maternas, bioquímicas (PAPP-A), biofísicas y todas las variables de biometría placentaria por ecografía 2D y 3D (AUC 0.905, 95%CI 0.841-0.970, para resultado adverso severo; AUC 0.704, 95%CI 0.634-0.774, para cualquier diagnóstico relacionado con insuficiencia placentaria; y AUC 0.731, 95%CI 0.684-0.778, para PEG).

Conclusiones

La biometría placentaria de primer trimestre, en el contexto de un cribado multivariado, es de utilidad en la detección precoz de gestaciones con riesgo de

complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. La biometría placentaria de primer trimestre parece especialmente prometedora para el cribado de los fetos PEG, sobre todo si se realiza un cribado longitudinal a lo largo de la gestación. Los modelos de cribado de primer trimestre analizados en este estudio mostraron una buena capacidad de discriminación. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico global fue inferior al que ofrecen otros sistemas de cribado multivariado utilizados en la actualidad. Esto sugiere que la incorporación de las variables placentarias en el cribado de PE y sus complicaciones es poco probable en nuestro medio.

RESUM

Introducció

Entre les manifestacions clíniques principals de la insuficiència placentària destaquen la preeclàmpsia (PE) i les alteracions del creixement fetal. Aquestes complicacions es relacionen amb un desenvolupament i funció placentaris anòmals, que comporten un estat pro-inflamatori amb un intercanvi de nutrients ineficient entre la mare i el fetus. La PE pot tenir manifestacions clíniques molt severes, especialment les formes precoces de la malaltia, i comporta un impacte significatiu en la salut de la mare i el fetus, tant a curt com a llarg termini.

El cribratge de la PE precoç en el primer trimestre és possible en l'actualitat, el que permet aplicar tractaments preventius. Les estratègies de cribratge amb major rendiment diagnòstic consisteixen en sistemes multivariables que combinen factors materns, bioquímics i biofísics. S'han avaluat diverses característiques relatives a la mida i volum de la placenta en el primer trimestre, trobant una associació significativa amb el risc de desenvolupar PE o alteracions del creixement fetal. No obstant això, cap dels algorismes de cribratge multivariables utilitzats actualment inclou variables placentàries de primer trimestre.

L'objectiu principal d'aquesta tesi doctoral és analitzar el rendiment diagnòstic de la biometria placentària en el primer trimestre per al cribratge de la insuficiència placentària, de forma aïllada i combinada amb altres variables materns, bioquímiques i biofísiques. Així mateix, s'avaluaran els factors determinants de la mida placentària en primer trimestre, així com la relació entre la mida i volum placentaris, i les característiques materns i obstètriques i el resultat perinatal.

Material i mètodes

Estudi observacional prospectiu de cohorts unicèntric en dones amb gestació única que realitzaven controls ecogràfics a la Secció d'Ecografia i Diagnòstic Prenatal de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau des del primer trimestre de gestació entre l'1 de maig de 2016 i el 28 de febrer de 2020.

Les variables principals de resultat van ser el diagnòstic de PE o alteracions del creixement fetal (creixement intrauterí restringit (CIR) o petit per a l'edat gestacional (PEG)). Les dades es van analitzar de forma individual per a cadascuna d'aquestes variables, i de forma agrupada en forma de variables compostes de resultat per criteri de severitat.

La biometria placentària es va avaluar mitjançant ecografia 2D, incloent els mesuraments de la placa basal (PB), placa coriònica (PC) i gruix placentari (G), i ecografia 3D (volum placentari (VP)). Totes les variables es van ajustar per edat gestacional.

Es va realitzar en primer lloc un estudi intra- i interobservador de les variables placentàries en estudi per comprovar la reproductibilitat de les mesures, i es van elaborar taules de referència de primer trimestre per a cadascuna d'elles. A continuació, es va realitzar una anàlisi de correlació i una anàlisi bivariant per avaluar la relació entre la biometria placentària de primer i segon trimestre, i les característiques maternes, variables bioquímiques (proteïna plasmàtica A associada l'embaràs (PAPP-A) i placental growth factor (PIGF)), i biofísiques (tensió arterial mitja i Doppler de artèries uterines) incloses en l'estudi. Es va avaluar també la relació entre la biometria placentària i el resultat perinatal.

Finalment, es van provar i analitzar diversos models de predicció de PE i alteracions del creixement fetal mitjançant una anàlisi de regressió logística multivariant.

El nombre total de gestants a incloure en l'estudi va ser de 1250.

Resultats

Es van incloure 1491 dones, de les quals 151 van ser retirades, deixant una població d'estudi final de 1340 participants. La incidència de PE va ser del 3.8% (n=51). D'aquestes, un 0.3% (n=4) van ser PE precoces (abans de les 34 setmanes), un 1% van ser PE preterme (abans de les 37 setmanes) i un 2.8% (n=38) van ser PE a terme. La incidència de PEG va ser del 11.2% (n=150) i la de CIR va ser del 1.5% (n=20).

L'anàlisi intra- i interobservador va mostrar una bona reproductibilitat dels mesuraments placentaris en primer trimestre, especialment per el G i VP (ICC 0.963,

95%CI 0.91-0.98, i ICC 0.822, 95%CI 0.63-0.91, respectivament), i es van elaborar taules de normalitat segons setmanes de gestació per a cadascuna de les variables d'estudi.

Es va trobar una correlació positiva entre la biometria placentària i les variables bioquímiques estudiades, i una correlació negativa amb el Doppler de les artèries uterines. Així mateix, hi va haver una correlació positiva entre la mida i volum placentaris en primer trimestre i el pes neonatal i placentari.

En comparació amb les dones sense PE, les dones amb un resultat perinatal advers sever relacionat amb la insuficiència placentària van presentar un menor gruix i volum placentaris en primer trimestre (0.020 vs 0.019, $p=0.029$, i 0.842 vs 0.668, $p<0.001$, respectivament). En canvi, no es van veure diferències en la biometria placentària en les dones amb PE a terme. Les dones amb fetus PEG van presentar una menor mida placentària per a totes les variables de biometria analitzades, tot i que les diferències respecte a PB i PC no van assolir la significació estadística.

Les dones amb gestacions obtingudes mitjançant tècnica de reproducció assistida no van presentar diferències en la biometria placentària de primer trimestre, tot i que sí que hi va haver diferències en la biometria de segon trimestre, amb una major mida i creixement placentari en aquests casos. Tampoc hi va haver diferències en la biometria placentària de primer o segon trimestre entre les dones tractades amb aspirina i les no tractades.

Entre els models de predicció analitzats per a les variables compostes de resultat perinatal advers, el que major rendiment diagnòstic va obtenir va incloure variables maternes, bioquímiques (PAPP-A), biofísiques i totes les variables de biometria placentària per ecografia 2D i 3D (AUC 0.905, 95%CI 0.841-0.970, per resultat advers sever; AUC 0.704, 95%CI 0.634-0.774, per qualsevol diagnòstic relacionat amb insuficiència placentària; i AUC 0.731, 95%CI 0.684-0.778, per PEG).

Conclusions

La biometria placentària de primer trimestre, en el context d' un cribratge multivariable, és d' utilitat en la detecció precoç de gestacions amb risc de complicacions derivades de la insuficiència placentària. La biometria placentària de primer trimestre sembla especialment útil per al cribratge dels fetus PEG, sobretot si es

realitza un cribratge longitudinal al llarg de la gestació. Els models de cribratge de primer trimestre analitzats en aquest estudi van mostrar una bona capacitat de discriminació. No obstant això, el seu rendiment diagnòstic global va ser inferior al que ofereixen altres sistemes de cribratge multivariable utilitzats en l' actualitat. Això suggereix que la incorporació de les variables placentàries en el cribratge de la PE i les seves complicacions és poc probable en el nostre medi.

SUMMARY

Introduction

The main clinical manifestations of placental insufficiency are preeclampsia (PE) and foetal growth disorders. These complications are related to an abnormal placental development and function, which lead to a pro-inflammatory state with inefficient nutrient exchange between mother and foetus. Preeclampsia, especially early-onset forms of the disease, can have very severe clinical manifestations and carries a significant impact on the health of the mother and foetus, both in the short and long term.

Screening for early-onset PE in the first trimester is now possible, allowing preventive treatments to be applied. Screening strategies with higher diagnostic performance consist of multivariate systems combining maternal, biochemical, and biophysical factors. Various characteristics related to the size and volume of the placenta in the first trimester have been evaluated, finding a significant association with the risk of developing PE or foetal growth disorders. However, none of the multivariate screening algorithms currently used include first trimester placental variables.

The aim of this study was to analyse the diagnostic performance of placental biometry in the first trimester for the screening of placental insufficiency, alone and combined with other maternal, biochemical, and biophysical variables. Likewise, determinants of placental size in the first trimester were evaluated. The relation of placental size and volume with maternal and obstetric characteristics and perinatal outcomes were also assessed.

Material and methods

Unicentric prospective observational cohort study including women with a singleton pregnancy who performed ultrasound follow-ups in the Ultrasound and Prenatal Diagnosis Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau from the first trimester of gestation, between May 1st 2016 and February 28th 2020.

The main outcome variables were the diagnosis of PE or foetal growth disorders (intrauterine growth restriction (IUGR) or small for gestational age (SGA)). Data were analysed individually for each of these variables and grouped together as composite outcome variables.

Placental biometry was analysed using 2D ultrasound, including measurements of basal plate (BP), chorionic plate (CP) and placental thickness (PT), and 3D ultrasound (placental volume (PV)). All variables were adjusted for gestational age.

An intra- and interobserver analysis of the placental variables under study was first carried out to verify the reproducibility of the measurements, and first trimester reference charts were prepared for each of them. Next, a correlation analysis and a bivariate analysis were performed to evaluate the relation between first and second trimester placental measurements, and the maternal characteristics, biochemical (pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and placental growth factor (PIGF)), and biophysical variables (mean blood pressure and uterine artery Doppler) included in the study. The relation between placental biometry and perinatal outcome was also assessed.

Finally, various models of prediction of PE and foetal growth disorders were tested, and performance was analysed using a multivariate logistic regression analysis.

The total number of women to be included in the study was 1250.

Results

We included 1491 women, of whom 151 were withdrawn, leaving a final study population of 1340 participants. The incidence of PE was 3.8% (n=51). Of these, 0.3% (n=4) were early-onset PE (before 34 weeks), 1% were preterm PE (before 37 weeks) and 2.8% (n=38) were term PE. The incidence of SGA was 11.2% (n=150) and the incidence of IUGR was 1.5% (n=20).

The intra- and interobserver analysis showed a good reproducibility of placental measurements in the first trimester, especially for PT and PV (ICC 0.963, 95%CI 0.91-0.98, and ICC 0.822, 95%CI 0.63-0.91, respectively), and reference charts by weeks of gestation were elaborated for each of the study variables.

We found a positive correlation between placental biometry and the biochemical variables studied, although there was a negative correlation with uterine artery

Doppler. There was also a positive correlation between placental size and volume in the first trimester, and neonatal and placental weight at birth.

Compared with women without PE, women with a severe adverse perinatal outcome related to placental insufficiency had lower PT and PV in the first trimester (0.020 vs 0.019, $p=0.029$ and 0.842 vs 0.668, $p<0.001$, respectively). In contrast, no differences in placental biometry were seen in women with term PE. Women with SGA foetus had a smaller placental size for all the biometry variables analysed, although the differences with respect to BP and CP did not reach statistical significance.

Women with pregnancies obtained using assisted reproduction techniques did not present differences in first-trimester placental biometry, although we found these women to have a greater size and placental growth in the second trimester. There was no difference in first- or second-trimester placental biometry between aspirin-treated and untreated women.

Among the first-trimester models analysed for the prediction of composite adverse perinatal outcomes, the one with the highest diagnostic performance included maternal, biochemical variables (PAPP-A), biophysical variables, and all placental measurements performed by 2D and 3D ultrasound (AUC 0.905, 95%CI 0.841-0.970, for severe perinatal outcome; AUC 0.704, 95%CI 0.634-0.774, for any outcome related to placental insufficiency; and AUC 0.731, 95%CI 0.684-0.778, for SGA).

Conclusions

First-trimester placental biometry, in the context of multivariate screening, is useful in the early detection of pregnancies at risk of complications arising from placental insufficiency. In particular, first-trimester placental biometry could be a useful tool to screen for SGA foetuses, especially if longitudinal screening is performed throughout gestation. The first-trimester screening models analysed in this study showed a good discrimination capacity. However, its overall diagnostic performance was lower than that offered by other multivariate screening systems used in current clinical practice. This suggests that the incorporation of placental variables in the screening of PE and its complications is unlikely in our environment.

2.

Introducción

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Preeclampsia y restricción de crecimiento

2.1.1. Definición y clasificación

La preeclampsia (PE) es una complicación de la gestación que se define como hipertensión de nueva aparición durante el embarazo y que se inicia a partir de las 20 semanas. Frecuentemente, aunque no siempre, se asocia a la aparición de proteinuria. La PE puede acompañarse también de disfunción orgánica materna, incluyendo afectación de la función renal, hepática, complicaciones neurológicas y hematológicas.^{1,2}

La severidad de la enfermedad es variable, dependiendo de las características personales de la mujer (etnia, edad, patologías asociadas, predisposición genética, sobrepeso, etc)³ y del momento de presentación de la misma. Así, se describen dos formas de la enfermedad: la PE precoz, asociada a parto antes de las 33+6 semanas de embarazo, y la PE tardía, con parto después de las 34+0 semanas.⁴ Algunos estudios sugieren que estas dos formas deben considerarse en realidad como dos entidades diferentes, con mecanismos fisiopatológicos y consecuencias materno-fetales diferenciadas pese a cursar con síntomas y signos clínicos similares.^{5,6} La PE precoz se asocia comúnmente a crecimiento intrauterino restringido (CIR), alteraciones del Doppler feto-placentario y resultados maternos y neonatales adversos.^{7,8} Por el contrario, la PE tardía cursa habitualmente con una afectación materna más leve y menor repercusión fetal, con resultados perinatales más favorables.⁸

Pese a la diferenciación de estas dos formas de la enfermedad, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)) actualizó en 2018 sus recomendaciones en cuanto a clasificación, diagnóstico y manejo de las alteraciones hipertensivas del embarazo. La ISSHP recomienda evitar el uso del término "PE severa" debido a que la PE puede suponer una seria amenaza para la

madre y el feto en cualquier momento del embarazo y, en su lugar, recomienda utilizar la terminología de PE con o sin criterios de gravedad.¹

La PE forma parte de los llamados estados hipertensivos de la gestación, en los que también se incluye la hipertensión gestacional. La hipertensión gestacional se define como hipertensión de nueva aparición durante el embarazo y se inicia a partir de las 20 semanas en mujeres previamente normotensas. No se asocia a proteinuria ni a disfunción orgánica materna.⁹

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) se define como peso fetal inferior al percentil 10 para la edad gestacional, asociado o no con anomalías funcionales (alteración del Doppler de la arteria umbilical y/o de las arterias uterinas), o fetos con perímetro abdominal inferior al percentil 3 de forma aislada.¹⁰ El CIR se clasifica a su vez en CIR precoz o tardío en función de si se presenta antes o después de las 32 semanas de gestación.¹⁰ El CIR implica la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento determinado genéticamente. Se asocia con frecuencia a la aparición de PE, especialmente a la forma precoz de la enfermedad.^{11,12}

Los fetos pequeños para edad gestacional (PEG) se definen como niños nacidos con peso estimado inferior al percentil 10 por edad gestacional, sin anomalías funcionales asociadas.¹³

Aunque tanto la PE como el CIR se describen como entidades distintas, ambas son formas clínicas de un espectro de complicaciones obstétricas que se engloban bajo los términos “insuficiencia placentaria” o “placentación defectuosa”.¹⁴ Los fetos PEG también pueden formar parte de dicho espectro, en que se incluyen asimismo muchas otras complicaciones como el aborto tardío, el desprendimiento de placenta, la ruptura prematura de membranas y el parto prematuro, todas ellas relacionadas con un desarrollo y función placentarios alterados o deficientes.¹⁵

2.1.2. Prevalencia y epidemiología

La PE y sus complicaciones se producen en un 2-8% de las gestaciones, y son responsables directas del 10-15% de las muertes maternas en el mundo.^{8,11} Sin embargo, la incidencia de la enfermedad varía de forma significativa entre países, siendo incluso imposible de determinar de forma exacta en países con ingresos bajos

y medianos debido a la falta de estandarización en el diagnóstico y registro de casos.^{16,17} Aún así, se estima que la mortalidad de la PE llega a ser de hasta el 30% en estos países,¹⁸ lo que contrasta claramente con la mortalidad reportada, por ejemplo, en otros países con sistemas sanitarios más desarrollados como Reino Unido o Suecia.¹⁹

La etiología de la PE no se conoce completamente, aunque sus factores de riesgo clínicos y la magnitud de su efecto han sido ampliamente descritos en numerosos estudios epidemiológicos.^{3,20,21} Entre los factores de riesgo conocidos de la PE se incluyen la nuliparidad (RR 2.1, 95%CI 1.9-2.4), haber desarrollado PE en una gestación previa (RR 8.4, 95%CI 7.1-9.9), la etnia negra (OR 3.64, 95%CI 1.84-7.21), la obesidad (RR 2.8, 95%CI 2.6-3.1), la hipertensión arterial (RR 5.1, 95%CI 4.0-6.5), la diabetes pre-gestacional (RR 3.7, 95%CI 3.1-4.3), el lupus eritematoso sistémico (RR 2.5, 95%CI 1.0-6.3), el síndrome antifosfolípido (RR 2.8, 95%CI 1.8-4.3), la gestación múltiple (RR 2.9, 95%CI 2.6-3.1) y las técnicas de reproducción asistida (RR 1.8, 95%CI 1.6-2.1).^{20,22}

Existen diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de la forma precoz y la forma tardía de la enfermedad. Así, la PE precoz es mucho menos frecuente que la PE tardía (0.38% vs 2.72%, respectivamente),⁵ aunque esta última puede suponer también un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales en comparación con gestaciones sin PE.^{1,8}

2.1.3. Importancia sanitaria del problema

2.1.3.1. Consecuencias a corto plazo

La PE y el CIR pueden tener consecuencias durante el embarazo y periodo puerperal inmediato, así como a más largo plazo tanto en la madre como en el recién nacido.

El riesgo de muerte puerperal en las mujeres con PE es mayor en comparación con mujeres sin PE, tanto si presentan la forma precoz como tardía de la enfermedad (42.1/100000 en la PE precoz vs 11.2/100000 en la PE tardía vs 4.2/100000 en las mujeres sin PE).⁸ Asimismo, también presentan un mayor riesgo de complicaciones

orgánicas a corto plazo, entre las que se incluyen complicaciones cardiovasculares, respiratorias, hepáticas y renales inmediatas. Éstas suelen ser más frecuentes y severas en la PE precoz que en la PE tardía.²³

Las mujeres con PE precoz presentan tasas particularmente altas de morbilidad respiratoria (embolismo pulmonar, edema agudo de pulmón, cor pulmonale, etc; aOR 21.0, 95% IC 15.6–28.3), morbilidad cardiovascular (miocardiopatía periparto, insuficiencia cardíaca, infarto, arritmias, infarto agudo de miocardio, etc; aOR 21.6, 95% IC 14.0–33.4) e insuficiencia renal aguda (aOR 32.1, 95% IC 15.8–64.9) en comparación con las mujeres sin PE precoz.⁸ Una de las complicaciones más severas de la forma precoz de la enfermedad es la aparición del síndrome de HELLP, formado por la tríada hemólisis, plaquetopenia y elevación de transaminasas.¹ De hecho, hasta un 15% de las muertes maternas asociadas a PE se producen en mujeres con alteración de la función hepática. Esta implicación hepática en la PE puede cursar con hemorragia intrahepática o subcapsular, necrosis hepatocelular o infarto difuso, y se considera un criterio de severidad y peor pronóstico.²⁴

Las mujeres con PE, ya sea precoz o tardía, presentan también un mayor riesgo de hemorragia postparto (7.4% versus 4.2% (OR 1.81; 95% CI 1.74-1.89)).²⁵ Asimismo, la hemorragia antenatal también es más frecuente en mujeres con PE precoz en comparación con mujeres con PE tardía (8.9% vs 2.4%), siendo ambas tasas superiores a la de mujeres sin PE (aOR 5.4; 95%IC: 4.6–6.3 y aOR 1.8; 95%IC%: 1.6–2.0, respectivamente). La estancia hospitalaria postparto es también superior en las mujeres con PE (5 días y 3 días para PE precoz y tardía, respectivamente), en contraste con 2 días para las mujeres sin PE.⁸

Por otra parte, la PE precoz se asocia frecuentemente con fetos CIR. La mayor severidad materna en la PE precoz, asociada con compromiso fetal, implica la necesidad de una finalización prematura de la gestación en muchos casos, ya sea por indicación materna, para evitar complicaciones maternas graves como eclampsia, síndrome de HELLP o disfunción multiorgánica, como por indicación fetal en los casos de CIR severo con riesgo de muerte intrauterina.^{26,27} Por ello, la prematuridad es habitual en los casos de PE precoz. De hecho, según datos de la Sociedad Española de Neonatología, el 22.3% de los recién nacidos con peso al

nacer inferior a 1500g provienen de gestaciones complicadas con hipertensión arterial.²⁸

La morbimortalidad neonatal dependerá por tanto de dos factores: la prematuridad, con mayores complicaciones neonatales a mayor grado de prematuridad, y las consecuencias propias de la situación de hipoxia crónica y de crecimiento restringido a la que ha sido expuesto el feto debido a la insuficiencia placentaria. Así, las consecuencias de la prematuridad se ven amplificadas por los efectos de un desarrollo fetal subóptimo.²⁹

Diversos estudios han evaluado los resultados perinatales a corto plazo de los fetos con CIR en comparación con los prematuros sin CIR. Los resultados muestran mayores tasas de mortalidad (8% vs 1%, OR 8.3, 95% CI 2.4 – 28.7), así como una mayor tasa de leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, íleo meconial y convulsiones.^{30,31}

En la PE tardía la afectación materna y fetal suele ser menos grave. Sin embargo, esta forma de la enfermedad es más frecuente, y es por tanto la principal responsable de la morbilidad materna y fetal relacionada con la insuficiencia placentaria. La morbilidad materna es menor entre las mujeres con PE tardía en comparación con las mujeres con PE precoz. Aún así, las mujeres con PE tardía presentan mayores tasas de miocardiopatía (aOR 19.7; 95%IC: 8.9–43.6) e insuficiencia renal aguda (aOR 18.5; 95%IC: 11.1–30.7) en comparación con las mujeres sin PE.⁸

Respecto a las consecuencias neonatales, la prematuridad es también una de las principales complicaciones en la PE tardía, siendo responsable de una gran proporción de prematuros tardíos, nacidos entre las 34 y 37 semanas.³² Los resultados perinatales de estos niños, mejores que los de los grandes prematuros, han llevado a un incremento en el número de embarazos que se finalizan antes de las 37 semanas, ya sea por indicación materna o por indicación fetal.³³ Sin embargo, la prematuridad tardía también se asocia a numerosas complicaciones neonatales como distrés respiratorio, ictericia neonatal y mayor tasa de ingreso en UCI neonatal.³⁴

2.1.3.2. Consecuencias a largo plazo

La PE tiene también repercusiones maternas e infantiles a largo plazo. Por tanto, sus consecuencias exceden la duración del propio embarazo, pudiendo afectar de forma muy significativa la calidad y expectativa de vida de las mujeres que la padecen y de su descendencia.

La asociación entre PE y riesgo cardiovascular a largo plazo es sólida. Así, la PE se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (OR 2.7; 95%CI 2.5–3.0), lo que supone un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular del 75%.³⁵ Las complicaciones descritas incluyen disfunción endotelial,³⁶ hipertensión arterial (OR 3.13; 95%CI 2.51–3.89),³⁷ insuficiencia cardíaca (RR 4.19; 95%CI 2.09–8.38), enfermedad coronaria (RR 2.50; 95%CI, 1.43–4.37)³⁸ y accidente cerebrovascular (OR 1.83; 95% CI 1.79–4.22).³⁵ Esta asociación es mayor cuanto más severa es la PE, con OR 2.24 (95% CI 1.74–1.93) para PE sin criterios de gravedad y OR 2.74 (95% CI 2.48–3.04) para PE con criterios de gravedad. Otros estudios han mostrado también asociaciones similares.^{39–41}

Por otra parte, las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo también tienen un mayor riesgo de desarrollar posteriormente diabetes y alteraciones del perfil lipídico.⁴² Asimismo, el antecedente de un parto prematuro también se relaciona con un incremento de hipertensión materna a lo largo de la vida, aunque la magnitud de asociación es menor que para la PE. Esta asociación es mayor cuanto más severa haya sido la prematuridad.⁴³

En relación con las consecuencias neonatales a largo plazo, existe cierta controversia respecto a las tasas de morbi-mortalidad de los niños CIR o PEG respecto a niños sin alteraciones del crecimiento nacidos a la misma edad gestacional. Esto sugiere que las repercusiones a largo plazo vendrán determinadas en gran medida por la prematuridad. Por ello, las consecuencias a largo plazo de los niños supervivientes son importantes, aunque existen limitaciones significativas en la interpretación de los datos disponibles en la literatura. En efecto, los niños nacidos de madres con PE severa suelen ser niños prematuros que tuvieron un crecimiento restringido durante la gestación. Como hemos visto anteriormente, la coexistencia de estos dos factores parece tener un impacto en la supervivencia y complicaciones a

corto plazo. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios y las diferencias en las definiciones de CIR limitan nuestra capacidad de predecir las alteraciones del neurodesarrollo en estos niños a largo plazo.^{44,45}

Existen diversos factores que pueden contribuir a un peor resultado en estos niños. Por una parte, las alteraciones del Doppler de las arterias umbilicales observadas en los fetos CIR se han relacionado con un neurodesarrollo anómalo.⁴⁶ Por otra parte, la edad gestacional y el peso al nacer son también un factor pronóstico clave.⁴⁷ Entre las 26 y 32 semanas de gestación se producen cambios muy significativos en el desarrollo cortical y la mielinización.⁴⁸ Esto se traduce en un cambio muy importante en la tasa de parálisis cerebral al comparar niños nacidos antes y después de las 32 semanas.⁴⁹ Aún así, la prematuridad en sí misma se relaciona con retraso escolar y alteraciones del comportamiento que pueden mantenerse hasta la adolescencia.⁴⁹

Otro aspecto importante del resultado de salud a largo plazo de los niños CIR o nacidos de madre con PE es el riesgo cardiovascular. Diversos estudios han demostrado que los niños CIR o PEG presentan disfunción cardíaca subclínica al nacer.^{50,51} Estos mismos autores sugieren que la disfunción cardíaca subclínica es uno de los mecanismos clave de la programación cardíaca y, por tanto, de la salud cardiovascular a largo plazo. La relación entre peso al nacer y riesgo de muerte por causa cardiovascular se observó ya en 1989.⁵² Estudios posteriores han confirmado la relación entre crecimiento restringido y alteraciones de la función cardiovascular relacionada con una mayor morbi-mortalidad por esta causa en edad adulta.⁵³

El CIR forma parte del espectro de manifestaciones clínicas de la insuficiencia placentaria. Por tanto, un desarrollo placentario anómalo en términos de tamaño o función placentaria alterados podría también relacionarse con un peor resultado de salud. Un estudio realizado en población fina muestra una relación entre la insuficiencia cardíaca crónica y el tamaño placentario al nacer. Así, personas que nacieron con un área placentaria inferior a 225 cm³ presentaban un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca crónica (OR 1,7; 95% CI 1.1-2.5) en comparación con personas nacidas con un área placentaria superior a 295 cm³. Este hallazgo sugiere pues una relación directa entre el tamaño placentario, la función placentaria, y la programación fetal en términos de salud cardiovascular.⁵⁴

Finalmente, los niños CIR y PEG presentan también un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipemia y resistencia a la insulina. El desarrollo de este

síndrome metabólico incrementa a su vez el riesgo de desarrollar de forma prematura patología cardiovascular.⁵⁵ Menéndez-Castro y cols. sugirieron pues que el incremento de riesgo cardiovascular a largo plazo de los niños CIR es el resultado directo de un síndrome metabólico y del remodelado cardíaco (función y estructura del miocardio y remodelado vascular) que se produce en estos fetos.⁵³

Respecto a los niños nacidos de madres con PE tardía, la tasa de complicaciones a largo plazo también es superior a la de los niños nacidos a término, con mayor incidencia de parálisis cerebral, alteraciones del comportamiento, trastorno por déficit de atención y retraso escolar.^{56,57} Por todo ello, pese a ser una entidad de menor gravedad y con mejor pronóstico a corto plazo en general, la PE tardía contribuye de forma muy significativa a la morbi-mortalidad materna y neonatal.

En conclusión, la insuficiencia placentaria se relaciona con un deterioro metabólico y cardíaco en la madre y el feto cuyos efectos se inician incluso antes de la aparición de los signos clínicos de severidad. Las consecuencias de la PE y/o CIR pueden producirse tanto a corto como a largo plazo. Por tanto, un correcto desarrollo placentario es esencial para una buena programación fetal y una buena salud materna y neonatal a corto y largo plazo.⁵⁸⁻⁶⁰

2.2. Placenta e insuficiencia placentaria

2.2.1. Proceso de placentación

La placenta es un órgano fundamental para el desarrollo embrionario y fetal. El éxito de la gestación humana es el resultado de una sucesión de procesos que se dan de forma coordinada en tiempo y espacio en la interfase materna, placentaria, embrionaria y fetal, y de ellos depende que se establezca una correcta comunicación entre los sistemas materno y fetal. Estos procesos son los responsables de asegurar un correcto intercambio de nutrientes y oxígeno entre la madre y el feto. Por tanto, cualquier alteración o disrupción de la placentación puede tener importantes implicaciones para la salud de ambos.⁶¹

Conceptos generales

En las primeras etapas del desarrollo placentario se establece un microambiente celular, molecular, bioquímico y reológico que es sensible a cualquier cambio o estrés del entorno celular. Este estrés celular puede ser debido a factores maternos, factores fetales, inmunológicos, genéticos y epigenéticos que, a medida que transcurre la gestación, pueden ocasionar cambios fisiopatológicos significativos que llevan a un mal resultado gestacional.^{62,63} Por tanto, el ambiente intrauterino que se genera al inicio de la gestación tendrá un rol esencial en la programación fetal y la salud del futuro niño.

Las etapas iniciales del proceso de placentación se producen en un ambiente de hipoxia relativa en el que el embrión no ha establecido todavía comunicación con el sistema vascular materno. Este ambiente de tensión de oxígeno es mediado principalmente por el factor inducible por hipoxia HIF-1 α y el factor transformador de crecimiento TGF β ₃, cuyos niveles se encuentran elevados hasta las 10 semanas de gestación.⁶³ Esta sobreexpresión de HIF-1 α y TGF β ₃ es fisiológica y necesaria para inducir el proceso de invasión trofoblástica en el endometrio y activar la transcripción de genes para favorecer la proliferación vascular.⁶⁴ HIF-1 α regularía la proliferación trofoblástica mientras que TGF β ₃ sería responsable de inhibir la diferenciación trofoblástica.⁶³ La combinación de acciones de dichos mediadores favorece el proceso de invasión sobre el de diferenciación celular hasta la semana 10, momento en que sus concentraciones disminuyen.⁶³

Desarrollo embrionario preimplantacional

Entre el día 4 y 6 del desarrollo embrionario se produce una diferenciación celular que da lugar a una masa celular interna, que dará lugar al embrión, y un conjunto de células situadas en la periferia que constituyen el trofoectodermo o trofoblasto, que tiene un rol esencial en el proceso de implantación y desarrollo temprano de la gestación. Esta capa externa de células epiteliales escamosas aplanadas adyacentes una con otra será el epitelio responsable del desarrollo de la placenta y permitirá en primer lugar la implantación del blastocito al endometrio.

Decidualización

La decidualización es una precondition necesaria para un establecimiento exitoso del embarazo. Consiste en la modificación de las células estromales endometriales, glándulas uterinas, células inmunitarias uterinas y de la vascularización endometrial. En los humanos, la decidualización es independiente de la presencia del blastocisto y empieza en la fase secretora tardía del ciclo menstrual, siendo regulada por la progesterona y otros agentes regulatorios que elevan los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).⁶⁵ Este proceso se produce gracias a la intervención del sistema inmunológico. Así, se incrementan los niveles de diversos tipos de leucocitos (10%), principalmente linfocitos T, macrófagos (20%) y células naturales killer (o uterine Natural Killer cells -uNK-, 70%). Las células uNK también tienen la función de regular la invasión trofoblástica y la angiogénesis; desaparecen de forma gradual a partir de la semana 20 de gestación, y están ausentes en la decidua a término.⁶⁶ El incremento del número de células uNK se ha asociado con fracaso reproductivo.⁶⁷

Implantación

La implantación se define como el proceso por el cual el embrión se adhiere a la superficie endometrial del útero e invade el epitelio y luego la circulación materna para formar la placenta. Sin embargo, como hemos visto, previamente al inicio de la implantación tanto el embrión como el endometrio deben realizar un complejo y específico proceso de maduración. Es necesaria una correcta sincronía para favorecer la implantación. Esta sincronía entre un útero receptivo y un blastocisto competente ocurre durante un período de tiempo limitado, conocido como la "ventana de implantación".^{65,68}

El proceso de implantación es conocido como el periodo prevellositario del desarrollo placentario⁶⁸ y consta de 3 etapas en las que intervienen factores bioquímicos, mediadores hormonales, factores inflamatorios, inmunológicos y de proliferación vascular (factores pro-angiogénicos).

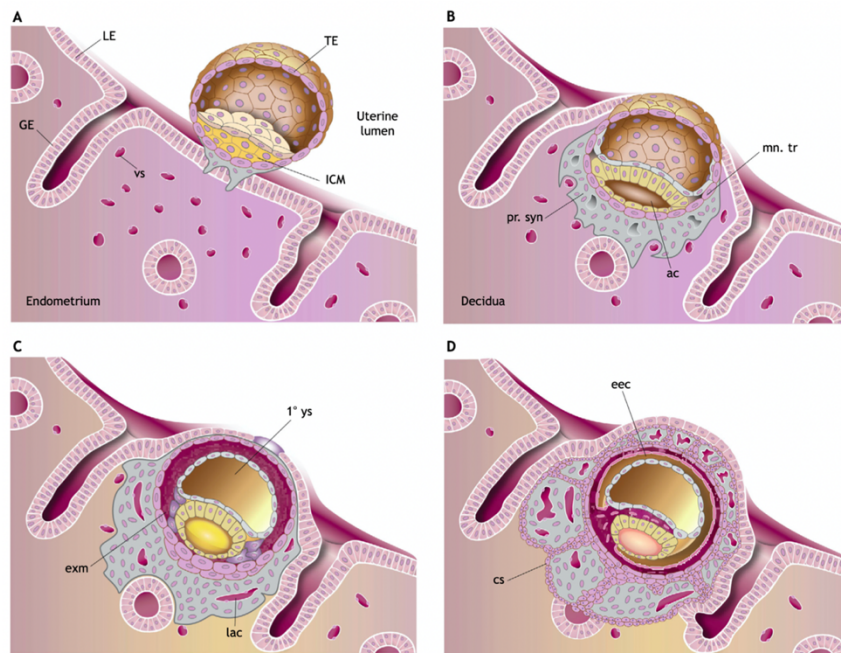
- Aposición: momento en que el blastocisto contacta con el endometrio. Las células del trofoectodermo próximas a la masa celular interna son las responsables de esta etapa.
- Adhesión: las células del trofoblasto se adhieren al endometrio receptivo y se diferencian en dos subtipos celulares (citotrofoblasto primitivo o trofoblasto vellositario, y sincitotrofoblasto primitivo o trofoblasto extravellositario). En este

proceso de adhesión y diferenciación celular el trofoblasto formará el sincitio primario, formado por la fusión del trofoblasto con el endometrio. Esta fase constituye la etapa prelacunar del periodo prevellositario del desarrollo placentario (días 6-9).

- Invasión: el sincitio primario invade la superficie del endometrio decidualizado y las células del sincitotrofoblasto cruzan la capa basal epitelial de la decidua e invaden el estroma endometrial. A lo largo de este proceso el blastocisto quedará internalizado en la decidua y las células del sincitotrofoblasto se vacuolizan, formando grandes lagunas. A su vez, estas células destruyen la capa muscular de las arterias espirales maternas para convertirlas en vasos de baja resistencia.⁶⁹ Mediante este proceso de vacuolización y destrucción vascular se establecerá la comunicación entre la vascularización materna y fetal. Se trata de la etapa lacunar del periodo prevellositario del desarrollo placentario (días 9-13).

La extensión de la invasión trofoblástica determinará la eficiencia placentaria posterior y, por tanto, la viabilidad fetal a lo largo de la gestación. La [Imagen 1](#) muestra el proceso de desarrollo inicial de la placenta.

Imagen 1. Etapas iniciales de la implantación y desarrollo placentario.



Etapas iniciales del desarrollo de la placenta humana: diagrama de los primeros pasos de la formación de la placenta tras la implantación del blastocisto. (A,B) Etapas prelacunares. (C) Etapa lacunar. (D) Etapa vellositaria primaria.

*1° ys, saco vitelino; ac, cavidad amniótica; cs, escudo citotrofoblástico; eec, celoma extra-embriónico; exm, mesodermo extra-embriónico; GE, epitelio glandular; ICM, masa celular interna; lac, lagunas; LE, epitelio luminal; mn. tr, trofoblasto mononuclear; pr. syn, sincitio primario; TE, trofoectodermo; vs, vasos sanguíneos.

Imagen de: Turco MY, Moffet A. Development 2019;146(22): dev163428.⁶⁸

Vellosidades coriales

A finales de la segunda semana, las células del citotrofoblasto proliferan rápidamente y forman proyecciones de columnas celulares denominadas vellosidades primarias que se adentrarán en el sincitotrofoblasto. Estas vellosidades primarias están formadas por un cuerpo primario de citotrofoblasto y se encuentran rodeadas por una capa externa de sincitotrofoblasto que incluye el espacio lacunar previamente formado.⁶⁸

Estas vellosidades primitivas se ramificarán progresivamente hasta formar las llamadas vellosidades de anclaje, que se extienden desde la placa coriónica hasta la decidua. El espacio creado entre las vellosidades primarias y la decidua basal constituirá el espacio intervelloso. En este espacio se producirán los intercambios materno-fetales de gases y nutrientes. Alrededor del día 17-18, células mesenquimales extraembrionarias penetran en el interior de cada vellosidad para formar las vellosidades secundarias. Posteriormente, a partir del final de la tercera semana (día 18), los capilares fetales neoformados atravesarán el cuerpo mesenquimal iniciando así la formación de las vellosidades terciarias.⁶⁸

El árbol de vellosidades seguirá proliferando rápidamente formando nuevas ramificaciones que se extenderán desde la capa coriónica hasta la decidua. Parte del citotrofoblasto permanecerá en contacto con la decidua (interfase materno-fetal en el espacio intervelloso), mientras que otras células citotrofoblásticas invadirán la decidua formando el denominado trofoblasto extravelositario. De esta forma, a final del primer trimestre de gestación la base del desarrollo placentario quedará ya establecida. La infiltración trofoblástica del miometrio es progresiva y limitada hasta las 18 semanas de gestación.

2.2.2. Desarrollo placentario anómalo y complicaciones obstétricas

Muchos de los grandes síndromes obstétricos tienen su origen en un proceso de placentación defectuoso.^{61,68} Entre dichos síndromes, las complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria son las que mayores tasas de morbi-mortalidad materna y neonatal generan, ya sea de forma directa (afectación

multiorgánica materna en la PE, CIR y sus consecuencias a corto y largo plazo) o indirecta (prematuridad asociada).

En los últimos años el conocimiento sobre la fisiopatología de la PE ha avanzado de forma sustancial con el rol de los marcadores pro y anti-angiogénicos. Sin embargo, existen procesos previos a la intervención de estos marcadores en el desarrollo de la enfermedad. Así, se piensa que la PE se origina inicialmente en un defecto de la invasión trofoblástica tras la implantación del embrión.⁷⁰ Como hemos visto, el remodelado de las arterias espirales es uno de los procesos clave de la adaptación cardiovascular materna al embarazo. Cuando esta transformación arterial no se produce, o se produce de forma insuficiente, el resultado es una isquemia placentaria que desencadenará procesos inflamatorios y de estrés oxidativo que, en última instancia, producirán el daño endotelial característico de la enfermedad.^{70,71} Por ello, las mujeres con patología cardiovascular pre-existente tienen un riesgo basal más elevado de insuficiencia placentaria.²⁰ La comprensión de estos procesos ha permitido avanzar en la identificación de las pacientes de alto riesgo, aunque esto sigue siendo un reto de la obstetricia moderna, especialmente en mujeres sin factores de riesgo clínicos conocidos.⁷²

En adición a estos procesos vasculares e inflamatorios se han descrito además procesos de inmunotolerancia alterada en los casos de PE. En la gestación se produce habitualmente un fenómeno de tolerancia materna mediado por células T con fenotipo anti-inflamatorio Th2. En la PE se ha observado un cambio fenotípico de dichas células a un fenotipo Th1, lo que contribuye a incrementar la producción de citoquinas pro-inflamatorias como interleuquinas 12 y 18.^{70,73} Asimismo las células uNK, íntimamente implicadas en el proceso de remodelado de las arterias espirales, control de la invasión trofoblástica y desarrollo placentario, podrían también tener un rol en la fisiopatología de la PE.^{73,74}

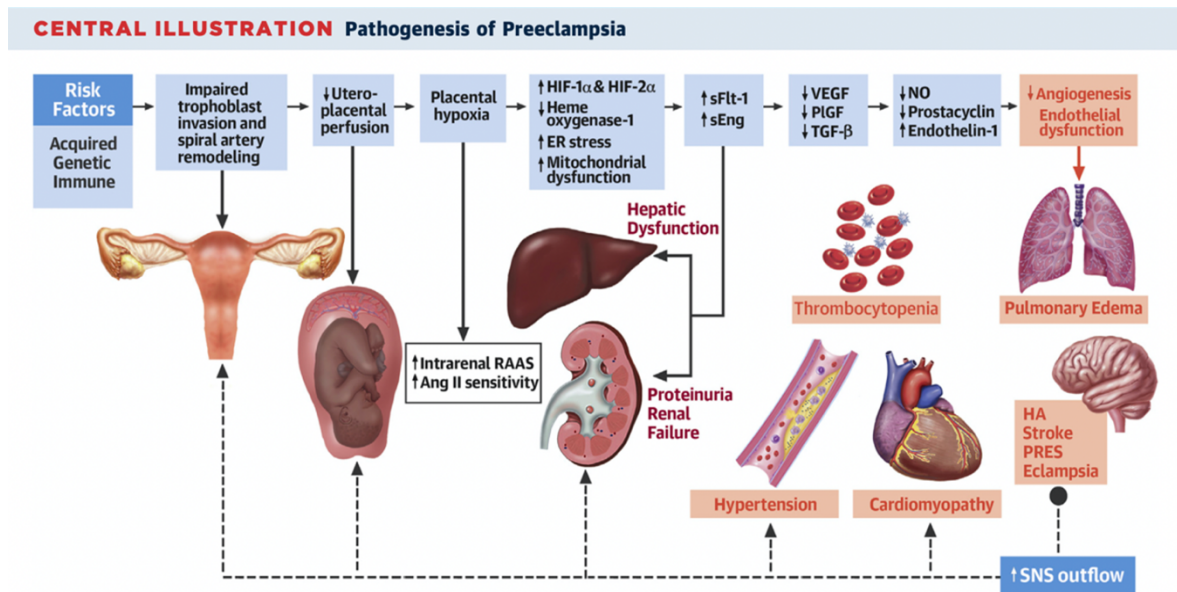
Se sugiere asimismo que puede existir una susceptibilidad genética a la enfermedad, y se han identificado diversas mutaciones del sistema del complemento o de proteínas implicadas en la decidualización endometrial que se han relacionado con la PE. Aunque es difícil establecer un perfil genético claro como base de la enfermedad diversos autores sí sugieren una predisposición genética para explicar su aparición.^{70,75}

Los mecanismos previamente descritos se encuentran además relacionados entre sí, convirtiendo el proceso fisiopatológico de la PE en uno de los más complejos de comprender. Sin embargo, ninguno de los factores relacionados con este intrincado proceso de placentación defectuosa puede explicar por sí solo la enfermedad. La PE se considera pues una entidad multifactorial en la que intervienen procesos proinflamatorios y de mala adaptación inmunológica y cardiovascular materna.⁷⁶ Todo lo anterior aumentaría además el riesgo de fenómenos trombóticos locales en la placenta, agravando aún más la situación de isquemia.⁷⁷

Todo lo anteriormente descrito resulta en un daño endotelial materno difuso que condiciona la variedad de síntomas y signos descritos en la PE, así como las repercusiones fetales de una placenta sometida a isquemia crónica ([Imagen 2](#)). De hecho, el CIR y la PE presentan similitudes significativas en cuanto a factores de riesgo y procesos involucrados en su fisiopatología.^{14,59}

Una forma de evaluar la función placentaria es el Doppler de las arterias uterinas, que ha sido ampliamente utilizado para identificar mujeres con mayor riesgo de resultado perinatal adverso, en especial PE.^{78,79} Sin embargo, hay gestaciones con alteraciones en el Doppler de las arterias uterinas que no desarrollan complicaciones como PE o CIR. Algunos autores proponen que el árbol vellositario placentario posee capacidades adaptativas a esta situación de hipoxia.⁸⁰ Así, las vellosidades podrían incrementar su superficie de contacto e intercambio en el espacio intervelloso para maximizar el intercambio de nutrientes. Esto pone en relieve la importancia de la evaluación directa de la placenta, pues podría proporcionar ciertas claves para la evaluación de su función. Juniaux y cols. sugirieron por ejemplo que una placa coriónica reducida podría ser el reflejo de una regresión placentaria excesiva, lo que indicaría un riesgo aumentado de insuficiencia placentaria.⁸¹

Imagen 2. Patogénesis y manifestaciones clínicas de la preeclampsia



Factores de riesgo adquiridos, genéticos e inmunológicos que contribuyen a una disfunción placentaria precoz (Estadio 1). La disfunción placentaria resulta en la liberación de factores anti-angiogénicos, que llevan a una disfunción multiorgánica (Estadio 2). Flechas continuas: representan la progresión de la enfermedad. Flechas discontinuas: representan el efecto del SNS en los órganos respectivos. Ang II = angiotensina II; ER = retículo endoplásmico; HA = cefalea; HIF = factor inducible por hipoxia; NO = óxido nítrico; PlGF = factor de crecimiento placentario; PRES = síndrome de encefalopatía reversible posterior; RAAS = sistema renina-angiotensina-aldosterona; sEng = endoglina soluble; sFlt: soluble fms-like tyrosin kinase; SNS = sistema nervioso simpático; TGF = factor de crecimiento transformante; VEGF = factor de crecimiento vascular endotelial.

Imagen de: Ives CW et al. Journal of the American college of Cardiology. 2020;76(14):1690-1702.⁷⁰

2.2.3. Herramientas de estudio y cribado de la función placentaria en la actualidad

Para la correcta estratificación del riesgo individual de cada paciente existen dos estrategias de cribado: la basada en datos clínicos y la que combina éstos con parámetros bioquímicos y biofísicos.⁸²⁻⁸⁶ O’Gorman y cols. compararon recientemente la efectividad de ambas estrategias, demostrando la superioridad de los sistemas multivariantes (tasa de detección del 80% vs 39% para PE pretérmino para una tasa de falsos positivos del 10%).⁸⁷

Al optar por un sistema multivariante de cribado, uno de los aspectos más importantes reside en decidir qué parámetros o variables incluir en el cálculo de riesgo. La mayoría de los algoritmos propuestos hasta ahora concuerdan en las

características maternas (edad, etnia, ciertas patologías concomitantes), el Doppler de las arterias uterinas, la tensión arterial y factores bioquímicos, siendo la proteína plasmática A placentaria (PAPP-A) la más utilizada. Así, un estudio realizado con población local reportó tasas de detección para PE precoz del 80.8% y del 39.6% para PE tardía, para un 10% de falsos positivos.⁸⁵

Entre los factores utilizados, el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas es sin duda uno de más importantes. Su determinación permite estimar la resistencia del flujo a través de las arterias uterinas, siendo un reflejo del proceso de transformación de las arterias espirales en vasos de baja resistencia durante la placentación. Su determinación en el segundo trimestre de la gestación ha demostrado una alta sensibilidad para la detección de PE,⁸⁸ aunque esto no permite la aplicación de estrategias preventivas. Su realización en primer trimestre obtiene resultados más moderados, con tasas de detección del 24%, por lo que su utilidad como factor aislado en la práctica clínica es limitada.⁸⁹

Respecto a los factores bioquímicos, se ha evaluado la efectividad de diversos marcadores. Uno de los primeros en ser utilizados fue la PAPP-A, ya disponible a partir del cribado de aneuploidías. Sin embargo, recientemente se han sugerido otros marcadores que podrían mejorar la efectividad de los sistemas de cribado. Estos nuevos marcadores se conocen como marcadores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos. Son sintetizados a nivel de la placenta y regulan su crecimiento a lo largo de la gestación.⁹⁰⁻⁹² Así, un desequilibrio en la expresión de estos marcadores o sus receptores podría provocar un crecimiento y desarrollo placentario inadecuados. Los marcadores que mayor utilidad han demostrado hasta ahora en la predicción de riesgo y diagnóstico de PE son el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor soluble tirosin kinasa 1fms-like (sFlt-1).⁹³⁻⁹⁶

Identificar de forma eficaz a las pacientes con riesgo de PE y/o CIR es uno de los grandes retos de la obstetricia moderna. Dado el amplio espectro de severidad de estas complicaciones y su carácter multifactorial, los sistemas de cribado que se desarrollen deben, necesariamente, ser multivariados. Decidir qué variables deben ser incluidas dependerá de la disponibilidad de medios y costes para su evaluación, ya sean variables ecográficas o bioquímicas. La aplicación universal de un cribado de PE en primer trimestre sigue siendo pues motivo de gran controversia en la actualidad, tanto por el bajo valor predictivo positivo de los sistemas propuestos hasta ahora como por su perfil de coste-efectividad.^{83,97} Por último, pese a tratarse de

una complicación con claro origen placentario, en especial para las formas más severas y precoces, los sistemas evaluados a escala poblacional no han incluido variables derivadas de la exploración directa de la placenta. Asimismo, tampoco se han definido qué variables placentarias podrían ser de mayor utilidad en función de la patología cribada y las características de la población a la que se dirige el cribado.

2.3. Evaluación ecográfica de la placenta

2.3.1. Variables ecográficas de estudio

Se han descrito diversas herramientas de evaluación de la placenta por ecografía. Dado que la placenta es un órgano esencial para el correcto desarrollo de la gestación y que su tamaño se relaciona con el peso neonatal,⁹⁸ cabe sugerir que su estudio directo durante el embarazo podría ser de utilidad para la predicción de resultados perinatales adversos, especialmente aquellos relacionados con la insuficiencia placentaria. Entre las estrategias propuestas, se distinguen principalmente la biometría placentaria y los índices de flujo vascular placentario.

Respecto a la biometría placentaria, se han descrito variables de evaluación mediante ecografía 2D y 3D, siendo el volumen placentario (VP) en 3D uno de los parámetros más estudiados hasta la fecha. El VP puede estimarse mediante distintas metodologías a lo largo de la gestación.⁹⁹⁻¹⁰² Dichas metodologías han demostrado tener un alto grado de reproducibilidad y concordancia entre sí.^{100,101} Por ello, el VP se considera una de las características placentarias más prometedoras para el cribado de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. Sin embargo, la estimación del VP es una técnica que requiere un equipo de ecografía con capacidad 3D, entrenamiento específico, y tiempo para su determinación. Por todo ello su aplicación en la práctica clínica es, por ahora, limitada.

Más recientemente han emergido nuevas tecnologías basadas en el aprendizaje profundo o "Deep learning", basado en un conjunto de algoritmos que intenta modelar abstracciones de alto nivel en datos utilizando redes neuronales totalmente convolucionales (Fully convolutional neural networks – OxNNet-). Brevemente, esta

tecnología utiliza un software que es expuesto a un gran número de imágenes (en este caso, capturas ecográficas de la placenta) con el objetivo de que “aprenda” a reconocer el tejido o órgano en estudio, permitiendo evaluar su tamaño y/o función. Los resultados parecen muy prometedores y tienen el potencial de automatizar las estimaciones de volumen, evitando cualquier variabilidad interobservador y mejorando la sensibilidad de las estimaciones, aunque dicha tecnología no se aplica todavía en la práctica clínica.¹⁰³

La estimación del tamaño placentario mediante ecografía 2D, en cambio, ha sido menos estudiada. Se han definido variables relativas al tamaño y forma de la placenta. Sin embargo, la metodología de medición de las distintas variables descritas es heterogénea y existen pocos estudios respecto a su reproducibilidad y aplicación clínica.

El grosor placentario (G), por ejemplo, es una de las variables que se ha relacionado con un resultado perinatal adverso.^{104,105} Sin embargo, para su medición algunos autores utilizan como referencia el área de inserción del cordón umbilical, otros realizan una única medición en el centro aparente de la placenta, y otros calculan la media del máximo grosor obtenido en dos planos ortogonales entre sí.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Esto plantea dudas en cuanto a la reproducibilidad de la medición y validez externa de los resultados obtenidos.

Se han definido también otras variables de estudio de la placenta mediante ecografía 2D. Sin embargo, las descripciones disponibles se han focalizado principalmente en el aspecto placentario (morfología, presencia de calcificaciones, lagunas, áreas de trombosis o hematomas) o en las anomalías de su inserción, más que en la evaluación y cuantificación de su tamaño.^{109,110} Por ello, existen pocos estudios que aporten datos respecto a la biometría 2D de la placenta a lo largo de la gestación, desde valores de referencia de normalidad hasta relación con resultados perinatales adversos.

Algunas de las variables que se han sugerido para la evaluación del tamaño placentario por ecografía 2D son la placa basal (PB) -situada en la interfase entre el miometrio y la placenta-, y la placa coriónica (PC) -formada por la cara fetal de la placenta-. De nuevo, se han descrito distintas metodologías para su evaluación,

incluyendo el uso de entre 2 y 4 mediciones, mediante trazados continuos o lineares.^{107,111} Sin embargo, aunque estas características del tamaño placentario han sido estudiadas ampliamente tras el parto, mediante examinación directa de la placenta,¹¹² existen pocos estudios en primer trimestre que hayan evaluado la reproducibilidad y validez de estas mediciones, o que hayan analizado su relación con el resultado obstétrico.

2.3.2. Cribado y diagnóstico de complicaciones obstétricas mediante ecografía placentaria en primer y segundo trimestre

Se ha podido establecer que existe una relación entre el VP durante la gestación, y el peso neonatal o la incidencia de PE.^{111,113-115} Esta evaluación se realizó inicialmente en el segundo trimestre y se trasladó posteriormente al primer trimestre. Así, placentas de menor volumen se asociarían con un incremento del riesgo de PE y/o CIR, incluso desde el primer trimestre. Del mismo modo, se ha establecido que placentas de menor volumen en el primer trimestre se relacionan más frecuentemente con un Doppler de arterias uterinas alterado en el segundo trimestre.¹¹⁶ De hecho, Hafner y cols. encontraron que la sensibilidad del volumen uterino en primer trimestre para la predicción de PE era similar a la del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre, presentando la ventaja de que su evaluación se realizaba de forma más precoz.¹¹⁷

A su vez, alteraciones en el G placentario se han relacionado también con un mayor riesgo de PE y PEG, habiéndose reportado un G placentario incrementado en los casos de PE, y disminuido en los casos de PEG.^{104,106}

Finalmente, Schwartz y cols. reportaron que una PC disminuida en el segundo trimestre se correlacionaba con un mayor riesgo de PEG.¹⁰⁷ Otro estudio encontró también una asociación entre el tamaño de la PB en primer trimestre y el peso neonatal.¹¹⁸ Sin embargo, estas asociaciones se han evaluado principalmente en relación al peso neonatal, por lo que la evidencia en cuanto a la asociación de estas variables de ecografía 2D y otras formas clínicas de la insuficiencia placentaria, como la PE, es escasa. Por otra parte, los estudios sobre biometría placentaria mediante ecografía 2D en primer trimestre y resultado perinatal han incluido un

número limitado de casos y no han analizado dichas variables en combinación con otros parámetros clínicos o de función placentaria.

2.4. Justificación del estudio

El embarazo depende de un correcto desarrollo y función placentarios. Como hemos visto, las etapas iniciales de la implantación y desarrollo de la placenta son cruciales para asegurar una adecuada adaptación materna, tanto cardiovascular como endocrina, que permita el intercambio de nutrientes entre la madre y el feto. Disrupciones en el desarrollo de la placenta en estas etapas tempranas de su formación se traducen pues en un resultado obstétrico adverso con la aparición de los síndromes clínicos de la insuficiencia placentaria (PE, CIR, PEG y desprendimiento de placenta principalmente).

La insuficiencia placentaria sigue siendo una de las complicaciones obstétricas que mayor preocupación provoca entre obstetras y pediatras. Considerando el importante impacto materno-fetal de la enfermedad, numerosos estudios han centrado sus objetivos en la identificación precoz de las pacientes con riesgo de desarrollar PE y/o CIR. El beneficio potencial de una correcta detección de las pacientes de alto riesgo es doble. Por una parte, permitiría adecuar los controles obstétricos y monitorizar de forma individualizada a las pacientes de alto riesgo. Así, se podría realizar un diagnóstico más precoz de PE y/o CIR, y planificar el seguimiento y tratamientos adecuados antes de que se produzca una complicación materna o fetal grave. Por otra parte, determinar qué pacientes presentan un riesgo elevado de PE y/o CIR permitiría desarrollar y evaluar la efectividad de distintas estrategias preventivas.

La evaluación de la placenta forma parte de las exploraciones ecográficas que se realizan durante el embarazo. Sin embargo, dichas evaluaciones se limitan por lo general a describir la localización de la implantación en la cavidad uterina y a descartar anomalías de dicha implantación como placenta previa y acretismo. Considerando que un desarrollo placentario ineficiente desde el primer trimestre es el precursor de muchas complicaciones obstétricas que se presentan en el segundo y

tercer trimestre, se plantea el interés de incluir otras herramientas de valoración placentaria como la ecografía y el análisis de marcadores bioquímicos de la función placentaria para predecir el riesgo de complicaciones obstétricas.

Los estudios que han evaluado las características ecográficas de la placenta para el cribado de la PE y el CIR son escasos. De hecho, ninguno de los algoritmos de cribado multivariantes actualmente utilizados contemplan la evaluación directa de la placenta por ecografía en el primer trimestre, aunque sí se incluyen algunos marcadores bioquímicos como la PAPP-A y el PIGF. Sabemos por otra parte que, para prevenir la aparición de los síndromes relacionados con la insuficiencia placentaria, es necesario iniciar el tratamiento profiláctico con aspirina antes de las 16 semanas de gestación.¹¹⁹ Por tanto, para poder mejorar el pronóstico de la gestación es necesario que el cribado de la insuficiencia placentaria se realice en el primer trimestre. Los procesos fisiopatológicos placentarios están ya establecidos a las semanas 11-13, por lo que la evaluación directa de la placenta podría realizarse en el momento de la realización de la ecografía del primer trimestre (11-14 semanas).

Como hemos visto anteriormente, la placenta puede evaluarse por ecografía utilizando distintas metodologías. Los avances tecnológicos en el campo de los ultrasonidos han permitido desarrollar técnicas para el cálculo del VP que han demostrado ser reproducibles y tener una buena correlación con el peso fetal al nacer y el peso placentario final.^{101,112,113} Así, placentas de menor volumen en primer o segundo trimestre se asocian a niños y placentas con menor peso al nacer. Los estudios publicados sugieren también que la sensibilidad del VP en la predicción de PE en primer trimestre es comparable a la del Doppler de arterias uterinas en segundo trimestre, con sólo una ligera superioridad del Doppler, y con la ventaja de que el VP podría realizarse en el primer trimestre.¹¹⁷

Por otra parte, muy pocos trabajos han evaluado la utilidad del VP para la detección de PE y CIR en asociación con otros factores de riesgo conocidos.¹²⁰ Existe evidencia de que la combinación del VP y el Doppler de arterias uterinas en primer trimestre ofrece mejores resultados para predecir el riesgo de PE que su aplicación por separado.^{121,122}

Finalmente, la placenta también puede ser evaluada mediante ecografía 2D. Se han definido múltiples variables de medición, siendo la PB, la PC y el G placentario las más sencillas de valorar.¹⁰⁷ Sin embargo, ningún estudio ha analizado el rendimiento

diagnóstico de estas medidas en el cribado de la PE o el CIR/PEG, ya sea de forma aislada o combinada con otras variables.

Por todo ello, se plantea un estudio prospectivo para evaluar la utilidad de la biometría placentaria en el primer trimestre para el cribado de la insuficiencia placentaria. Para ello, se elaborarán modelos de cribado incluyendo variables de biometría placentaria evaluadas mediante ecografía 2D y 3D en el primer trimestre. Se analizará el rendimiento diagnóstico de la ecografía de forma aislada y en combinación con variables maternas, biofísicas y bioquímicas. Se compararán los resultados con los de los modelos de cribado utilizados en la actualidad. Se estudiarán también los factores determinantes del tamaño placentario en primer trimestre, así como la relación del tamaño y volumen placentarios con las características maternas y obstétricas y el resultado perinatal.

3.

Hipótesis y objetivos

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis

3.1.1. Hipótesis de trabajo

La biometría placentaria en primer trimestre (tamaño y volumen) se relacionan con el riesgo de desarrollar PE y/o alteraciones del crecimiento fetal durante la gestación. La evaluación de la biometría placentaria en el primer trimestre de la gestación puede ayudar a distinguir precozmente a las pacientes con riesgo de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal.

3.1.2. Hipótesis operativas

1. Las gestantes que desarrollarán PE y/o alteraciones del crecimiento fetal en la segunda mitad de la gestación presentan diferencias en el tamaño y volumen placentario desde el primer trimestre del embarazo.
2. Las alteraciones en el desarrollo placentario se relacionan con cambios en el flujo útero-placentario, evaluado en la práctica clínica mediante el Doppler de las arterias uterinas.
3. Un volumen y tamaño placentario reducidos en el primer trimestre se relacionan con una alteración en los marcadores bioquímicos sintetizados a nivel de la placenta.
4. Existen diferencias en la biometría placentaria de primer y segundo trimestre entre gestaciones espontáneas y gestaciones obtenidas mediante técnica de reproducción asistida.
5. El tratamiento con aspirina durante la gestación influye en el tamaño y vascularización placentarios entre el primer y segundo trimestre.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo principal

Evaluar la capacidad de la biometría placentaria (tamaño y volumen) en primer trimestre para predecir el desarrollo de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal en la gestación única, de forma individual y combinada con los factores de riesgo maternos, el Doppler de arterias uterinas en primer trimestre y los marcadores bioquímicos de PE.

3.2.2. Objetivos secundarios

1. Evaluar la variabilidad intra- e interobservador de la medición del tamaño y volumen placentarios.
2. Elaborar tablas de normalidad de biometría placentaria en el primer trimestre por semanas de gestación.
3. Estudiar la relación entre el volumen y tamaño placentarios, las características maternas, tipo de gestación, marcadores biofísicos y bioquímicos de PE en primer trimestre, y las diferencias según el resultado perinatal.
4. Evaluar la relación entre el volumen y tamaño placentarios en primer trimestre, y el peso fetal y placentario al nacer.
5. Estudiar la relación entre el tamaño placentario en el segundo trimestre y el crecimiento placentario entre primer y segundo trimestre de la gestación según el resultado obstétrico (desarrollo de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal).
6. Comparar la biometría placentaria en primer trimestre y el crecimiento placentario en las pacientes según el método de concepción.

7. Comparar la biometría placentaria en primer trimestre y el crecimiento placentario en las pacientes con y sin tratamiento preventivo con aspirina durante la gestación.

4.

Material y métodos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

El diseño corresponde a un estudio observacional prospectivo de cohortes unicéntrico, en que se relacionaron el volumen y tamaño placentarios estudiados mediante ecografía con la aparición de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal durante la gestación. Se analizó la capacidad predictiva para la aparición de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal de cada una de las variables estudiadas de forma individual y combinada con otros factores de riesgo conocidos.

Este estudio se ha llevado a cabo en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, siendo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este centro (código de aprobación IIBSP-PLA2016-31), y registrado en Clinicaltrials.gov, con código NCT02879942. Todas las participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el estudio.

4.2. Población de estudio

Se consideraron para inclusión en el estudio todas las mujeres con gestación única que realizaban controles ecográficos en la Sección de Ecografía y Diagnóstico Prenatal del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau desde el primer trimestre de gestación durante el periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2016 y el 28 de febrero de 2020.

Las gestantes que cumplían los criterios de selección fueron invitadas a participar en el estudio.

Criterios de inclusión:

1. Mujeres con gestación única
2. Gestaciones con edad gestacional estimada por ecografía según la longitud cráneo caudal (LCC), o crown-rump length (CRL), en el primer trimestre (entre las 11+0 y las 13+6 semanas, en fetos con CRL entre 45 y 84mm)¹²³

3. Fetos sin sospecha de alteraciones cromosómicas, malformaciones congénitas mayores o infecciones congénitas diagnosticadas en la primera ecografía obstétrica.
4. Mujeres que aceptaran participar en el estudio y firmasen el consentimiento informado correspondiente

Criterios de exclusión:

1. Mujeres que no aceptaran participar en el estudio
2. Mujeres con gestaciones múltiples
3. Mujeres que no cumplan los criterios de inclusión

Criterios de retirada:

En caso de aparición de alguno de los siguientes criterios, la paciente fue retirada del estudio:

1. Mujeres con seguimiento obstétrico inadecuado
2. Mujeres en las que, a lo largo de la gestación, se diagnosticó una alteración cromosómica fetal, malformación congénita mayor o infección congénita
3. Muerte perinatal no relacionada con la insuficiencia placentaria
4. Diagnóstico de placenta de inserción anómala durante la gestación (acretismo)
5. Mujeres que contrajeron infección por SARS-CoV-2 durante la gestación^{124,125}

Las mujeres retiradas del estudio fueron sustituidas y sus datos no fueron considerados en el análisis estadístico.

4.3. Tamaño muestral

El número total de gestantes a incluir en el estudio fue de 1250. Dicho número se estimó en base a la prevalencia de la enfermedad en nuestra población, que oscila entre un 3-5%, y la necesidad de conseguir un mínimo de aproximadamente 50 casos de preeclampsia en la muestra final del estudio. Así, tomando un 4%, en una muestra de 1250 se tendrían las 50 pacientes indicadas.

El número de casos se justifica por la aproximación final multivariante del análisis estadístico a llevar a cabo (regresión logística binaria). El objetivo principal del presente proyecto es la predicción de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal a partir de la biometría placentaria. Por tanto, se necesitaría un número suficiente en la cohorte de casos. Se ha asumido la regla práctica del número de casos frente al número de variables, en una aproximación multivariante (10 casos que cumplan el resultado definido por variable en el análisis), por tanto, se podría realizar el análisis estadístico multivariante hasta con 5 variables independientes (placa basal, placa coriónica, grosor placentario, volumen placentario y Doppler de las arterias uterinas).

Un cálculo formal del tamaño de la muestra se basa en la comparación entre dos grupos (cohorte de casos vs cohorte de controles) de las características placentarias. Así con 150 casos, asumiendo un coeficiente de variación del 50% en la característica estudiada, con un diseño 2/1 (100 controles por 50 casos), la diferencia a detectar entre ambos grupos debería ser de aproximadamente un 25%, con los valores usuales de alfa y potencia (0.05 bilateral y 80%). En esta aproximación y considerando que el reclutamiento de las gestantes será consecutivo, se evaluará cada caso hasta poder incluirlo en una u otra cohorte. Por ello los datos se tendrán de un número muy superior en la cohorte de controles y así se ha justificado al inicio de este punto.

4.4. Definición de variables y fuentes de información

Se recogieron las variables demográficas y de filiación de la paciente: código asignado a la paciente, fecha de inclusión en el estudio, edad, teléfono de contacto, etnia, estado civil, profesión. Se definieron variables predictivas y de resultado.

4.4.1. Variables de estudio

4.4.1.1. Variables predictivas

- Variables de filiación y demográficas: edad, etnia, estado civil, profesión

- Variables clínicas de la paciente:

- Antecedentes familiares: diabetes, enfermedades autoinmunes, trombofilias, enfermedad tiroidea, enfermedades congénitas o hereditarias, antecedentes familiares de primer grado de PE.
- Antecedentes personales: peso, altura, hábitos tóxicos maternos, antecedentes personales (diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes, trombofilia hereditaria o adquirida), tipo de concepción (espontánea o mediante técnica de reproducción asistida), índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal (PA) y tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) el día de la primera ecografía. Se calculó además la tensión arterial media (TAM) mediante la fórmula: $TAM = (TAS + 2 \times TAD) / 3$. La medición del PA se realizó a nivel umbilical, con la mujer de pie y con los pies juntos, los brazos a los lados y el abdomen relajado, sin presionar, después de realizar una inspiración profunda.
- Antecedentes obstétricos personales: fecha de la última regla, paridad, datos de gestaciones anteriores como edad gestacional al parto, peso del niño, sexo del niño, antecedentes de diabetes gestacional, PE o CIR/PEG, tipo de parto (vaginal o cesárea), abortos de repetición (2 o más abortos previos).
- Tratamiento con aspirina, heparina o antihipertensivos durante la gestación actual.

- Variables ecográficas:

Todas las exploraciones ecográficas se realizaron con los equipos de ecografía Philips EPIQ 7 y iU22. Las imágenes fueron analizadas mediante el software QLAB Advanced Ultrasound Quantification Software (QLAB GI3DQ software versión 10.4) de Philips (Philips Healthcare; Andover, MA, USA). Este software posee capacidad de renderización y estimación de volumen. Todas las exploraciones ecográficas se realizaron por vía abdominal.

- Doppler de las arterias uterinas. Se registró el índice de pulsatilidad (IP) de cada una de las arterias, y se calculó el IP medio (IPmAut).¹²⁶ La medición de las arterias uterinas también se realizó por vía abdominal.
- Volumen placentario (VP) por ecografía 3D, calculado según la siguiente metodología: visualización de la máxima superficie placentaria en un plano sagital y regulación la profundidad y la ganancia para permitir su óptima visualización y

diferenciación respecto a las estructuras adyacentes. Se realizaron al menos 2 capturas por paciente, utilizando la mejor de ellas para el cálculo del volumen.¹¹⁶ Las capturas de volumen obtenidas se almacenaron en formato DICOM. El plano X fue seleccionado como plano de referencia para la estimación del volumen. La captura 3D se visualizó en el plano X hasta observar el mayor tamaño placentario. Los bordes placentarios fueron entonces seleccionados mediante la herramienta de medición de "contornos superpuestos", seleccionando 15 secciones paralelas (número de cortes máximos permitidos en esta herramienta de software), siendo estas 15 secciones paralelas entre sí y perpendiculares al eje de referencia (Figura 1). Los límites placentarios externos fueron trazados manualmente para las 15 secciones obtenidas (Figura 2). Al realizar el último trazado el VP se obtiene de forma automática (Figura 3).

Figura 1. Secciones paralelas obtenidas para la estimación del volumen placentario con el QLAB G13DQ software.

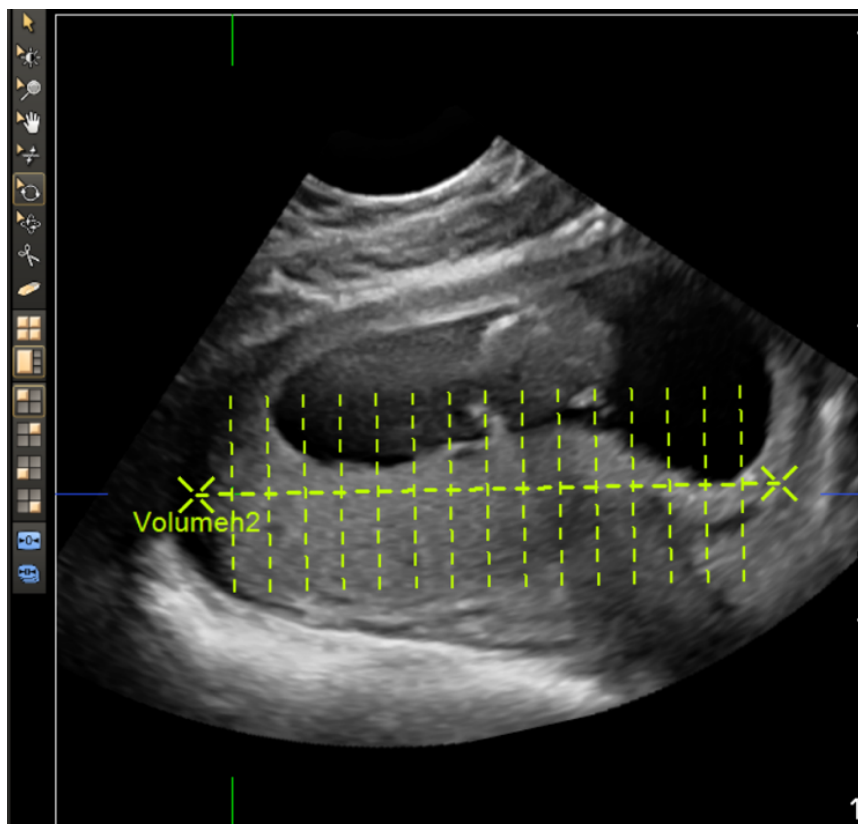


Figura 2. Trazado manual de las 15 secciones placentarias paralelas entre sí y perpendiculares al eje X de referencia.

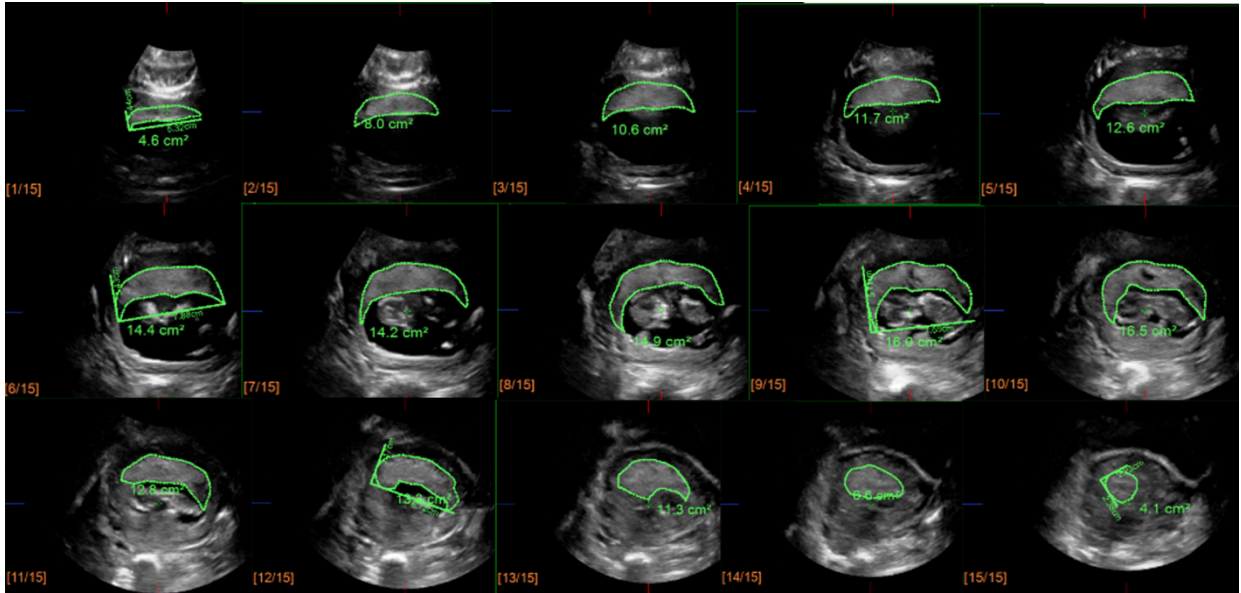
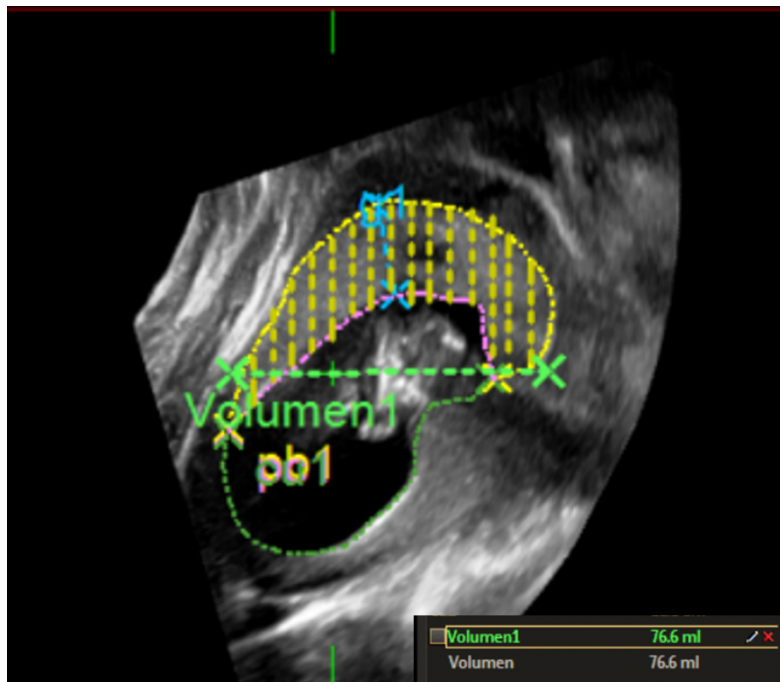


Figura 3. Volumen final obtenido.

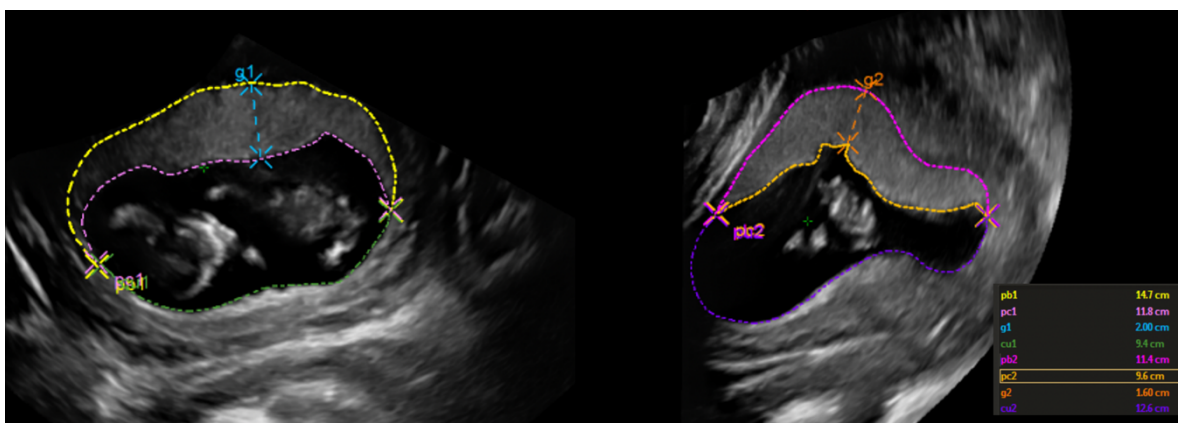


- Tamaño placentario por ecografía 2D según la siguiente metodología: regulación de la profundidad y la ganancia para permitir una óptima visualización y diferenciación de la placenta respecto a las estructuras adyacentes. Las mediciones se realizaron en dos planos ortogonales según la metodología descrita por Schwartz y cols.¹⁰⁷ Para ello, se identificó el mayor diámetro placentario en un plano sagital y se midió el grosor placentario máximo, el diámetro de la placa basal y el diámetro de la placa coriónica mediante un trazado continuo. A continuación, se realizaron las mismas determinaciones en un plano ortogonal al previo (rotación de 90° respecto al plano anterior). Se calcularon los valores medios de las dos mediciones para determinar la placa basal (PB), la placa coriónica (PC) y el grosor placentario (G) (Figura 4). Con el fin de ajustar las mediciones con relación a la edad gestacional, se dividieron los valores medios obtenidos por los días de gestación (DG). Se especificaron el Volumen Placentario normalizado (VP = Volumen/DG), PB normalizada (PBN = PB/DG), PC normalizada (PCN = PC/DG) y G normalizado (GN = G/DG). A fin de simplificar la nomenclatura nos referiremos a PB, PC, G y VP a lo largo de la tesis. Cuando se utilicen los resultados ajustados por edad gestacional se especificará expresamente.

Estas determinaciones se realizaron en el primer y segundo trimestre de gestación. El crecimiento placentario se estimó mediante la comparación de cada una de las mediciones obtenidas para primer y segundo trimestre, ajustadas por edad gestacional, expresado como porcentaje.

- Superficie uterina libre de placenta (SUL): Se calculó a partir de los dos planos ortogonales entre sí previamente descritos, mediante un trazado lineal de la superficie interna uterina no ocupada por placenta. (Figura 4)

Figura 4. Trazado de la placa basal, placa coriónica, grosor placentario y superficie uterina libre en los planos ortogonales.



- Inserción de la placenta: cara anterior, lateral, posterior o fúndica
- Peso fetal estimado en segundo trimestre según la fórmula de Hadlock y percentil de crecimiento fetal según tablas fetales nacionales.¹²⁷
- Sexo fetal

- Variables analíticas:

- Marcadores bioquímicos. Se analizaron tres marcadores bioquímicos, incluyendo dos marcadores de aneuploidías y un marcador angiogénico.

Para los marcadores de aneuploidías se incluyeron la subunidad beta libre de gonadotropina coriónica humana (β hCG) y la proteína plasmática A placentaria (PAPP-A). Dichos marcadores se utilizan en la práctica clínica habitual para el cribado de anomalías cromosómicas entre las 8+0 y 13+6 semanas de embarazo. Las concentraciones de β hCG y PAPP-A se determinaron mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente automatizado en el analizador Cobas® e 601 (Roche Diagnostics).

Respecto a los marcadores angiogénicos se incluyó el factor de crecimiento placentario (PIGF), expresado también en MoMs. Sus concentraciones se determinaron mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente automatizado en el analizador Cobas® e 601 (Roche Diagnostics). Para ello, las muestras de suero de las analíticas de primer trimestre de todas las mujeres incluidas en el estudio fueron guardadas para su análisis posterior (seroteca). La determinación de PIGF se realizó en todos los casos que presentaron complicaciones obstétricas relacionadas con la insuficiencia placentaria (PE, CIR, DPPNI, PEG y óbito fetal) y en un grupo control de mujeres sin complicaciones obstétricas en el embarazo. El grupo control se seleccionó siguiendo una ratio 1:1, y se incluyeron los sujetos del estudio inmediatamente anteriores o posteriores al sujeto caso, apareados según criterio de edad, etnia e IMC.

Todos los marcadores bioquímicos se expresan en múltiplos de la mediana (MoMs).

4.4.1.2. Variables de resultado

- Variables principales de resultado

Desarrollo de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal (CIR o PEG) en el curso de la gestación.

Para la clasificación de las complicaciones maternas se siguieron los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP).¹ Así, se diagnosticó PE en caso de tensión arterial sistólica (TAS) \geq 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) \geq 90 mmHg en diversas determinaciones a lo largo de unas horas. En caso de TA muy elevada (TAS \geq 160 mmHg y/o TAD \geq 110 mmHg), se consideraron al menos 2 determinaciones separadas por 15 minutos.

La hipertensión fue clasificada como PE en caso de que se asociaran uno o más de los siguientes criterios:

- proteinuria (ratio de proteínas/creatinina en muestra aleatoria de orina \geq 30 mg/mmol, o $>1+$ en tira reactiva de orina – Combur-Test®, Roche -). Sin embargo, la proteinuria no fue un requisito diagnóstico de PE.
- disfunción orgánica materna incluyendo: insuficiencia renal aguda (creatinina \geq 90 μ mol/L), alteración hepática (transaminasas elevadas $>$ 40UI/L) con o sin epigastralgia y/o dolor en hipocondrio derecho, complicaciones neurológicas (eclampsia, estado mental alterado, ceguera, ictus, clonus, cefalea intensa, fopsias persistentes), complicaciones hematológicas (trombocitopenia $<$ 150000/dL, hemólisis y coagulación intravascular diseminada).
- disfunción útero-placentaria, incluyendo restricción de crecimiento intrauterino, onda Doppler de la arteria umbilical alterada, óbito fetal.

En ausencia de estos criterios, la aparición de novo de hipertensión arterial aislada en una paciente no hipertensa previamente se clasificó como hipertensión gestacional. En estos casos, el cuadro clínico se reclasificó como PE en caso de aparición de al menos uno de los criterios previamente descritos.

En pacientes con HTA crónica preexistente, se diagnosticó de PE sobreañadida en caso de aparición proteinuria de novo o aparición de uno o más de los criterios previamente descritos. En los casos en que únicamente se detectó un incremento de tensión arterial, esto no se consideró criterio diagnóstico de PE.

La PE se clasificó como precoz cuando la gestación se finalizó antes de las 33+6 semanas de gestación, y como tardía cuando el parto se produjo después de las 34+0 semanas.

Respecto a los casos en que se detectó proteinuria de nueva aparición en ausencia de hipertensión arterial, se realizó un seguimiento para vigilar la aparición de otros criterios diagnósticos de PE. Los casos con diagnóstico dudoso fueron discutidos y consensuados con los directores y tutor de esta tesis para su clasificación y/o exclusión del estudio.

Fueron considerados como fetos con restricción de crecimiento intrauterino (CIR) los niños con peso fetal estimado inferior al percentil 10, asociado o no con anomalías funcionales (alteración del Doppler de la arteria umbilical y/o de las arterias uterinas), o fetos con perímetro abdominal inferior al percentil 3 de forma aislada.¹⁰ Fueron considerados como niños pequeños para edad gestacional (PEG) los recién nacidos con peso inferior al percentil 10. Para la valoración del percentil fetal se utilizaron tablas de referencia nacionales.¹²⁷

Las variables principales de resultado se agruparon en dos variables compuestas con el fin de reflejar resultados perinatales adversos directamente relacionados con la PE grave y sus complicaciones más severas, y los resultados relacionados con cualquier manifestación clínica de insuficiencia placentaria. Así, se definieron las siguientes variables:

- Resultado perinatal adverso 1 (RPA 1): PE pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI) y óbito fetal
- Resultado perinatal adverso 2 (RPA 2): PE (independientemente de la edad gestacional), DPPNI, óbito fetal, CIR y PEG.

Los análisis de predicción de resultado perinatal se realizaron también para PEG a término sin diagnóstico de PE durante la gestación.

- Variables secundarias de resultado

- Datos del parto: fecha del parto, edad gestacional, tipo de parto (vaginal, cesárea)
- Datos neonatales: sexo, peso al nacer, puntuación APGAR, pH de arteria y vena umbilical
- Peso placentario. La placenta se pesó en fresco después del parto, tras cortar el cordón umbilical, según práctica clínica habitual.

- Otras complicaciones maternas y fetales derivadas de la insuficiencia placentaria: eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, prematuridad y muerte fetal intrauterina entre las semanas 20 y 42. La prematuridad se clasificó en dos grupos, precoz y tardía, según si el parto sucedió antes o después de las 34+0 semanas de gestación.

En relación con los parámetros ecográficos y analíticos, se consideraron como predictores en el análisis de la aparición de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal. Para el resto de los análisis se comportaron como variables de resultado.

4.4.2. Fuentes de información

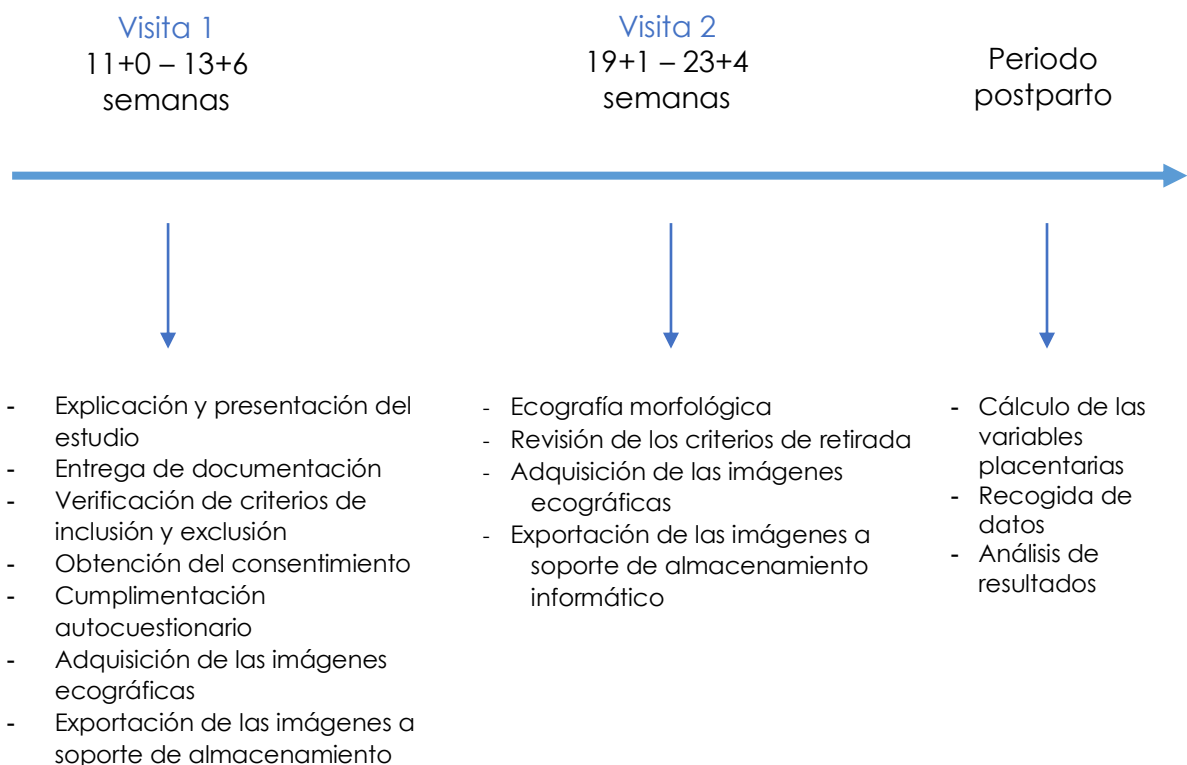
Las mujeres que aceptaron participar rellenaron un autocuestionario específicamente diseñado para este estudio (ver [Anexo 1](#)). En él se recogieron los datos demográficos, antecedentes familiares, antecedentes personales y obstétricos declarados por la paciente. Dichos datos fueron contrastados y verificados con la historia clínica de la paciente. Todas las exploraciones especificadas en el protocolo de estudio, tanto ecográficas como analíticas, se llevaron a cabo durante las visitas habituales de control del embarazo. Por tanto, no fueron necesarias visitas o exploraciones adicionales. En los casos en que existían dudas o discrepancias entre el autocuestionario y la historia clínica de la mujer, se contactó con ella con el fin de resolverlas.

Las exploraciones ecográficas fueron exportadas y almacenadas en dispositivos de soporte informático para su posterior evaluación mediante el software específico previamente indicado.

Respecto a las variables bioquímicas, los marcadores de aneuploidías de primer trimestre se obtuvieron a partir de la analítica realizada en el primer trimestre, junto al resto de parámetros analizados en este período y según práctica clínica habitual. Los marcadores angiogénicos se evaluaron de forma diferida a partir de las muestras guardadas de esta misma analítica (seroteca).

Se elaboró una Base de Datos Electrónica (BDE) anonimizada y codificada, específicamente diseñada para el estudio. En esta BDE se incluyeron todos los datos de las variables predictivas y de resultado. El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó a partir de dicha base de datos. La [Figura 5](#) muestra el desarrollo del estudio.

Figura 5. Desarrollo del estudio



4.5. Recogida de datos y análisis estadístico

4.5.1. Recogida de datos

La persona responsable de la creación de la base de datos, entrada de datos, revisión de datos, control de calidad, cálculo de variables placentarias y análisis estadístico fue la investigadora principal del estudio y doctoranda Cristina Trilla Solà.

Para preservar la confidencialidad de los datos personales de las participantes, únicamente el investigador principal, sus colaboradores y el personal técnico que participó en el estudio tuvo acceso a su identidad. Los datos completos de filiación y el consentimiento por escrito se guardaron en el archivo del investigador del centro, en un cuaderno de recogida de datos específicamente diseñado para este estudio.

En lo referente a la confidencialidad de los datos del estudio se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal", posteriormente sustituida por el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas respecto al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el cual se deroga la Directiva 95/46/CE (RGPD).

La información recogida en el estudio siempre se trató como datos agrupados y nunca como datos individuales o personales, manteniendo de esta forma el anonimato y la confidencialidad.

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

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

En el caso de este estudio, se obtuvo el consentimiento escrito de todas las participantes para poder utilizar las muestras biológicas sobrantes de la primera analítica de la gestación. Ninguna de las participantes revocó su consentimiento de participar en el estudio.

4.5.2. Análisis estadístico

Se realizó en primer lugar un estudio interobservador e intraobservador para evaluar la fiabilidad y reproducibilidad de las mediciones de las variables

placentarias analizadas en el estudio. Para ello, se tuvieron en cuenta las 25 primeras pacientes incluidas en el estudio.

Todas las imágenes y volúmenes ecográficos fueron adquiridos por el mismo explorador, la doctoranda (C.T.S). A continuación, todas las variables fueron medidas:

- Dos veces por C.T.S, con un intervalo de al menos una semana entre ambas determinaciones, para realizar un análisis intraobservador
- Una vez por un explorador colaborador (MC.M.M), para realizar un análisis interobservador

La fiabilidad intra- e interobservador fue evaluada analizando el coeficiente de correlación intraclassa (ICC), con modelo de efecto mixto bidireccional. Este modelo asume que un grupo de evaluadores se selecciona al azar en una población y luego se utiliza para calificar a los sujetos, asumiendo que el grupo de calificadores elegido son los calificadores de interés. El acuerdo se clasificó como moderado (ICC: 0.50–0.70), bueno (ICC > 0.70) o excelente (ICC > 0.9).¹²⁸ Se analizaron también los límites de concordancia del 95% según el método de Bland-Altman.¹²⁹ Según esta metodología, se espera encontrar una distribución de puntos sin patrón definido.

A continuación, se realizó un análisis descriptivo para determinar tablas de normalidad para cada una de las variables de la biometría placentaria, facilitando el número de casos, la media, desviación estándar y los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95.

Seguidamente, se procedió al análisis comparativo según características obstétricas y resultados perinatales. Para las variables categóricas se calculó el porcentaje (%) y número de casos (n). Para las variables cuantitativas se estimó la media y la desviación estándar. Para las variables ordinales o cuantitativas que no cumplieran la distribución normal se calcularon la mediana y el rango intercuartil.

Se realizó un análisis estadístico bivalente para estudiar la relación entre las variables dependientes (aparición de PE, PEG, RPA 1 y 2) y las otras variables incluidas en el estudio. La relación entre las variables categóricas y la variable dependiente se analizó mediante tablas de contingencia, y la inferencia se estimó mediante la X^2 o la

prueba exacta de Fisher. La relación entre las variables cuantitativas y la variable dependiente se estudió mediante la prueba de t de Student. La relación entre las variables ordinales y la variable dependiente se analizó mediante la U de Mann-Whitney.

Se realizó también un estudio multivariante mediante modelo de regresión logística binaria. Para ello, se incluyó únicamente la población del estudio en la que no se había realizado un cribado prospectivo de PE (ver apartado 4.6.1). Para este análisis se consideraron como variables de resultado las variables compuestas RPA 1 y 2, así como la variable PEG sin diagnóstico de PE.

Para ello, se realizó en primer lugar un análisis de regresión logística simple (bivariante) para establecer la relación de cada variable dependiente con cada una de las variables independientes (de resultado). Las variables predictoras consideradas fueron: edad, IMC, PA, tabaquismo, antecedentes médicos maternos, TRA, antecedentes obstétricos (nuliparidad, PE o PEG en gestación previa), Doppler de las arterias uterinas, y las concentraciones de PAPP-A y PIGF. La selección de variables incluidas en los distintos modelos de predicción estudiados se basó en la evidencia científica publicada con relación a factores maternos, bioquímicos y biofísicos relacionados con el riesgo de desarrollar PE, y en los resultados del estudio bivariante. Dado que el objetivo principal de esta tesis doctoral es evaluar la sensibilidad de la biometría placentaria de primer trimestre en la predicción de la insuficiencia placentaria, se incluyeron además distintas combinaciones de las variables placentarias objeto de este estudio, con independencia de los resultados del análisis bivariado.

En ninguno de los modelos de predicción estudiados se incluyó la etnia como variable independiente dado el bajo número de mujeres de etnia africana o afroamericana, que es la que más se ha relacionado con el riesgo de PE.^{22,130} Esta decisión se basó también en una publicación reciente en la que se propone no adoptar esta variable en modelos de predicción.¹³¹ Esto se justifica en primer lugar por la sensibilidad inherente a este dato y, en segundo lugar, por la variabilidad étnica que puede encontrarse en las distintas poblaciones estudiadas. Por ello, Vyas y cols. sugieren que la inclusión de dicha variable es ineficiente en cualquier modelo de predicción.

Para la regresión logística simple (bivariante) se entraron cada una de las variables independientes con el método por pasos: "introducir". Se obtuvieron las Odds Ratio (OR) correspondientes y sus intervalos de confianza (95% CI).

A continuación, se realizó un análisis de regresión logística multivariante. En primer lugar, se probaron modelos según la metodología "adelante", y a continuación se probaron modelos según la metodología "introducir". En el método "adelante" las variables independientes se incluyen en la ecuación una por una, y permanecen únicamente aquellas que, al entrar, presentan un coeficiente con significación menor a su probabilidad de entrada (fijado por defecto en 0.05). De forma sucesiva se introducen las distintas variables utilizando el criterio de la razón de verosimilitud (LR). El criterio de salida se establece por defecto en 0.1. Las variables que, una vez introducidas en la ecuación, tengan un coeficiente con significación mayor al nivel asignado al criterio de salida quedan excluidas de la ecuación final.

El resto de los modelos se diseñaron con la metodología "introducir", en la que se designan las variables que serán introducidas en el modelo final, tengan o no significación estadística. Las variables introducidas en cada uno de los modelos se seleccionaron en base a los resultados del estudio bivariante, y se probaron además distintas combinaciones de marcadores en base a los resultados de la bibliografía existente y modelos de cribado utilizados en la actualidad en la práctica clínica.

Se probaron distintos modelos, y sobre el modelo definitivo se calcularon dos índices de validez: bondad de ajuste (test de Howmer-Lemeshow) y discriminación (el área bajo la curva ROC, o area under the curve (AUC)). Para cada uno de los modelos se reportó la tasa de detección (TD) para distintas tasas de falsos positivos (5%, 10% y 20%), con sus respectivos valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN). Finalmente, se compararon las AUC según la metodología descrita por Hanley y cols.¹³²

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS versión 26.0 (IBM-SPSS Corp., Armonk, NY; USA), y se estableció el nivel de significación estadística habitual de 0.05.

4.6. Control de calidad

4.6.1. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis

La información relativa al desarrollo y resultado del embarazo fue recogida a partir de la historia clínica de los pacientes. Los datos están sujetos a errores de transcripción o lectura por parte del investigador.

Por otra parte, en 2018 se implementó en Cataluña el cribado poblacional de preeclampsia en primer trimestre. Dicha implementación se hizo efectiva en nuestro centro a partir de 2019. Por tanto, a partir de 2019, a toda mujer que acudió a la ecografía de primer trimestre se le ofreció realizar un cribado de PE. En caso de cribado de alto riesgo, se recomendó tratamiento profiláctico con aspirina. Por tanto, es muy probable que la introducción del cribado poblacional de PE y el inicio de tratamiento preventivo en las mujeres de alto riesgo tuviera un impacto en la prevalencia de las variables de resultado PE y CIR. El tratamiento profiláctico con aspirina iniciado en primer trimestre en mujeres de alto riesgo ha demostrado disminuir la incidencia de PE pretérmino en un 62%.¹¹⁹ Se decidió continuar con el estudio por diversos motivos. Primero, cuando se inició el cribado prospectivo de PE se habían incluido casi la mitad de las participantes. Segundo, las variables principales (biometría placentaria) se evaluaban antes del inicio del tratamiento con aspirina y se consideró de interés de cara al objetivo de evaluar las diferencias entre mujeres tratadas y mujeres no tratadas. Tercero, el objetivo principal del estudio era la predicción de PE y alteraciones del crecimiento fetal. Pese a que el cribado poblacional de PE tiene como objetivo disminuir la incidencia de PE, su impacto en el crecimiento fetal alterado sin PE asociada es menor. Por tanto, aunque ésta es una limitación significativa de este estudio en cuanto a la elaboración de los modelos de predicción de PE, la biometría placentaria sigue siendo de interés para la predicción de las alteraciones del crecimiento fetal.

4.6.2. Mecanismos de seguridad para garantizar la fiabilidad de los datos

Los datos recogidos fueron incorporados a la BDE. Con el fin de minimizar el riesgo de errores se establecieron mecanismos de seguridad en dicha base de datos.

- Las fechas de última regla por ecografía, fechas de las exploraciones y fecha de parto se recogieron en formato de fecha. Adicionalmente se recogieron las semanas de gestación a las que fueron realizadas las exploraciones y las semanas de gestación al parto según constaba en la historia clínica del paciente. Todas las edades gestacionales fueron calculadas mediante fórmula matemática en la BDE (diferencia entre la fecha del parto y la fecha de última regla), y fueron posteriormente contrastadas con las edades gestacionales recogidas manualmente. Toda discrepancia en la edad gestacional se verificó directamente en el documento fuente (historia clínica del paciente), permitiendo la corrección del dato erróneo
- Todos los casos de PE y CIR fueron revisados dos veces por la doctoranda. Se verificaron los criterios diagnósticos y correcta clasificación y codificación de los datos. Cualquier discrepancia en los datos o duda relativa al cumplimiento de los criterios de inclusión o codificación de las variables fue comentada y consensuada con los directores de tesis
- La codificación de todas las variables de resultado compatibles con complicaciones obstétricas fue revisada dos veces por la doctoranda
- Se realizó un análisis caso por caso de los pesos neonatales en relación con la edad gestacional al parto. Todos los casos de niños con peso neonatal inferior al esperado para a la edad gestacional calculada y verificada fueron revisados directamente en el documento fuente (historia clínica del paciente). Se verificaron los datos de fecha del parto, edad gestacional al parto, peso y sexo neonatal. Se realizaron las correcciones pertinentes cuando fue necesario.
- Todos los datos de las variables ecográficas y analíticas (biometría de la placenta, marcadores de aneuploidías y marcadores angiogénicos) fueron revisados manualmente. Todos los valores inusualmente altos o bajos para la edad gestacional fueron revisados directamente a partir del documento fuente (software de análisis ecográfico QLAB GI3DQ software y analítica del paciente) para descartar errores de transcripción.

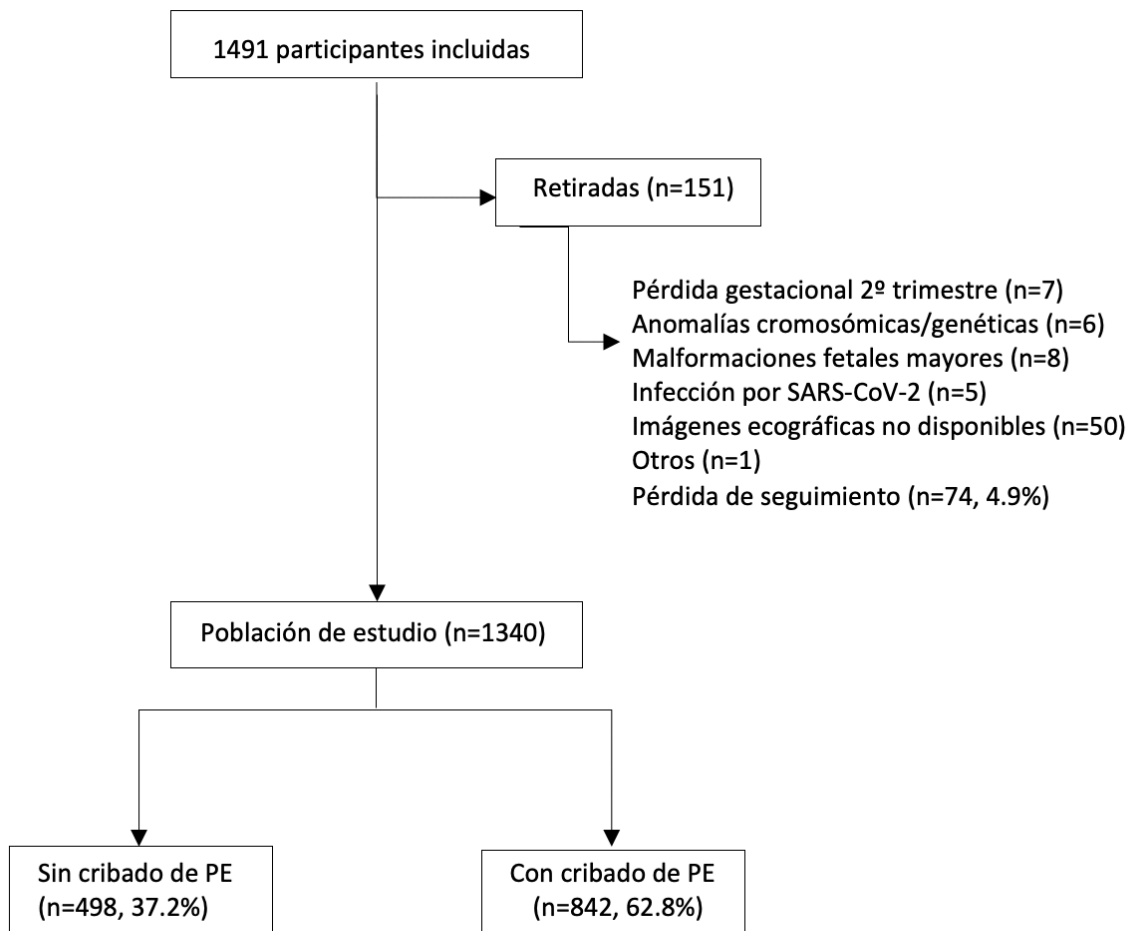
5.

Resultados

5. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 1491 mujeres durante el periodo de estudio (entre 1 de mayo 2016 y 28 de febrero de 2020). Se retiraron del estudio 151 pacientes. De las 1340 mujeres restantes, 498 (37.2%) fueron incluidas antes de la implementación del cribado de preeclampsia en primer trimestre en Cataluña, y 842 (62.8%) fueron incluidas después de la implementación del cribado. La [Figura 1](#) muestra el proceso de inclusión de las participantes.

Figura 1. Diagrama de flujo de las participantes del estudio



La [Tabla 1](#) muestra las características basales de la población estudiada.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

Características	n=1340
Edad (años)	33.5 (5.0)
Etnia	
Caucásica	937 (69.9)
Latinoamericana	282 (21)
Africana	25 (1.9)
Asiática	32 (2.4)
Indo-paquistaní	31 (2.3)
Magrebí	33 (2.5)
IMC (Kg/m ²)	23.9 (4.4)
Perímetro abdominal	87.5 (10.4)
Tabaquismo	74 (5.5)
TRA	126 (9.4)
Antecedentes médicos	
Hipertensión crónica	15 (1.1)
Diabetes mellitus	7 (0.5)
Enfermedad renal	4 (0.3)
Enfermedad autoinmune	14 (1.0)
Trombofilia	16 (1.2)
Patología neurológica	14 (1.0)
Patología tiroidea	115 (8.6)
Otros	23 (1.7)
Técnica de reproducción asistida	126 (9.4)
Antecedentes obstétricos	
Nulípara	779 (58.1)
Multípara	28 (2.1)
Multípara con PE anterior	66 (4.9)
Multípara con PEG anterior	32 (2.4)
Localización placentaria	
Anterior	622 (46.4)
Posterior	552 (41.2)
Lateral	107 (8)
Fúndica	38 (2.8)
Otras	5 (0.4)
Ecografía de primer trimestre	
Edad gestacional (semanas)	12.9 (0.6)
CRL (mm)	65.6 (7.9)

IMC: índice de masa corporal; TRA: técnica de reproducción asistida; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional; CRL: Crown-rump length
 Datos expresados como media (DS) o n (%)

5.1. Biometría placentaria en primer trimestre – análisis descriptivo

5.1.1. Estudio intra- e interobservador

Las mediciones placentarias de las primeras 25 mujeres incluidas en el estudio se utilizaron para realizar el estudio intra- e interobservador. Las características de estas mujeres se presentan en la [Tabla 2](#).

Tabla 2. Características maternas y obstétricas de las mujeres incluidas en el análisis intra- e interobservador

Características	n=25
Edad (años)	33.1 (5.03)
Etnia	
Caucásica	18 (72)
Latinoamericana	5 (20)
Otras	2 (8)
IMC (Kg/m ²)	25.72 (5.88)
Antecedentes obstétricos	
Nulípara	17 (68)
Multípara	7 (32)
Localización placentaria	
Anterior	10 (40)
Posterior	9 (36)
Lateral	4 (16)
Fúndica	2 (8)
Ecografía de primer trimestre	
Edad gestacional (semanas)	12.9 (0.6)

IMC: índice de masa corporal

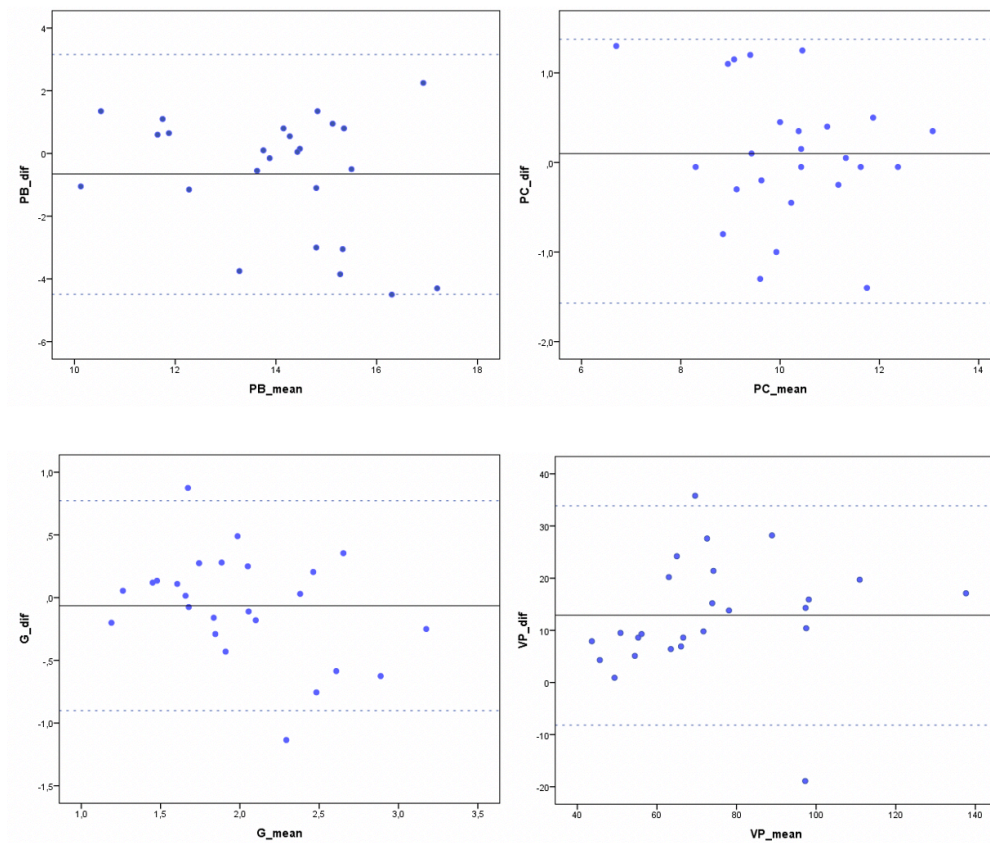
Datos expresados como media (DS) o n (%)

Se calculó el tiempo medio necesario para realizar las mediciones 2D y 3D, siendo de 46 segundos para las estimaciones 2D, y 6 minutos y 59 segundos para el VP.

5.1.1.1. Análisis intraobservador

El ICC fue > 0.70 para todas las variables incluidas en el estudio. La mayor concordancia se encontró para la medición del VP (ICC 0.989, 95%CI 0.97-0.99) y el G (ICC 0.936, 95%CI 0.86-0.97). Los diagramas de Bland-Altman no mostraron ningún sesgo sistemático entre mediciones apareadas (Figura 2) y hubo muy pocos resultados situados fuera de los límites del intervalo de confianza considerados como aceptables.

Figura 2. Diagramas de Bland-Altman comparando las mediciones ecográficas de la biometría placentaria entre un mismo observador (análisis intraobservador). Se muestran los diagramas correspondientes a las mediciones de la placa basal (PB), placa coriónica (PC), grosor (G) y volumen placentario (VP).



*Las medias de las mediciones se observan en la línea continua negra; las líneas punteadas azules muestran los límites de concordancia con un 95% de probabilidad.

La [Tabla 3](#) muestra los resultados de correlación del estudio intraobservador.

Tabla 3. Resultados del análisis intraobservador

Variable	Observación 1	Observación 2	Diferencia media	SD	ICC	95% CI
PB	13.63	13.73	-0.10	1.13	0.792	0.58-0.90
PC	9.94	9.86	0.08	0.91	0.778	0.55-0.89
G	1.98	1.98	0	0.15	0.936	0.86-0.97
SUL	9.45	9.52	-0.07	1.13	0.774	0.55-0.89
VP	80.63	80.34	0.28	3.54	0.989	0.97-0.99

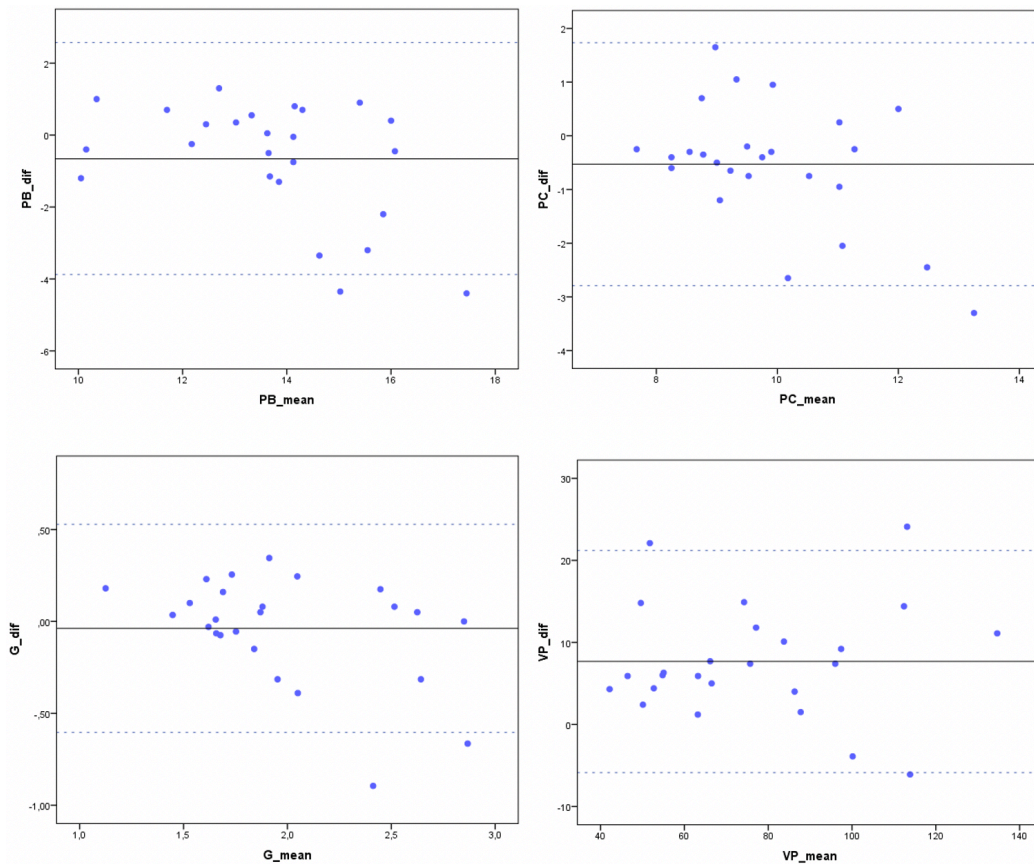
*PB: placa basal; PC: placa coriónica; G: grosor placentario; SUL: superficie uterina libre de placenta; VP: volumen placentario; ICC: coeficiente de correlación intraclase; SD: desviación estándar

5.1.1.2. Análisis interobservador

A continuación, se realizó el mismo análisis comparando las mediciones de los dos observadores que participaron en el estudio.

El ICC fue > 0.70 para todas las variables incluidas en el estudio excepto la PB y SUL. Aún así, para estas dos variables el ICC fue cercano a 0.70. La mayor concordancia se encontró nuevamente para la medición del VP (ICC 0.963, 95%CI 0.91-0.98) y el G (ICC 0.822, 95%CI 0.63-0.91). Los diagramas de Bland-Altman no mostraron ningún sesgo sistemático entre mediciones apareadas (Figura 3) y hubo muy pocos resultados situados fuera de los límites del intervalo de confianza considerados como aceptables.

Figura 3. Diagramas de Bland-Altman comparando las mediciones ecográficas de la biometría placentaria entre dos observadores diferentes (análisis interobservador). Se muestran los diagramas correspondientes a las mediciones de la placa basal (PB), placa coriónica (PC), grosor (G) y volumen placentario (VP).



*Las medias de las mediciones se observan en la línea continua negra; las líneas punteadas azules muestran los límites de concordancia con un 95% de probabilidad.

La [Tabla 4](#) muestra los resultados de correlación del estudio interobservador.

Tabla 4. Resultados del análisis interobservador

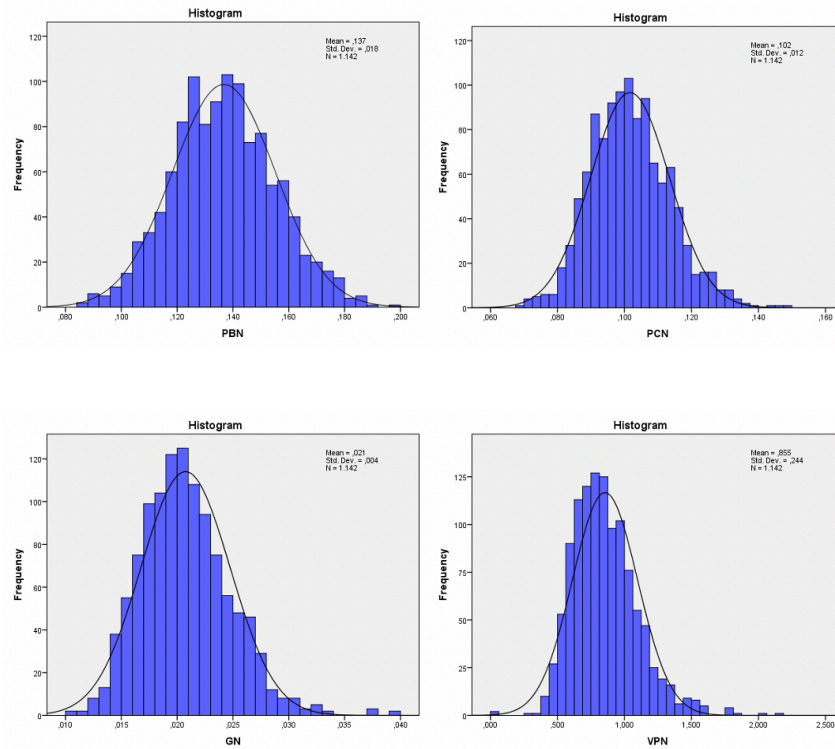
Variable	Observación 1	Observación 2	Diferencia media	SD	ICC	95% CI
PB	13.40	14.06	- 0.66	1.64	0.682	0.39-0.84
PC	9.62	10.15	- 0.53	1.15	0.708	0.44-0.86
G	1.95	1.99	- 0.04	0.28	0.822	0.63-0.91
SUL	9.56	9.31	0.25	1.44	0.656	0.35-0.83
VP	80.40	72.72	7.67	6.91	0.963	0.91-0.98

*PB: placa basal; PC: placa coriónica; G: grosor placentario; SUL: superficie uterina libre de placenta; VP: volumen placentario; ICC: coeficiente de correlación intraclase; SD: desviación estándar

5.1.2. Tablas de normalidad de biometría placentaria

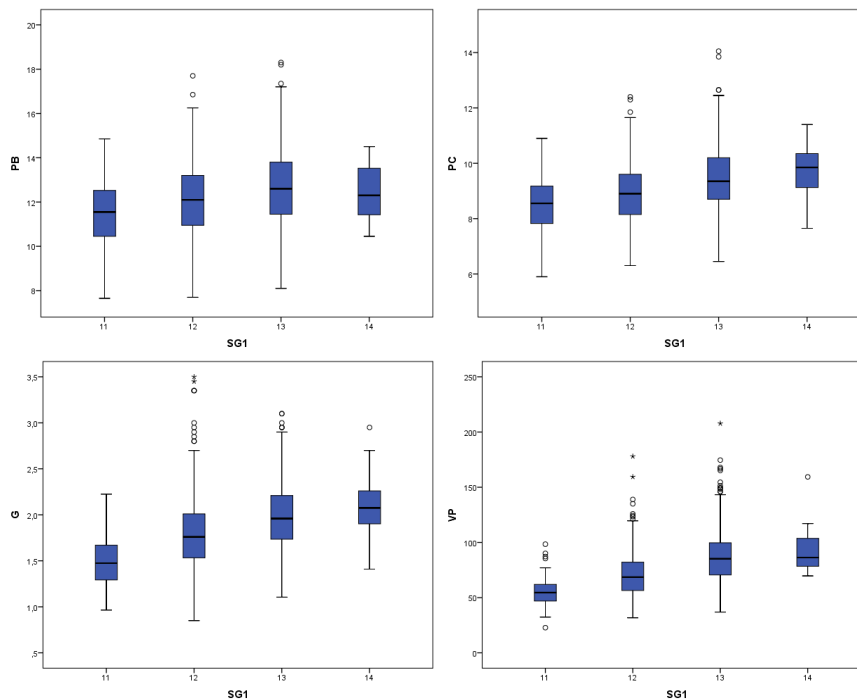
Se elaboraron tablas de referencia de biometría placentaria 2D y 3D en primer trimestre. Para ello, se excluyeron todas las gestaciones con complicaciones obstétricas (n=198), incluyendo PE, CIR, PEG y parto prematuro, dejando un total de 1142 gestaciones que fueron incluidas en el análisis. La prueba Kolmogorov-Smirnov confirmó una distribución normal para las variables estudiadas excepto para el grosor y volumen placentarios. Sin embargo, en la representación por histogramas se observó una distribución simétrica de dichas variables (Figura 4). El análisis estadístico de los resultados se realizó primero mediante una aproximación paramétrica, y posteriormente mediante una aproximación no paramétrica, obteniendo los mismos resultados. Dado que la potencia estadística del análisis paramétrico es superior a la del análisis no paramétrico, se muestran los resultados del análisis paramétrico.

Figura 4. Representación por histogramas de las variables ecográficas placentarias



La figura 5 muestra la evolución de la PB, PC, G y VP según la semana de gestación.

Figura 5. Evolución de la biometría placentaria por ecografía según las semanas de gestación en gestaciones sin complicaciones obstétricas



A continuación, se calcularon tablas de normalidad de la biometría placentaria en primer trimestre, incluyendo las variables ecográficas 2D y 3D (Tabla 5).

Tabla 5. Intervalos de referencia las variables ecográficas placentarias en primer trimestre

Edad gestacional	N	Media	DS	Percentil						
				5	10	25	50	75	90	95
Placa basal (cm)										
11 SG	71	11.61	1.46	9.23	9.97	10.45	11.55	12.55	13.45	14.40
12 SG	551	12.09	1.65	9.38	10.05	10.95	12.10	13.20	14.25	14.75
13 SG	491	12.65	1.71	9.85	10.52	11.45	12.60	13.80	14.75	15.50
14 SG	27	12.51	1.31	10.51	10.80	11.35	12.30	13.55	14.42	14.50
Placa coriónica (cm)										
11 SG	71	8.50	1.00	6.87	7.26	7.80	8.55	9.20	9.89	10.20
12 SG	551	8.94	1.06	7.28	7.65	8.15	8.90	9.60	10.24	10.90
13 SG	491	9.45	1.11	7.80	8.05	8.70	9.35	10.20	10.85	11.42
14 SG	27	9.69	1.01	7.71	8.12	9.05	9.85	10.40	11.21	11.34
Grosor (cm)										
11 SG	71	1.51	0.27	1.10	1.18	1.28	1.47	1.67	1.89	2.03
12 SG	551	1.80	0.37	1.29	1.36	1.53	1.76	2.01	2.24	2.38
13 SG	491	2.00	0.36	1.45	1.58	1.74	1.96	2.21	2.50	2.65
14 SG	27	2.11	0.34	1.50	1.66	1.89	2.08	2.28	2.62	2.85
Volumen (cm³)										
11 SG	71	56.77	13.27	41.62	43.04	46.90	54.60	62.10	74.26	86.12
12 SG	551	70.41	19.71	42.20	47.74	56.40	68.60	82.10	95.32	104.04
13 SG	489	87.57	23.54	56.02	59.48	70.55	85.30	99.70	116.76	134.14
14 SG	27	93.32	19.51	71.06	74.30	78.30	86.30	104.00	115.58	142.48

*SG: semanas de gestación, DS: desviación estándar

5.1.3. Biometría placentaria según características maternas y de la gestación

A continuación, se estudió la correlación de las variables placentarias entre sí, así como con las características maternas y variables bioquímicas incluidas en el estudio (Tabla 6).

Tabla 6. Correlación de la biometría placentaria con factores maternos, biofísicos y bioquímicos

	Placa basal		Placa coriónica		Grosor		Volumen	
	Correlación	p	Correlación	p	Correlación	p	Correlación	p
Características maternas								
Edad	-0.045	0.101	-0.053	0.054	0.074	0.006	0.025	0.364
IMC	0.005	0.866	0.041	0.134	-0.002	0.945	0.050	0.068
PA	0.016	0.555	-0.026	0.340	-0.004	0.881	0.055	0.049
Factores bioquímicos*								
bhCG (MoM)	0.178	<0.001	0.183	<0.001	0.104	0.010	0.174	<0.001
PAPP-A (MoM)	0.229	<0.001	0.279	<0.001	0.097	0.016	0.252	<0.001
PIGF (MoM) (n=603)	0.142	0.020	0.195	0.001	0.161	0.008	0.301	<0.001
Factores biofísicos								
TAM	0.025	0.370	0.005	0.845	0.007	0.799	0.014	0.601
IPmAUt*	-0.187	<0.001	-0.156	<0.001	-0.059	0.140	-0.300	<0.001
Biometría placenta								
Placa basal								
Placa coriónica	0.750	<0.001						
Grosor	0.194	<0.001	-0.082	0.003				
Volumen	0.633	<0.001	0.497	<0.001	0.473	<0.001		

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas
Correlación paramétrica (Pearson)

*Correlación no paramétrica (Spearman's rho)

Respecto a la correlación con las características maternas, únicamente se observó una correlación positiva entre el PA y el VP, y entre la edad materna y el G. Las diferencias respecto al IMC no fueron significativas para ninguna de las variables placentarias estudiadas.

Se observó también una correlación negativa de la biometría placentaria, tanto 2D como 3D, con el Doppler de las arterias uterinas. Así, a mayor IPmAUt, menor tamaño y volumen placentarios (PB, PC y VP). Asimismo, todas las variables placentarias mostraron una correlación positiva con las variables bioquímicas estudiadas: a mayor tamaño y volumen placentarios, mayores concentraciones de los marcadores bioquímicos. La correlación de mayor magnitud se observó entre el VP y PAPP-A y PIGF. Se confirmó también una correlación positiva para todas las

variables placentarias entre sí, con excepción de PC y G, siendo menor el G a mayor PC.

Las variables maternas y obstétricas fueron comparadas también según la paridad y el tipo de concepción (espontánea vs TRA). La [Tabla 7](#) muestra las diferencias según la paridad.

Tabla 7. Diferencias en los factores maternos, biofísicos, bioquímicos y biometría placentaria según la paridad

	Nulíparas (n=779)	Multíparas (n=561)	p
Características maternas^a			
Edad (años)	32.8 (5.3)	34.5 (4.5)	<0.001
IMC	23.6 (4.0)	24.5 (4.8)	<0.001
PA	86.1 (9.7)	89.3 (11.1)	<0.001
TRA	109 (14)	17 (3)	<0.001
Tabaquismo	45 (5.8)	29 (5.2)	0.716
Aspirina	76 (9.8)	50 (8.9)	0.636
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.9 (7.8)	82.7 (8.1)	0.004
IPmAU ^b	1.67 (1.38 - 1.99)	1.74 (1.41-2.06)	0.020
Factores bioquímicos^b			
bhCG (MoM)	1.02 (0.66-1.59)	0.98 (0.64-1.50)	0.249
PAPP-A (MoM)	1.06 (0.75-1.55)	0.97 (0.66-1.34)	0.001
PIGF (MoM) (n=603)	1.00 (0.72-1.36)	0.97 (0.74-1.32)	0.611
Biometría placenta^{*a}			
Placa basal	0.138 (0.02)	0.134 (0.02)	0.002
Placa coriónica	0.101 (0.01)	0.101 (0.01)	0.400
Grosor	0.021 (0.004)	0.020 (0.004)	0.114
Volumen	0.845 (0.26)	0.832 (0.22)	0.316
Superficie uterina libre	54.2 (6.0)	52.9 (5.9)	<0.001

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAU: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas

*Ajustada por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%) ^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Las mujeres nulíparas eran más jóvenes y tenían un menor IPmAut, IMC y PA en comparación con las mujeres multíparas. También hubo mayor frecuencia de TRA entre las nulíparas. En cambio, presentaron mayores concentraciones de PAPP-A, mayor TAM, PB y SUL. No se observaron diferencias en el resto de las variables de la biometría placentaria de primer trimestre, incluido el VP.

La [Tabla 8](#) muestra las diferencias según tipo de concepción.

Tabla 8. Diferencias en los factores maternos, biofísicos, bioquímicos y biometría placentaria según el tipo de gestación

	Gestación espontánea (n=1214)	TRA (n=126)	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.1 (4.9)	37.1 (4.8)	<0.001
IMC	23.9 (4.3)	24.5 (4.5)	0.123
PA	87.3 (10.5)	88.8 (9.9)	0.124
Tabaquismo	70 (.8)	4 (3.2)	0.305
Aspirina	108 (8.9)	18 (14.3)	0.054
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.2 (7.9)	85.2 (7.7)	0.006
IPmAut ^b	1.72 (1.42-2.04)	1.41 (1.12-1.89)	<0.001
Factores bioquímicos^b			
bhCG (MoM)	1.01 (0.66-1.57)	0.93 (0.61 - 1.58)	0.494
PAPP-A (MoM)	1.02 (0.69-1.47)	1.12 (0.82-1.57)	0.153
PIGF (MoM) (n=603)	0.98 (0.72-1.31)	1.07 (0.75-1.46)	0.132
Biometría placenta^{*a}			
Placa basal	0.136 (0.019)	0.138 (0.017)	0.276
Placa coriónica	0.101 (0.012)	0.101 (0.013)	0.736
Grosor	0.021 (0.004)	0.021 (0.005)	0.207
Volumen	0.838 (0.242)	0.857 (0.272)	0.437
Superficie uterina libre	53.6 (6.0)	54.3 (5.7)	0.194

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAut: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas

*Ajustada por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%) ^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

En las gestaciones obtenidas mediante TRA encontramos una mayor edad materna, un menor IPmAUT y mayor TAM. Estas pacientes tomaron más frecuentemente aspirina durante de la gestación, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observaron diferencias en la biometría placentaria de primer trimestre ni en los marcadores bioquímicos estudiados.

5.1.4. Biometría placentaria y peso neonatal y placentario al nacer

Se analizó la relación entre las medidas placentarias en primer trimestre y los pesos neonatales y placentarios al nacer. La [Tabla 9](#) ilustra estos resultados.

Tabla 9. Relación entre biometría placentaria en primer trimestre y peso neonatal y placentario al parto

	Peso neonatal (n=1340)		Peso placentario (n=280)	
	Correlación	p	Correlación	p
Características maternas^a				
Edad	-0.050	0.067	-0.094	0.118
IMC	0.044	0.104	0.286	<0.001
PA	0.060	0.031	0.219	<0.001
Factores biofísicos				
TAM ^a	-0.038	0.169	0.048	0.427
IPmAUT ^b	-0.113	<0.001	-0.226	<0.001
Factores bioquímicos^b				
bhCG (MoM)	0.038	0.163	0.123	0.039
PAPP-A (MoM)	0.032	0.240	0.010	0.864
PIGF (MoM) (n=603)	0.134	0.001	0.143	0.113
Biometría placenta^{*a}				
Placa basal	0.169	<0.001	0.203	0.001
Placa coriónica	0.153	<0.001	0.168	0.005
Grosor	0.116	<0.001	0.049	0.413
Volumen	0.243	<0.001	0.221	<0.001

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAUT: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas

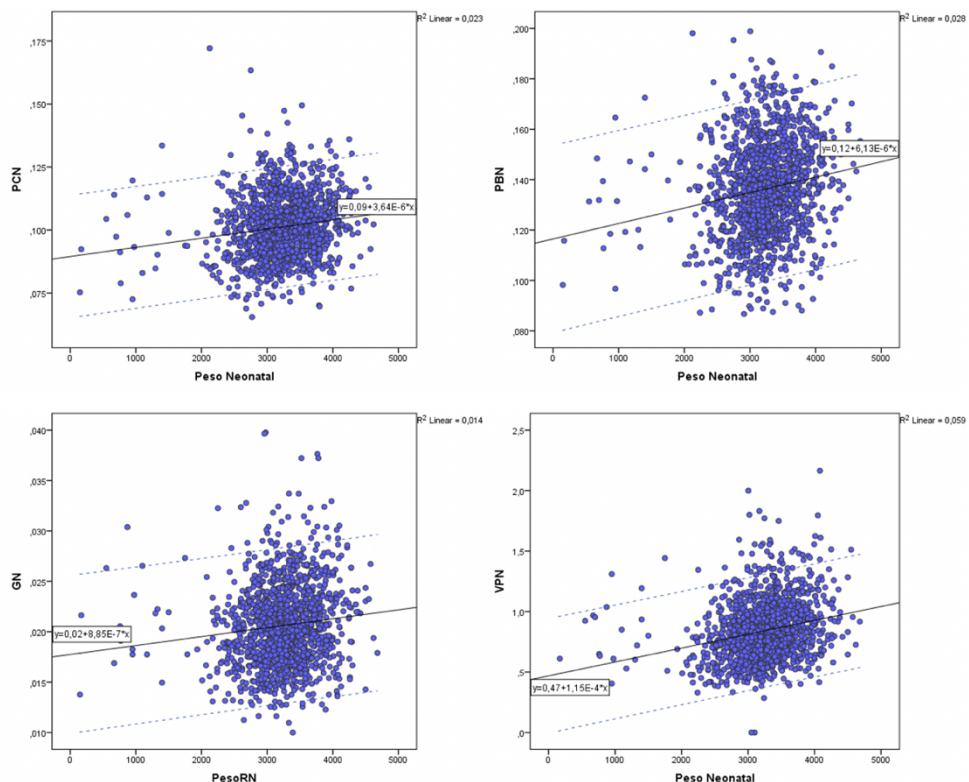
*Ajustada por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%) ^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Un mayor PA materno en primer trimestre se relacionó con un mayor peso neonatal y placentario. En cambio, no se encontró relación entre el IMC y el peso neonatal. La biometría placentaria también mostró una correlación positiva con el peso neonatal y placentario. En contrapartida, un mayor IPmAUT en primer trimestre se correlacionó con un menor peso neonatal y placentario. Respecto a los factores bioquímicos, se encontró una correlación positiva entre la concentración de PIGF y el peso neonatal. Las correlaciones con el peso neonatal de mayor magnitud se encontraron para el VP.

La Figura 6 muestra las gráficas dispersión del peso neonatal en relación con las distintas variables de biometría placentaria.

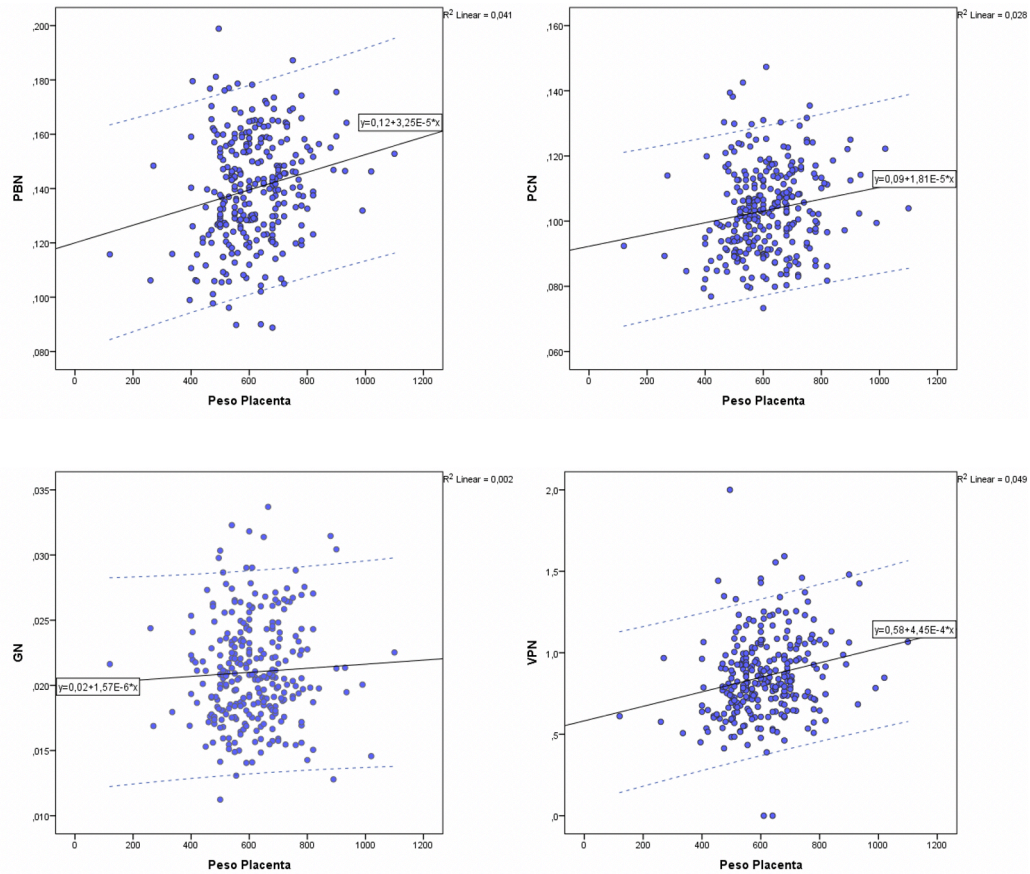
Figura 6. Scatter plots de relación entre biometría placentaria en primer trimestre y peso placentario



*La línea de regresión del análisis bivariado se observa en la línea continua negra; las líneas punteadas azules muestran los límites de confianza del 95%.

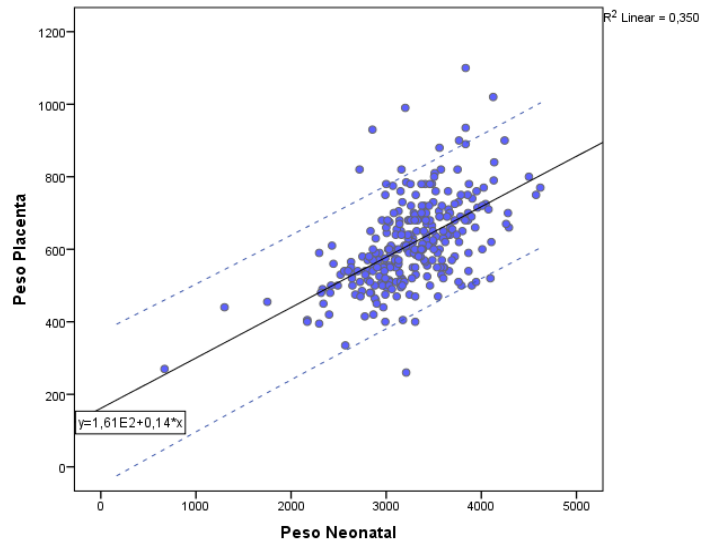
La Figura 7 muestra las gráficas dispersión del peso placentario al nacer en relación con las distintas variables de biometría placentaria.

Figura 7. Scatter plots de relación entre biometría placentaria en primer trimestre y peso placentario



*La línea de regresión del análisis bivariado se observa en la línea continua negra; las líneas punteadas azules muestran los límites de confianza del 95%.

Se observó asimismo una correlación positiva entre el peso placentario y el peso neonatal (Figura 8).

Figura 8. Scatter plots de relación entre el peso placentario y el peso neonatal

*La línea de regresión del análisis bivariado se observa en la línea continua negra; las líneas punteadas azules muestran los límites de confianza del 95%.

5.2. Relación entre biometría placentaria de primer trimestre y complicaciones obstétricas

La incidencia de PE en la población del estudio fue del 3.8% (n=51). De éstas, un 0.3% (n=4) fueron PE precoces (antes de las 34 semanas), un 1% fueron PE pretérmino (antes de las 37 semanas) y un 2.8% (n=38) fueron PE a término.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de PE entre el periodo sin cribado de PE y el periodo con cribado de PE, aunque sí se observó una disminución no significativa en la incidencia de PE pretérmino después de la introducción del cribado de PE (3.6% vs 3.9%, $p=0.883$ para PE; 0.4% vs 0.2%, $p=0.631$ para PE precoz; 1.6% vs 0.6%, $p=0.084$ para PE pretérmino; 2% vs 3.3%, $p=0.177$ para PE a término). De los casos con diagnóstico de PE, un 23.5% (n=12) presentó adicionalmente CIR. De éstos, un 69.2% (n=9) se diagnosticó en el contexto de PE pretérmino.

La incidencia de PEG fue del 11.2% (n=150) y la de CIR fue del 1.5% (n=20).

5.2.1. Análisis comparativo según resultados perinatales

Se realizó un análisis estadístico bivariante para evaluar las diferencias en las variables dependientes analizadas y las distintas variables de resultado perinatal analizadas, de forma aislada y compuesta (RPA1 y RPA2).

5.2.1.1 Análisis de resultados perinatales aislados

Las mujeres con PE presentaron con más frecuencia antecedentes personales de HTA y diabetes y antecedentes de PE y/o PEG en una gestación previa. Se encontraron también diferencias en la concentración de PAPP-A, siendo menor en los casos de PE, así como una tendencia no significativa a una menor concentración de PIGF. El perfil de las pacientes con PE mostró un mayor IMC, mayor PA, mayor TAM y mayor IPmAUt. En relación con la biometría de la placenta, únicamente se encontró un menor grosor placentario.

Los niños de las mujeres con diagnóstico de PE tuvieron un menor peso neonatal, con menor edad gestacional al parto, y nacieron más frecuentemente por cesárea.

La [Tabla 10](#) muestra las diferencias entre las gestaciones sin PE y las gestaciones con PE.

Tabla 10. Diferencias en las características maternas, factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria entre las pacientes según preeclampsia

	Preeclampsia		
	No n=1289	Sí n=51	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.5 (4.9)	33.3 (6.7)	0.867
Etnia			
Caucásica	908 (70.4)	29 (56.9)	0.006
Latinoamericana	261(20.2)	21 (41.2)	
Africana	25 (1.9)	0 (0)	
Asiática	32 (2.5)	0 (0)	

	Preeclampsia		
	No n=1289	Sí n=51	p
Indo-paquistaní	30 (2.3)	1 (0)	
Magrebí	33 (2.6)	0 (0)	
IMC (Kg/m ²)	23.8 (7.3)	27.2 (4.7)	<0.001
PA (cm)	87.2 (10.4)	94.8 (9.8)	<0.001
Tabaquismo	70 (5.4)	4 (7.8)	0.523
TRA	118 (9.2)	8 (15.7)	0.136
Antecedentes maternos^a			
Hipertensión crónica	12 (0.9)	3 (5.9)	0.017
Diabetes mellitus	5 (0.4)	2 (3.9)	0.026
Patología tiroidea	111 (8.6)	4 (7.8)	>0.999
Trombofilia	14 (1.1)	2 (3.9)	0.121
Enfermedad renal	4 (0.3)	0 (0)	>0.999
Patología autoinmune o reumatológica	14 (1.1)	0 (0)	>0.999
Otros	22 (1.7)	1 (2)	0.593
Características obstétricas^a			
Nuliparidad	543 (42.1)	18 (35.3)	0.386
Múltipara con PE anterior	21 (1.6)	7 (13.7)	<0.001
Múltipara con PEG anterior	60 (4.7)	6 (11.8)	0.036
2 o más abortos previos	58 (4.5)	1 (2)	0.723
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.2 (7.8)	89.7 (7.7)	<0.001
IPmAUT ^b	1.68 (1.39-2.01)	1.86 (1.44-2.35)	0.006
Factores bioquímicos^b			
PAPP-A	1.04 (0.70-1.49)	0.87 (0.55-1.3)	0.024
PIGF	0.99 (0.76-0.99)	0.90 (0.59-0.88)	0.066
Biometría placentaria^a			
Placa basal	0.14 (0.02)	0.13 (0.02)	0.832
Placa coriónica	0.10 (0.01)	0.10 (0.02)	0.718
Grosor	0.020 (0.004)	0.019 (0.004)	0.030
Volumen	0.84 (0.24)	0.79 (0.28)	0.241
Superficie uterina libre	53.6 (6.0)	54.1 (6.3)	0.602
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3251.9 (505)	2800.3 (700)	<0.001
Peso placentario (g)	613.3 (122)	600.0 (168)	0.792
Edad gestacional (semanas)	39.7 (1.9)	37.7 (2.5)	<0.001
Parto por cesárea	285 (22.4)	24 (47.1)	<0.001

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; IPmAUT: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

A continuación, se analizaron los resultados según el tipo de PE en comparación con gestaciones sin PE. Las Tablas 11, 12 y 13 muestran estos resultados.

Tabla 11. Diferencias en las características maternas, factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según PE precoz

	Preeclampsia precoz		
	No n=1289	Sí n=4	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.5 (4.9)	35.25 (6.7)	0.636
Etnia			
Caucásica	908 (70.4)	3 (75)	
Latinoamericana	261 (20.2)	1 (25)	
Africana	25 (1.9)	0 (0)	0.977
Asiática	32 (2.5)	0 (0)	
Indo-paquistaní	30 (2.3)	0 (0)	
Magrebí	33 (2.6)	0 (0)	
IMC (Kg/m ²)	23.8 (4.3)	24.9 (2.1)	0.373
PA (cm)	87.2 (10.4)	90.2 (4.4)	0.258
Tabaquismo	70 (5.4)	1 (25)	0.202
Aspirina	115 (8.9)	1 (25)	0.314
TRA	118 (9.2)	0 (0)	1.000
Antecedentes maternos^a			
Hipertensión crónica	12 (0.9)	0 (0)	0.999
Diabetes mellitus	5 (0.4)	0 (0)	1.000
Patología tiroidea	111 (8.6)	0 (0)	1.000
Trombofilia	14 (1.1)	0 (0)	1.000
Enfermedad renal	4 (0.3)	0 (0)	1.000
Patología autoinmune o reumatológica	14 (1.1)	0 (0)	1.000
Otros	22 (1.7)	0 (0)	1.000
Características obstétricas^a			
Nuliparidad	746 (57.9)	3 (75)	0.643
Múltipara con PE anterior	21 (1.6)	0 (0)	1.000
Múltipara con PEG anterior	60 (4.7)	1 (25)	0.176
2 o más abortos previos	58 (4.5)	1 (25)	0.171
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.2 (7.8)	87.4 (3.1)	0.068
IPmAU ^t ^b	1.68 (1.39-2.01)	2.61 (1.85-3.43)	0.017
Factores bioquímicos^b			
PAPP-A	1.04 (0.71-1.49)	0.52 (0.38-1.51)	0.115
PIGF	0.99 (0.76-1.34)	0.83 (0.51-1.12)	0.284
Biometría placentaria^{*a}			
Placa basal	0.136 (0.02)	0.122 (0.02)	0.286
Placa coriónica	0.101 (0.01)	0.092 (0.02)	0.354
Grosor	0.020 (0.004)	0.020 (0.003)	0.854

Volumen	0.84 (0.24)	0.57 (0.13)	0.025
Superficie uterina libre	53.6 (6.0)	54.2 (10.7)	0.941
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3251.9 (505)	1106.3 (178)	<0.001
Edad gestacional (semanas)	39.7 (1.9)	31.5 (1.3)	0.001
Parto por cesárea	285 (22.4)	3 (75)	0.038

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAut: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Tabla 12. Diferencias en las características maternas, factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según PE pretérmino

	Preeclampsia pretérmino		
	No n=1289	Sí n=13	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.5 (4.9)	34.6 (6.0)	0.515
Etnia			
Caucásica	908 (70.4)	9 (69.2)	
Latinoamericana	261 (20.2)	4 (30.8)	
Africana	25 (1.9)	0 (0)	0.698
Asiática	32 (2.5)	0 (0)	
Indo-paquistaní	30 (2.3)	0 (0)	
Magrebí	33 (2.6)	0 (0)	
IMC (Kg/m ²)	23.8 (4.3)	24.4 (4.1)	0.594
PA (cm)	87.1 (10.4)	90.7 (7.7)	0.126
Tabaquismo	70 (5.4)	2 (15.4)	0.159
Aspirina	115 (8.9)	3 (23.1)	0.106
TRA	118 (9.2)	0 (0)	0.622
Antecedentes maternos^a			
Hipertensión crónica	12 (0.9)	0 (0)	1.000
Diabetes mellitus	5 (0.4)	0 (0)	1.000
Patología tiroidea	111 (8.6)	1 (7.7)	1.000
Trombofilia	14 (1.1)	1 (7.7)	0.140
Enfermedad renal	4 (0.3)	0 (0)	1.000
Patología autoinmune o reumatológica	14 (1.1)	0 (0)	1.000
Otros	22 (1.7)	0 (0)	1.000
Características obstétricas^a			
Nuliparidad	746 (57.9)	6 (46.2)	0.412
Múltipara con PE anterior	21 (1.6)	4 (30.8)	<0.001
Múltipara con PEG anterior	60 (4.7)	4 (30.8)	0.003
2 o más abortos previos	58 (4.5)	1 (7.7)	0.454

Factores biofísicos			
TAM ^a	83.2 (7.8)	87.8 (8.7)	0.096
IPmAUt ^b	1.68 (1.39-2.01)	2.39 (1.97-3.02)	<0.001
Factores bioquímicos^b			
PAPP-A	1.04 (0.71-1.49)	0.57 (0.46-1.15)	0.020
PIGF	0.99 (0.76-1.34)	0.89 (0.60-1.22)	0.333
Biometría placentaria^{*a}			
Placa basal	0.136 (0.02)	0.127 (0.02)	0.091
Placa coriónica	0.101 (0.01)	0.095 (0.01)	0.146
Grosor	0.021 (0.004)	0.097 (0.002)	0.188
Volumen	0.84 (0.24)	0.61 (0.13)	<0.001
Superficie uterina libre (%)	53.6 (6.0)	54.1 (6.8)	0.801
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3251.9 (505)	1973.4 (658)	<0.001
Peso placentario (g)	613.5 (123)	575.0 (185)	0.634
Edad gestacional (semanas)	39.7 (1.9)	34.7 (2.4)	<0.001
Parto por cesárea	285 (22.4)	8 (61.5)	0.003

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional

*Ajustado por edad gestacional

a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Tabla 13. Diferencias en las características maternas, factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según PE a término

	Preeclampsia a término		
	No n=1289	Sí n=38	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.5 (4.9)	32.9 (6.9)	0.599
Etnia			
Caucásica	908 (70.4)	20 (52.6)	
Latinoamericana	261 (20.2)	17 (44.7)	
Africana	25 (1.9)	0(0)	0.010
Asiática	32 (2.5)	0 (0)	
Indo-paquistaní	30 (2.3)	1 (1.6)	
Magrebí	33 (2.5)	0(0)	
IMC (Kg/m ²)	23.8 (4.3)	28.1 (4.6)	<0.001
PA (cm)	87.2 (10.4)	96.3 (10.2)	<0.001
Tabaquismo	72 (5.5)	2 (5.3)	1.000
Aspirina	115 (8.9)	8 (21.1)	0.020
TRA	118 (9.2)	8 (21.1)	0.022

Antecedentes maternos^a			
Hipertensión crónica	12 (0.9)	9 (7.9)	0.008
Diabetes mellitus	5 (0.4)	2 (5.3)	0.015
Patología tiroidea	111 (8.6)	3 (7.9)	1.000
Trombofilia	14 (1.1)	1 (2.6)	0.355
Enfermedad renal	4 (0.3)	0 (0)	1.000
Patología autoinmune o reumatológica	14 (1.1)	0 (0)	1.000
Otros	22 (1.7)	1 (2.6)	0.490
Características obstétricas^a			
Nuliparidad	746 (57.9)	27 (71.1)	0.133
Múltipara con PE anterior	21 (1.6)	3 (7.9)	0.029
Múltipara con PEG anterior	60 (4.7)	2 (5.3)	0.697
2 o más abortos previos	58 (4.5)	0 (0)	0.407
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.2 (7.8)	90.4 (7.3)	<0.001
IPmAUT ^b	1.68 (1.39-2.01)	1.80 (1.29-2.19)	0.219
Factores bioquímicos^b			
PAPP-A	1.04 (0.70-1.49)	0.95 (0.58-1.32)	0.215
PIGF	0.99 (0.75-1.33)	0.90 (0.59-1.37)	0.117
Biometría placenta*^a			
Placa basal	0.136 (0.02)	0.139 (0.02)	0.436
Placa coriónica	0.101 (0.01)	0.102 (0.01)	0.705
Grosor	0.021 (0.004)	0.019 (0.004)	0.064
Volumen	0.84 (0.24)	0.86 (0.29)	0.652
Superficie uterina libre (%)	53.6 (6.0)	54.1 (6.2)	0.765
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3251.9 (505)	3083.1 (447)	0.028
Peso placentario (g)	612.4 (123)	625.0 (163)	0.858
Edad gestacional (semanas)	39.7 (1.9)	38.7	<0.001
Parto por cesárea	285 (22.4)	16 (42.1)	0.009

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAUT: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional

*Ajustado por edad gestacional

a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Las diferencias en las características maternas y resultados de los factores bioquímicos, factores biofísicos y variables placentarias fueron distintos según el tipo de PE desarrollado en la gestación. Así, las mujeres con PE a término (n=38) presentaron con más frecuencia antecedentes de HTA crónica y DM, así como antecedente de PE en gestaciones anteriores. Se observaron también diferencias en las características basales de estas mujeres, con mayor TAM, IMC y PA. Sin embargo,

no hubo diferencias significativas en el Doppler de las arterias uterinas, marcadores bioquímicos ni en la biometría placentaria.

Al analizar los casos de PE pretérmino (n=13), únicamente se observaron diferencias en los antecedentes de PE y PEG, Doppler de las arterias uterinas, PAPP-A y VP. Ninguna de las otras características maternas en términos de antecedentes médicos o perfil biofísico (IMC, PA y TAM) mostró diferencias significativas.

El análisis de los casos de PE precoz se vio limitado por el limitado número de pacientes en este grupo (n=4). Aún así, se encontraron diferencias significativas en dos de las variables analizadas, con un mayor IPmAUt y un menor VP en primer trimestre entre las mujeres con PE precoz.

Respecto a los resultados perinatales, encontramos un menor peso neonatal en todos los tipos de PE, incluida la PE a término. Las diferencias en las semanas de gestación al parto fueron significativas en todos los análisis, con finalización más precoz de la gestación en los casos con diagnóstico de PE. La tasa de cesárea fue mayor en los casos de PE independientemente de la edad gestacional.

Se realizó el mismo análisis comparando las gestaciones con y sin fetos PEG. Estos resultados se reflejan en la [Tabla 14](#). En este análisis se consideró únicamente el peso neonatal como variable de resultado, sin tener en cuenta el diagnóstico de PE en la gestación actual.

Tabla 14. Diferencias en las características maternas, factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria entre las pacientes según fetos PEG

	PEG		
	No n=1190	Sí n=150	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.4 (5.1)	34.0 (4.7)	0.197
Etnia			
Caucásica	823 (69.2)	114 (76)	
Latinoamericana	261 (21.9)	21 (14)	
Africana	23 (1.9)	2 (1.3)	0.002
Asiática	30 (2.5)	2 (1.3)	
Indo-paquistaní	21 (1.8)	10 (6.7)	
Magrebí	32 (2.7)	1 (0.7)	
IMC (Kg/m ²)	24.0 (4.3)	23.5 (4.5)	0.177

	PEG		
	No n=1190	Sí n=150	p
PA (cm)	87.6 (10.6)	86.7 (9.1)	0.173
Tabaquismo	52 (4.4)	22 (14.7)	<0.001
Aspirina	107 (9)	19 (12.7)	0.180
TRA	110 (9.2)	16 (10.7)	0.554
Antecedentes maternos^a			
Hipertensión crónica	13 (1.1)	2 (1.3)	0.681
Diabetes mellitus	7 (0.6)	0 (0)	1.000
Patología tiroidea	103 (8.7)	12 (8)	0.878
Trombofilia	15 (1.3)	1 (0.7)	1.000
Enfermedad renal	9 (0.3)	1 (0.7)	0.378
Patología autoinmune o reumatológica	11 (0.9)	3 (2.0)	0.200
Otros	18 (1.5)	5 (3.3)	0.169
Características obstétricas^a			
Nuliparidad	687 (57.7)	92 (61.3)	0.430
Múltipara con PE anterior	20 (1.7)	8 (5.3)	0.009
Múltipara con PEG anterior	42 (3.5)	24 (16)	<0.001
2 o más abortos previos	51 (4.3)	8 (5.3)	0.527
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.4 (8.0)	83.4 (7.5)	0.974
IPmAUt ^b	1.68 (1.39-2.01)	1.77 (1.45-2.24)	0.006
Factores bioquímicos^b			
PAPP-A	1.04 (0.71-1.49)	0.94 (0.65-1.34)	0.066
PIGF	1.02 (0.78-1.32)	0.88 (0.67-1.19)	0.002
Biometría placentaria^{*a}			
Placa basal	0.137 (0.018)	0.132 (0.021)	0.006
Placa coriónica	0.102 (0.012)	0.098 (0.015)	0.006
Grosor	0.021 (0.004)	0.019 (0.003)	<0.001
Volumen	0.855 (0.244)	0.719 (0.221)	0.007
Superficie uterina libre (%)	53.7 (5.9)	53.5 (6.8)	0.818
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3331.2 (440)	2469.5 (476)	<0.001
Peso placentario (g)	626.2 (118)	475.4 (99)	<0.001
Edad gestacional (semanas)	39.8 (1.8)	38.5 (3.1)	<0.001
Parto por cesárea	268 (22.8)	41 (27.5)	0.217

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

En las gestaciones con fetos PEG se observaron algunas diferencias en las características maternas, con mayor prevalencia de mujeres de etnia indo-paquistaní. Estas mujeres presentaron también con más frecuencia tabaquismo activo, antecedentes de PE y/o PEG en gestaciones anteriores, una mayor pulsatilidad de las arterias uterinas y menor concentración de PIGF. Todas las variables placentarias estudiadas mostraron también diferencias, con placentas de menor tamaño y volumen desde el primer trimestre.

Finalmente, se analizaron por separado los fetos PEG nacidos a término y sin diagnóstico de PE o CIR durante la gestación. La [Tabla 15](#) muestra estos resultados.

Tabla 15. Diferencias en las características maternas, factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según diagnóstico de PEG sin PE

	PEG sin PE		
	No n=1151	Sí n=130	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.4 (5.1)	33.8 (4.6)	0.543
Etnia			
Caucásica	801 (69.6)	103 (78)	
Latinoamericana	245 (21.3)	14 (10.6)	
Africana	23 (2)	2 (1.5)	
Asiática	30 (2.6)	2 (1.5)	<0.001
Indo-paquistaní	20 (1.7)	10 (7.6)	
Magrebí	32 (2.8)	1 (0.8)	
IMC (Kg/m ²)	23.9 (4.3)	23.3 (4.6)	0.166
PA (cm)	87.3 (10.5)	85.8 (9.2)	0.075
Tabaquismo	49 (4.3)	20 (15.2)	<0.001
Aspirina	101 (8.8)	12 (9.2)	0.870
TRA	103 (8.9)	13 (10)	0.632
Antecedentes maternos^a			
Hipertensión crónica	10 (0.9)	2 (1.5)	0.354
Diabetes mellitus	8 (0.4)	0 (0)	1.000
Patología tiroidea	100 (8.7)	11 (8.3)	1.000
Trombofilia	14 (1.2)	0 (0)	0.384
Enfermedad renal	3 (0.3)	1 (0.8)	0.353
Patología autoinmune o reumatológica	11 (1)	3 (2.3)	0.167
Otros	17 (1.5)	5 (3.8)	0.067
Características obstétricas^a			
Nuliparidad	490 (42.6)	50 (37.9)	0.308

	PEG sin PE		
	No n=1151	Sí n=130	p
Múltipara con PE anterior	16 (1.4)	5 (3.8)	0.056
Múltipara con PEG anterior	39 (3.4)	19 (14.4)	<0.001
2 o más abortos previos	51 (4.4)	5 (3.8)	1.000
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.1 (7.9)	83.0 (7.4)	0.784
IPmAUt ^b	1.67 (1.38-2.00)	1.73 (1.44-2.10)	0.081
Factores bioquímicos^b			
PAPP-A	1.04 (0.71-1.50)	0.98 (0.70-1.36)	0.181
PIGF	1.02 (0.78-1.36)	0.88 (0.70-0.88)	0.005
Biometría placentaria^{*a}			
Placa basal	0.137 (0.019)	0.133 (0.021)	0.071
Placa coriónica	0.101 (0.012)	0.099 (0.015)	0.085
Grosor	0.021 (0.004)	0.019 (0.004)	<0.001
Volumen	0.854 (0.243)	0.734 (0.224)	<0.001
Superficie uterina libre (%)	53.6 (5.9)	53.6 (6.8)	0.917
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3339.3 (439)	2523.2 (426)	<0.001
Peso placenta (g)	625.4 (116)	477.5 (105)	<0.001
Edad gestacional (semanas)	39.8 (1.8)	38.8 (2.9)	<0.001
Parto por cesárea	253 (22.3)	32 (23.4)	0.746

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TRA: técnica de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Al analizar estos casos se observaron ciertas diferencias respecto al análisis de fetos PEG previamente realizado. Se mantuvieron ciertas similitudes como mayor frecuencia de origen indo-paquistaní, mayores tasas de tabaquismo durante la gestación y de PEG en gestaciones anteriores. Las diferencias observadas en el grosor y volumen placentarios también se mantuvieron, así como se observó una menor concentración de PIGF. Sin embargo, no hubo diferencias en las demás características maternas evaluadas, en el Doppler de las arterias uterinas ni en la concentración de PAPP-A.

5.1.1.2 Análisis de resultados perinatales compuestos

Se evaluaron los resultados según severidad de las complicaciones neonatales relacionadas con la insuficiencia. Para ello, se compararon los grupos según la variable compuesta Resultado Perinatal Adverso 1 (RPA 1), que agrupó las complicaciones más severas relacionadas con la insuficiencia placentaria (PE pretérmino, DPPNI y óbito fetal), y la variable compuesta Resultado Perinatal Adverso 2 (RPA 2), que agrupó cualquier complicación relacionada con la insuficiencia placentaria (PE, DPPNI, óbito y PEG). La Tablas 16 y 17 muestran estos resultados.

Tabla 16. Diferencias en las características maternas, factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según Resultado Perinatal Adverso 1

	Resultado perinatal adverso 1		
	No n=1323	Sí n=17	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.5 (5.0)	34.5 (5.4)	0.458
Etnia			
Caucásica	927 (70.1)	10 (58.8)	
Latinoamericana	276 (20.9)	6 (35.3)	
Africana	25 (1.9)	0 (0)	0.467
Asiática	31 (2.3)	1 (5.9)	
Indo-paquistaní	31 (2.3)	0 (0)	
Magrebí	33 (2.5)	0 (0)	
IMC (Kg/m ²)	23.9 (4.4)	24.3 (3.7)	0.701
PA (cm)	87.4 (10.5)	90.4 (6.8)	0.091
Tabaquismo	72 (5.4)	2 (11.8)	0.241
Antecedentes maternos^a			
Hipertensión crónica	15 (1.1)	0 (0)	1.000
Diabetes mellitus	7 (0.5)	0 (0)	1.000
Patología tiroidea	114 (8.6)	1 (5.9)	1.000
Trombofilia	14 (1.1)	2 (11.8)	0.016
Enfermedad renal	4 (0.3)	0 (0)	1.000
Patología autoinmune o reumatológica	14 (1.1)	0 (0)	1.000
Otros	23 (1.7)	0 (0)	1.000
Características obstétricas^a			
Nuliparidad	772 (58.4)	7 (41.2)	0.215
Múltipara con PE anterior	24 (1.8)	4 (23.5)	<0.001
Múltipara con PEG anterior	62 (4.7)	4 (23.5)	0.008
2 o más abortos previos	58 (4.4)	1 (5.9)	0.537

	Resultado perinatal adverso 1		
	No n=1323	Sí n=17	p
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.4 (7.9)	86.3 (8.4)	0.171
IPmAUt ^b	1.68 (1.39-2.01)	2.24 (1.85-2.61)	<0.001
Factores bioquímicos^b			
PAPP-A	1.03 (0.70-1.48)	0.83 (0.47-1.31)	0.145
PIGF	0.99 (0.73-1.34)	0.99 (0.72-1.30)	0.977
Biometría placenta*^a			
Placa basal	0.136 (0.019)	0.130 (0.020)	0.221
Placa coriónica	0.101 (0.012)	0.098 (0.014)	0.311
Grosor	0.020 (0.004)	0.019 (0.002)	0.029
Volumen	0.842 (0.245)	0.668 (0.169)	0.001
Superficie uterina libre (%)	53.6 (6.0)	54.2 (6.3)	0.755
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3250.6 (495)	2002.6 (896)	<0.001
Peso placentario (g)			
Edad gestacional (semanas)	39.7 (1.9)	34.5 (4.5)	<0.001
Parto por cesárea	300 (23)	9 (52.9)	0.007

RPA 1: PE pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta, óbito fetal; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Tabla 17. Diferencias en las características maternas, factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según Resultado Perinatal Adverso 2

	Resultado perinatal adverso 2		
	No n=1149	Sí n=191	p
Características maternas^a			
Edad (años)	33.4 (5.0)	33.7 (5.2)	0.556
Etnia			
Caucásica	801 (69.7)	136 (71.2)	
Latinoamericana	244 (21.2)	38 (19.9)	
Africana	23 (2)	2(1)	0.009
Asiática	29 (2.5)	3 (1.6)	
Indo-paquistaní	20 (1.7)	11 (5.8)	
Magrebí	32 (2.8)	1 (0.5)	
IMC (Kg/m ²)	23.9 (4.3)	24.4 (4.8)	0.166
PA (cm)	87.3 (10.5)	88.4 (4.9)	0.175
Tabaquismo	49 (4.3)	25 (13.1)	<0.001

	Resultado perinatal adverso 2		
	No n=1149	Sí n=191	p
Antecedentes maternos^a			
Hipertensión crónica	10 (0.9)	5 (2.6)	0.050
Diabetes mellitus	5 (0.4)	2 (1.0)	0.262
Patología tiroidea	100 (8.7)	15 (7.9)	0.781
Trombofilia	14 (1.2)	2 (1.0)	1.000
Enfermedad renal	3 (0.3)	1 (0.5)	0.460
Patología autoinmune o reumatológica	11 (1.0)	3 (1.6)	0.436
Otros	17 (1.5)	6 (3.1)	0.125
Características obstétricas^a			
Nuliparidad	661 (57.5)	118 (61.8)	0.303
Múltipara con PE anterior	16 (1.4)	12 (6.3)	<0.001
Múltipara con PEG anterior	39 (3.4)	27 (14.1)	<0.001
2 o más abortos previos	51 (4.4)	8 (4.2)	1.000
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.2 (7.9)	84.8 (7.9)	0.011
IPmAUT ^b	1.68 (1.38-2.00)	1.78 (1.44-2.19)	0.004
Factores bioquímicos^b			
PAPP-A	1.04 (0.71-1.50)	0.94 (0.65-1.34)	0.028
PIGF	1.02 (0.78-1.37)	0.88 (0.65-1.21)	0.001
Biometría placentaria^{*a}			
Placa basal	0.134 (0.019)	0.133 (0.020)	0.031
Placa coriónica	0.102 (0.012)	0.099 (0.015)	0.038
Grosor	0.021 (0.004)	0.019 (0.004)	<0.001
Volumen	0.854 (0.243)	0.750 (0.242)	<0.001
Superficie uterina libre (%)	53.6 (5.9)	53.7 (6.6)	0.881
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3341.6 (432)	2592.1 (546)	<0.001
Peso placentario (g)			
Edad gestacional (semanas)	39.8 (1.7)	38.4 (3.0)	<0.001
Parto por cesárea	252 (22.2)	57 (30)	0.026

RPA 2: PE a cualquier edad gestacional, desprendimiento prematuro de placenta, óbito fetal, PEG; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; IPmAUT: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Las mujeres que presentaron un resultado perinatal adverso severo (RPA1) presentaron más frecuentemente antecedentes de PE y/o PEG en gestaciones previas y mayor IP de las arterias uterinas. También se encontró una mayor prevalencia de trombofilia en estas mujeres, sin otras diferencias en cuanto al resto

de características maternas, factores bioquímicos o biofísicos. En cuanto a la biometría placentaria, se observó un menor G y VP en el primer trimestre.

Para las gestaciones con cualquier resultado perinatal adverso relacionado con la insuficiencia placentaria (RPA2), se observaron diferencias tanto en las características maternas (mayor hábito tabáquico y mayor prevalencia de mujeres de origen indo-paquistaní), antecedentes obstétricos (mayores tasas de antecedentes de PE y/o PEG en gestaciones previas), perfil biofísico (mayor TAM y IPmAUt) y perfil bioquímico (menor concentración de PAPP-A y PIGF). Respecto a la biometría placentaria, se encontraron diferencias para todas las variables de biometría analizadas, con menor tamaño y volumen placentario en estos casos.

5.2.2. Regresión logística y modelos de predicción de resultados perinatales adversos

A continuación, se realizó un análisis regresión logística bivariante y multivariante para evaluar distintos modelos de predicción de resultados perinatales adversos en base a las características maternas y obstétricas, factores biofísicos y bioquímicos, y biometría placentaria. Entre las variables bioquímicas se consideró únicamente PAPP-A como predictor, dado que PIGF sólo fue analizado para 603 mujeres del estudio. Entre las variables de biometría placentaria, se incluyeron las estimaciones directas del tamaño placentario, pero no la superficie uterina libre, dados los resultados del análisis comparativo.

Este análisis se llevó a cabo considerando únicamente la población del estudio sin cribado de PE en primer trimestre (n=498). Sobre esta muestra, la incidencia global de PE fue del 3.6% (n=18), de las cuales 2 (0.4%) fueron PE precoces, 8 (1.6%) fueron PE pretérmino y 10 (2%) fueron PE a término. La incidencia de PEG fue del 9.8% (n=49).

Se consideraron como variables de resultado las variables compuestas RPA 1 y 2, y la variable PEG sin diagnóstico de PE, siguiendo la metodología descrita en el apartado 4.5.2.

Se probaron distintos modelos de predicción utilizando distintas combinaciones de variables y la metodología estadística previamente descrita. En la [Tabla 18](#) se muestran las características de los 7 modelos finales del estudio.

Tabla 18. Modelos de predicción de resultados perinatales. Variables incluidas y metodología estadística

	Factores maternos	Antecedentes obstétricos	TAM	IPmAUI	PAPP-A	Biometría placenta			
						PB	PC	G	VP
Modelo 1									
Variables incluidas	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Metodología estadística	regresión logística multivariante, método "adelante"								
Modelo 2									
Variables incluidas	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Metodología estadística	regresión logística multivariante, método "introducir"								
Modelo 3									
Variables incluidas						X	X	X	X
Metodología estadística	regresión logística multivariante, método "introducir"								
Modelo 4									
Variables incluidas				X		X	X	X	X
Metodología estadística	regresión logística multivariante, método "introducir"								
Modelo 5									
Variables incluidas				X				X	X
Metodología estadística	regresión logística multivariante, método "introducir"								
Modelo 6									
Variables incluidas	X	X	X	X	X				
Metodología estadística	regresión logística multivariante, método "introducir"								
Modelo 7									
Variables incluidas	X	X	X	X	X				X
Metodología estadística	regresión logística multivariante, método "introducir"								

*TAM: tensión arterial media; IPmAUI: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PB: placa basal; PC: placa coriónica; G: grosor; VP: volumen placentario

En los modelos de predicción de PEG sin PE se incluyeron además las variables tabaquismo y antecedente de PEG en gestación previa.

5.2.2.1. Predicción de resultado perinatal adverso severo (RPA1)

La [Tabla 19](#) muestra los resultados del análisis bivariante de cada una de las variables independientes en relación con la variable de resultado RPA 1.

Tabla 19. Regresión logística – análisis bivalente de las variables independientes con relación a la variable de resultado RPA 1.

Variables	p	OR	95% CI		Bondad de ajuste
			Inferior	Superior	Hosmer y Lemeshow
Edad	0.708	1.025	0.90	1.17	0.419
IMC	0.604	1.03	0.91	1.17	0.623
PA	0.262	1.03	0.98	1.08	0.203
TAM	0.133	1.05	0.98	1.13	0.744
Tabaquismo	0.176	2.96	0.61	14.25	.
Antecedentes médicos					
Hipertensión crónica	0.999	-	-	-	.
Diabetes mellitus	0.999	-	-	-	.
Trombofilia	<0.001	21.42	3.66	124.44	.
Antecedentes obstétricos					
Nuliparidad	0.039	4.09	1.07	15.64	.
PE anterior	<0.001	25.71	5.61	117.84	.
PEG anterior	<0.001	11.02	3.02	40.25	.
IPmAUt	<0.001	6.18	2.38	16.01	0.923
PAPP-A	0.046	0.22	0.05	0.97	0.137
Biometría placenta					
Placa basal	0.351	0.24	0.01	4.88	0.321
Placa coriónica	0.534	0.22	0.00	24.94	0.802
Grosor	0.093	0.24	0.04	1.27	0.019
Volumen	0.009	0.71	0.55	0.92	0.820

RPA 1: PE pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta, óbito fetal; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; PE: preeclampsia; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo

La [Tabla 20](#) muestra los resultados de los distintos modelos de predicción evaluados.

Tabla 20. Regresión logística – análisis multivariante. Variables finales incluidas en cada modelo analizado.

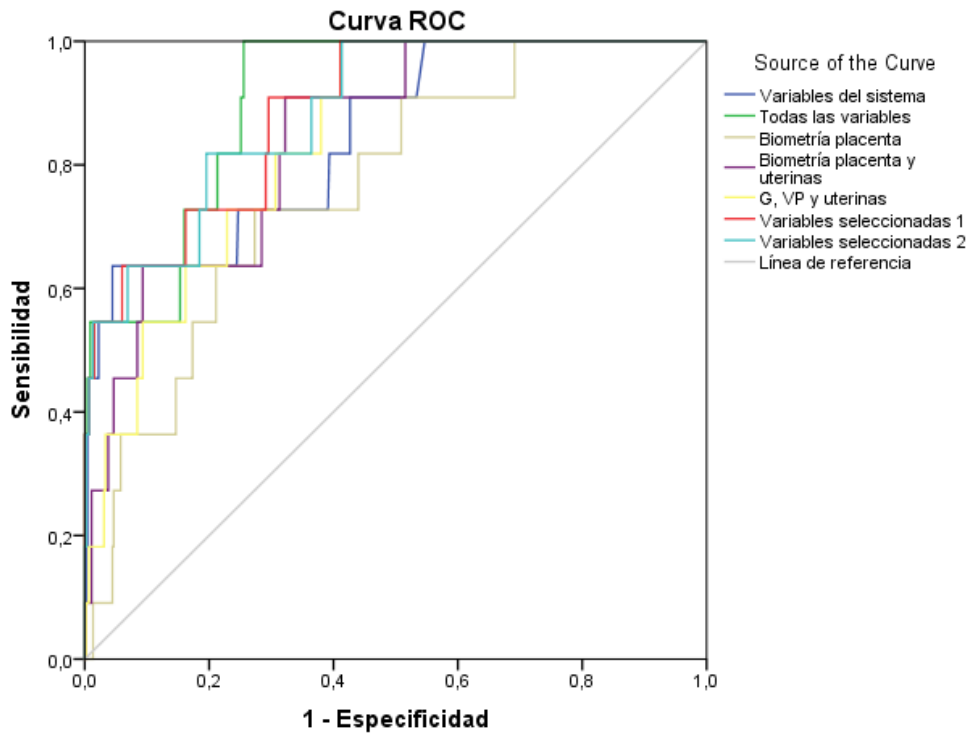
Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 1				
Antecedente de PE	27.84	4.35	178.17	<0.001
Trombofilia	38.74	3.24	462.63	0.004
IPmAUt	7.97	2.70	23.54	<0.001
Modelo 2				
Edad	0.98	0.83	1.15	0.791
IMC	0.93	0.93	0.66	0.677
PA	1.01	0.88	1.17	0.831
TAM	1.06	0.95	1.17	0.294
Antecedentes médicos				
Trombofilia	47.55	2.11	1073.91	0.015
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	0.32	0.06	1.81	0.198
PE anterior	23.48	1.92	287.64	0.014
IPmAUt	5.77	1.64	20.31	0.006
PAPP-A	0.69	0.13	3.57	0.663
Biometría placenta				
Placa basal	5.74	0.01	7551.82	0.633
Placa coriónica	0.05	0.00	2814.59	0.583
Grosor	0.16	0.01	3.27	0.235
Volumen	0.94	0.59	1.52	0.813
Modelo 3				
Placa basal	5.51	0.02	1302.32	0.541
Placa coriónica	0.771	0.00	2863.79	0.951
Grosor	0.522	0.08	2863.79	0.509
Volumen	0.678	0.48	0.95	0.023
Modelo 4				
Placa basal	14.83	0.05	4646.12	0.358
Placa coriónica	0.45	0.00	2218.82	0.854
Grosor	0.37	0.04	3.16	0.360
Volumen	0.76	0.53	1.08	0.129
IPmAUt	5.98	2.03	17.63	0.001
Modelo 5				
Grosor	0.363	0.05	2.73	0.325
Volumen	0.85	0.62	1.17	0.321
IPmAUt	5.26	1.87	14.73	0.002

Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 6				
Edad	0.99	0.84	1.16	0.898
PA	0.99	0.93	1.06	0.814
TAM	1.04	0.95	1.15	0.361
Antecedentes médicos				
Trombofilia	41.41	2.63	651.03	0.008
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	0.31	0.05	1.59	0.160
PE anterior	15.92	1.61	157.01	0.018
IPmAUt	5.46	1.59	18.73	0.007
PAPP-A	0.65	0.13	3.18	0.596
Biometría placenta				
Volumen	0.84	0.59	1.20	0.345
Modelo 7				
Edad	0.98	0.84	1.16	0.843
PA	0.99	0.93	1.06	0.862
TAM	1.06	0.96	1.16	0.244
Antecedentes médicos				
Trombofilia	44.07	2.81	690.57	0.007
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	0.28	0.06	1.45	0.131
PE anterior	14.45	1.66	125.40	0.015
IPmAUt	6.83	2.18	21.37	0.001
PAPP-A	0.55	0.11	2.68	0.459

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PE: preeclampsia; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo

La [Figura 9](#) muestra las curvas ROC de los distintos modelos evaluados.

Figura 9. Curvas ROC de los siete modelos de predicción analizados.



La Tabla 21 muestra las áreas bajo la curva y sus respectivos intervalos de confianza de los distintos modelos de predicción analizados, siendo el modelo 2 el que presenta una mayor capacidad de discriminación (mayor área bajo la curva).

Tabla 21. Áreas bajo la curva (AUC) de los siete modelos analizados.

Modelo	Bondad de ajuste	AUC ROC	SE	p	95% CI	
	Hosmer y Lemeshow				Superior	Inferior
Modelo 1	0.234	0.846	0.060	<0.001	0.728	0.964
Modelo 2	0.238	0.905	0.033	<0.001	0.841	0.970
Modelo 3	0.900	0.757	0.065	0.003	0.630	0.885
Modelo 4	0.876	0.844	0.051	<0.001	0.744	0.944
Modelo 5	0.884	0.841	0.045	<0.001	0.751	0.930
Modelo 6	0.452	0.886	0.045	<0.001	0.799	0.973
Modelo 7	0.937	0.885	0.046	<0.001	0.796	0.975

*AUC ROC: área bajo la curva; SE: error típico (standard error)

Se compararon las AUC de los distintos modelos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el modelo 3 y el resto de los modelos analizados (Modelo 3 AUC 0.757 vs Modelo 5 AUC 0.841, $p = 0.034$). En cambio, no hubo diferencias entre los Modelos 1, 2, 4, 5, 6 y 7.

El modelo con mayor AUC fue el Modelo 2, que correspondería por tanto al modelo con mejor rendimiento global (mayor capacidad de discriminación), aunque la mayor TD se obtuvo para el Modelo 7, con una TD del 81.8% para una TFP del 20%. El modelo 4, basado en la biometría placentaria y el Doppler de las arterias uterinas, obtuvo TD del 63.6% para cualquier de los tres puntos de TFP analizados (Tabla 22).

Tabla 22. Rendimiento diagnóstico de los siete modelos analizados.

Modelo	Tasa de detección (%)	TFP (%)	VPP	VPN
Modelo 1	63.6	10	6.36	0.69
	63.6	15	4.24	0.73
	63.6	20	3.18	0.76
Modelo 2	54.5	10	5.45	0.84
	54.5	15	3.63	0.78
	72.7	20	3.64	0.78
Modelo 3	36.4	10	3.64	0.78
	45.5	15	3.03	0.75
	54.5	20	2.72	0.73
Modelo 4	63.6	10	6.36	0.86
	63.6	15	4.24	0.79
	63.6	20	3.18	0.76
Modelo 5	54.5	10	5.45	0.84
	54.5	15	3.63	0.78
	63.6	20	3.18	0.76
Modelo 6	63.6	10	6.36	0.86
	63.6	15	4.24	0.79
	72.7	20	3.63	0.78
Modelo 7	63.6	10	6.36	0.86
	63.6	15	4.24	0.79
	81.8	20	4.05	0.80

*TFP: tasa de falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Este análisis se realizó también incluyendo únicamente los casos en los que se determinó el marcador bioquímico PIGF ($n=227$). Todos los modelos de predicción analizados mostraron AUC discretamente inferiores a las obtenidas previamente (datos no incluidos).

5.2.2.2. Predicción de resultado perinatal adverso 2

La **Tabla 23** muestra los resultados del análisis bivariante de cada una de las variables independientes en relación con la variable de resultado RPA 2.

Tabla 23. Regresión logística – análisis bivariante de las variables independientes con relación a la variable de resultado RPA 2.

Variables	p	OR	95% CI		Bondad de ajuste
			Inferior	Superior	Hosmer y Lemeshow
Edad	0.887	0.99	0.94	1.05	0.967
IMC	0.638	1.02	0.95	1.08	0.311
PE	0.313	1.01	0.99	1.04	0.839
TAM	0.090	1.03	0.99	1.06	0.810
Tabaquismo	<0.001	3.94	1.86	8.35	.
Antecedentes médicos					
Hipertensión crónica	0.032	13.97	1.25	156.32	.
Diabetes mellitus	0.99	0.00	0.00	.	.
Trombofilia	0.230	2.77	0.53	14.57	.
Antecedentes obstétricos					
Nuliparidad	0.848	1.05	0.62	1.80	.
PE anterior	0.018	4.76	1.30	17.34	.
PEG anterior	0.001	4.28	1.88	9.75	.
IPmAUt	<0.001	2.70	1.65	4.42	0.229
PAPP-A	0.015	0.54	0.33	0.89	0.335
Biometría placentaria					
Placa basal	0.004	0.13	0.03	0.52	0.865
Placa coriónica	0.004	0.04	0.01	0.35	0.696
Grosor	0.051	0.51	0.26	1.00	0.104
Volumen	0.001	0.82	0.73	0.92	0.321

RPA 2: PE, desprendimiento prematuro de placenta, óbito fetal, CIR o PEG; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo

La **Tabla 24** muestra los resultados de los distintos modelos de predicción evaluados.

Tabla 24. Regresión logística – análisis multivariante. Variables finales incluidas en cada modelo analizado.

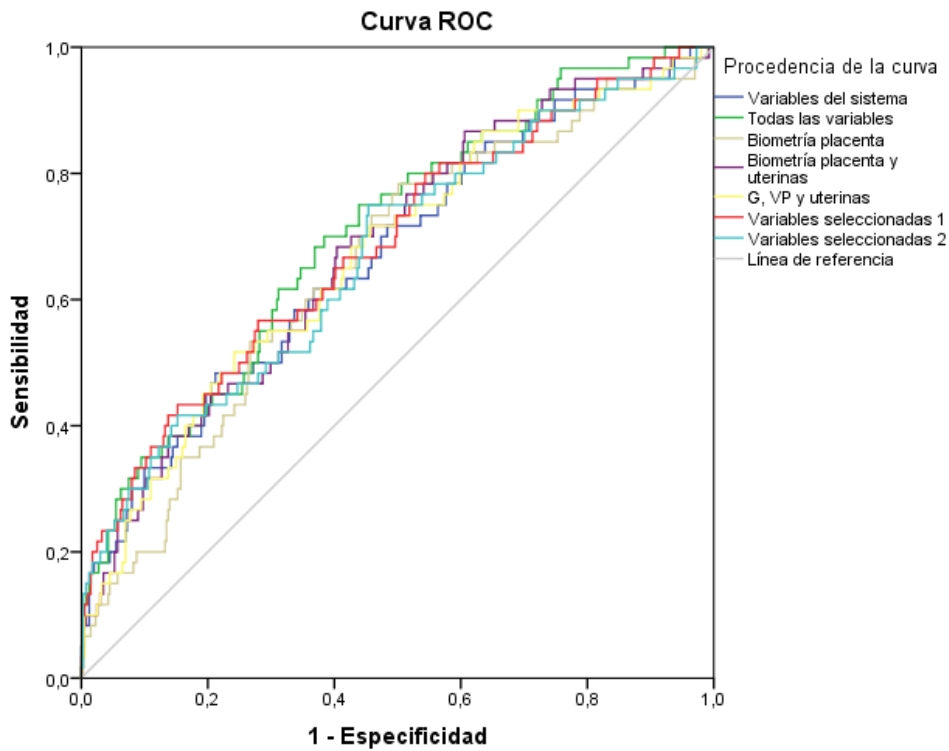
Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 1				
Antecedente de PE	5.42	1.32	22.22	0.019
Volumen	0.86	0.77	0.97	0.017
IPmAUt	2.31	1.35	3.97	0.002
Modelo 2				
Edad	0.99	0.93	1.06	0.800
IMC	0.98	0.86	1.11	0.711
Perímetro abdominal	1.02	0.96	1.07	0.530
TAM	1.02	0.99	1.06	0.210
Antecedentes médicos				
Trombofilia	2.73	0.34	21.56	0.344
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	1.30	0.68	2.47	0.438
PE anterior	6.28	1.23	31.99	0.027
IPmAUt	2.34	1.32	4.16	0.004
PAPP-A	0.82	0.48	1.40	0.463
Biometría placenta				
Placa basal	2.22	0.16	30.06	0.549
Placa coriónica	0.04	0.01	2.37	0.125
Grosor	0.41	0.16	1.07	0.070
Volumen	0.97	0.82	1.16	0.772
Modelo 3				
Placa basal	1.42	1.13	15.00	0.771
Placa coriónica	0.07	0.01	2.74	0.175
Grosor	0.62	0.27	1.44	0.267
Volumen	0.89	0.76	1.05	0.155
Modelo 4				
Placa basal	2.25	0.20	24.93	0.508
Placa coriónica	0.04	0.01	1.56	0.085
Grosor	0.49	0.20	1.17	0.107
Volumen	0.94	0.80	1.11	0.476
IPmAUt	2.46	0.145	1.19	0.001

Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 5				
Grosor	0.72	0.34	1.52	0.389
Volumen	0.87	0.77	0.99	0.044
IPmAUt	2.38	1.41	4.02	0.001
Modelo 6				
Edad	0.99	0.93	1.06	0.794
PA	1.01	0.98	1.04	0.483
TAM	1.02	0.99	1.06	0.223
Antecedentes médicos				
Trombofilia	2.89	0.37	22.39	0.309
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	1.32	0.70	2.49	0.397
PE anterior	4.88	1.00	23.77	0.050
IPmAUt	2.19	1.26	3.81	0.006
PAPP-A	0.76	0.45	1.29	0.310
Biometría placenta				
Volumen	0.88	0.78	0.99	0.041
Modelo 7				
Edad	0.99	0.93	1.05	0.708
PA	1.01	0.98	1.04	0.554
TAM	1.03	0.99	1.06	0.163
Antecedentes médicos				
Trombofilia	2.69	0.38	19.03	0.321
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	1.25	0.66	2.35	0.493
PE anterior	4.57	1.00	20.85	0.050
IPmAUt	2.47	1.45	4.20	0.001
PAPP-A	0.68	0.40	1.13	0.135

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; PE: preeclampsia; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo

La [Figura 10](#) muestra las curvas ROC de los distintos modelos evaluados.

Figura 10. Curvas ROC de los siete modelos de predicción analizados.



La Tabla 25 muestra las áreas bajo la curva y sus respectivos intervalos de confianza de los distintos modelos de predicción analizados, siendo el modelo 2 el que presenta un mayor rendimiento global (mayor área bajo la curva).

Tabla 25. Áreas bajo la curva (AUC) de los siete modelos analizados.

Modelo	Bondad de ajuste	AUC ROC	SE	p	95% CI	
	Hosmer y Lemeshow				Superior	Inferior
Modelo 1	0.826	0.671	0.038	<0.001	0.597	0.745
Modelo 2	0.408	0.704	0.036	<0.001	0.634	0.774
Modelo 3	0.517	0.661	0.036	<0.001	0.589	0.732
Modelo 4	0.911	0.682	0.036	<0.001	0.611	0.753
Modelo 5	0.192	0.672	0.037	<0.001	0.598	0.745
Modelo 6	0.259	0.684	0.039	<0.001	0.608	0.760
Modelo 7	0.113	0.669	0.039	<0.001	0.592	0.746

*AUC ROC: área bajo la curva; SE: error típico (standard error)

Se compararon las AUC de los distintos modelos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El modelo con mayor AUC fue nuevamente el Modelo 2, aunque las tasas de detección entre los distintos modelos de predicción analizadas fueron prácticamente superponibles (Tabla 26).

Tabla 26. Rendimiento diagnóstico de los siete modelos analizados.

Modelo	Tasa de detección (%)	TFP (%)	VPP	VPN
Modelo 1	34	10	3.4	0.77
	39	15	2.6	0.72
	47	20	2.4	0.70
Modelo 2	35	10	3.5	0.78
	38	15	2.5	0.72
	42	20	2.1	0.68
Modelo 3	22	10	2.1	0.69
	32	15	2.1	0.68
	39	20	1.9	0.66
Modelo 4	31	10	3.1	0.76
	41	15	2.7	0.73
	44	20	2.2	0.69
Modelo 5	30	10	3.1	0.75
	36	15	2.4	0.70
	45	20	2.2	0.69
Modelo 6	33	10	3.3	0.77
	42	15	2.8	0.74
	45	20	2.3	0.69
Modelo 7	30	10	3.0	0.75
	40	15	2.7	0.73
	43	20	2.2	0.68

*TFP: tasa de falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

5.2.2.3. Predicción de pequeño para la edad gestacional

A continuación, se analizaron los datos para la predicción de fetos PEG en mujeres sin diagnóstico de PE durante la gestación. Para ello, el análisis se realizó para toda la población del estudio tras excluir a las mujeres con diagnóstico de PE o CIR durante la gestación. Se incluyeron por tanto 1151 gestaciones sin diagnóstico de CIR ni PE y 130 gestaciones con diagnóstico de PEG. Del total de esta población, un total de 113 mujeres tomaron aspirina de forma profiláctica durante la gestación.

La [Tabla 27](#) muestra los resultados del análisis bivariante de cada una de las variables independientes en relación con la variable de resultado PEG sin PE.

Tabla 27. Regresión logística – análisis bivariante de las variables independientes con relación a la variable de resultado PEG sin PE.

Variables	p	OR	95% CI		Bondad de ajuste
			Inferior	Superior	Hosmer y Lemeshow
Edad	0.551	1.01	0.97	1.05	0.588
IMC	0.158	0.97	0.92	1.01	0.266
PA	0.114	0.98	0.97	1.01	0.398
TAM	0.967	0.99	0.97	1.02	0.423
Tabaquismo	<0.001	4.18	2.37	7.40	.
TRA	0.518	1.22	0.66	2.25	.
Aspirina	0.678	1.14	0.61	2.14	.
Antecedentes médicos					
Hipertensión crónica	0.405	1.91	0.41	8.84	.
Diabetes mellitus	0.99	0.00	0.00	.	.
Trombofilia	0.99	0.00	0.00	.	.
Antecedentes obstétricos					
Nuliparidad	0.164	1.32	0.89	1.94	.
PE anterior	0.032	3.05	1.10	8.48	.
PEG anterior	<0.001	4.01	2.18	7.38	.
IPmAut	0.016	1.58	1.09	2.29	0.223
PAPP-A	0.364	0.87	0.65	1.17	0.692
PIGF (n=547)	0.009	0.51	0.31	0.84	0.197
Biometría placenta					
Placa basal	0.018	0.29	0.10	0.91	0.615
Placa coriónica	0.057	0.21	0.04	1.05	0.174
Grosor	<0.001	0.33	0.20	0.57	0.329
Volumen	<0.001	0.76	0.70	0.84	0.007

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; TRA: técnica de reproducción asistida; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional; IPmAut: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF: placental growth factor

La [Tabla 28](#) muestra los resultados de los distintos modelos de predicción evaluados.

Tabla 28. Regresión logística – análisis multivariante. Variables finales incluidas en cada modelo analizado.

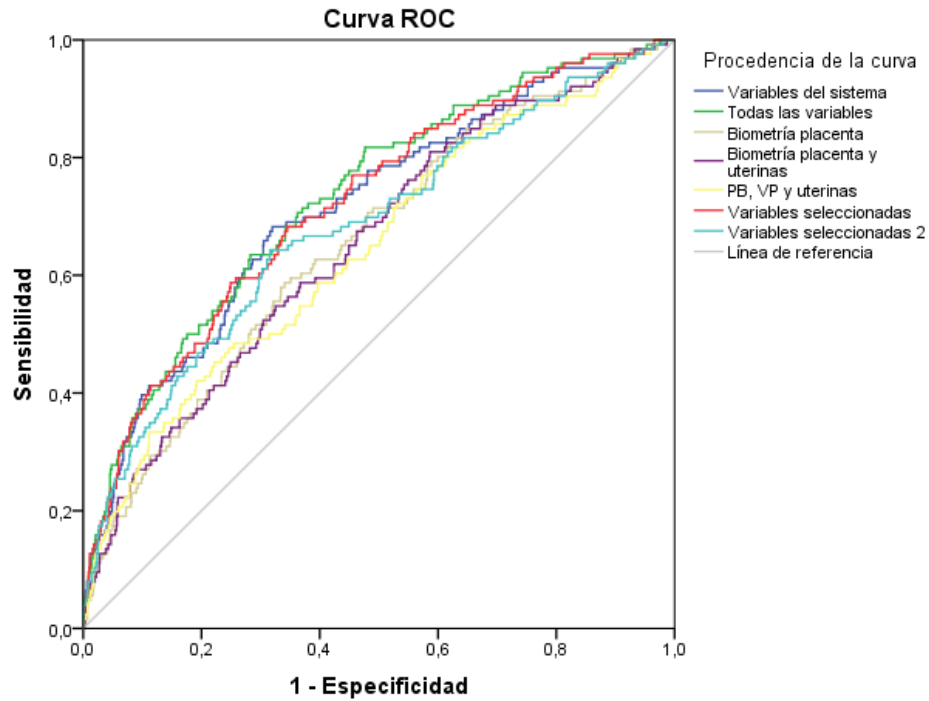
Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 1				
Nuliparidad	1.79	1.15	2.82	0.011
PEG anterior	5.88	2.89	11.96	<0.001
Tabaquismo	4.38	2.39	8.05	<0.001
Volumen placenta	0.79	0.72	0.87	<0.001
Modelo 2				
Edad	1.02	0.98	1.07	0.246
IMC	0.98	0.90	1.07	0.701
PA	0.99	0.96	1.03	0.625
TAM	1.00	0.97	1.03	0.875
Tabaquismo	4.44	2.39	8.24	<0.001
Antecedentes médicos				
Hipertensión crónica	1.38	0.22	8.84	0.733
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	1.87	1.17	3.01	0.009
PE anterior	2.78	0.74	10.49	0.132
PEG anterior	5.27	2.52	11.02	<0.001
IPmAUT	1.33	0.87	2.04	0.191
PAPP-A	1.02	0.75	1.41	0.884
Biometría placenta				
Placa basal	5.72	0.92	35.64	0.062
Placa coriónica	0.17	0.01	2.64	0.204
Grosor	0.55	0.28	1.04	0.072
Volumen	0.81	0.70	0.93	0.003
Modelo 3				
Placa basal	4.93	0.90	27.13	0.066
Placa coriónica	0.29	0.02	3.61	0.336
Grosor	0.63	0.34	1.15	0.133
Volumen	0.77	0.68	0.88	<0.001
Modelo 4				
Placa basal	5.07	0.92	27.94	0.062
Placa coriónica	0.26	0.02	3.25	0.295
Grosor	0.60	0.33	1.11	0.106
Volumen	0.79	0.69	0.90	<0.001
IPmAUt	1.24	0.84	1.83	0.276

Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 5				
Placa basal	3.02	0.91	9.99	0.070
Volumen	0.75	0.67	0.84	<0.001
IPmAUt	1.19	0.81	1.75	0.377
Modelo 6				
Edad	1.02	0.98	1.06	0.308
PA	0.99	0.97	1.01	0.211
TAM	1.00	0.97	1.03	0.900
Tabaquismo	4.50	2.43	8.33	<0.001
Antecedentes médicos				
Hipertensión crónica	1.35	0.21	8.51	0.750
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	1.89	1.18	3.01	0.008
PE anterior	2.53	0.68	9.41	0.165
PEG anterior	5.28	2.52	11.05	<0.001
IPmAUt	1.23	0.82	1.85	0.326
PAPP-A	1.01	0.74	1.38	0.945
Biometría placenta				
Volumen	0.81	0.73	0.89	<0.001
Modelo 7				
Edad	1.02	0.98	1.07	0.238
PA	0.98	0.96	1.01	0.153
TAM	1.00	0.97	1.03	0.925
Tabaquismo	4.37	2.39	7.99	<0.001
Antecedentes médicos				
Hipertensión crónica	1.81	0.31	10.43	0.509
Antecedentes obstétricos				
Nuliparidad	1.97	1.23	3.13	0.004
PE anterior	2.46	0.68	8.90	0.169
PEG anterior	5.66	2.73	11.72	<0.001
IPmAUt	1.49	1.01	2.20	0.046
PAPP-A	0.87	0.64	1.18	0.361

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo

La [Figura 11](#) muestra las curvas ROC de los distintos modelos evaluados.

Figura 11. Curvas ROC de los siete modelos de predicción analizados.



La Tabla 29 muestra las áreas bajo la curva y sus respectivos intervalos de confianza de los distintos modelos analizados, siendo el modelo 2 el que presenta una mayor capacidad de discriminación. Entre los modelos 6 y 7 que incluyen comparan la adición del VP, se obtiene mejor AUC con el VP, dejando de ser significativa la aportación de las arterias uterinas al modelo.

Tabla 29. Áreas bajo la curva (AUC) de los siete modelos analizados.

Modelo	Bondad de ajuste	AUC ROC	SE	p	95% CI	
	Hosmer y Lemeshow				Superior	Inferior
Modelo 1	0.732	0.718	0.025	<0.001	0.669	0.763
Modelo 2	0.916	0.731	0.024	<0.001	0.684	0.778
Modelo 3	0.885	0.659	0.025	<0.001	0.609	0.708
Modelo 4	0.316	0.658	0.025	<0.001	0.608	0.707
Modelo 5	0.072	0.651	0.026	<0.001	0.600	0.703
Modelo 6	0.996	0.721	0.025	<0.001	0.673	0.769
Modelo 7	0.404	0.681	0.027	<0.001	0.628	0.734

*AUC ROC: área bajo la curva; SE: error típico (standard error)

Al comparar las AUC de los distintos modelos analizados, se encontraron diferencias entre los modelos 3, 4, 5, 7 y los modelos 1, 2 y 6. Por tanto, la capacidad de discriminación de los modelos 1, 2 y 6 fue estadísticamente superior a la de los demás modelos. En concreto, la comparación de los modelos 6 y 7, únicamente diferenciados por la inclusión del VP, mostró diferencias estadísticamente significativas (AUC 0.721, 95%CI 0.673-0.769, vs AUC 0.681, 95%CI 0.628-0.734, $p=0.016$).

En la [Tabla 30](#) se muestra el rendimiento diagnóstico de los distintos modelos.

Tabla 30. Rendimiento diagnóstico de los siete modelos analizados.

Modelo	Tasa de detección	TFP (%)	VPP	VPN
Modelo 1	39	10	3.9	0.79
	43	15	2.9	0.74
	47	20	2.4	0.70
Modelo 2	37	10	3.7	0.79
	44	15	2.9	0.74
	52	20	2.6	0.72
Modelo 3	25	10	2.5	0.71
	32	15	2.1	0.68
	38	20	1.9	0.66
Modelo 4	27	10	2.7	0.73
	34	15	2.3	0.69
	38	20	1.9	0.66
Modelo 5	29	10	2.9	0.74
	35	15	2.3	0.70
	43	20	2.2	0.68
Modelo 6	37	10	3.7	0.78
	44	15	2.9	0.75
	48	20	2.4	0.71
Modelo 7	32	10	3.2	0.76
	41	15	2.7	0.73
	47	20	2.4	0.70

*TFP: tasa de falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

5.3. Biometría placentaria de segundo trimestre y crecimiento placentario

Para un total de 631 mujeres incluidas en el estudio se pudo también estimar las medidas placentarias en el segundo trimestre. De éstas, un 64.7% (n=408) tuvieron cribado prospectivo de PE en el primer trimestre.

Se realizaron únicamente las determinaciones de las medidas 2D (PB, PC y G), ajustadas por edad gestacional, y se calculó además el crecimiento placentario entre el primer y segundo trimestre.

La [Tabla 31](#) muestra las características maternas y obstétricas de estas mujeres.

Tabla 31. Características basales de la población de estudio

Características	N=631
Edad (años)	33.3 (4.9)
Etnia	
Caucásica	430 (68.1)
Latinoamericana	133 (21.1)
Africana	14 (2.2)
Asiática	17 (2.7)
Indo-paquistaní	15 (2.4)
Magrebí	22 (3.5)
IMC (Kg/m ²)	24.0 (4.3)
PA (cm)	87.4 (10.3)
Tabaquismo	41 (6.5)
Antecedentes médicos	
Hipertensión crónica	5 (0.8)
Diabetes mellitus	1 (0.2)
Enfermedad renal	1 (0.2)
Enfermedad autoinmune	7 (1.1)
Trombofilia	8 (1.3)
Patología neurológica	7 (1.1)
Patología tiroidea	55 (8.7)
Otros	7 (1.1)
Técnica de reproducción asistida	45 (7.1)
Antecedentes obstétricos	
Nulípara	378 (59.9)

Múltipara	253 (40.1)
Múltipara con PE anterior	13 (2.1)
Múltipara con PEG anterior	30 (4.8)
Localización placentaria	
Anterior	313 (49.6)
Posterior	288 (45.6)
Lateral	18 (2.9)
Fúndica	8 (1.3)
Ecografía de primer trimestre	
Edad gestacional (semanas)	12.8 (0.6)
CRL (mm)	65.4 (7.8)

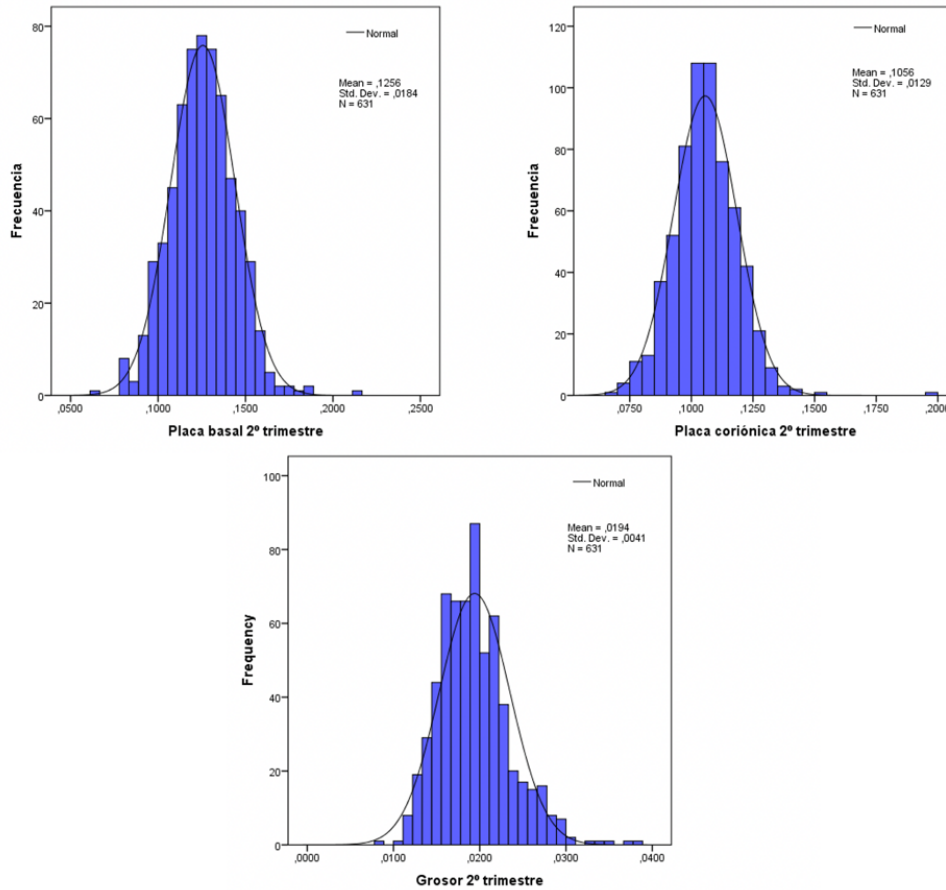
IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; CRL: Crown-rump length; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional
 Datos expresados como media (DS) o n (%)

5.3.1. Análisis descriptivo de la biometría placentaria de segundo trimestre

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables, incluyendo las mediciones de biometría placentaria ajustada por edad gestacional, el crecimiento placentario (expresado como porcentaje y ajustado por edad gestacional), y la diferencia en el Doppler de las arterias uterinas entre los dos trimestres.

Se comprobó la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, confirmando una distribución estrictamente normal para la placa basal y coriónica, aunque no para el grosor placentario. Sin embargo, la construcción de histogramas para la exploración visual de las variables permitió comprobar una distribución simétrica de las mismas (Figura 12). Por tanto, para el análisis estadístico se asumió una aproximación paramétrica.

Figura 12. Representación por histogramas de las variables ecográficas placentarias



Las Tablas 32 y 33 muestran las correlaciones entre las medidas placentarias de segundo trimestre y el crecimiento placentario, y las características maternas, factores biofísicos, factores bioquímicos y biometría placentaria del primer trimestre.

No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con ninguna de las características maternas analizadas. En cambio, sí hubo una correlación positiva entre las mediciones placentarias de primer y segundo trimestre. Por tanto, a mayor tamaño placentario en primer trimestre, mayor tamaño placentario en segundo trimestre. En contrapartida, un mayor tamaño placentario en primer trimestre se correlacionó también con un menor crecimiento placentario.

Respecto al Doppler de las arterias uterinas de primer y segundo trimestre, se encontró una correlación negativa con todos los índices placentarios analizados (biometría de segundo trimestre y crecimiento placentario). Por tanto, a mayor índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, menor tamaño placentario en segundo trimestre. Respecto a los factores bioquímicos, mayores concentraciones de PAPP-A y PIGF se relacionaron con mayores PB y PC en segundo trimestre, pero no con un mayor grosor placentario. En cambio, sí se relacionaron con el incremento del grosor de la placenta.

A pesar de la significación estadística, todas las correlaciones encontradas fueron de pequeña magnitud.

Tabla 32. Correlación con la biometría placentaria de segundo trimestre

Variables	Placa basal 2ºT		Placa coriónica 2ºT		Grosor 2ºT	
	Correlación	p	Correlación	p	Correlación	p
Edad	0.031	0.434	-0.012	0.758	0.038	0.343
TAM	0.012	0.755	-0.017	0.663	-0.033	0.410
IMC	0.041	0.306	0.084	0.035	-0.053	0.185
PA	0.626	0.620	0.65	0.106	-0.010	0.808
PAPP-A*	0.149	<0.001	0.164	<0.001	-0.013	0.742
PIGF (n=603)*	0.192	0.001	0.167	0.006	-0.057	0.352
IPmAUt 1er trimestre*	-0.175	<0.001	-0.180	<0.001	0.019	0.690
IPmAUt 2º trimestre*	-0.279	<0.001	-0.250	<0.001	0.041	0.306
Biometría primer trimestre						
Placa basal	0.134	0.001	0.144	<0.001	0.096	0.016
Placa coriónica	0.158	<0.001	0.215	<0.001	-0.060	0.131
Grosor	-0.030	0.449	-0.036	0.362	0.430	<0.001
Volumen	0.126	0.002	0.165	<0.001	0.218	<0.001

TAM: tensión arterial media; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; CRL: Crown-rump length; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF: placental growth factor

Correlación paramétrica (Pearson)

*Correlación no paramétrica (Spearman's rho)

Tabla 33. Correlación con el crecimiento placentario entre primer y segundo trimestre

Variables	Crecimiento placa basal		Crecimiento placa coriónica		Crecimiento grosor	
	Correlación	p	Correlación	p	Correlación	p
Edad	0.049	0.278	0.007	0.852	0.017	0.662
TAM	-0.017	0.671	-0.037	0.348	-0.038	0.335
IMC	0.060	0.132	0.114	0.004	-0.061	0.124
PA	0.018	0.652	0.078	0.052	0.001	0.983
PAPP-A *	0.008	0.841	0.015	0.705	-0.089	0.025
PIGF (n=603)*	0.111	0.070	0.027	0.653	0.169	0.005
IPmAUt 1er trimestre*	-0.039	0.323	-0.082	0.040	0.048	0.230
IPmAUt 2º trimestre*	0.147	<0.001	-0.134	0.001	0.065	0.104
Biometría primer trimestre						
Placa basal	-0.455	<0.001	-0.296	<0.001	-0.016	0.683
Placa coriónica	-0.294	<0.001	-0.360	<0.001	-0.010	0.803
Grosor	-0.154	<0.001	0.017	0.663	-0.165	<0.001
Volumen	-0.269	<0.001	-0.102	0.010	-0.078	0.049

TAM: tensión arterial media; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; CRL: Crown-rump length; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF: placental growth factor

Correlación paramétrica (Pearson)

*Correlación no paramétrica (Spearman's rho)

5.3.2. Análisis comparativo de la biometría placentaria de segundo trimestre

5.3.2.1. Comparación según método de concepción

Se compararon los datos de las gestaciones espontáneas y las gestaciones obtenidas mediante TRA. La [Tabla 34](#) ilustra estos resultados.

Tabla 34. Diferencias en la biometría placentaria de segundo trimestre y crecimiento placentario según método de concepción de la gestación

Variables	Espontánea n=586	TRA n=45	p
Características maternas			
Edad (años)	33.0 (4.8)	36.9 (4.8)	<0.001
Marcadores biofísicos			
TAM	83.1 (7.9)	86.9 (8.7)	0.007
IMC (Kg/m ²)	23.9 (4.3)	24.4 (4.2)	0.458
PA (cm)	87.3 (10.3)	88.3 (9.7)	0.503
IPmAUt de 2º trimestre	1.10 (0.3)	0.92 (0.26)	<0.001
Biometría placenta 2º trimestre*			
Placa basal	0.125 (0.018)	0.134 (0.023)	0.009
Crecimiento placa basal	10.7 (5.1)	13.1 (7.5)	0.036
Placa coriónica	0.105 (0.012)	0.110 (0.018)	0.072
Crecimiento placa coriónica	11.1 (3.4)	12.8 (4.8)	0.023
Grosor	0.019 (0.003)	0.020 (0.005)	0.100
Crecimiento grosor	1.7 (0.96)	2.1 (1.25)	0.047
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3250.9 (477)	3108 (580)	0.114
Peso placenta (g)	618.3 (124)	653.3 (117)	0.506
Edad gestacional (semanas)	39.8 (1.6)	39.2 (2.6)	0.123
Parto por cesárea	123 (21.1)	19 (42.2)	0.003

TRA: técnicas de reproducción asistida; TAM: tensión arterial media; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas

*Ajustado por edad gestacional

Datos expresados como media (DS) o n (%)

En las gestaciones obtenidas mediante TRA tuvieron un mayor tamaño placentario en el segundo trimestre, especialmente una mayor PB. Se observó también un mayor crecimiento de todas las variables placentarias en comparación con las gestaciones espontáneas. Sin embargo, no hubo diferencias en el peso neonatal o placentario.

5.3.2.2. Comparación según tratamiento con aspirina

Se compararon a continuación los resultados de biometría placentaria de segundo trimestre de las gestaciones con y sin tratamiento con aspirina (Tabla 35).

Tabla 35. Diferencias en la biometría placentaria de primer y segundo trimestre, Doppler de arterias uterinas y crecimiento placentario según tratamiento con aspirina

Correlación	Sin tratamiento n=578	Aspirina n=53	p
Doppler de arterias uterinas			
IPmAut 1er trimestre	1.70 (0.5)	2.06 (0.5)	<0.001
IPmAut 2º trimestre	1.08 (0.3)	1.22 (0.3)	0.003
Diferencia en IPmAut*	-2.93 (0.8)	-3.26 (0.7)	<0.001
Biometría placenta 1er trimestre*			
Placa basal	0.137 (0.020)	0.132 (0.018)	0.076
Placa coriónica	0.102 (0.013)	0.098 (0.012)	0.040
Grosor	0.021 (0.004)	0.020 (0.004)	0.916
Volumen	0.84 (0.25)	0.76 (0.004)	0.042
Biometría placenta 2 trimestre*			
Placa basal	0.126 (0.02)	0.120 (0.02)	0.011
Crecimiento placa basal	10.9 (5.4)	10.2 (5.1)	0.317
Placa coriónica	0.106 (0.01)	0.103 (0.01)	0.034
Crecimiento placa coriónica	11.3 (3.6)	10.9 (3.2)	0.460
Grosor	0.019 (0.004)	0.019 (0.004)	0.918
Crecimiento grosor	1.72 (1.0)	1.78 (0.9)	0.699
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3249.3 (483)	3147.8 (512)	0.171
Edad gestacional (semanas)	39.7 (1.8)	39.4 (1.6)	0.219
Parto por cesárea	122 (21.2)	20 (38.5)	0.004

IPmAut: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas

*Ajustado por edad gestacional

Datos expresados como media (DS) o n (%)

Las mujeres en tratamiento con aspirina durante la gestación presentaron una mayor pulsatilidad de las arterias uterinas tanto en primer como en segundo trimestre. Independientemente del tratamiento con aspirina, se observó una disminución de la pulsatilidad entre los dos trimestres, aunque esta disminución fue significativamente mayor en las mujeres tratadas.

Respecto a la biometría placentaria, no se observaron diferencias entre grupos en el crecimiento placentario entre los dos trimestres, aunque las mujeres que recibieron aspirina tenían una menor PB y PC, tanto en primer como en segundo trimestre.

5.3.2.3. Comparación de resultados perinatales

Se compararon los datos de biometría placentaria en segundo trimestre según los resultados perinatales. El análisis se realizó para las variables de resultado compuesto RPA1 y RPA2, y para PEG sin diagnóstico de PE o CIR. Las Tablas 36 y 37 muestran los resultados según la incidencia de RPA1 y RPA2, respectivamente.

Tabla 36. Diferencias en los factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según Resultado Perinatal Adverso 1 (RPA 1)

Características	Resultado perinatal adverso 1		
	No n=623	Sí n=8	p
Características maternas ^a			
Edad (años)	33.3 (4.9)	34.9 (4.9)	0.385
IMC (Kg/m ²)	24.0 (4.3)	24.6 (3.2)	0.595
PA (cm)	87.3 (10.4)	90.5 (4.2)	0.077
Factores biofísicos			
TAM ^a	83.3 (8.0)	85.8 (6.7)	0.326
IPmAut 1er trimestre ^b	1.68 (1.39-2.01)	2.34 (2.19-3.12)	<0.001
IPmAut 2º trimestre ^b	1.02 (0.85-1.24)	1.61 (1.25-1.61)	<0.001
Factores bioquímicos ^b			
PAPP-A	1.04 (0.70-1.47)	0.70 (0.49-1.13)	0.052
PIGF (n=262)	0.99 (0.73-1.36)	1.11 (0.80-1.30)	0.755
Biometría placenta* ^a			
Placa basal	0.125 (0.019)	0.119 (0.009)	0.101
Crecimiento placa basal	10.8 (5.4)	10.0 (1.4)	0.148
Placa coriónica	0.106 (0.013)	0.097 (0.007)	0.013
Crecimiento placa coriónica	11.3 (3.6)	9.7 (2.6)	0.138
Grosor	0.019 (0.004)	0.017 (0.004)	0.092
Crecimiento grosor	1.74 (0.9)	1.05 (1.2)	1.141
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3256.6 (458)	2005.5 (938)	0.007
Edad gestacional (semanas)	39.8 (1.6)	34.9 (3.7)	0.007
Parto por cesárea	138 (22.3)	4 (50)	0.063

RPA 1: PE pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta, óbito fetal; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; IPmAut: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF: placental growth factor

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Las mujeres con complicaciones obstétricas severas presentaban mayores índices de pulsatilidad de las arterias uterinas tanto en primer como en segundo trimestre. Se observó también una menor PC, sin otras diferencias significativas en la biometría placentaria de segundo trimestre ni en el crecimiento placentario. Hubo también una tendencia no significativa a un mayor PA y menor concentración de PAPP-A en estas mujeres.

Tabla 37. Diferencias en los factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según Resultado Perinatal Adverso 2 (RPA 2)

Características	Resultado perinatal adverso 2		
	No n=549	Sí n=82	p
Características maternas ^a			
Edad (años)	33.2 (4.8)	33.8 (5.2)	0.385
IMC (Kg/m ²)	24.0 (4.2)	24.0 (4.7)	0.912
PA (cm)	87.2 (10.3)	88.3 (10.5)	0.400
Factores biofísicos ^a			
TAM ^a	83.3 (8.0)	83.8 (8.0)	0.604
IPmAut 1er trimestre ^b	1.68 (1.39-2.01)	1.80 (1.45-2.27)	0.010
IPmAut 2º trimestre ^b	1.01 (0.84-1.22)	1.14 (0.94-1.49)	<0.001
Factores bioquímicos ^b			
PAPP-A	1.05 (0.71-1.48)	1.02 (0.65-1.33)	0.201
PIGF (n=262)	1.05 (0.80-1.39)	0.86 (0.64-1.14)	0.001
Biometría placentaria ^{*a}			
Placa basal	0.126 (0.019)	0.122 (0.020)	0.120
Crecimiento placa basal	10.9 (5.3)	10.5 (5.7)	0.583
Placa coriónica	0.106 (0.012)	0.102 (0.016)	0.033
Crecimiento placa coriónica	11.3 (3.5)	10.6 (4.1)	0.141
Grosor	0.019 (0.004)	0.018 (0.004)	0.073
Crecimiento grosor	1.7 (1.0)	1.7 (1.1)	0.629
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3340.0 (405)	2576.1 (464)	<0.001
Peso placentario (g)	632.7 (116.3)	528.1 (135.5)	0.009
Edad gestacional (semanas)	39.9 (1.6)	38.6 (2.2)	<0.001
Parto por cesárea	113 (20.7)	29 (35.4)	0.005

RPA 2: PE pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta, óbito fetal, CIR o PEG; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; IPmAut: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF: placental growth factor

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Las mujeres con cualquier complicación obstétrica relacionada con la insuficiencia placentaria presentaban mayores índices de pulsatilidad de las arterias uterinas tanto en primer como en segundo trimestre, así como menores concentraciones de PIGF en primer trimestre. De nuevo, se observó una menor PC, sin otras diferencias significativas en la biometría placentaria de segundo trimestre ni en el crecimiento placentario.

La [Tabla 38](#) muestra los resultados según la incidencia de PEG sin diagnóstico de PE.

Tabla 38. Diferencias en los factores bioquímicos, factores biofísicos y biometría placentaria según PEG sin diagnóstico de preeclampsia

Características	Pequeño para edad gestacional		
	No n=549	Sí n=60	p
Características maternas ^a			
Edad (años)	33.2 (4.8)	33.5 (4.8)	0.708
IMC (Kg/m ²)	24.0 (4.2)	23.1 (4.3)	0.147
PA (cm)	87.3 (10.3)	86.1 (9.7)	0.380
Factores biofísicos ^a			
TAM ^a	83.3 (8.0)	82.3 (4.4)	0.339
IPmAUt 1er trimestre ^b	1.68 (1.38-2.01)	1.73 (1.44-2.22)	0.114
IPmAUt 2º trimestre ^b	1.01 (0.84-1.22)	1.09 (0.93-1.35)	0.023
Factores bioquímicos ^b			
PAPP-A	1.05 (0.71-1.48)	1.02 (0.70-1.37)	0.541
PIGF (n=262)	1.05 (0.80-1.39)	0.83 (0.66-1.07)	0.001
Biometría placenta* ^a			
Placa basal	1.26 (0.2)	1.22 (0.2)	0.068
Crecimiento placa basal	10.9 (5.3)	10.7 (5.5)	0.801
Placa coriónica	1.06 (0.1)	1.01 (1.1)	0.013
Crecimiento placa coriónica	11.3 (3.4)	10.6 (3.8)	0.145
Grosor	1.95 (0.4)	1.86 (0.4)	0.094
Crecimiento grosor	1.74 (0.9)	1.74 (1.0)	0.991
Resultado perinatal			
Peso neonatal (g)	3340.0 (405)	2565.2 (240)	<0.001
Peso placentario (g), n=11	632.7 (116)	482.7 (85)	<0.001
Edad gestacional (semanas)	39.9 (1.6)	39.1 (1.5)	<0.001
Parto por cesárea	113 (20.7)	18 (29.5)	0.139

IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; TAM: tensión arterial media; IPmAUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF: placental growth factor

*Ajustado por edad gestacional

^a Los datos se expresan como media (DS) o n (%)

^b Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil, IQR)

Se encontró un mayor IPmAUT en segundo trimestre en las mujeres con niños PEG, así como una menor PC y una tendencia a una menor PB y G. Asimismo, las concentraciones de PIGF en primer trimestre fueron también claramente inferiores en estas mujeres.

5.3.3. Modelos de predicción

Con el fin de evaluar el rendimiento de modelos basados únicamente en un perfil placentario en términos de biometría (tamaño y volumen) y función (Doppler de arterias uterinas), se analizaron nuevamente modelos de predicción de complicaciones obstétricas incluyendo únicamente las variables placentarias calculadas en primer trimestre y el Doppler de las arterias uterinas de primer y segundo trimestre. Dado que no se encontraron claras diferencias en la biometría placentaria de segundo trimestre, no se incorporaron estos datos en los modelos de regresión logística.

Se compararon dos modelos de predicción para cada una de las variables de resultado RPA1, RPA2 y PEG, incluyendo únicamente la población sin cribado de PE. Esta decisión se basó en los resultados del [apartado 5.3.2.2](#). Teniendo en cuenta que el tratamiento con aspirina se asoció a una mayor disminución de la pulsatilidad de las arterias uterinas en segundo trimestre, se evaluó la fiabilidad de los modelos de predicción incluyendo únicamente población no cribada. En este grupo hubo 11 casos de RPA1, 64 casos de RPA2 y 40 casos de PEG.

En el primer modelo se incluyeron todas las variables placentarias previamente analizadas y arterias uterinas de primer y segundo trimestre. El segundo modelo incluyó únicamente el volumen placentario y las arterias uterinas de los dos trimestres. En ambos casos se realizó un análisis de regresión logística con metodología introducir.

La [Tabla 39](#) muestra los resultados de los dos modelos de predicción evaluados para la predicción de RPA1.

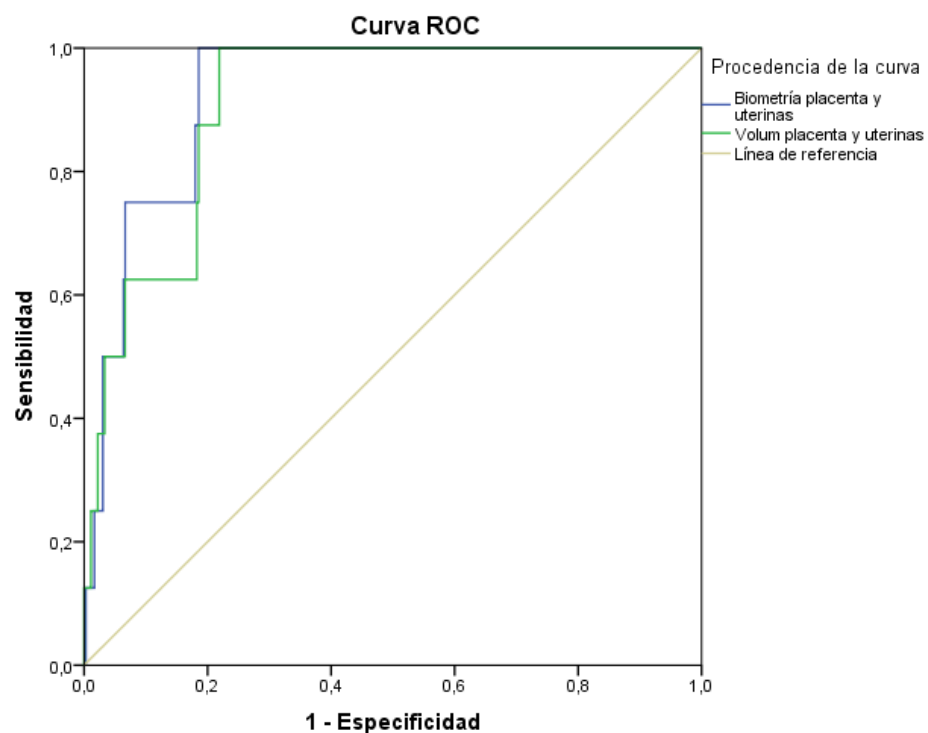
Tabla 39. Regresión logística – análisis multivariante. Variables finales incluidas en cada modelo analizado.

Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 1				
Placa basal	15.02	0.01	15457.69	0.444
Placa coriónica	3.03	0.00	128439.36	0.838
Grosor	1.02	0.09	12.02	0.985
Volumen	0.64	0.43	0.94	0.023
IPmAUT 1er trimestre	6.42	1.53	26.89	0.011
IPmAUT 2º trimestre	2.77	0.40	19.32	0.303
Modelo 2				
Volumen	0.74	0.53	1.03	0.076
IPmAUT 1er trimestre	5.26	1.40	19.75	0.014
IPmAUT 2º trimestre	2.17	0.35	13.51	0.404

IPmAUT: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas

La [Figura 13](#) muestra las curvas ROC de los distintos modelos evaluados.

Figura 13. Curvas ROC de los dos modelos de predicción analizados.



Las [Tabla 40](#) y [41](#) muestran las áreas bajo la curva y rendimiento diagnóstico de los dos modelos de predicción analizados, siendo el modelo 1, el que presentó una mayor capacidad de discriminación (mayor área bajo la curva). Sin embargo, las diferencias entre ambos no fueron estadísticamente significativas (AUC1 0.928 vs AUC2 0.910, $p = 0.349$).

Tabla 40. Áreas bajo la curva (AUC) de los siete modelos analizados.

Modelo	Bondad de ajuste	AUC ROC	SE	p	95% CI	
	Hosmer y Lemeshow				Superior	Inferior
Modelo 1	0.995	0.928	0.026	<0.001	0.878	0.978
Modelo 2	0.892	0.910	0.032	<0.001	0.848	0.972

*AUC ROC: área bajo la curva; SE: error típico (standard error)

Tabla 41. Rendimiento diagnóstico de los dos modelos analizados.

Modelo	Tasa de detección	TFP (%)	VPP	VPN
Modelo 1	75	10	7.5	0.88
	75	15	5	0.83
	100	20	5	0.83
Modelo 2	62	10	6.2	0.86
	62	15	4.1	0.81
	87	20	4.3	0.81

*TFP: tasa de falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

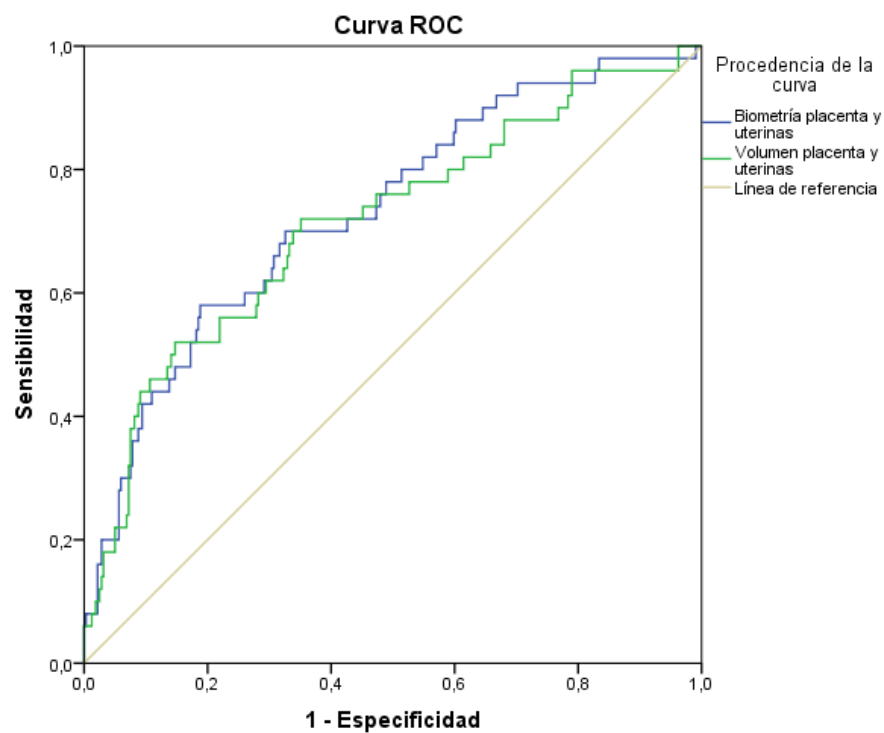
La [Tabla 42](#) muestra los resultados de los distintos modelos de predicción evaluados para la predicción de la variable de resultado RPA2.

Tabla 42. Regresión logística – análisis multivariante. Variables finales incluidas en cada modelo analizado.

Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 1				
Placa basal	1.49	0.09	24.16	0.780
Placa coriónica	0.02	0.00	1.91	0.095
Grosor	0.56	0.20	1.54	0.261
Volumen	0.96	0.78	1.17	0.661
IPmAUT 1er trimestre	2.16	1.12	4.14	0.022
IPmAUT 2º trimestre	2.30	0.92	5.73	0.074
Modelo 2				
Volumen	0.85	0.74	0.97	0.016
IPmAUT 1er trimestre	1.95	1.04	3.68	0.038
IPmAUT 2º trimestre	2.61	1.08	6.3	0.033

La [Figura 14](#) muestra las curvas ROC de los distintos modelos evaluados.

Figura 14. Curvas ROC de los dos modelos de predicción analizados.



Las Tablas 43 y 44 muestran las áreas bajo la curva y rendimiento diagnóstico de los dos modelos de predicción analizados, siendo el modelo 1, el que presentó una mayor capacidad de discriminación (mayor área bajo la curva). Sin embargo, las diferencias entre ambos no fueron estadísticamente significativas (AUC1 0.732 vs AUC2 0.714, $p = 0.485$).

Tabla 43. Áreas bajo la curva (AUC) de los dos modelos analizados.

Modelo	Bondad de ajuste	AUC ROC	SE	p	95% CI	
	Hosmer y Lemeshow				Superior	Inferior
Modelo 1	0.782	0.732	0.039	<0.001	0.655	0.809
Modelo 2	0.226	0.714	0.042	<0.001	0.631	0.796

*AUC ROC: área bajo la curva; SE: error típico (standard error)

Tabla 44. Rendimiento diagnóstico de los dos modelos analizados.

Modelo	Tasa de detección	TFP (%)	VPP	VPN
Modelo 1	42	10	4.2	0.81
	48	15	3.2	0.76
	58	20	2.9	0.74
Modelo 2	44	10	4.4	0.81
	52	15	3.5	0.78
	52	20	2.6	0.72

*TFP: tasa de falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

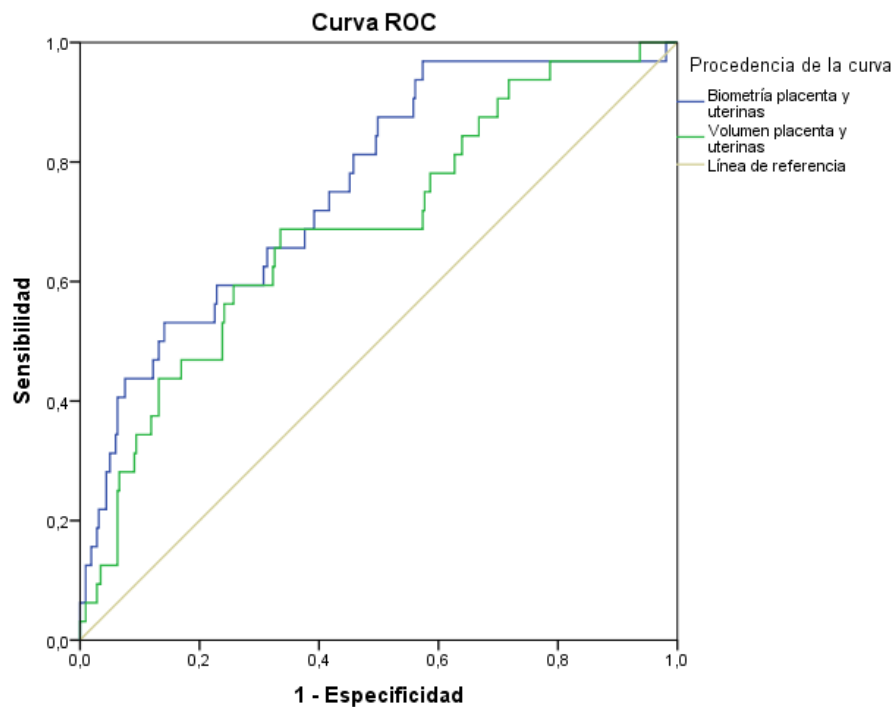
La Tabla 45 muestra los resultados de los dos modelos de predicción evaluados para la predicción de PEG sin PE.

Tabla 45. Regresión logística – análisis multivariante. Variables finales incluidas en cada modelo analizado.

Variables en la ecuación final	OR	95% CI		p
		Superior	Inferior	
Modelo 1				
Placa basal	0.80	0.02	26.48	0.902
Placa coriónica	0.01	0.00	0.16	0.009
Grosor	0.31	0.09	1.13	0.075
Volumen	1.08	0.83	1.41	0.562
IPmAut 1er trimestre	2.25	1.03	4.89	0.041
IPmAut 2º trimestre	0.92	0.28	3.04	0.889
Modelo 2				
Volumen	0.81	0.68	0.95	0.010
IPmAut 1er trimestre	1.82	0.86	3.82	0.117
IPmAut 2º trimestre	1.33	0.43	4.15	0.620

IPmAut: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas

La [Figura 15](#) muestra las curvas ROC de los distintos modelos evaluados.

Figura 15. Curvas ROC de los dos modelos de predicción analizados.

Las Tablas 46 y 47 muestran las áreas bajo la curva y rendimiento diagnóstico de los dos modelos de predicción analizados, siendo el modelo 1, el que presentó una mayor capacidad de discriminación (mayor área bajo la curva). En este caso, las diferencias entre ambos modelos sí fueron estadísticamente significativas (AUC1 0.759 vs AUC2 0.691, $p = 0.025$).

Tabla 46. Áreas bajo la curva (AUC) de los dos modelos analizados.

Modelo	Bondad de ajuste	AUC ROC	SE	p	95% CI	
	Hosmer y Lemeshow				Superior	Inferior
Modelo 1	0.173	0.759	0.044	<0.001	0.672	0.845
Modelo 2	0.705	0.691	0.050	<0.001	0.592	0.789

*AUC ROC: área bajo la curva; SE: error típico (standard error)

Tabla 47. Rendimiento diagnóstico de los dos modelos analizados.

Modelo	Tasa de detección	TFP (%)	VPP	VPN
Modelo 1	44	10	4.4	0.81
	53	15	3.5	0.78
	53	20	2.6	0.73
Modelo 2	34	10	3.4	0.77
	44	15	2.9	0.74
	47	20	2.3	0.70

*TFP: tasa de falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

6.

Discusión

6. DISCUSIÓN

Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio era evaluar la capacidad predictiva de la biometría placentaria en primer trimestre para predecir la aparición de complicaciones obstétricas relacionadas con la insuficiencia placentaria. Para ello, se analizaron diversos modelos de predicción que incorporan distintas combinaciones de variables maternas clínicas, marcadores bioquímicos, marcadores biosfísicos y variables placentarias. Los resultados perinatales se clasificaron según criterio de severidad, agrupados en complicaciones severas de la insuficiencia placentaria (RPA1), cualquier complicación relacionada con la insuficiencia placentaria (RPA2) y feto pequeño para la edad gestacional sin diagnóstico de PE. En todos los casos, la discriminación diagnóstica fue superior en los modelos que incorporaron la biometría placentaria además de las variables utilizadas para el cribado actualmente (Modelo 2). En el caso de modelos basados únicamente en la biometría placentaria, también presentan áreas bajo la curva adecuadas, aunque las tasas de detección obtenidas son superiores para algoritmos de predicción que incorporan además otras variables maternas, biofísicas o bioquímicas.

Insuficiencia placentaria es un término amplio que incluye distintas formas clínicas de un mismo proceso fisiopatológico, y que pueden conllevar complicaciones maternas y fetales de severidad variable. La precocidad en su aparición está ligada con su gravedad, que dependerá a su vez de las características maternas basales, el resultado de gestaciones previas y las características de la gestación en curso. La mayoría de estudios publicados en relación al cribado de estas complicaciones han considerado de forma separada la PE o el CIR y han utilizado únicamente como criterio de gravedad el momento de finalización de la gestación. Aunque la edad gestacional es un factor pronóstico clave, lo cierto es que la PE, el CIR o el DPPNI son espectros distintos de un mismo problema subyacente.¹⁴ Por ello este estudio se ha planteado considerando resultados perinatales agrupados por severidad en lugar de utilizar como único criterio las semanas de gestación.

Respecto a la predicción de RPA1, variable compuesta en la que se incluyen las manifestaciones más severas de la insuficiencia placentaria, los factores maternos como antecedente de PE en gestación previa y trombofilia fueron los que mostraron una mayor asociación con la incidencia de RPA1. El Doppler de las arterias uterinas fue el segundo parámetro con mayor asociación. Respecto a la biometría placentaria, la variable más significativa fue el volumen placentario.

De los distintos modelos de predicción evaluados, el que mostró mayor discriminación diagnóstica incluyó características maternas, variables bioquímicas y biofísicas, así como la biometría 2D y 3D de la placenta (AUC 0.905, 95%CI 0.841-0.970). No obstante, el modelo que solo consideraba los parámetros placentarios y el Doppler también presentó un elevado poder predictivo, sin que existieran diferencias significativas entre ambos modelos. Estos resultados son similares a los de los sistemas de cribado utilizados en la actualidad (regresión logística AUC 0.96, 95%CI 0.94-0.98;⁸⁵ curvas gaussianas AUC 0.96, 95%CI 0.94-0.98;⁸⁶ riesgos competitivos 0.96).¹³³

En el caso de RPA1, la TD del modelo basado únicamente en la biometría placentaria fue del 45.5% para una TFP del 10%. Este resultado es muy similar al que se obtiene al considerar únicamente factores maternos.^{21,130} La inclusión del Doppler de arterias uterinas permitió aumentar la detección al 63.3%, y al 72-82%, para una TFP del 20%, si se incluyen además factores maternos, la TAM y PAPP-A. Sin embargo, pese a la buena capacidad de discriminación observada, las tasas de detección para los distintos puntos de corte analizados fueron inferiores a las de modelos utilizados ya en la actualidad para el cribado de PE (TD publicadas de entre el 80 y el 100%, para TFP del 10%, vs TD de entre 63 y 82% en nuestro estudio, para TFP del 10 y 20%).

En el único estudio publicado hasta ahora en el que se valora el VP en un cribado multivariado de PE es el de Sonek y cols.¹²⁰ En los algoritmos analizados, estos autores obtuvieron una TD del 85%, tanto para una TFP del 5 como del 10%, con independencia de la inclusión del VP. Por tanto, la inclusión del VP no permitió mejorar la capacidad de predicción. En contrapartida, para la predicción de PE tardía y a término, la inclusión del VP permitió mejorar la TD en un 12 y 15%, respectivamente (36% vs 24%, y 29% vs 14%, respectivamente).

Existen dos grandes diferencias entre el estudio de Sonek y cols. y el estudio planteado en esta tesis doctoral. En primer lugar, los autores incluyeron la determinación de PAPP-A y PIGF sin evaluar las diferencias entre modelos incluyendo sólo uno de estos marcadores. Aún no existe un acuerdo unánime respecto a qué marcador bioquímico debería incorporarse en el cribado de PE de primer trimestre. Aunque la PAPP-A fue uno de los primeros marcadores contemplados para el cribado de PE,^{134,135} su validez cuando se incluyen en los modelos de predicción otras variables maternas y biofísicas es dudosa.⁸⁵ Serra y cols. proponen un algoritmo basado en curvas gaussianas en el que la tasa de detección de PE precoz llega al 94% con la inclusión de PIGF en lugar de PAPP-A.⁸⁶ Otros modelos de predicción como el la Fetal Medicine Foundation (FMF), basado en el teorema de Bayes, consigue una TD superior al 90% para PE precoz usando PIGF.^{84,133} No obstante, las diferencias entre modelos que incorporan PAPP-A y PIGF son inapreciables, tanto para la detección de PE precoz como PE tardía (AUC 0.78 vs 0.79, $p=0.55$ y AUC 0.74 vs 0.74, $p=0.60$, respectivamente), por lo que no parecería justificado modificar los protocolos actuales de cribado de primer trimestre para incluir la determinación de PIGF en toda la población.^{136,137} Esta controversia tiene implicaciones importantes respecto al perfil de coste-efectividad del cribado de PE en primer trimestre.

En nuestro estudio, los modelos finales incluyeron únicamente la determinación de PAPP-A, ya disponible a partir del cribado de aneuploidías. Esto se debe a que el marcador PIGF se pudo analizar sólo para una parte de la población y, por tanto, el tamaño muestral del análisis con PIGF fue demasiado limitado para obtener resultados representativos y fiables. Los estudios de correlación realizados mostraron que existe una asociación entre la biometría placentaria y las concentraciones de PIGF y PAPP-A. El análisis comparativo mostró además que las concentraciones de PAPP-A eran menores en las mujeres con PE pretérmino. En contrapartida, no hubo diferencias para PIGF. PIGF se determinó en todos los casos con complicaciones obstétricas, y se seleccionó además un grupo control con fines comparativos. En los distintos análisis comparativos para PE no se encontraron diferencias en ninguna edad gestacional, aunque sí hubo diferencias para los casos de PEG sin PE. Esto sugiere por una parte que PAPP-A sigue siendo de utilidad para el cribado de PE, y que PIGF podría tener un rol para el cribado de los fetos PEG.

La segunda diferencia significativa con el estudio de Sonek y cols. es el objetivo principal del estudio para el que se construyeron modelos de predicción. Mientras

que estos autores únicamente evaluaron la capacidad de predicción de PE, en nuestro modelo se incluyeron como variable de resultado otras posibles complicaciones obstétricas de la insuficiencia placentaria.¹²⁰ Como hemos visto, la insuficiencia placentaria es un espectro de manifestaciones clínicas. Por tanto, nuestros resultados añaden información respecto a la utilidad de la biometría placentaria para el cribado de cualquier complicación relacionada con la insuficiencia placentaria y el PEG sin PE. En concreto, los datos obtenidos sugieren que la VP, la PB y la PC tienen relación con otras formas clínicas de la enfermedad, especialmente el PEG sin diagnóstico de PE.

Respecto a la predicción de RPA2, variable compuesta en la que se incluyen la PE a cualquier edad gestacional, el óbito fetal, el DPPNI, CIR y PEG, encontramos nuevamente que el modelo multivariable que incluye la biometría placentaria 2D y 3D presenta la mayor capacidad diagnóstica (AUC 0.704, 95%CI 0.634 – 0.774). En este caso también la variable que mostró mayor asociación fue el VP. Sin embargo, de forma similar a lo observado en estudios anteriores,¹³³ la capacidad de predicción de todos los modelos evaluados fue menor que para RPA1. Algunos autores sugieren que las formas tardías y precoces de la insuficiencia placentaria deben cribarse de forma independiente y utilizando algoritmos adaptados a cada entidad.¹³⁸ Nuestros resultados confirman esta hipótesis.

En efecto, el componente placentario interviene principalmente en las complicaciones más severas y precoces de la insuficiencia placentaria. En cambio, en la aparición de PE o CIR tardíos parecen más relevantes otros factores, como las características maternas basales.⁵ Por este motivo, en este estudio hemos analizado de forma independiente la capacidad de predicción de PEG a término sin diagnóstico de PE durante la gestación. La definición de PEG es variable en la literatura, y numerosos estudios en los que se evalúan modelos de predicción de PEG hacen referencia en realidad a fetos CIR, utilizando como punto de corte para el análisis las 32 o 34 semanas.^{94,139,140} Sin embargo, aunque la incidencia de PEG a término es alta, su asociación con complicaciones severas de insuficiencia placentaria es mucho menor.¹⁴¹ Por ello, los fetos PEG a término tienden a considerarse niños constitucionalmente pequeños, en contraposición al crecimiento intrauterino restringido patológico.¹⁴² Sin embargo, el riesgo de PEG es mayor en

casos de tabaquismo materno activo, consumo de tóxicos, malnutrición o ciertas condiciones maternas como diabetes, hipertensión o enfermedad renal.^{143,144} Su diagnóstico, incluso para los nacidos a término, se asocia también a un peor pronóstico cognitivo y mayores tasas de mortalidad perinatal.^{143,145,146} Por todo ello su predicción es de alta relevancia clínica.

Nuestros resultados muestran que la biometría placentaria en primer trimestre se asocia de forma significativa al desarrollo de un feto PEG. El modelo de predicción basado únicamente en la nuliparidad, antecedente de PEG, hábito tabáquico y VP obtuvo un AUC de 0.718, 95%CI 0.669-0.763 (modelo 1). Al incorporar los factores maternos de IMC y PA, TAM, IPmAUF y la biometría placentaria 2D, el AUC fue de 0.731, 95% CI 0.684-0.778 (modelo 2), aunque esta diferencia no fue significativa. De forma adicional se compararon dos modelos que incluían todas las variables maternas, biofísicas y PAPP-A, con y sin la inclusión del VP (modelos 6 y 7). Los resultados fueron superiores al incorporar el VP (AUC 0.721, 95%CI 0.673-0.769, vs AUC 0.681, 95%CI 0.628-0.734), siendo las diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados destacan pues la importancia de la biometría placentaria para el cribado del feto PEG.

Se calcularon también modelos de predicción de segundo trimestre basados únicamente en el perfil placentario. En estos modelos se incluyeron la biometría de primer trimestre (variables 2D y VP, vs VP únicamente) y el Doppler de arterias uterinas de primer y segundo trimestre. Se obtuvieron muy buenos resultados en términos de capacidad de discriminación (área bajo la curva) y detección, en especial para RPA1 (AUC 0.928, 95%CI 0.878-0.978, con una TD del 75% para una TFP del 10%). En este caso la inclusión de las variables 2D obtuvo mejores resultados que la inclusión del VP como parámetro placentario único, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos para la predicción de PEG incorporando el Doppler de arterias de segundo trimestre mostraron también una buena capacidad de predicción. De hecho, la TD fue superior a la obtenida con el modelo placentario de primer trimestre (TD 27% vs 44%, para TFP del 10%). El modelo placentario de segundo trimestre con mejor perfil diagnóstico fue el que incorporó, además del VP, las variables ecográficas 2D (AUC1 0.759 vs AUC2 0.691), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto nos sugiere dos aspectos importantes del

cribado del feto PEG. Por una parte, las variables ecográficas 2D podrían ser de utilidad para la detección de niños con bajo peso. Por otra parte, es posible que el cribado de PEG deba realizarse de forma longitudinal a lo largo de la gestación. Los algoritmos de cribado de PE se realizan en primer trimestre, lo que permite aplicar estrategias de prevención como el tratamiento con aspirina. Sin embargo, esta aproximación diagnóstica puede no ser adecuada para la detección de otras formas clínicas de la insuficiencia placentaria. Por ello, es necesario explorar nuevos conceptos de cribado.

En la actualidad, el estudio de la morfobiometría placentaria está casi exclusivamente reservado al análisis anatómico-patológico post-natal. Sin embargo, existen evidencias de su posible valor antenatal tanto en la predicción de PE como de CIR o PEG. En un artículo de revisión respecto a la relevancia clínica de la morfometría placentaria durante el embarazo y el parto para la detección de fetos con crecimiento restringido, los autores pusieron de manifiesto que un diámetro, grosor y volumen placentarios antenatales disminuidos (medidos por ecografía o resonancia magnética) se relacionaban con un mayor riesgo de PEG.¹⁴⁷ A nivel post-natal, superficies placentarias pequeñas y placentas de menor peso también se relacionarían con un menor peso neonatal. Por tanto, Salavati y cols. preconizaron que podría ser clínicamente útil desarrollar un modelo de predicción que incluya datos de morfometría placentaria antenatal. Esto permitiría aplicar algoritmos clínicos de seguimiento adecuados a cada caso. Los resultados de esta tesis corroboran esta hipótesis y proponen un primer modelo de cribado incluyendo la biometría placentaria de primer trimestre.

Objetivos secundarios

La biometría placentaria ha sido evaluada mediante diversas metodologías de medición directas e indirectas, tanto a término como durante el segundo y tercer trimestre de gestación.^{99,108,112,148}

Los datos disponibles sugieren que las características de la placenta a término, especialmente su peso, tienen una correlación con el peso neonatal y la incidencia

de complicaciones obstétricas.^{98,149} Asimismo, Nadav y cols. demostraron que la mayoría de características placentarias morfológicas quedan determinadas desde el primer trimestre.¹¹² Por tanto, es razonable suponer que las características placentarias en primer trimestre pueden ser de utilidad en la predicción del resultado perinatal final.

Biometría placentaria en primer y segundo trimestre y resultado perinatal

Entre los distintos parámetros placentarios descritos, el más estudiado ha sido sin duda el VP. Se han descrito y comparado diversas metodologías para la estimación del VP en primer o segundo trimestre.^{100-102,150} Aunque se han encontrado pequeñas diferencias en cuanto a la validez externa de las distintas tecnologías disponibles, todos los estudios muestran una clara correlación del VP con el desarrollo de PE y/o CIR, tanto en primer como segundo trimestre.^{113,115} Sin embargo, con excepción del estudio previamente mencionado,¹²⁰ esta asociación se ha analizado considerando la capacidad predictiva del VP de forma aislada o combinada únicamente con el Doppler de las arterias uterinas, sin contemplar otras variables maternas o bioquímicas.

Rizzo y cols. evaluaron y compararon la sensibilidad del Doppler de arterias uterinas y del VP en primer trimestre para predecir PE.¹²¹ Encontraron que el IPmAUt y el VP tenían sensibilidades muy similares para la predicción de PE (50% vs 56%) y PE precoz antes de las 32 semanas (66.7% vs 66.7%). Asimismo, el uso combinado de estos dos parámetros mostró una mayor capacidad de predicción que su uso individual. En cambio, a diferencia de nuestro estudio, estos autores no encontraron relación entre el VP y el IPmAUt. Hafner y cols. sí encontró una correlación entre el VP de primer trimestre y el IPmAUt en segundo trimestre, aunque no evaluaron el Doppler de uterinas en primer trimestre.¹¹⁶ Así, demostraron que placentas con índices Doppler alterados en primer trimestre tenían un menor VP al final del primer trimestre. En nuestro estudio sí hemos encontrado una correlación entre el IPmAUt en primer trimestre, con menor VP y biometría placentaria 2D cuanto a mayor IPmAUt. Ambos parámetros serían por tanto un reflejo del proceso de placentación.

Respecto a la evaluación de la biometría placentaria en ecografía 2D, se trata de una técnica sencilla de aprender y realizar. Schwartz y cols. definieron una

metodología de estudio basada en el valor medio de mediciones lineales realizadas en dos planos ortogonales.¹⁰⁷ Esta metodología se utilizó para la evaluación de la placenta a las 18-24 semanas, y encontraron una asociación significativa de todas las mediciones con la incidencia de PEG. En esta tesis se ha utilizado esta misma metodología, aplicada en el primer trimestre, incorporando como una única variación la utilización de un trazo continuo, y no lineal, para las mediciones. Existe otro estudio que evaluó la utilidad de la biometría 2D de la placenta en el primer trimestre para predecir complicaciones obstétricas.¹¹¹ Sin embargo, en este estudio la datación de la gestación se realizó a partir de la fecha de la última regla, ajustando por CRL únicamente en caso de discrepancia mayor a 7 días entre la fecha de la última regla y la datación por ecografía. Teniendo en cuenta que para incorporar la biometría placentaria en modelos de cribado las mediciones deben realizarse entre las 11 y 14 semanas, una diferencia de casi 7 días en la datación de la gestación podría tener un impacto muy significativo en la interpretación de los resultados. Por tanto, la metodología utilizada en nuestro estudio tiene el potencial de aportar resultados más fiables respecto a la utilidad de la biometría placentaria en 2D en la predicción de la insuficiencia placentaria.

Una de las variables ecográficas 2D incluidas en este estudio fue la superficie uterina libre no ocupada por placenta. Este es el primer análisis que contempla esta variable ecográfica y evalúa su relación con las variables maternas y el resultado perinatal. La única diferencia obtenida se observó en relación con la paridad, con un mayor porcentaje uterino no ocupado por placenta en las nulíparas. Esto sugiere que la placenta ocupa una menor proporción de la superficie uterina en estas mujeres, lo que podría sugerir una menor base de implantación placentaria. Respecto a los resultados perinatales, no se observaron diferencias en ninguno de los análisis realizados, lo que sugiere que su utilidad en la práctica clínica es poco relevante.

En nuestro estudio encontramos distintos perfiles maternos y obstétricos según la aparición de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal. En la PE precoz y pretérmino, no hubo diferencias en las características y antecedentes maternos. En cambio, estas mujeres presentaron mayores tasas de PE y PEG en gestaciones anteriores. Del mismo modo, las pacientes con PE precoz y pretérmino tuvieron menores concentraciones de PAPP-A, un mayor IPmAUT y un menor tamaño y volumen placentario. Estos

resultados muestran por tanto un perfil placentario alterado en términos de tamaño y función placentarios. La falta de diferencias significativas en el resto de variables maternas debe interpretarse con cautela debido al escaso número de casos en estos grupos.

Al comparar estos resultados en mujeres con PE a término, sí se encontraron diferencias en el perfil materno, con mayores tasas de hipertensión arterial y diabetes, un mayor IMC, PA y TAM, así como una mayor proporción de mujeres de origen latinoamericano. En contrapartida, las variables de tamaño y función placentarios no presentaron diferencias, con sólo una tendencia no estadísticamente significativa a un menor grosor placentario.

Todos estos resultados parecen por tanto confirmar la hipótesis de que la PE precoz y tardía son en realidad dos manifestaciones clínicas similares de dos procesos fisiopatológicos diferentes. Comprender las características de estos procesos es esencial para definir herramientas de cribado adecuadas a cada entidad. Los estudios publicados respecto a cribado de PE muestran muy altas tasas de detección para la PE precoz, pero mucho menor para la PE tardía.^{85,151,152} Estos modelos incluyen parámetros específicos de la función placentaria, como el Doppler de las arterias uterinas o marcadores bioquímicos. Sin embargo, es probable que las herramientas de cribado de la PE tardía deban incluir otras variables clínicas, metabólicas y de función cardiovascular materna para lograr un adecuado rendimiento del cribado y, así, posibilitar la implementación de estrategias preventivas eficaces. A la vista de nuestros resultados, creemos que la incorporación de variables placentarias para el cribado de PE tardía tendría un beneficio muy limitado.

Análisis de reproducibilidad y tablas de referencia

Para la realización de esta tesis doctoral se llevó a cabo en primer lugar un análisis intra e interobservador de las variables placentarias en estudio. Hubo muy pocos resultados situados fuera de los límites del intervalo de confianza considerados como aceptables, y el análisis del coeficiente de correlación intraclase fue adecuado para todas las variables analizadas, siendo excelente para la medición del grosor y el VP. Por tanto, el método es reproducible y muestra una adecuada concordancia entre

observadores. Los resultados del análisis intra- e interobservador fueron publicados en la revista *Fetal Diagnosis & Therapy* (Trilla C, Medina C, Parra J, Llurba E, Espinós JJ. Inter- and Intraobserver Agreement in First Trimester Ultrasound Evaluation of Placental Biometry. *Fetal Diag Ther.* 2020;12:1-7. DOI: [10.1159/000509707](https://doi.org/10.1159/000509707), IF 2.18) ([Anexo 2](#)).

A continuación, se construyeron tablas de referencia de cada una de las variables estudiadas según la semana de gestación. Este es el primer estudio realizado sobre este tema en nuestra población. Existen otros tres estudios publicados en que se reportan tablas de normalidad del VP.^{116,153,154} Sin embargo, estos estudios incluyeron un número muy inferior de mujeres o realizaron el análisis agrupando todo el periodo del primer trimestre, sin diferenciar por semanas de gestación. Creemos que el crecimiento que experimenta la placenta durante este periodo es considerable y, por tanto, disponer de datos semanales puede ser de mayor utilidad clínica.

Factores relacionados con la biometría placentaria en primer trimestre

Seguidamente se analizó la correlación de biometría placentaria con las características maternas, variables bioquímicas y biofísicas. Existen muy pocos datos en la literatura sobre los factores que influyen en el tamaño de la placenta en primer trimestre. Pese a que, en general, la magnitud de las correlaciones fue pequeña, encontramos un menor VP en mujeres con mayor perímetro abdominal. Esta fue la única correlación significativa con las características maternas. Tanto el peso materno al inicio de la gestación como la ganancia ponderal durante el embarazo se relacionan con un mayor riesgo de resultado perinatal adverso.¹⁵⁵ En concreto, el sobrepeso y la obesidad maternas se asocian a mayores tasas de PE, diabetes gestacional y macrosomía fetal.¹⁵⁶ Estas asociación se ha evaluado mediante el IMC, que relaciona el peso corporal y la talla. Sin embargo, numerosos estudios sugieren que el PA es un predictor independiente de riesgo cardiovascular, patología renal y oncológica tanto en hombres como en mujeres.¹⁵⁷⁻¹⁶¹ En un reciente documento de consenso, un grupo de trabajo de las International Atherosclerosis Society (IAS) y la International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR) sugirieron que el perímetro abdominal sea considerado como un signo vital y se incorpore en la evaluación y el seguimiento de los pacientes con sobrepeso u obesidad.¹⁶² Del mismo modo, Nassr y

cols. sugieren que el índice de grasa corporal (BFI, body fat index) podría tener una mayor capacidad de predicción de diabetes gestacional y enfermedad hipertensiva de la gestación.¹⁶³ El perímetro abdominal presenta como ventaja principal que su determinación es sencilla y rápida, pudiéndose incorporar fácilmente en la práctica clínica.

Nuestros datos sugieren también que existe una correlación positiva entre el IMC y el perímetro abdominal, y el peso neonatal y placentario al nacer. Al comparar los resultados obstétricos de las pacientes incluidas en el estudio vemos que las pacientes que desarrollaron PE a término presentaban un mayor IMC y perímetro abdominal. La PE tardía podría deberse a una mala adaptación cardiovascular materna a la gestación,¹⁷ y el perímetro abdominal es un indicador de riesgo cardiovascular.¹⁶² Parece por tanto razonable incorporar el perímetro abdominal en los modelos de predicción de PE a término. Asimismo, se observó una tendencia no significativa a un menor PA en mujeres con fetos PEG sin diagnóstico de PE (87.3cm vs 85.8cm, $p=0.075$).

Hubo también una correlación positiva entre la edad materna y el grosor placentario, y una correlación negativa entre la edad materna y la placa coriónica. Por tanto, la edad materna se asociaría con una placenta más gruesa y con menor placa coriónica. Grosos placentarios extremos en el segundo y tercer trimestre, por debajo del percentil 10 o por encima del percentil 95, se han relacionado con un peor resultado fetal.¹⁰⁴ Estudios previos muestran también que existe una correlación entre la amplitud placentaria y el crecimiento fetal,¹⁶⁴ así como entre la edad materna y el peso placentario al nacer.¹⁶⁵ Finalmente, en otro estudio se demostró que el grosor placentario incrementado en primer trimestre se asociaba a un mayor riesgo de PE, mientras que un grosor disminuido se relacionaba con un mayor riesgo de PEG.¹⁰⁶ La edad materna es un factor de riesgo conocido de complicaciones relacionadas con una placentación insuficiente como PE, hipertensión gestacional o parto prematuro.¹⁶⁶ Todos estos datos sugieren pues que la edad es uno de los factores que influye en la placentación y desarrollo placentario. Aunque se desconocen los mecanismos exactos mediante los cuales se produce esta interferencia, sugerimos que la evaluación directa de la placenta podría ser una herramienta de utilidad clínica en el seguimiento de la gestación en mujeres con edad materna avanzada.

Asimismo y de forma similar a la publicada por otros autores, hemos encontrado también una clara correlación entre el VP, todos los índices de biometría placentaria 2D, y las concentraciones de PAPP-A y PIGF.^{111,113} De forma adicional, encontramos también una correlación con el IPmAUt. Estos resultados sugieren que una pulsatilidad aumentada en las arterias uterinas se relaciona con un menor tamaño y volumen placentarios. A su vez, una placenta pequeña tendrá una menor producción de PIGF y PAPP-A. Establecer la direccionalidad y orden de estas correlaciones es difícil. Se desconoce si la mayor pulsatilidad se debe a una placentación defectuosa con fracaso de la transformación de las arterias espirales a vasos de baja resistencia o si, por lo contrario, es el reflejo de condiciones preexistentes de carácter cardiovascular, genético, inflamatorio o inmunológico que determinan una mayor resistencia vascular y un menor tamaño placentario. A su vez, una menor producción hormonal y angiogénica por parte de la placenta podría ser el resultado de un desarrollo inadecuado y, a su vez, contribuir a perpetuar esta insuficiencia placentaria funcional. En todo caso, la biometría placentaria 2D y 3D es un reflejo de la función placentaria en términos de perfusión y producción bioquímica. Estos análisis de correlación se habían realizado previamente para el VP, pero no para la biometría 2D.

El análisis entre biometría placentaria de primer trimestre mostró también una correlación significativa con el peso neonatal y peso placentario al nacer para todas las variables estudiadas. La correlación de mayor magnitud se observó para el VP. Al igual que nosotros, Haeussner y cols. demostraron que existe una correlación entre el peso neonatal y el peso placentario al nacer.⁹⁸ Esto sugiere que la programación del crecimiento placentario y fetal se determina en etapas muy tempranas de la gestación y confirma el potencial clínico de la ecografía 2D y 3D para la predicción de PE y CIR/PEG.

Biometría placentaria según técnica de concepción

Otro de los objetivos de este estudio fue comparar las características placentarias según el método de concepción. Existen evidencias crecientes de que las técnicas de reproducción asistida tienen un mayor riesgo de PE, entre otras complicaciones obstétricas.^{167,168} Este incremento del riesgo se observa principalmente para la

fecundación in vitro (FIV), especialmente en caso de donación de ovocitos o transferencia de embriones previamente criopreservados. Asimismo, estudios recientes sugieren que las criotransferencias se asocian también a un mayor riesgo de macrosomía fetal.^{169,170} Las causas de estas asociaciones no son bien conocidas. Existen diversas hipótesis al respecto, siendo la ausencia de cuerpo lúteo fisiológico en los ciclos de preparación endometrial una de las más aceptadas.¹⁷¹

Existen pocos estudios que hayan evaluado específicamente las características placentarias en el primer trimestre de las gestaciones de reproducción asistida. Choux y cols. compararon 168 gestaciones espontáneas y 84 gestaciones logradas mediante FIV con óvulos propios (con transferencia en fresco o diferida).¹⁷² Encontraron un mayor VP en las gestaciones con transferencia de embriones congelados en comparación con los embarazos espontáneos o de FIV con transferencia en fresco. En nuestro estudio no ha sido posible confirmar estos datos, aunque es importante destacar que el grupo de TRA se trató sin diferenciar entre las distintas técnicas de reproducción (inseminación, FIV o ovodonación).

Pese a este aspecto de la metodología de nuestro estudio, los resultados respecto a biometría placentaria de segundo trimestre sí muestran un mayor crecimiento y tamaño placentarios en las gestaciones de TRA en comparación con las gestaciones espontáneas. Esto sugiere que las diferencias en el proceso de placentación de las gestaciones de TRA exceden el proceso de implantación del primer trimestre y se mantienen hasta, al menos, el segundo trimestre. Zhao y cols. evaluaron el mRNA y expresión proteica de diversos factores de crecimiento placentario a partir de vellosidades coriales de gestaciones obtenidas mediante FIV en comparación con gestaciones espontáneas.¹⁷³ Encontraron una mayor expresión de factor de crecimiento endotelial, transferrina y alfa-fetoproteína, así como menor expresión de ciertas tubulinas y otros factores de transcripción, en las gestaciones FIV. Los autores concluyeron que la función trofoblástica de las gestaciones obtenidas mediante FIV difiere de la de las gestaciones espontáneas, lo que conlleva procesos de proliferación, invasión y desarrollo vascular distintos. Dado que, como hemos expuesto previamente, la placenta es un órgano esencial para el éxito de la gestación, así como para la programación de la salud en edad adulta, es de gran interés comprender los mecanismos que intervienen en su desarrollo temprano según el método de concepción. En cuanto al posible impacto de dichas diferencias en el riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria,

queda por dilucidar la extensión y naturaleza de este, así como qué variables podrían modular su efecto.

Biometría placentaria y tratamiento con aspirina durante la gestación

Finalmente, se evaluó el impacto del tratamiento con aspirina durante la gestación en las características placentarias. Las mujeres en tratamiento con aspirina presentaron un menor VP, PB y PC en primer y en segundo trimestre respecto a las no tratadas. En cambio, no se encontraron diferencias en el grosor placentario ni en el crecimiento de la placenta. Las pacientes que recibieron aspirina fueron, principalmente, mujeres con alto riesgo de preeclampsia por factores clínicos o por cribado multivariado. Teniendo en cuenta que el tamaño placentario se ha relacionado con la insuficiencia placentaria de forma consistente tanto en nuestro estudio como en estudios precedentes,^{114,115,121} es esperable encontrar un tamaño placentario menor en primer y segundo trimestre. Sin embargo y hasta donde hemos podido encontrar, esta es la primera vez en que se analizan datos de crecimiento placentario entre el primer y segundo trimestre comparando mujeres tratadas con aspirina y mujeres no tratadas.

Se han formulado distintas hipótesis respecto al mecanismo mediante el cual la aspirina podría disminuir la incidencia de PE. En una gestación de curso normal existe una elevación fisiológica de los niveles de tromboxano plaquetario TXA₂. Esta elevación se ve compensada por un aumento de los niveles circulantes de prostaciclina PGI₂. En la PE, los niveles de PGI₂ disminuyen de forma considerable, lo que favorece la acción vasoconstrictora de TXA₂. La razón principal para el uso de dosis bajas de aspirina en la prevención de la PE es restaurar la relación entre prostaciclina y tromboxano (IP2/ATX2). Por otra parte, las vellosidades coriales expresan ciclooxigenasa 1 y 2 (COX 1 y 2), cuya función es convertir el ácido araquidónico a prostaglandinas G₂ y H₂, que a su vez serán rápidamente convertidas en TXA₂ y PGI₂, entre otros. La expresión y la actividad de COX-2 también aumenta en las células trofoblásticas de las placentas en mujeres con PE, efecto que se ha asociado con el aumento de la producción de TXA₂ y PGE₂. En cambio, PGI₂ es producida por las células endoteliales cercanas a la circulación fetal. Entre sus funciones destacan la inhibición de la agregación plaquetaria y de la

vasoconstricción. La aspirina a dosis inferiores a 300 mg inactiva de forma selectiva e irreversible la enzima COX-1, suprimiendo así la producción de prostaglandinas y tromboxano e inhibiendo la inflamación y la agregación plaquetaria.¹⁷⁴ Este mecanismo de acción anti-trombótico es otro de los que llevó a sugerir que la aspirina podría ser beneficiosa en la prevención de PE.

Otro mecanismo de acción propuesto consistiría en una mejora del proceso de placentación. Nuestros resultados no corroboran por ahora esta hipótesis, dado que no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al tamaño y crecimiento placentarios entre el primer y segundo trimestre. Por otra parte, cabe destacar que en nuestro estudio únicamente se analizaron variables de biometría placentaria en 2D, por lo que sería interesante analizar las diferencias, si las hubiera, en cuanto al VP. En todo caso, nuestros hallazgos sugieren que las mujeres que reciben tratamiento con aspirina tienen placentas más pequeñas desde el inicio de la gestación. El tratamiento con aspirina no parece modificar la biometría de la placenta, que quedaría determinada desde el primer trimestre.

Por otra parte, las mujeres tratadas presentaron mayor pulsatilidad de las arterias uterinas tanto en primer como en segundo trimestre. Sin embargo, en el grupo de mujeres tratadas con aspirina se observó una disminución significativamente mayor del IP de las arterias uterinas entre los dos trimestres. La pulsatilidad de las arterias uterinas disminuye de forma fisiológica entre el primer y el tercer trimestre.¹⁷⁵ Nuestros resultados sugieren un efecto de la aspirina en la perfusión placentaria en forma de una mayor disminución de la pulsatilidad de las arterias uterinas en las mujeres tratadas, pese a que ésta se mantuviera más elevada en este grupo en el segundo trimestre. El impacto del tratamiento con aspirina en la invasión trofoblástica, evaluado mediante las arterias uterinas, fue analizado en un estudio randomizado en mujeres con Doppler uterino anormal a las 11-14 semanas.¹⁷⁶ Las pacientes incluidas fueron randomizadas a tomar aspirina (n=80) versus placebo (n=75) y se evaluó nuevamente la pulsatilidad de las arterias uterinas a las 19-22, 23-26 y 28 semanas. Los autores no encontraron diferencias entre grupos, aunque no analizaron los cambios longitudinales a lo largo de la gestación. Algunas limitaciones de este estudio fueron puestas de manifiesto en un comentario al trabajo, con especial mención a los criterios de selección de las mujeres incluidas y el tamaño muestral.¹⁷⁷ En nuestro estudio las mujeres tratadas con aspirina fueron principalmente mujeres con cribado

multivariado de alto riesgo en primer trimestre. La indicación del tratamiento no se basó únicamente en el estudio de las arterias uterinas, lo que tiene el potencial de seleccionar mejor a las mujeres con alto riesgo de complicaciones. Nuestros resultados sugieren por tanto que la pulsatilidad uterina, pese a mantenerse más elevada, mejora de forma más significativa en las mujeres tratadas con aspirina.

La aspirina se inicia habitualmente tras realizar el cribado de PE de primer trimestre, alrededor de las 11-14 semanas de gestación.¹¹⁹ En el momento de inicio del tratamiento gran parte del proceso de invasión placentaria y transformación de las arterias espirales a vasos de baja resistencia ya ha tenido lugar. Es posible que el efecto anti-constrictor y estabilizador endotelial de la aspirina, mediado por la inhibición de COX-1, logre mejorar la perfusión placentaria a través de arterias con tendencia a la restricción, en lugar de ser una verdadera reversión de un proceso de placentación deficiente ya establecido. Esto podría explicar porqué, en lugar de evitar completamente la PE, la aspirina consigue únicamente retardar su momento de aparición una media de unas 4 semanas.¹⁷⁸ Asimismo, podría explicar también porqué, en mujeres con hipertensión arterial preexistente y, por tanto, daño endotelial crónico, el beneficio de sus efectos es mucho más limitado.¹⁷⁹ Pensamos que estos resultados aportan una información relevante respecto al posible mecanismo y ventana de acción de la aspirina en la prevención de la PE.

Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral que se incluyó en el desarrollo de los modelos de predicción fue inferior al que se calculó en el diseño del estudio. Esto se debió, principalmente, a la introducción del cribado poblacional de PE en Calatunya en 2018, y no a un reclutamiento insuficiente. Esta es una limitación importante que no se pudo prevenir en el diseño del estudio, ni se pudo subsanar durante la realización del mismo. Dado que no realizar el cribado con el fin de proseguir el estudio no habría sido ético, el análisis del objetivo principal se realizó únicamente con la población incluida hasta el momento de inicio del cribado. Por una parte, esto supuso una limitación significativa en cuanto al número de eventos (PE, CIR, PEG) que hubo en la población analizada. Por otra parte, la prevalencia de la enfermedad en estudio es un factor determinante de la

capacidad diagnóstica de cualquier sistema de cribado y debe tenerse en cuenta en su evaluación.¹⁸⁰ Por tanto, pese a una estimación de tamaño muestral adecuada en el diseño del proyecto, no se pudo alcanzar la potencia suficiente para desarrollar un modelo de cribado con suficiente rendimiento diagnóstico.

En segundo lugar, hubo diversos factores maternos que no pudieron ser incluidos en los modelos de predicción debido al escaso número de casos en estos grupos, como por ejemplo la HTA o la DM. Estos factores sí fueron contemplados en los estudios previamente mencionados,^{20,130} y sin duda su exclusión de los modelos analizados tuvo también un impacto en su capacidad de predicción y rendimiento diagnóstico.

En tercer lugar, la comparación entre gestaciones espontáneas y gestaciones obtenidas mediante TRA se realizó sin diferenciar entre las distintas técnicas de reproducción (inseminación, FIV, ovodonación, tipos de preparación endometrial). Dadas las diferencias inherentes a cada tipo de técnica de fertilidad, sería necesario incorporar este dato en el análisis para confirmar posibles diferencias entre tipos de TRA y gestaciones espontáneas.

Pese a estas limitaciones, nuestro estudio posee también algunas fortalezas. Esta es la primera vez que se incorporan variables ecográficas 2D de la placenta en un sistema multivariado de cribado de PE y complicaciones asociadas. Esto ha permitido analizar en profundidad los determinantes del tamaño placentario en primer trimestre y se ha confirmado que existe una relación entre el tamaño y la función de la placenta. Pensamos que esto puede ser de utilidad a la hora de comprender los mecanismos que intervienen y se interrelacionan en las etapas más tempranas de la gestación.

Por otra parte, se realizaron revisiones exhaustivas de la base de datos del estudio antes de proceder con el análisis estadístico, y se incorporaron además variables de confirmación para minimizar el riesgo de error en la transcripción de los datos. La mayoría de estudios de cribado se basan en bases de datos poblacionales, sin posibilidad de verificación individual de los datos introducidos. Por tanto, pensamos que los resultados obtenidos tienen una gran fiabilidad interna.

Finalmente, este fue un estudio realizado en condiciones de práctica clínica habitual. Las variables ecográficas incluidas fueron determinadas en las ecografías

de rutina de primer o segundo trimestre. Pensamos que es importante conservar una perspectiva clínica en la realización de cualquier estudio, dado que estudios demasiado teóricos o realizados en un marco de investigación exclusivamente tendrán menos posibilidades de poder aplicar sus resultados a la práctica clínica habitual.

Aplicabilidad clínica y nuevas perspectivas de investigación

Uno de los aspectos más importantes en investigación clínica es evaluar herramientas que puedan ser implementadas en la práctica clínica habitual. Las variables placentarias evaluadas en este estudio son reproducibles y sencillas de evaluar, lo que podría favorecer su aplicabilidad. Sin embargo, las metodologías de medición requieren de tiempo, tiempo que a menudo no tenemos en la consulta. Esto supone una limitación importante para su uso a nivel poblacional. Actualmente se están desarrollando tecnologías que podrían permitir automatizar la determinación del VP. Estas tecnologías podrían suponer un cambio de perspectiva en la utilización de la biometría placentaria para el cribado de insuficiencia placentaria.

Según los resultados obtenidos en este estudio, el VP placentario es, posiblemente, la variable ecográfica placentaria con mayor capacidad diagnóstica. Sin embargo, al complementar los resultados con la biometría placentaria en 2D se consigue un mejor rendimiento diagnóstico. Esto se ha observado en especial para la predicción de PEG, una de las situaciones clínicas más difíciles de predecir con las herramientas actuales de cribado. Por tanto, los datos obtenidos en esta tesis pueden ser un punto de partida para la definición de estrategias diagnósticas que incorporen el tamaño placentario entre sus variables, logrando así una mayor efectividad del cribado de feto PEG.

Finalmente, existen distintas modalidades de cribado. Según la patología objeto del cribado puede ser de mayor interés adoptar una u otra estrategia. Una de las situaciones clínicas con mayores tasas de infradiagnóstico en obstetricia son las alteraciones del crecimiento fetal a término. La única herramienta para detección de PEG utilizada actualmente es la realización de una ecografía a las 35-36 semanas de gestación. Aún así, sabemos que la ecografía es una técnica que tiene una tasa

de falsos positivos no despreciable.^{181,182} Por todo ello, pensamos que plantear estrategias de cribado longitudinales que incorporen variables de la biometría placentaria de primer o segundo trimestre podría contribuir a mejorar la efectividad del cribado de los fetos PEG.

En la actualidad, en el Grupo de investigación en medicina perinatal y de la mujer del Institut de Recerca de Sant Pau, al cual pertenezco, seguimos investigando en relación a la prevención y predicción de preeclampsia mediante innovadores modelos de predicción como el cribado contingente de preeclampsia (Estudio "Cribado secuencial de preeclampsia mediante el uso de marcadores angiogénicos en el primer trimestre", con financiación concedida por el Instituto de Salud Carlos III- Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria', PI19/00692) y la incorporación de factores de riesgo cardiovascular en el primer trimestre (Estudio " Cardiac dysfunction and remodeling in patients with preeclampsia regulated by antiangiogenic environment: Clinical and experimental approach", con financiación concedida por el Instituto de Salud Carlos III- Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria', PI19/00702,¹⁸³), así como nuevos modelos pronósticos y tratamiento de complicaciones materno-fetales.¹⁸⁴

7.

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

- La biometría placentaria de primer trimestre, en el contexto de un cribado multivariado, es de utilidad en la detección precoz de gestaciones con riesgo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. Entre los modelos analizados, los que obtuvieron un mejor rendimiento diagnóstico fueron los que combinaron factores maternos, bioquímicos, biofísicos y placentarios. Entre las variables placentarias analizadas, la que mayor asociación mostró con la aparición de PE y/o alteraciones del crecimiento fetal fue el VP. La biometría placentaria de primer trimestre parece especialmente prometedora para el cribado de los fetos PEG, sobretodo si se realiza un cribado longitudinal a lo largo de la gestación. El rendimiento diagnóstico de la biometría placentaria de primer trimestre para el cribado de PEG es superior a la del Doppler de arterias uterinas de primer o segundo trimestre. A su vez, la combinación de variables ecográficas 2D y 3D es superior a la del uso de variables 3D únicamente.

Los modelos de cribado de primer trimestre analizados en este estudio mostraron una buena capacidad de discriminación. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico (tasa de detección) fue inferior al que ofrecen otros sistemas de cribado multivariado utilizados en la actualidad. Esto sugiere que la incorporación de las variables placentarias en el cribado de PE y sus complicaciones es poco probable en nuestro medio. Sin embargo, su utilización en la práctica clínica podría ser de interés en contextos en los que no sea posible aplicar algoritmos multivariados o realizar ciertas determinaciones analíticas o estudios Doppler.

- La metodología de medición de la placenta por ecografía 2D es sencilla y reproducible. La medición del VP también es sencilla, aunque requiere más tiempo para su determinación. Esto es un impedimento para su aplicación clínica en la actualidad, aunque se están desarrollando nuevas tecnologías automatizadas que podrían permitir su uso de forma más generalizada.

- Se han generado tablas de referencia para biometría placentaria mediante ecografía 2D y para el volumen placentario 3D por semanas de gestación en el primer trimestre.
- El tamaño de la placenta en primer trimestre se relaciona con la producción de PAPP-A y PIGF. Existe asimismo una correlación inversa con el Doppler de arterias uterinas. Determinar la direccionalidad de estas interacciones es clave para comprender la fisiopatología de la PE.

Las mujeres que desarrollan PE pretérmino tienen un menor volumen placentario en el primer trimestre. En cambio, no se observan diferencias en la biometría placentaria en las mujeres con PE a término. En el caso de fetos PEG, se observa un menor volumen y grosor placentario en el primer trimestre, así como una tendencia a una menor placa basal y placa coriónica, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

- Existe una relación entre el tamaño placentario en primer trimestre y el peso neonatal y placentario: a menor tamaño y volumen placentario en primer trimestre, menor peso neonatal y placentario al nacer.
- No se observaron diferencias en el crecimiento placentario entre las mujeres con un resultado perinatal adverso o alteración del crecimiento fetal. El tamaño y volumen placentarios quedarían por tanto determinados en el primer trimestre.
- El crecimiento de la placenta entre el primer y segundo trimestre fue mayor en las gestaciones obtenidas mediante técnica de reproducción asistida, pese a que no se observaron diferencias en el primer trimestre. Dado que la programación fetal, incluyendo el peso neonatal y la salud a largo plazo, se relacionan con el tamaño de la placenta, es de interés conocer los

mecanismos que intervienen en el proceso de placentación en las distintas técnicas de reproducción asistida y analizar su impacto en el resultado perinatal.

- El crecimiento de la placenta entre el primer y segundo trimestre no se ve modificado por el tratamiento con aspirina durante la gestación. En cambio, en mujeres con alto riesgo de PE que reciben aspirina se produce un mayor descenso de la pulsatilidad de las arterias uterinas entre los dos trimestres. Estos datos pueden ser de utilidad para comprender el mecanismo de acción de la aspirina en la gestación.

8.

Bibliografía

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43.
2. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):105-45.
3. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):763-770.
4. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(1):44-7.
5. 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.
6. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):133-7.
7. Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):201-7.
8. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771-781.
9. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e260..
10. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333-9.

11. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009;33(3):130–7.
12. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1122-1133.
13. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(4):650-8.
14. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):40-9.
15. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201.
16. 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.
17. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381.
18. Khosla AH, Dahiya K, Sangwan K. Maternal mortality and "near-miss" in rural north India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;68(2):163–4.
19. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health*. 2011;11 Suppl 3(3):S8–11.
20. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
21. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):62.e1-62.e10.
22. Zhang M, Wan P, Ng K, Singh K, Cheng TH, Velickovic I, Dalloul M, Wlody D. Preeclampsia Among African American Pregnant Women: An Update on Prevalence, Complications, Etiology, and Biomarkers. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(2):111-120.

23. Wadhvani P, Saha PK, Kalra JK, Gainer S, Sundaram V. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(3):270-277.
24. Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(1):117-23.
25. von Schmidt auf Altenstadt JF, Hukkelhoven CW, van Roosmalen J, Bloemenkamp KW. Pre-eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: a nationwide cohort study in the Netherlands. *PLoS One.* 2013;8(12):e81959.
26. Jenkins SM, Head BB, Hauth JC. Severe preeclampsia at <25 weeks of gestation: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):790-5.
27. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol.* 2006;30(1):16-9.
28. Figueras J, Guzmán J., García-Muñoz F, Díaz C, Ares S, Ordoñez MD, San Feliciano L., Fernández C., Del Prado N. y Grupo SEN1500. Análisis de resultados de los datos de morbilidad y mortalidad 2018. Informe anual 2018. Sociedad española de neonatología. 2020;1-68.
29. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation--double jeopardy? *Clin Perinatol.* 2004;31(3):453-73.
30. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):130.e1-6.
31. Breeze AC, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(5):383-97.
32. Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, Saade GR, Blackwell SC. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):404.e1-4.
33. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, Holl JL. Trends in induction of labor at early-term gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):435.e1-6.
34. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA.* 2000;284(7):843-9.

35. Grandi SM, Fillion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation*. 2019;139(8):1069–79.
36. Sandvik MK, Leirgul E, Nygård O, Ueland PM, Berg A, Svarstad E, et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):569.e1-569.e10.
37. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):1-19.
38. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(2):e003497.
39. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001;357(9273):2002–6.
40. Bellamy L, Casas JP, 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.
41. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Egeland G, Nygard O, et al. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*. 2019;282:81-87.
42. Hermes W, Ket JC, van Pampus MG, Franx A, Veenendaal MV, Kolster C, et al. Biochemical cardiovascular risk factors after hypertensive pregnancy disorders: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(12):793-809.
43. Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E, Cnattingius S, Vasani RS, Domellöf M, et al. Association of Pregnancy Complications and Characteristics With Future Risk of Elevated Blood Pressure: The Västerbotten Intervention Program. *Hypertension*. 2017;69(3):475–83.
44. Gratacos E. The problem of predicting neurological outcome in early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):5–7.
45. Baschat AA, Odibo AO. Timing of delivery in fetal growth restriction and childhood development: some uncertainties remain. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):2-3.

46. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):44–50.
47. Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, Padilla N, Hernandez-Andrade E, Botet F, et al. Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics.* 2009;124(5):e934–41.
48. de Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev.* 2006;82(4):257–66.
49. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371(9608):261–9.
50. Comas M, Crispi F, Cruz-Martinez R, Figueras F, Gratacos E. Tissue Doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):57.e1–6.
51. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation.* 2010;121(22):2427–36.
52. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2(8663):577–80.
53. Menendez-Castro C, Rascher W, Hartner A. Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol Cell Pediatr.* 2018;5(1):4–3.
54. Barker DJP, Gelow J, Thornburg K, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):819–25.
55. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):222–5.
56. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.* 2009;154(2):169–76.

57. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol.* 2006;30(1):28-33.
58. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):119-29.
59. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol.* 2004;28(1):67-80.
60. Yu X, Wu H, Yang Y, Wang F, Wang YL, Shao X. Placental Development and Pregnancy-Associated Diseases. *Maternal-Fetal Medicine.* 2022;4(1):36–51.
61. Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):357-69.
62. Kroener L, Wang ET, Pisarska MD. Predisposing Factors to Abnormal First Trimester Placentation and the Impact on Fetal Outcomes. *Semin Reprod Med.* 2016;34(1):27–35.
63. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta.* 2000;21 Suppl A:S25–30.
64. Llurba Olive E, Xiao E, Natale DR, Fisher SA. Oxygen and lack of oxygen in fetal and placental development, feto-placental coupling, and congenital heart defects. *Birth Defects Res.* 2018;110(20):1517–30.
65. Kim SM, Kim JS. A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev Reprod.* 2017;21(4):351–9.
66. Rodríguez-Cortés YM, Mendieta-Zerón H. La placenta como órgano endocrino compartido y su acción en el embarazo normoevolutivo. *Medicina e Investigación.* 2014;2(1):28–34.
67. Quenby S, Farquharson R. Uterine natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(1):24-8.
68. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development.* 2019;146(22):dev163428.
69. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473-82.

70. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-1702.
71. Bosco C, González J, Gutiérrez R, Parra-Cordero M, Barja P, Rodrigo R. Oxidative damage to pre-eclamptic placenta: immunohistochemical expression of VEGF, nitrotyrosine residues and von Willebrand factor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(11):2339-45.
72. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 2014;64(3):644-52.
73. Rambaldi MP, Weiner E, Mecacci F, Bar J, Petraglia F. Immunomodulation and preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;60:87-96.
74. Acar N, Ustunel I, Demir R. Uterine natural killer (uNK) cells and their missions during pregnancy: a review. *Acta Histochem*. 2011;113(2):82-91.
75. Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. 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):211-218.
76. Witcher PM. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities. *AACN Adv Crit Care*. 2018;29(3):316-26.
77. Shamshirsaz AA, Paidas M, Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy*. 2012;2012:374047.
78. Toal M, Keating S, Machin G, Dodd J, Adamson SL, Windrim RC, et al. Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abnormal uterine artery Doppler images. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):330.e1-7.
79. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaidis KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(5):497-502.
80. Kingdom J. Adriana and Luisa Castellucci Award Lecture 1997. Placental pathology in obstetrics: adaptation or failure of the villous tree? *Placenta*. 1998;19(5-6):347-51.
81. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental

- blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol.* 2003;162(1):115–25.
82. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy.* London: RCOG Press; 2010.
 83. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e25-e27.
 84. 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.
 85. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):203.e1-203.e10.
 86. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):608.e1-608.e18.
 87. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756–60.
 88. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441–9.
 89. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, del Río M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):490–4.
 90. 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.
 91. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):584–90.

92. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):591–8.
93. Kasdaglis T, Aberdeen G, Turan O, Kopelman J, Atlas R, Jenkins C, et al. Placental growth factor in the first trimester: relationship with maternal factors and placental Doppler studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):280–5.
94. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):16–27.
95. 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.
96. 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;292(3):507–18.
97. Cuckle HS. First trimester pre-eclampsia screening: why delay implementation? *BJOG.* 2018;125(4):450.
98. Haeussner E, Schmitz C, Koch von F, Frank HG. Birth weight correlates with size but not shape of the normal human placenta. *Placenta.* 2013;34(7):574–82.
99. Higgins LE, Simcox L, Sibley CP, Heazell AE, Johnstone ED. Third trimester placental volume and biometry measurement: A method-development study. *Placenta.* 2016;42:51–8.
100. Nowak PM, Nardoza LM, Araujo Júnior E, Rolo LC, Moron AF. Comparison of Placental Volume in Early Pregnancy Using Multiplanar and VOCAL Methods. *Placenta.* 2008;29(3):241–5.
101. Cheong KB, Leung KY, Li TK, Chan HY, Lee YP, Tang MH. Comparison of inter- and intraobserver agreement and reliability between three different types of placental volume measurement technique (XI VOCAL, VOCAL and multiplanar) and validity in the in-vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(2):210–7.

102. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(2):97–102.
103. Looney P, Stevenson GN, Nicolaides KH, Plasencia W, Molloholli M, Natsis S, et al. Fully automated, real-time 3D ultrasound segmentation to estimate first trimester placental volume using deep learning. *JCI Insight.* 2018;3(11):e120178.
104. Sun X, Shen J, Wang L. Insights into the role of placenta thickness as a predictive marker of perinatal outcome. *J Int Med Res.* 2021;49(2):300060521990969.
105. Porat S, Fitzgerald B, Wright E, Keating S, Kingdom JC. Placental hyperinflation and the risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):315–21.
106. Vachon-Marceau C, Demers S, Markey S, Okun N, Girard M, Kingdom J, et al. First-trimester placental thickness and the risk of preeclampsia or SGA. *Placenta.* 2017;57:123–8.
107. Schwartz N, Wang E, Parry S. Two-dimensional sonographic placental measurements in the prediction of small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(6):674–9.
108. Karthikeyan T, Subramaniam RK, Johnson W, Prabhu K. Placental thickness & its correlation to gestational age & foetal growth parameters- a cross sectional ultrasonographic study. *J Clin Diagn Res.* 2012;6(10):1732–5.
109. Moran M, McAuliffe FM. Imaging and assessment of placental function. *J Clin Ultrasound.* 2011;39(7):390–8.
110. Abramowicz JS, Sheiner E. Ultrasound of the Placenta: A Systematic Approach. Part I: Imaging. *Placenta.* 2008;29(3):225–40.
111. Schwartz N, Sammel MD, Leite R, Parry S. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):253.e1-8.
112. Schwartz N, Mandel D, Shlakhter O, Coletta J, Pessel C, Timor-Tritsch IE, et al. Placental morphologic features and chorionic surface vasculature at term are highly correlated with 3-dimensional sonographic measurements at 11 to 14 weeks. *J Ultrasound Med.* 2011;30(9):1171–8.

113. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides KH. Placental Volume at 11–13 Weeks' Gestation in the Prediction of Birth Weight Percentile. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(1):23–8.
114. Hafner E, Metzenbauer M, Höfingler D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, et al. Placental Growth from the First to the Second Trimester of Pregnancy in SGA-foetuses and Pre-eclamptic Pregnancies Compared to Normal Foetuses. *Placenta.* 2003;24(4):336–42.
115. González-González NL, González Dávila E, Padrón E, Armas Gonzalez M, Plasencia W. Value of Placental Volume and Vascular Flow Indices as Predictors of Early and Late Preeclampsia at First Trimester. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(4):256–63.
116. Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, et al. Correlation of First Trimester Placental Volume and Second Trimester Uterine Artery Doppler Flow. *Placenta.* 2001;22(8-9):729–34.
117. Hafner E, Metzenbauer M, Höfingler D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):652–7.
118. Suri S, Muttukrishna S, Jauniaux E. 2D-ultrasound and endocrinologic evaluation of placentation in early pregnancy and its relationship to fetal birthweight in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Placenta.* 2013;34(9):745–50.
119. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–22.
120. 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..
121. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):147-51.

122. Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Muramoto M, Takita H, et al. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):539–43.
123. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(9):702–10.
124. Khalil A, Samara A, Chowdhury T, O'Brien P. Does COVID-19 cause pre-eclampsia? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(2):146–52.
125. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–26.
126. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128–32.
127. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136(1):20-4.
128. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155–63.
129. Bland M, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307–10.
130. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):104–10.
131. Vyas DA, Eisenstein LG, Jones DS. Hidden in Plain Sight - Reconsidering the Use of Race Correction in Clinical Algorithms. *N Engl J Med.* 2020;383(9):874–82.
132. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148(3):839–43.
133. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):751–5.

134. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(1):7-10.
135. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):23-33.
136. Noel L, Guy GP, Jones S, Forenc K, Buck E, Papageorgiou AT, et al. Routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia: pregnancy-associated plasma protein-A or placental growth factor? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(4):540-5.
137. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):400-7.
138. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Roma E, Domínguez C, et al. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):340-8.
139. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):34-40.
140. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52-9.
141. He H, Miao H, Liang Z, Zhang Y, Jiang W, Deng Z, et al. Prevalence of small for gestational age infants in 21 cities in China, 2014-2019. *Sci Rep.* 2021;11(1):7500.
142. Ananth CV, Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev.* 2009;85(10):653-8.
143. Eskes M, Waelput AJM, Scherjon SA, Bergman KA, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Small for gestational age and perinatal mortality at term: An audit in a Dutch national cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;215:62-7.

144. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):486.e1-486.e11.
145. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(8):772–81.
146. Savchev S, Sanz-Cortés M, Cruz-Martínez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(2):201–6.
147. Salavati N, Smies M, Ganzevoort W, Charles AK, Erwich JJ, Plösch T, et al. The Possible Role of Placental Morphometry in the Detection of Fetal Growth Restriction. *Front Physiol.* 2019;9:1884.
148. Sagberg K, Eskild A, Sommerfelt S, Gjesdal KI, Higgins LE, Borthne A, et al. Placental volume in gestational week 27 measured by three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(8):1412–8.
149. Haavaldsen C, Samuelsen SO, Eskild A. Fetal death and placental weight/birthweight ratio: a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(5):583–90.
150. Nardoza LM, Nowak PM, Araujo Júnior E, Guimarães Filho HA, Rolo LC, Torloni MR, et al. Evaluation of placental volume at 7-10+6 weeks of pregnancy by 3D-sonography. *Placenta.* 2009;30(7):585-9.
151. 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.
152. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacos 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;31(3):303–9.
153. Meengeonthong D, Luewan S, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Reference ranges of placental volume measured by virtual organ computer-aided analysis between 10 and 14 weeks of gestation. *J Clin Ultrasound.* 2017;45(4):185–91.

154. de Paula CF, Ruano R, Campos JA, Zugaib M. Placental volumes measured by 3-dimensional ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 2008;27(11):1583–90.
155. Monte S, Valenti O, Giorgio E, Renda E, Hyseni E, Faraci M, et al. Maternal weight gain during pregnancy and neonatal birth weight: a review of the literature. *J Prenat Med.* 2011;5(2):27–30.
156. Caughey AB. Obesity, weight loss, and pregnancy outcomes. *Lancet.* 2006;368(9542):1136–8.
157. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):335–45.
158. Kramer H, Shoham D, McClure LA, Durazo-Arvizu R, Howard G, Judd S, et al. Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(2):177–85.
159. Navaneethan SD, Kirwan JP, Remer EM, Schneider E, Addeman B, Arrigain S, et al. Adiposity, Physical Function, and Their Associations With Insulin Resistance, Inflammation, and Adipokines in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(1):44–55.
160. Lee KR, Seo MH, Do Han K, Jung J, Hwang IC; Taskforce Team of the Obesity Fact Sheet of the Korean Society for the Study of Obesity. Waist circumference and risk of 23 site-specific cancers: a population-based cohort study of Korean adults. *Br J Cancer.* 2018;119(8):1018–27.
161. Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract.* 2010;4(3):e163–246.
162. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):177–89.
163. Nassr AA, Shazly SA, Trinidad MC, El-Nashar SA, Marroquin AM, Brost BC. Body fat index: A novel alternative to body mass index for prediction of gestational diabetes and hypertensive disorders in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:243–8.

164. Alwaseel SH, Harrath AH, Aljarallah JS, Abotalib Z, Osmond C, Omar Al SY, et al. The velocity of fetal growth is associated with the breadth of the placental surface, but not with the length. *Am J Hum Biol.* 2013;25(4):534–7.
165. Haavaldsen C, Samuelsen SO, Eskild A. The association of maternal age with placental weight: a population-based study of 536,954 pregnancies. *BJOG.* 2011;118(12):1470–6.
166. Bouzaglou A, Aubenas I, Abbou H, Rouanet S, Carbonnel M, Pirtea P, et al. Pregnancy at 40 years Old and Above: Obstetrical, Fetal, and Neonatal Outcomes. Is Age an Independent Risk Factor for Those Complications? *Front Med (Lausanne).* 2020;7:208.
167. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):449.
168. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:35141.
169. Terho AM, Pelkonen S, Opdahl S, Romundstad LB, Bergh C, Wennerholm UB, et al. High birth weight and large-for-gestational-age in singletons born after frozen compared to fresh embryo transfer, by gestational week: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1083–92.
170. Luke B, Brown MB, Wantman E, Stern JE, Toner JP, Coddington CC. Increased risk of large-for-gestational age birthweight in singleton siblings conceived with in vitro fertilization in frozen versus fresh cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(2):191–200.
171. Ginström Ernstad E, Spangmose AL, Opdahl S, Henningsen AA, Romundstad LB, Tiitinen A, et al. Perinatal and maternal outcome after vitrification of blastocysts: a Nordic study in singletons from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2019;34(11):2282–9.
172. Choux C, Ginod P, Barberet J, Rousseau T, Bruno C, Sagot P, et al. Placental volume and other first-trimester outcomes: are there differences between fresh embryo transfer, frozen-thawed embryo transfer and natural conception? *Reprod Biomed Online.* 2019;38(4):538–48.
173. Zhao L, Sun L, Zheng X, Liu J, Zheng R, Yang R, et al. In vitro fertilization and embryo transfer alter human placental function through trophoblasts in early pregnancy. *Mol Med Rep.* 2020;21(4):1897–909.

174. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1108-S1119.
175. Llurba E, Turan O, Kasdaglis T, Harman CR, Baschat AA. Emergence of late-onset placental dysfunction: relationship to the change in uterine artery blood flow resistance between the first and third trimesters. *Am J Perinatol.* 2013;30(6):505–12.
176. Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):435–41.
177. Poon LC. Re: Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. E. Scazzocchio, D. Oros, D. Diaz, J. C. Ramirez, M. Ricart, E. Meler, R. González de Agüero, E. Gratacos and F. Figueras. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 435-441. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):433.
178. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):580.e1-580.e6.
179. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):585.e1-585.e5.
180. Viñes JJ. La efectividad de la detección precoz de las enfermedades. [Effectiveness of early detection of diseases]. *An Sist Sanit Navar.* 2007;30(1):11-27. Spanish.
181. Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study. *BJOG.* 2015;122(4):518–27.
182. Stephens K, Al-Memmar M, Beattie-Jones S, Dhanjal M, Mappouridou S, Thorne E, et al. Comparing the relation between ultrasound-estimated fetal weight and birthweight in cohort of small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(11):1435–41.
183. Ullmo J, Cruz-Lemini M, Sánchez-García O, Bos-Real L, Fernandez De La Llama P, Calero F, et al. Cardiac dysfunction and remodeling regulated by anti-angiogenic environment in patients with preeclampsia: the

ANGIOCOR prospective cohort study protocol. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):816.

184. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S):S1126-S1144.e17.

9.

Anexos

9. ANEXOS

ANEXO 1. AUTOCUESTIONARIO

Código paciente:

Fecha de inclusión al estudio:

Estudio de las características morfométricas de la placenta para precedir el riesgo de la preeclampsia y retraso de crecimiento intrauterino: autocuestionario de historia clínica

Edad:

Estado civil (soltera / en pareja / casada):

Profesión:

1. Antecedentes familiares (sólo familiares de primer grado –padres, hermanos- con alguna de estas enfermedades)

Enfermedad	Relación (padre, madre, hermano)	Enfermedad	Relación (padre, madre, hermano)
Diabetes (tipo 1 o 2)		Enfermedades hereditarias (detalle cuál)	
Hipertensión arterial		Enfermedades autoinmunes (lupus...)	
Enfermedades de tiroides		Trombofilias (mayor coagulación sanguínea)	
Preeclampsia* (su madre)			

* Preeclampsia: complicación del embarazo que cursa con tensión alta, pérdida de proteínas por la orina, y puede provocar retraso de crecimiento del bebé

2. Antecedentes personales

Peso:

Altura:

Hábitos tóxicos (si / no):

- Tabaco (indique número de cigarrillos/día):
- Alcohol (indique tipo y cantidad de consumo):
- Drogas (indique tipo y cantidad de consumo):

Por favor, anote si padece usted alguna de estas enfermedades: diabetes (tipo 1 o 2), hipertensión arterial, trombofilias, enfermedades autoinmunes, enfermedad renal, enfermedad tiroidea

1.

2.

3.

Código paciente:

Fecha de inclusión al estudio:

3. Antecedentes reproductivos

Número de embarazos (incluidos abortos):

Número de hijos nacidos vivos:

Ha tenido 2 o más abortos previos (si / no):

Por favor, rellene la siguiente tabla:

	Año parto	Embarazo a término (> 37 semanas)	Embarazo pretérmino (< 37 semanas)	Tipo de parto (vaginal, cesárea)	Sexo del niño (M/F)	Peso al nacer	Complicaciones (preeclampsia*, diabetes, muerte fetal antes del parto...)
1							
2							
3							
4							
5							

4. Datos del embarazo actual

Fecha de la última regla:

Embarazo mediante técnica de inseminación artificial o FIV (si / no):

Por favor, indique si sigue actualmente alguno de estos tratamientos (aspirina, heparina, medicación para la tensión arterial):

5. A rellenar por el facultativo (por favor, no anote nada en el siguiente apartado)

IMC:

Fecha de la última regla por ecografía:

Fecha probable de parto:

TA:

TAM (según la fórmula $TAM = ((2 \times TAD) + TAS) / 3$):

Agradecemos su colaboración en este estudio. Si tiene cualquier duda al rellenar este cuestionario no dude en preguntar al personal médico.

Inter- and Intraobserver Agreement in First Trimester Ultrasound Evaluation of Placental Biometry

Cristina Trilla · Maria C. Medina · Juan Parra · Elisa Llurba · Juan José Espinós

Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

Keywords

3D ultrasound · Perinatal outcome · Interobserver agreement · First trimester pregnancy · Placenta

Abstract

Objective: The aim of this study was to assess the clinical applicability of a new analytical software program by determining the inter- and intraobserver agreement for 2D placental biometry and three-dimensional (3D) placental volume (PV) in the first trimester. **Methods:** A prospective study of 25 singleton pregnancies between 11 and 14 weeks was conducted. 3D datasets were captured, and PV was estimated using the Phillips QLAB G3DQ ultrasound quantification software. The basal plate (BP), chorionic plate (CP), placental thickness (PT), and the free uterine surface (FUS) area not occupied by placenta were considered for 2D biometry evaluation. Each variable was measured in 2 orthogonal planes with mean values used for the analysis. Intra- and interobserver agreement was evaluated. **Results:** Intraobserver agreement for both 2D and 3D measurements was high, particularly for the PV and PT (interclass correlation coefficient [ICC] 0.989 [95% confidence interval (CI) 0.97–0.99] and ICC 0.936 [95% CI 0.86–0.97], respectively). Interobserver agreement was good

for the PV (ICC 0.963 [95% CI 0.91–0.98]), PT (ICC 0.822 [95% CI 0.63–0.91]), and CP (ICC 0.708 [95% CI 0.44–0.86]), but moderate for BP and FUS. **Conclusions:** PV, PT, and CP are reproducible measurements to evaluate first trimester placental biometry. Further research is needed to assess the clinical utility of these variables as predictors of poor obstetric outcomes.

© 2020 S. Karger AG, Basel

Introduction

The placenta is an essential organ in pregnancy, playing a key role in fetus development and growth [1]. Impaired placental implantation and development have been consistently associated with adverse obstetric outcomes [2–5]. Despite the well-known relationship between a dysfunctional placenta and an increased risk of obstetric complications, specific placental evaluation has received substantially less attention than fetal examination.

Several different potential predictors of placental insufficiency have been described [6, 7]. First trimester placental volume (PV) has been correlated with birthweight [8,

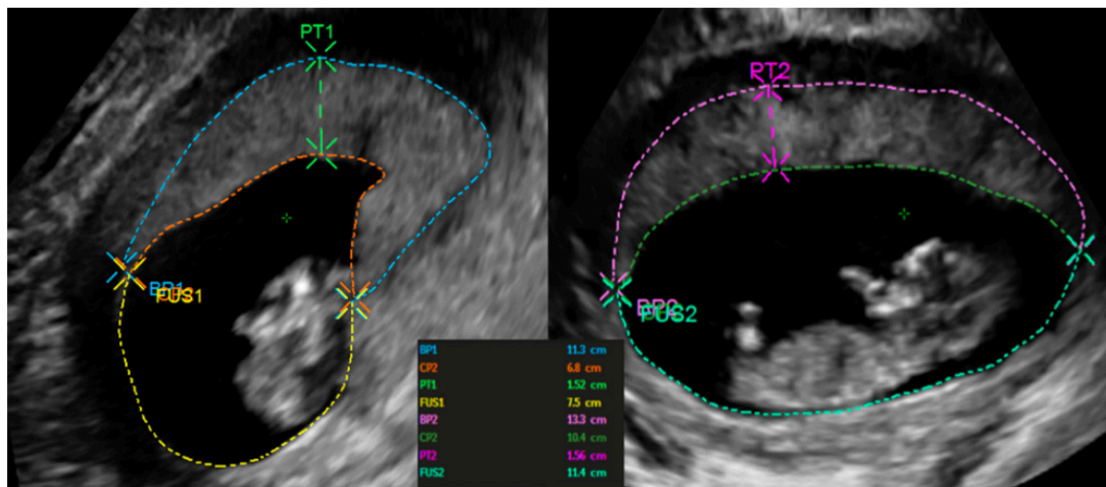


Fig. 1. Measurement of placental biometry with 2D ultrasound. All variables were measured at the largest view of the placenta in 2 orthogonal planes. BP, basal plate; CP, chorionic plate; PT, placental thickness; FUS, free uterine surface area not occupied by placenta.

9] and with second trimester uterine artery Doppler [10]. Rizzo et al. [11] also found that early-onset preeclampsia was associated with a significantly lower PV in the first trimester. Other studies have shown that the presence of a small PV at 11–14 weeks of gestation is associated with a higher risk of early-onset preeclampsia and impaired fetal growth [12]. Measurements obtained by two-dimensional (2D) placental sonography can also predict fetal growth. Schwartz et al. [13] demonstrated that patients with a thin placenta and a small chorionic plate (CP) in the second trimester had a higher risk of giving birth to a small-for-gestational-age infant. Another study found an association between first trimester basal plate (BP) surface area and fetal birthweight [14]. Although it has been suggested that algorithms evaluating the risk of placental insufficiency might benefit from the addition of 2D or three-dimensional (3D) measurements of the placenta [13], published data demonstrating the reproducibility of 2D placental biometry in the first trimester are scant. Moreover, to our knowledge, the internal and external validity of this approach has not been previously evaluated [15].

In the present study, we sought to evaluate the reliability of 2D and 3D placental biometry performed in the first trimester. We evaluated intra- and interobserver agreement of PV using a new quantification software (QLAB GI3DQ). We also assessed the intra- and interobserver reliability of 2D placental biometry.

Methods

This was a prospective study involving 25 singleton pregnancies presenting for first trimester ultrasound at 11–14 weeks of gestation at our institution (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain) between September and December 2016. Gestational age was determined according to the fetal crown-rump length. This was a planned analysis which was part of an ongoing research study to determine whether placental biometry combined with uterine artery Doppler and biochemical markers could predict preeclampsia and fetal growth restriction. This larger study was approved by the Ethics Committee of the Institutional Review Board at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and was registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02879942. The first 25 patients included in this study were selected for this analysis.

Placental Sonography

One experienced obstetrician (C.T.) acquired all the datasets used for the analysis. To estimate the PV, 3D volume datasets of the placenta were acquired transabdominally using a commercially available ultrasound system (iU22 and Epiq7; Philips Healthcare). Each ultrasound system was equipped with an X6-1 Pure-Wave xMatrix transducer with an extended operating frequency range (6–1 MHz) and a $90^\circ \times 90^\circ$ volume field of view. For 3D captures, the 3D mode was activated and the region of interest was positioned over the uterus. The image was adjusted to aim the placenta perpendicularly. The sweep angle was set at 90° . For each patient, 2 or 3 3D volumes datasets were acquired. All volumes were scanned and saved. All images were then exported to an external hard drive for off-line analysis. For 2D evaluation of the placenta, the 3D datasets were used to scan the whole placenta in 2 orthogonal planes (the X plane and the Y plane), following the

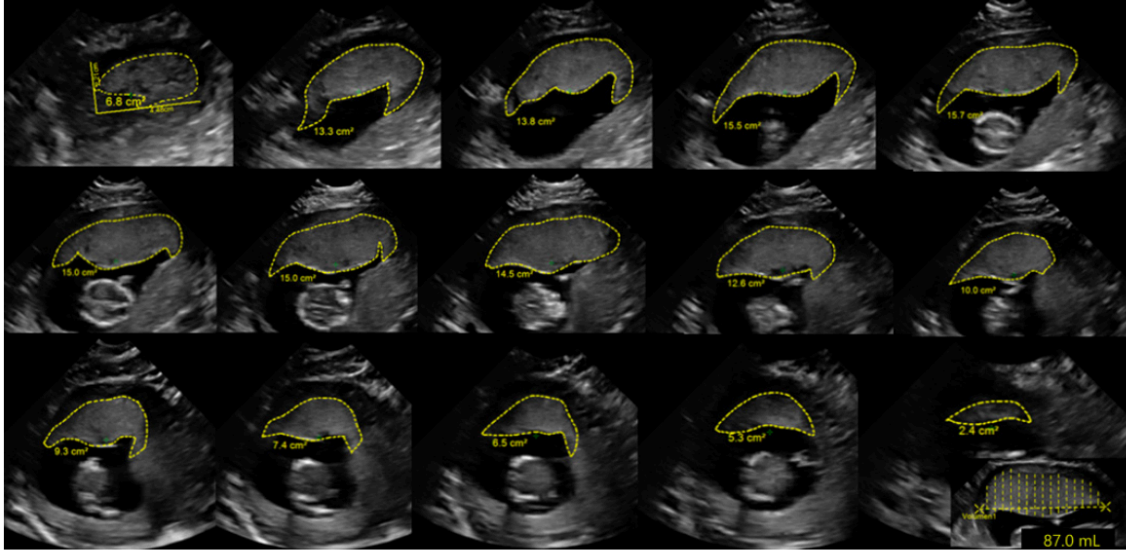


Fig. 2. Measurement of PV using 3D ultrasound: volume calculation using the QLAB GI3DQ software (15 slices). Each frame depicts the contoured area, manually traced, of the 15 slices of the placenta (the area of the selection is also indicated in each frame, in cm^2). PV, placental volume; 3D, three-dimensional.

methodology described by Schwartz et al. [13] First, the largest diameter in the X plane was identified, and this section was used to measure the 2D variables. Next, the Y plane was selected to scan again the placenta to determine the largest diameter for the 2D measurements. All measurements were performed by 2 experienced obstetricians (C.T. and M.C.M.), each with >5 years of experience in obstetric ultrasound and both certified by the Fetal Medicine Foundation to perform first trimester scans.

For the intraobserver analysis, all variables were calculated twice by observer 1 (C.T.). For the interobserver analysis, all variables were measured again by observer 1 and once by observer 2 (M.C.M.). Observer 1 performed the acquisition of all the datasets. The selection of the datasets used for the measurements and the selection of the 2D images was left to the clinical judgment of each observer. For the intraobserver analysis, a period of at least 1 week was respected between the 2 measurements. For the second measurements, the same procedure was followed: all 3D captures were evaluated to select the most suitable dataset, the 2D sections were selected after scanning the placenta in 2 orthogonal planes, and then, the 3D and 2D measurements were performed. Both observers were blinded to the results obtained in previous measurements.

2D Sonographic Variables

Four variables were considered in the 2D assessment of placental biometry, as follows: (1) the BP, the CP, placental thickness (PT), and the free uterine surface (FUS) – defined as the surface area of the uterus not occupied by the placenta-, all of which measured in 2 orthogonal planes as previously described (Fig. 1). The mean values of these measurements were used for the analysis. A curvilinear measurement was used to evaluate the BP, CP, and

FUS; for the PT, a linear measurement was used. The BP was measured at the utero-placental interface, while the CP was measured along the fetal surface of the placenta. The PT was defined as the maximal thickness observed in the image, independently of the cord insertion site. Retroplacental veins were carefully excluded from the BP and PT measurements.

3D Placental Volume

The QLAB GI3DQ software (Philips Healthcare; Andover, MA, USA) was used to calculate the PV. This quantification software tool has both rendering and volume estimation capability. QLAB images are stored as DICOM sequences. The X plane was randomly selected as reference for the volume estimation. The 3D dataset was displayed on the X plane until the largest view of the placenta was visible. Then, the borders of the placenta were carefully traced and a linear axis was drawn, resulting in a diagram of 15 parallel sections perpendicular to the reference axis (Fig. 2). The outer contour of the placenta was manually traced in each slice, and all structures surrounding the placenta were carefully excluded. The manually traced contours automatically updated the intermediate frames, and the PV was automatically obtained when the last slice was traced.

Statistical Analysis

A dedicated database was created for the study. A spreadsheet format was used for the statistical analysis, which was performed with the IBM-SPSS software program, v.17.0 (IBM-SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess distribution normality for each variable. Interobserver and intraobserver reliability were assessed using two-way mixed interclass

Table 1. Maternal and pregnancy characteristics of the study cohort

	N = 25
Maternal characteristics	
Age (SD), years	33.1 (5.03)
Ethnicity, n (%)	
Caucasian	18 (72)
South American	5 (20)
Other	2 (8)
Mean BMI, kg/m ² (SD)	25.72 (5.88)
Nulliparity, n (%)	17 (68)
Pregnancy characteristics	
Mean gestational age (SD), days	90 (3.9)
Placental location, n (%)	
Anterior	10 (40)
Posterior	9 (36)
Lateral	4 (16)
Fundal	2 (8)

SD, standard deviation.

correlation coefficients (ICCs) with 95% confidence intervals (CIs), paired Student's *t* test (P), and Bland-Altman plots. Agreement was categorized as moderate (ICC: 0.50–0.70), good (ICC > 0.70), or excellent (ICC > 0.9) [16]. Differences were considered statistically significant at *p* < 0.05.

Results

The mean gestational age at inclusion was 12 + 6 weeks, ranging from 11 + 6 weeks to 13 + 6 weeks. Visualization of the placenta was considered satisfactory in all cases for both the 2D and 3D measurements. The placenta was located anteriorly or posteriorly in 76% of cases; in the remaining cases, the placenta was located either laterally or fundally. Table 1 summarizes the maternal and pregnancy-specific characteristics of the patients included in the study. The mean time to calculate PV was 6 min and 59 s, and 2 min and 46 s were needed for the 2D measurements.

Intraobserver Reliability

The ICC was >0.70 for all study variables, indicating good to excellent agreement. The variables with the highest intraobserver reliability were the PV (ICC 0.989 [95% CI 0.97–0.99]) and the PT (ICC 0.936 [95% CI 0.86–0.97]). Table 2 summarizes the results of the intraobserver analysis. On the Bland Altman plots, no systematic bias between any paired measurements was detected. The differences between the 2 measurements of each variable did not increase with increasing placental size or volume (data not shown).

Interobserver Reliability

Table 3 summarizes the results for the interobserver reliability. The ICC was >0.7 for the PV and for 2 of the 2D variables (PT and CP). The highest interobserver reliability was obtained for the PV (ICC 0.963, 95% CI 0.91–0.98). Agreement for the remaining 2D variables was moderate (ICC: 0.50–0.70). On the Bland Altman plots, no systematic bias was observed between any paired measurements, and the degree of bias remained unaffected by PV or size (data not shown). Both observers considered that the datasets had a good quality for the measurements, and no particular difficulties were found.

Discussion

The results of the present study show that both intra- and interobserver agreement are excellent for first trimester measurements of 3D PV using the Philips QLAB GI3DQ software. Agreement (both intra- and interobserver) was also excellent for the 2D evaluation of the CP and PT.

Although intraobserver and interobserver reliability of PV in the first and second trimesters has been previously evaluated [17, 18], those studies used 2 different methodologies: the Virtual Organ Computer-aided AnaLysis technique (VOCAL) and the Multiplanar technique. VOCAL is a rotational technique based on predefined angles (12°, 18°, and 30°), while the Multiplanar technique (considered the gold standard [18]) uses parallel planes at fixed intervals (1 mm). By contrast, we used the QLAB GI3DQ quantification software (Philips Healthcare). This program is similar to the Multiplanar technique, except that a fixed number of slices are used. Previous reports have found that this software yields excellent reliability results in the determination of gastric volumes [19]. However, to our knowledge, our study is the first to use it to estimate PVs. Our findings show that the QLAB GI3DQ obtains agreement levels that are comparable to those reported with the VOCAL and Multiplanar approaches. These results may promote the greater use of placental biometry among clinicians, who could use whichever of these 3 programs is available in their clinical setting.

However, despite the good degree of agreement in the previously described methodologies, manual tracing of the placenta is still time-consuming. This is an important limitation for its widespread use. Recently, a new fully automated technique to estimate PV in the first trimester has been developed and validated [20, 21]. With this new technology, the authors have successfully overcome the problems of manual techniques, which remain both time-

Table 2. Intraobserver reliability for the sonographic measurements of BP, CP, PT, FUS, and PV

Variable ^a	Observation 1	Observation 2	Mean difference	SD	ICC	95% CI	<i>p</i> value
BP	13.63	13.73	-0.10	1.13	0.792	0.58–0.90	<0.001
CP	9.94	9.86	0.08	0.91	0.778	0.55–0.89	<0.001
PT	1.98	1.98	0	0.15	0.936	0.86–0.97	<0.001
FUS	9.45	9.52	-0.07	1.13	0.774	0.55–0.89	<0.001
PV	80.63	80.34	0.28	3.54	0.989	0.97–0.99	<0.001

BP, basal plate; CP, chorionic plate; PT, placental thickness; FUS, free uterine surface; PV, placental volume; ICC, intraclass correlation coefficient; SD, standard deviation; CI, confidence interval. ^a All measurements are given as mean values in centimeters, except for the PV (mL).

Table 3. Interobserver reliability for sonographic measurements of BP, CP, PT, FUS, and PV

Variable ^a	Observer 1	Observer 2	Mean difference	SD	ICC	95% CI	<i>p</i> value
BP	13.40	14.06	-0.66	1.64	0.682	0.39–0.84	<0.001
CP	9.62	10.15	-0.53	1.15	0.708	0.44–0.86	<0.001
PT	1.95	1.99	-0.04	0.28	0.822	0.63–0.91	<0.001
FUS	9.56	9.31	0.25	1.44	0.656	0.35–0.83	<0.001
PV	80.40	72.72	7.67	6.91	0.963	0.91–0.98	<0.001

BP, basal plate; CP, chorionic plate; PT, placental thickness; FUS, free uterine surface; PV, placental volume; ICC, intraclass correlation coefficient; SD, standard deviation; CI, confidence interval. ^a All measurements are given as mean values in centimeters, except for the PV (mL).

consuming and operator dependent. These technological advances have the potential to facilitate the incorporation of placental biometry in our clinical practice, as suggested in previous research [22].

Regarding the 2D variables, we also found good intra- and interobserver agreement for all the variables evaluated in the study. Agreement for the PT was excellent. In addition, interobserver agreement was good for CP evaluation. The strong intra- and interobserver reliability for the measurement of these 2 variables might have implications for their clinical applicability. In this regard, studies have shown that PT measurements obtained during gestation correlate with birthweight, but the interobserver and intraobserver reliability had not been evaluated, until now [23]. Our findings indicate that determination of both of these variables (CP and PT) is highly reproducible. However, further research is needed to confirm whether these values provide useful data to improve the prediction of adverse obstetric outcomes such as intrauterine growth restriction or preeclampsia.

In terms of interobserver agreement for BP and FUS, we found a trend toward good agreement, but the degree

of agreement was only moderate when compared to the excellent levels of agreement obtained for the PT and CP. In contrast with our results, Suri et al. [14] found a high degree of interobserver agreement in the assessment of BP in the first trimester. In that study, BP correlated with birthweight at term; in addition, BP was significantly smaller in patients who developed preeclampsia. In our study, interobserver agreement for this variable was only moderate (ICC = 0.682), but very close to the cutoff to be considered “good.” The difference between observers could be due to the difficulty of precisely identifying the edges of the placenta in the first trimester, although we believe that BP remains a promising variable for placental biometry assessment.

In our study, we defined a new variable (FUS) as a part of placental biometry evaluation. This measure is intended to be used as a ratio considering the placenta basal plate (BP/FUS). Following this rationale, we decided to measure FUS in the same plane where the largest placental diameter was visualized. We acknowledge that FUS could have been measured at its larger diameter, as described for the placental measurements. This would con-

stitute a different measurement that could be analyzed in further studies. The clinical usefulness of the ratio BP/FUS will be elucidated in the larger study.

For clinical purposes, we included 2D variables with a well-defined measurement methodology [13]. However, given the irregularities of the placental surface, we elected to use a curvilinear measurement rather than a linear or bilinear measurement. We also decided to evaluate placental biometry during the first trimester scan, as both aneuploidy and preeclampsia screening are conducted at this time and, thus, any variables with a high degree of reliability at this early stage of pregnancy are more likely to be addressed clinically.

The present study has several limitations. First, both observers were experienced obstetricians with specific training in the use of the QLAB GI3DQ software program. Although the skills needed to perform these measurements can be easily acquired, specific training is still necessary, and this could be an impediment for the immediate implementation of this method. Second, we did not compare our results to other methodologies commonly used to assess PV (VOCAL and Multiplanar) and, thus, cannot compare our findings to those widely used methods. However, this was not an aim of our study and, moreover, those software analyses are not available at our institution. Consequently, further research will be needed to compare the volume assessments obtained with the various methodologies. Third, mean BMI was 25.72 kg/m² and patients with a high BMI might have a poorer ultrasound imaging. However, the observers did not report any particular difficulties in the measurements, and it was the aim of this study to assess its reliability in usual clinical conditions. Finally, we did not record which dataset was used by the observers for the measurements. Although this information could be of interest, we believe it is unlikely that this factor may have affected our results.

Despite these limitations, our study has also several strengths. First, we believe that the use of a curvilinear measurement instead of a linear or bilinear measurement for 2D variables is an important strength. Given the placenta irregularities, a curvilinear measurement is more likely to yield an accurate result. Second, the selection of the 3D dataset and the selection of the 2D images were left to the clinical criteria of each observer, and thus, the results are more likely to be clinically reproducible. Even if all datasets were acquired by only 1 observer, the methodology to acquire the 3D dataset was very specific. Thus, very little variations should be observed between datasets, and it is unlikely that this factor may have overestimated the degree of agreement. Third, we included a new vari-

able (FUS) as part of the placental biometry evaluation. Whether a larger or smaller uterine cavity relative to the placental size can affect placental growth or its development has not been previously investigated. However, the clinical relevance of this variable has yet to be determined.

Based on the findings presented here, we conclude that PV, PT, and the CP are all reliable and reproducible variables to evaluate placental biometry in the first trimester. However, more research is needed to determine the clinical value of these variables as potential predictors of adverse obstetric outcomes such as preeclampsia and fetal growth restriction.

Acknowledgement

We thank the Epidemiology and Statistics Department of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, especially Dr. Ignasi Gich, who helped in designing the study protocol. We thank Philips Healthcare for providing the license for the software analysis. Finally, we also thank the participants who agreed to take part in the study.

Statement of Ethics

This research complies with the guidelines for human studies and was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institutional Review Board at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and was registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02879942. All the patients included in the study gave their written informed consent.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

No funding sources were necessary to perform this research.

Author Contribution

Cristina Trilla was responsible for the inclusion of the patients. Both Cristina Trilla and Maria C. Medina performed the measurements that were analyzed in this study. Cristina Trilla wrote the submitted manuscript. Juan Parra supervised the compliance of the study protocol and participated in the training of the 2 investigators who performed the measurements. Elisa Llurba participated in the design of the study protocol, the statistical analysis, and in the redaction of the manuscript. Juan José Espinós participated in the design of the study protocol and supervised the redaction of the manuscript.

References

- 1 Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):35–43.
- 2 Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):357–69.
- 3 Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 187(1–2):233–8.
- 4 Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses: a review. *Placenta.* 2002;23(Suppl A):S136–41.
- 5 Porat S, Fitzgerald B, Wright E, Keating S, Kingdom JC. Placental hyperinflation and the risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):315–21.
- 6 Abramowicz JS, Sheiner E. In utero imaging of the placenta: importance for diseases of pregnancy. *Placenta.* 2007;28 (Suppl A):S14–22.
- 7 Abramowicz JS, Sheiner E. Ultrasound of the placenta: a systematic approach. Part I: imaging. *Placenta.* 2008;29(3):225–40.
- 8 Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaidis KH. Placental volume at 11–13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 30(1):23–8.
- 9 Effendi M, Demers S, Giguère Y, Forest JC, Brassard N, Girard M, et al. Association between first-trimester placental volume and birth weight. *Placenta.* 2014;35(2):99–102.
- 10 Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, et al. Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery doppler flow. *Placenta.* 2001;22(8–9):729–34.
- 11 Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138(2):147–51.
- 12 Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Muramoto M, Takita H, et al. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):539–43.
- 13 Schwartz N, Wang E, Parry S. Two-dimensional sonographic placental measurements in the prediction of small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(6):674–9.
- 14 Suri S, Muttukrishna S, Jauniaux E. 2D-ultrasound and endocrinologic evaluation of placentation in early pregnancy and its relationship to fetal birthweight in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Placenta.* 2013;34(9): 745–50.
- 15 Schwartz N, Mandel D, Shlakhter O, Coletta J, Pessel C, Timor-Tritsch IE, et al. Placental morphologic features and chorionic surface vasculature at term are highly correlated with 3-dimensional sonographic measurements at 11 to 14 weeks. *J Ultrasound Med.* 2011;30(9): 1171–8.
- 16 Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med.* 2016; 15(2):155–63.
- 17 Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(2):97–102.
- 18 Nardoza LM, Nowak PM, Araujo Júnior E, Guimarães Filho HA, Rolo LC, Torloni MR, et al. Evaluation of placental volume at 7 – 10 + 6 weeks of pregnancy by 3D-sonography. *Placenta.* 2009;30(7):585–9.
- 19 Buisman WJ, van Herwaarden-Lindeboom MY, Mauritz FA, El Ouamari M, Hausken T, Olafsdottir EJ, et al. Validation of a novel 3-dimensional sonographic method for assessing gastric accommodation in healthy adults. *J Ultrasound Med.* 2016;35(7):1411–8.
- 20 Collins SL, Stevenson GN, Noble JA, Impey L. Rapid calculation of standardized placental volume at 11 to 13 weeks and the prediction of small for gestational age babies. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(2):253–60.
- 21 Looney P, Stevenson GN, Nicolaidis KH, Plasencia W, Molloholli M, Natsis S, et al. Fully automated, real-time 3D ultrasound segmentation to estimate first trimester placental volume using deep learning. *JCI Insight.* 2018;3(11):e120178.
- 22 Schwartz N, Sammel MD, Leite R, Parry S. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):253.e1–8.
- 23 Karthikeyan T, Subramaniam RK, Johnson W, Prabhu K. Placental thickness & its correlation to gestational age & foetal growth parameters- a cross sectional ultrasonographic study. *J Clin Diagn Res.* 2012;6(10):1732–5.

Tesis Doctoral: **Cristina Trilla Solà**

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva

Directores: **Dr. Juan Parra Roca, Dra. Elisa Llurba Olivé**

Tutor: **Dr. Juan José Espinós Gómez**

Julio 2022