


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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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>



TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE LOS
BIOMARCADORES
PLACENTARIOS EN LA
PREDICCIÓN DE
RESULTADOS
PERINATALES ADVERSOS
EN GESTANTES CON
FETOS DE BAJO PESO

DOCTORANDO
Ivan Hurtado Lupiañez

DIRECTORES

Dra. Nerea Maiz Elizaran

Dr. Manel Mendoza Cobaleda

TUTOR

Dr. Antonio Gil Moreno

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetricia i Ginecologia.

Departament de Pediatria, d'Obstetricia i Ginecologia i de Medicina Preventiva

Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2023



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES PLACENTARIOS EN LA
PREDICCIÓN DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN
GESTANTES CON FETOS DE BAJO PESO

Doctorando: **Ivan Hurtado Lupiañez**

Directores:

Dra. Nerea Maiz Elizaran

Doctora en Medicina por la
Universitat de Barcelona

Dr. Manel Mendoza Cobaleda

Doctor en Pediatría, Obstetricia y
Ginecología por la
Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor:

Dr. Antonio Gil Moreno

Departament d'Obstetrícia i Ginecologia de la Facultat de Medicina de la
Universitat Autònoma de Barcelona

DEPT. DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA, GINECOLOGIA I MEDICINA PREVENTIVA

Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2023

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR Y DIRECTORES DE TESIS

El Dr. Antonio Gil Moreno, la Dra. Nerea Maiz Elizaran y el Dr. Manel Mendoza Cobaleda

CERTIFICAN:

Que la tesis por compendio de artículos titulada “**Utilidad de los biomarcadores placentarios en el asesoramiento prenatal de gestantes con fetos de bajo peso**”, elaborada por Ivan Hurtado Lupiañez y dirigida por los abajo firmantes, es apta para ser defendida ante el Tribunal evaluador. El doctorando realizará su defensa para optar al grado de Doctor en Obstetricia y Ginecología otorgado por el Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

**Dra. Nerea Maiz
Elizaran**
Codirector de tesis

**Dr. Manel Mendoza
Cobaleda**
Codirector de tesis

**Dr. Antonio Gil
Moreno**
Tutor de tesis

Doctorando, Ivan Hurtado Lupiañez

Barcelona, 31 de enero de 2023

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a todas las gestantes que participaron voluntariamente en los estudios necesarios para el desarrollo de esta tesis doctoral. Espero que los resultados de este proyecto, fruto de su colaboración desinteresada, permitan mejorar las estrategias de asesoramiento prenatal en las gestantes diagnosticadas con defectos del crecimiento fetal.

Después del periodo de residencia, surgió la oportunidad de marcharme a Bruselas para continuar mi carrera profesional en la gran maternidad del CHU-Brugmann. Por eso quiero dar las gracias al Profesor. Jacques Jani y a la Dra. Elisa Bevilacqua por haberme hecho crecer en el campo de la medicina fetal y haber despertado en mi la curiosidad por la investigación clínica. Todo esto no hubiera sido posible sin el incondicional apoyo emocional de mi amiga, gran matrona y mejor persona Antigone Leftheriotis.

Quiero dar las gracias a todos los compañeros del Hospital Vall d'Hebrón que me acogieron calurosamente a la vuelta de mi aventura por la capital de Europa. Grandes clínicas asistenciales y proyectos de investigación comunes llevados a cabo con mucho esfuerzo han hecho de este centro uno de los epicentros de la investigación en medicina maternofoetal del país. Aunque son muchos, y entre ellos están mis compañeros de residencia, quiero destacar a las Dras. M^a Ángeles Sanchez Duran y M^a Teresa Higuera. Para mi ellas siempre ha sido un modelo de rigurosidad, tesón y buen juicio clínico a la par que buenas consejeras.

Actualmente, desempeño mi labor asistencial, docente e investigadora en el Servicio de Obstetricia del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. Debo agradecer a la Dra. Mina Comas por confiar en mi e incorporarme al equipo hace 4 años. Puedo decir que gracias a mis actuales compañeras de trincheras he crecido como obstetra y como persona. Es injusto hacer una lista, pero nunca podré dejar de agradecer los momentos compartidos, tanto los buenos como los malos, con Laia Pratcorona, Beatriz Lorente, Natalia Garcia y Aneta Zientalska. Además, no podría olvidar a mi compañera de batallas y gran maestra Inés Velasco, que siempre me ha tendido una mano cuando lo he necesitado.

A mi codirectora de tesis, la Dra. Nerea Maiz, gracias por su visión clarificadora y metodológica del proyecto. Su inestimable ayuda con el análisis estadístico e interpretación de los resultados ha sido crucial en este proceso. *Eskerrik asko.*

A mi querido amigo y codirector de tesis el Dr. Manel Mendoza. Darle las gracias se quedaría corto. Es inspirador ver que pese a ser un joven investigador, el esfuerzo, las horas interminables de trabajo y tener las ideas claras sigue siendo motivo de éxito. Gracias a él y al resto del equipo de la Unidad de Insuficiencia Placentaria se han podido difundir los resultados de este proyecto. *Moltes gràcies!*

Sería imposible agradecer de forma justa el apoyo incondicional recibido por mi familia, amigos y mi novio, tanto a nivel emocional como logístico. Durante mi periodo como doctorando ha habido altibajos que sin su presencia e inestimable cariño hubieran sido muy difíciles de gestionar.

Para terminar, me gustaría lanzar un mensaje de ánimo a todos los investigadores noveles. Es cierto que hemos elegido una profesión muy vocacional y eso nos ha hecho invertir muchas horas de esfuerzo para poder combinar la investigación con la clínica. Un ejemplo es esta tesis doctoral, que excepto el periodo de reclutamiento que se realizó en horario asistencial, el resto de trabajo se ha realizado en nuestro tiempo libre durante 4 años. A todo esto, se suma la inestabilidad laboral del sistema que hace poco atractiva la inclusión de los jóvenes investigadores en proyectos competitivos. Pese a todo esto, hemos elegido la profesión más bonita del mundo y seguiremos luchando por defender tanto una asistencia de calidad como la necesidad de seguir investigando en buenas condiciones.

Ivan Hurtado Lupiañez

Badalona, 31 de enero de 2023

“No temas a las dificultades, lo mejor surge de ellas.”

Rita Levi-Montalcini (1909-2012)

Neuróloga e investigadora italiana

Premio Nobel de Medicina 1986

ÍNDICE

SIGLAS Y ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	13
DEFECTOS DEL CRECIMIENTO FETAL	17
Visión histórica	17
Concepto y epidemiología	19
Definiciones y clasificación	23
Manejo clínico	34
Controversias en el seguimiento y finalización.	34
Controversias en la maduración pulmonar fetal	41
Controversias en la neuroprofilaxis con sulfato de magnesio	42
Controversias en intervenciones maternas	43
PREDICCIÓN DE RESULTADOS PERINATALES EN FETOS CIR/PEG	45
Antecedentes clínicos	45
Edad Materna	45
Origen racial.....	48
Enfermedades de base.	50
Peso fetal estimado	55
Estudio Doppler materno-fetal	61
Arteria Umbilical	63
Arteria Cerebral Media	66
Ductus Venoso	69
Arterias Uterinas	71
Perfil biofísico fetal	73
Registro cardiotocográfico computarizado	74
Biomarcadores	77
Modelos predictivos combinados	89

ASESORAMIENTO PRENATAL.....	95
Concepto.....	95
Beneficios del asesoramiento multidisciplinar	95
HIPÓTESIS	99
OBJETIVOS	103
METODOLOGÍA Y RESULTADOS	107
Metodología del proyecto de investigación.....	109
Aspectos éticos.....	109
Presupuesto y financiación	109
Publicaciones.....	111
Estudio 1	111
“Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. “	
Estudio 2	125
“Usefulness of angiogenic factors in prenatal counseling of late-onset fetal growth-restricted and small-for-gestational-age gestations: a prospective observational study. “	
DISCUSIÓN	145
Proyectos futuros y continuidad de la línea de investigación.	162
CONCLUSIONES.....	165
BIBLIOGRAFÍA.....	169
ANEXOS	199

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACM	Arteria cerebral media
ARN	Ácido ribonucleico
AU	Arteria umbilical
AUt	Arterias uterinas
AUC	Área bajo la curva
CA	Circunferencia abdominal
CIR / FGR	Crecimiento intrauterino restringido
CPR	Índice cerebroplacentario
DE	Desviación estándar
DG	Diabetes gestacional
DV	Ductus venoso
EG	Edad gestacional
EMA	Edad materna avanzada
FTD	Flujo telediastólico
GEG	Grande para edad gestacional
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
IP	Índice de pulsatilidad
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud

OR	Odds Ratio
PBF	Perfil biofísico fetal
PE	Preeclampsia
PEG / SGA	Pequeño para edad gestacional
PFE	Peso fetal estimado
PIGF	Factor de crecimiento placentario
RCTG	Registro cardiotocográfico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
sEng	Endoglina soluble
sFlt-1	Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms
SPBF	Sospecha de pérdida del bienestar fetal
STV	Variación a corto plazo
TGF-B	Factor de crecimiento transformante beta
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UCR	Índice umbilicocerebral
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
vs	<i>Versus</i>

INTRODUCCIÓN

La evaluación del crecimiento fetal es uno de los objetivos clave de la atención prenatal. El crecimiento fetal depende de infinidad de factores. Entre los factores maternos cabe destacar la disfunción uteroplacentaria, las enfermedades sistémicas, el estado de la función cardiovascular materna, la nutrición, la altitud, el tabaquismo y el consumo de tóxicos.¹ Los factores fetales que influyen en el crecimiento fetal son la presencia de condiciones patológicas, como infecciones congénitas¹, anomalías cromosómicas² y malformaciones mayores.³ Sin embargo, la insuficiencia placentaria es la causante de 2/3 de los defectos del crecimiento fetal.⁴

Los defectos del crecimiento fetal se asocian a un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal, así como a resultados adversos a largo plazo para el lactante.⁵ En general, los fetos con retraso del crecimiento presentan una mayor tasa de enfermedades asociadas a la prematuridad⁶, un peor desarrollo neurológico y un mayor riesgo de padecer enfermedades no transmisibles en la edad adulta, como la hipertensión arterial, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus de tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares.^{7,8}

El reconocimiento prenatal de los defectos del crecimiento fetal es un factor importante identificado en las estrategias dirigidas a prevenir la mortinatalidad, en

la que hasta un 30% de los casos se asocian a restricción del crecimiento fetal a finales del tercer trimestre.^{9,10}

DEFECTOS DEL CRECIMIENTO FETAL

Visión histórica

La descripción del crecimiento fetal anómalo ha cambiado a lo largo de la historia. Inicialmente, antes de que se dispusiera de la ecografía como prueba diagnóstica, los neonatólogos solían utilizar el término "prematureo" para describir a los niños que nacían con un peso inferior a 2.500 g, independientemente de la edad gestacional. En 1961 se describió por primera vez el concepto de retraso del crecimiento intrauterino, reconociendo que el crecimiento de los fetos podía verse dificultado *in utero* y que, en ocasiones, los niños nacían con un peso muy inferior al esperado para su edad gestacional.¹¹ Dado que el diagnóstico se realizaba tras el parto, las intervenciones se centraban en los recién nacidos vivos en forma de cuidados y tratamientos especiales por parte de los pediatras.

En 1958 se publicaron las primeras imágenes ecográficas de un feto en la prestigiosa revista científica *The Lancet*.¹² En 1971 se desarrolló el primer gráfico de cefalometría fetal de la semana 13 a la 40 de gestación, que se utilizó para identificar al feto con retraso del crecimiento al mostrar una disminución del crecimiento del diámetro biparietal en el tercer trimestre. La realización de biometrías cefálicas mediante ecografía de manera seriada se convirtió en un método estándar de evaluación del crecimiento fetal durante muchos años.¹³

Siete años más tarde se demostró el valor de la exploración rutinaria de las gestantes para una datación más precisa de la gestación, ya que de ello dependería la posterior evaluación del crecimiento fetal.¹⁴ Al mismo tiempo, se desarrollaron dispositivos que permitían realizar el estudio ecográfico en tiempo real. En el transcurso de una o dos décadas, este campo desconocido de la medicina se convirtió en un universo cada vez más tangible a medida que se visualizaban y medían cada vez más estructuras fetales y se desarrollaba un gran número de tablas de referencia de diferentes planos y órganos.

En la década de los 80, las mediciones biométricas fetales estándar para evaluar el crecimiento incluían el diámetro biparietal, el perímetro cefálico, el perímetro abdominal y la longitud del fémur. Las mencionadas biometrías ecográficas se incorporaron a las ecuaciones para la estimación del peso fetal (PFE) y el crecimiento fetales según los modelos de Hadlock y colaboradores, que aún son de las más utilizadas en la actualidad.¹⁵

Concepto y epidemiología

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) constituye una entidad en la que el feto no alcanza su potencial intrínseco de crecimiento.¹⁶ Si bien puede deberse a cromosopatías (5-20%), infecciones congénitas (5-10%) o malformaciones (1-2%), el CIR en más de dos terceras partes de los casos es el resultado de un desajuste entre el aporte placentario y las necesidades nutricionales fetales.^{1,17} Es el denominado CIR de causa placentaria, al cual nos referiremos a lo largo de esta tesis doctoral.

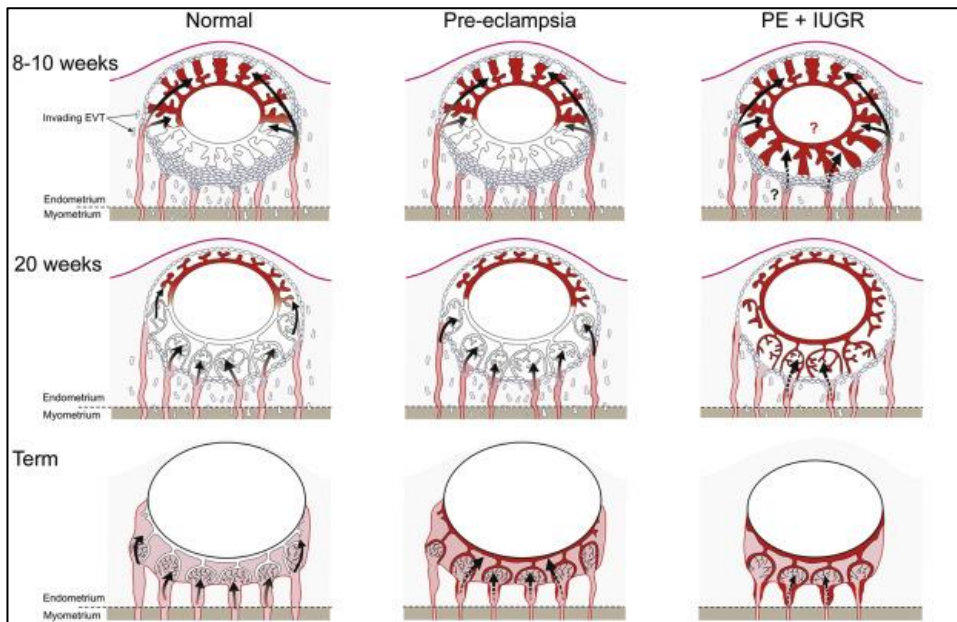


Figura 1. Esquema del espectro de complicaciones del embarazo derivadas de una invasión trofoblástica deficiente. Adaptado de Burton *et al.* Placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018. ¹⁸

La etiopatogenia del CIR placentario se fundamenta en una deficiente remodelación de las arterias espirales uterinas durante etapas tempranas de la gestación.¹⁸ Debido a esto, el aporte de oxígeno y nutrientes no es óptimo debido a la elevada resistencia al flujo en la circulación fetoplacentaria, la reducción de la superficie de las vellosidades y el daño biológico secundario.¹⁹

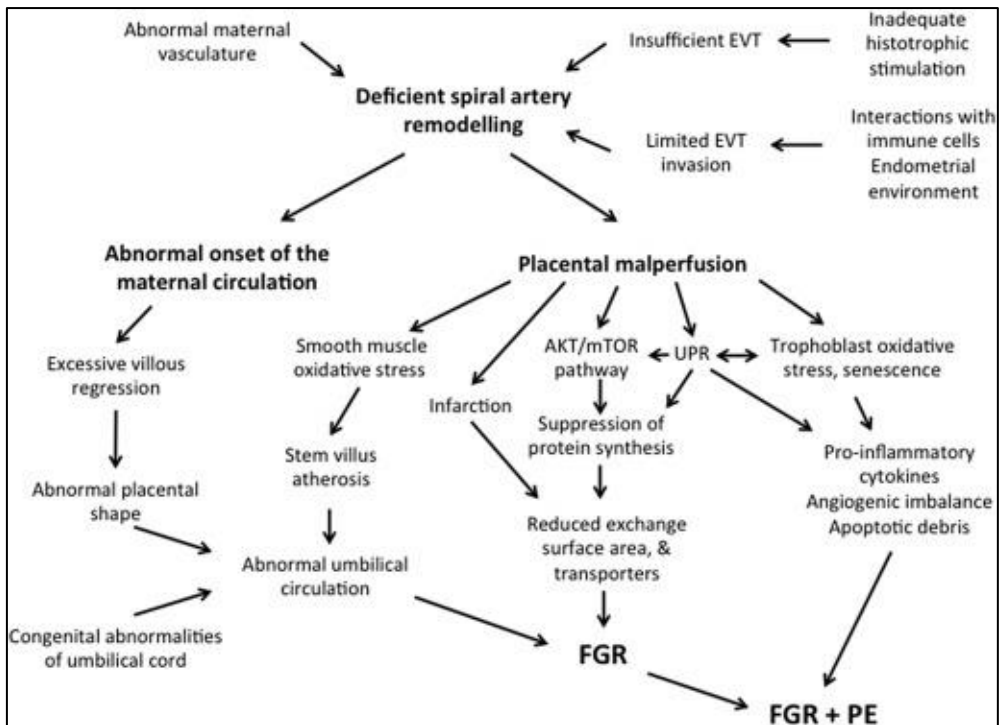


Figura 2. Representación esquemática de las posibles vías fisiopatológicas que conducen a la restricción del crecimiento fetal (FGR) placentaria o a la FGR complicada con preeclampsia.¹⁸

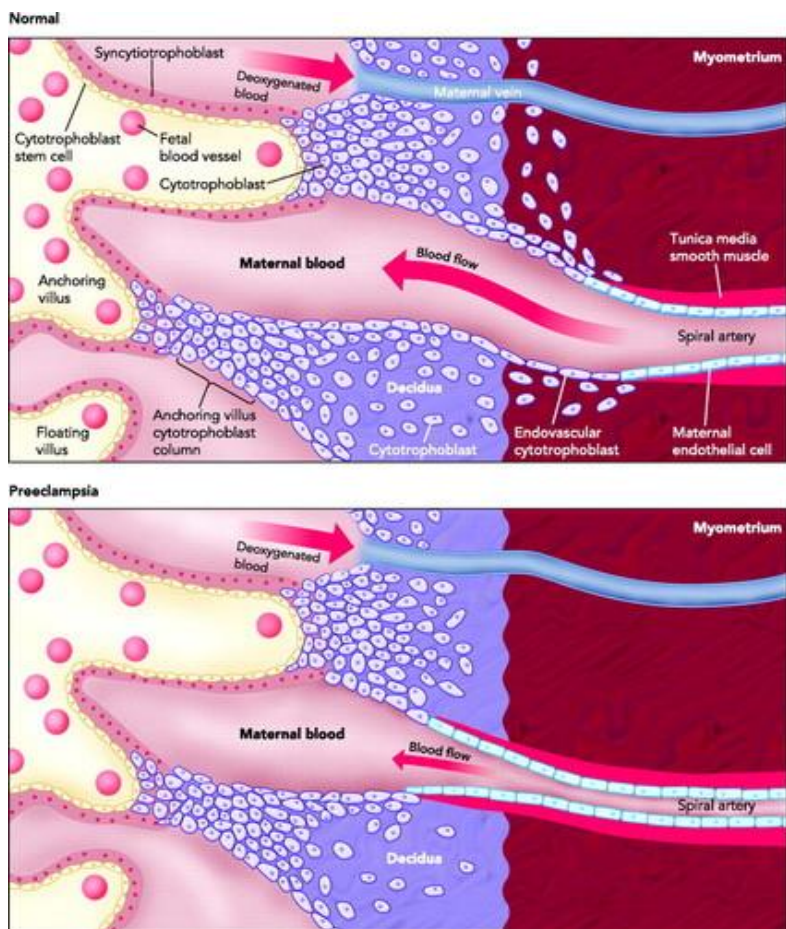


Figura 3. Placentación anormal en la preeclampsia. En el desarrollo normal, los citotrofo blastos de origen fetal invaden las arterias espirales maternas, transformándolas de vasos de resistencia de pequeño calibre a vasos de capacitancia de alto calibre. Durante el proceso de invasión vascular, los citotrofo blastos se diferencian de un fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial, un proceso denominado "pseudovasculogénesis" (arriba). Esto no ocurre en la preeclampsia. En su lugar, la invasión de las arterias espirales es superficial, y siguen siendo vasos de resistencia de pequeño calibre (abajo). Extraído de Wang *et al.* (2009) Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda).²⁰

Como resultado, la placenta es incapaz de proporcionar los requerimientos fetales, lo cual se traduce en un entorno hemodinámico con tendencia a la hipoxia. Esta situación genera un compromiso del crecimiento y desarrollo fetal. La restricción de crecimiento fetal es la primera causa identificable de óbito fetal anteparto en nuestro entorno.²¹ Durante el trabajo de parto, las contracciones uterinas añadidas al deterioro de la hemodinamia placentaria, acentúan el estrés hipóxico propio del trabajo parto. Por ese motivo, los fetos CIR poseen mayor dificultad a tolerar el trabajo de parto normal, lo cual conlleva una mayor morbilidad asociada al parto en forma de mayor tasa de cesáreas por sospecha de pérdida de bienestar fetal (SPBF) e ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), así como un menor pH en arterial umbilical y menor puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos.²²⁻

24

Además de las implicaciones del CIR en el embarazo y el parto, las alteraciones en el crecimiento fetal se han asociado también a problemas en el neurodesarrollo infantil, especialmente a trastornos conductuales como los del espectro del déficit de atención-hiperactividad.^{25,26} Asimismo, se han vinculado a otras complicaciones en la vida adulta, como pueden ser la hipertensión arterial, la dislipemia, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y otras endocrinopatías.^{8,27}

Todo ello hace que la identificación prenatal de los defectos del crecimiento fetal suponga una parte fundamental de cualquier programa de seguimiento obstétrico. El reto para la próxima década es evaluar y aplicar marcadores biométricos, funcionales y bioquímicos que identifiquen a las gestaciones con más riesgo de tener un feto comprometido debido a un defecto del crecimiento fetal.

Definiciones y clasificación

La definición de feto de bajo peso incluye a aquellos fetos con un PFE por ecografía por debajo de un umbral, comúnmente se usa el percentil 10 para la edad gestacional. Es probable que esta definición posea baja sensibilidad (alrededor del 38%)²⁸, es decir, no consigue identificar aquellos casos de restricción del crecimiento que no se encuentren por debajo del percentil 10; sin embargo, posee una adecuada especificidad (alrededor del 95%)²⁸, lo cual permite identificar un subconjunto de gestantes con un riesgo incrementado de tener un resultado perinatal adverso.²⁹ Además, dentro de los fetos de bajo peso, existe un grupo compuesto por fetos de peso inferior al percentil 10 pero que no presentan ninguna alteración del crecimiento, es decir, son fetos constitucionalmente pequeños. Estos casos se conocen como fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) y tienen un pronóstico similar al de los fetos de peso adecuado para la edad gestacional.³⁰

Existen muchas formas de clasificar al feto CIR, bien por su etiología (placentario o

extrínseco), la edad gestacional (EG) al diagnóstico (precoz o tardío) o el grado de severidad en función de la alteración del estudio Doppler. El manejo por estadios en función del grado de afectación hemodinámica fetal es probablemente el más apropiado, ya que disminuye la variabilidad en el manejo clínico y es el que más se correlaciona con el pronóstico de la gestación. Esta clasificación es independiente de la EG al diagnóstico, evitando así que fetos con un inicio de CIR en la misma EG, pero diagnosticados en momentos distintos, puedan tener diferentes planes de manejo clínico.

La clasificación mediante estadios más empleada en nuestro medio es la propuesta por Figueras *et al.*³¹, basada en el percentil del PFE, la evaluación del Doppler materno (arterias uterinas), el Doppler fetal y el registro cardiotocográfico (RCTG). Mediante estas variables el grado de severidad se clasifica en 4 estadios, tal y como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación en estadios de los fetos con crecimiento intrauterino restringido de origen placentario. Adaptada de Figueras F, Gratacós E: Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther 2014.³¹

Estadio	Criterios diagnósticos
I	PFE < p3 PFE < p10 + IP AUt > p95 PFE < p10 + IP AU > p95 ó IP ACM < p5 ó ICP < p5
II	FTD IAo revertido FTD AU ausente
III	FTD AU revertido IP DV > p95
IV	FTD DV revertido RCTGc con variabilidad < 3ms RCTG con deceleraciones

ACM, arteria cerebral media; AU, arteria umbilical; AUt, arterias uterinas; DV, ductus venoso; FTD, flujo telediastólico; IAo, istmo aórtico; ICP, índice cerebro placentario; IP, índice de pulsatilidad; PFE, peso fetal estimado; RCTG, registro cardiotocográfico; RCTGc, registro cardiotocográfico computarizado.

CIR precoz vs CIR tardío

Además de la diferenciación en estadios de severidad, a la clasificación del CIR también se le ha añadido el concepto de temporalidad en función el momento del diagnóstico, diferenciando al CIR de aparición temprana del que se detecta en etapas avanzadas del tercer trimestre de gestación. La EG óptima para distinguir el CIR precoz del tardío también ha sido discutida ampliamente en la literatura, siendo actualmente la semana 32 la más aceptada ya que es la que permite diferenciar con mayor precisión los casos asociados con un riesgo incrementado de complicaciones perinatales (CIR precoz) de aquellos casos con evolución más favorable (CIR tardío).³² Si bien es cierto que la evolución y los resultados perinatales difieren globalmente entre los casos de inicio precoz y tardío, la EG es un parámetro continuo y suele ocurrir que gestaciones en edades gestacionales próximas a las 32 semanas en ambos grupos, se comporten de forma similar.

CIR precoz

Representa el 20-30% de los CIR y se presenta asociado a PE hasta en un 50% de los casos.³³ El CIR precoz está altamente asociado con insuficiencia placentaria severa y con hipoxia fetal crónica. Esto explica que el Doppler de la arteria umbilical (AU) sea anormal en una alta proporción de casos.³⁴

Dado que no existe tratamiento eficaz, en los casos más graves, el estado fetal se deteriora progresivamente hasta alcanzar un estado de hipoxia descompensada y acidosis. Este deterioro se refleja en anomalías progresivas en los índices de pulsatilidad (IP) del Doppler de las AU, de la arteria cerebral media (ACM) y de las venas precordiales, principalmente el ductus venoso (DV). La latencia del deterioro fetal puede variar en casos individuales, pero normalmente dura semanas y los cambios que se reflejan en el Doppler permiten monitorizar la progresión de la cascada de deterioro fetal. La Figura 4 representa de forma esquemática y simplificada la progresión del deterioro fetal y de los cambios asociados en el Doppler. La secuencia ilustra la relación temporal media entre los cambios en los parámetros, pero la duración real del deterioro está influida por la gravedad. Independientemente de la velocidad de progresión, en ausencia de PE concomitante, esta secuencia es relativamente constante, en particular en lo que respecta a los signos terminales y la probabilidad de muerte fetal. Sin embargo, el diagnóstico de una PE grave puede acelerar la historia natural y el deterioro fetal puede producirse de forma inesperada en cualquier momento.³¹

En muchos casos, el CIR precoz se asocia con lesiones hipóxico-isquémicas cerebrales graves, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y/o muerte fetal antes del término.³⁵ El manejo es un reto y tiene como objetivo conseguir el mejor

equilibrio entre los riesgos de muerte fetal como consecuencia de realizar una conducta expectante frente a las complicaciones derivadas de la prematuridad.

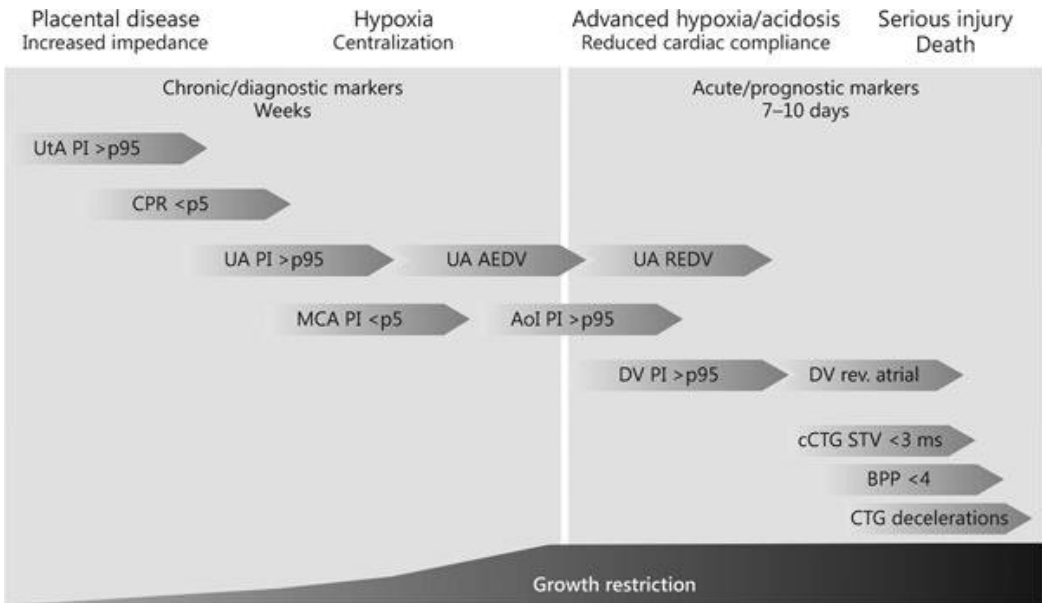


Figura 4. Cascada de deterioro fetal en el CIR precoz. Extraído de Figueras F, Gratacós E: Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther 2014.³¹

CIR tardío

Son aquellos casos diagnosticados a partir de la semana 32 y afecta a un 5-8% de todos los embarazos.³¹ Estos fetos, en comparación con fetos de crecimiento normal, poseen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal, así como de comorbilidades a largo plazo, tanto a nivel de desarrollo neurológico, como cardiovascular o metabólico.³⁶ Su correcta identificación y evaluación son claves para un manejo adecuado, resultando además fundamental diferenciar a aquellos fetos constitucionalmente pequeños (PEG) de los que realmente tienen un CIR, ya que su evolución y pronóstico serán distintos.

En estos casos, como se muestra en la Figura 5, los efectos de la adaptación hemodinámica fetal se detectan de forma inicial mediante el índice cerebroplacentario (CPR). El CPR se obtiene mediante la división entre el IP de la ACM y de la AU y, por ese motivo, es capaz de captar de forma precoz cambios menores en el Doppler de la AU y de la ACM. Una parte importante de los CIR tardíos no progresan a hipoxia, por lo que sólo presentan valores anormales de CPR, pero permanecen con valores normales de AU y ACM. Las anomalías del estudio Doppler de estos vasos en fetos CIR tardíos se asocian a un mayor riesgo de resultados perinatales adversos y muerte fetal anteparto.^{37,38} Una vez establecida la hipoxia, la reserva placentaria es mínima y la progresión al deterioro fetal puede ocurrir rápidamente.

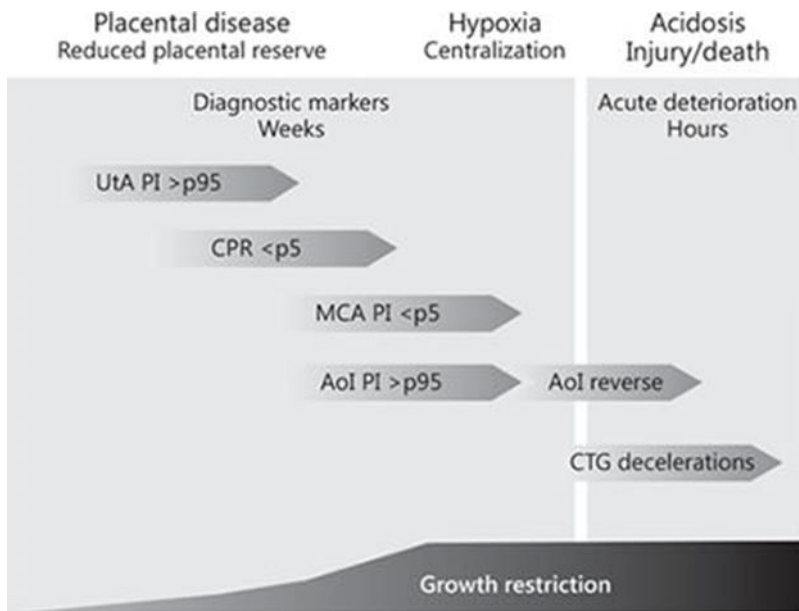


Figura 5. Cascada de deterioro fetal en el CIR tardío Extraído de Figueras F, Gratacós E: Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther 2014.³¹

Diferenciar entre el CIR de inicio precoz y tardío es imprescindible para la comparación de resultados entre los estudios de investigación y para ayudar a los clínicos a comprender las diferentes presentaciones de la enfermedad. Sin embargo, desde el punto de vista del manejo clínico, es cuestionable que esta diferenciación tenga un valor añadido, siempre que se utilice un protocolo de manejo basado en estadios.

En la Tabla 2 se resumen las principales diferencias entre las dos entidades de descritas previamente.

Tabla 2. Diferencias entre CIR precoz y CIR tardío. Adaptada de Savchev S, Figueras F, *et al.* Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014. ³²

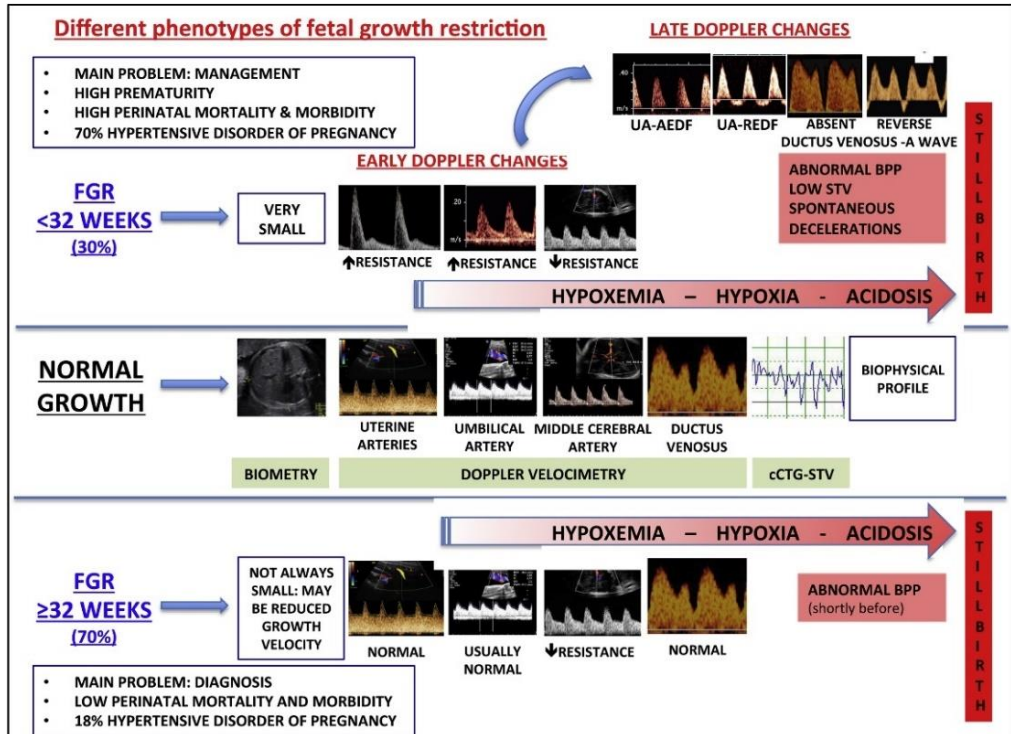
CIR precoz	CIR tardío
Menor prevalencia (<1%)	Mayor prevalencia (5% - 8%)
Mayor enfermedad placentaria. Mayor alteración del Doppler. Mayor tasa de preeclampsia.	Menor enfermedad placentaria. Menor alteración del Doppler AU. Menor tasa de preeclampsia.
Mayor tolerancia a la hipoxia. Historia natural progresiva.	Menor tolerancia a la hipoxia. Desenlace más abrupto.
Alta morbilidad y mortalidad perinatal.	Menor mortalidad, pero causa frecuente de óbito fetal.
Handycap: manejo	Handycap: diagnóstico

La Figura 6 ilustra las diferentes características clínicas y biofísicas del CIR precoz y del CIR tardío. En general, el CIR de inicio precoz es una condición rara que suele caracterizarse por estar asociado a insuficiencia placentaria e hipoperfusión vascular placentaria. El percentil de PFE suele ser marcadamente bajo y puede ir acompañado de importantes alteraciones del Doppler, las cuales se asocian a un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal. El principal reto del CIR precoz recae en el manejo debido a las consecuencias de la prematuridad para el neonato y a la asociación con

PE. Por el contrario, el CIR tardío es una condición más frecuente, aunque también es principalmente consecuencia de la disfunción placentaria subyacente. En estos casos, la perfusión vascular en la interfase materna y fetal suele ser normal, el percentil del PFE no es necesariamente muy bajo y los signos de redistribución del flujo sanguíneo cerebral pueden ser el único hallazgo en los estudios Doppler.

El principal reto en el CIR tardío es su correcta identificación. El uso de la circunferencia abdominal (CA) y del PFE en la ecografía de tercer trimestre tienen un comportamiento similar en cuanto a la predicción de PEG. Sin embargo, para una tasa de falsos positivos del 10%, la sensibilidad es mayor para la CA. Existe evidencia de un mejor rendimiento de la CA cuando la exploración se realiza cerca del término y cuando el objetivo de la exploración es diagnosticar los fetos CIR.²⁸

Figura 6. Diferencias clínicas y biofísicas del CIR precoz y tardío. Extraído de Lees et al. Diagnosis and management of suspected fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2022.³⁹



AEDF: flujo telediastólico ausente; BPP: perfil biofísico; cCTG: cardiocografía computarizada; FGR: retraso del crecimiento fetal; REDF: flujo telediastólico invertido; STV: variación a corto plazo; UA: arteria umbilical.

Manejo clínico

Controversias en el seguimiento y finalización.

El manejo óptimo de la gestación con sospecha de CIR placentario aún no ha sido establecido. A raíz de las controversias en el manejo de estos casos, existen múltiples protocolos para el manejo del CIR basados en la evidencia disponible de escasos estudios como el *TRUFFLE Trial*, el *DIGITAT trial* y algunos estudios observacionales.⁴⁰⁻⁴⁵ Actualmente se está llevando a cabo el estudio *TRUFFLE-2*⁴⁶, cuyo protocolo de estudio fue publicado y aportará evidencia más sólida sobre el manejo del CIR tardío.

Debido a la disparidad de definiciones utilizadas para identificar los casos de CIR y a la evidencia limitada sobre el manejo adecuado de estos casos, incluso las sociedades científicas de referencia en medicina materno-fetal difieren sobre sus recomendaciones en los guías de manejo.⁴⁷ Dos de las sociedades científicas más influyentes en medicina materno-fetal como son la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)⁴⁸ y la International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)⁴⁹ han publicado recientemente sus guías clínicas sobre el manejo del CIR. Ambas recomiendan la evaluación ecográfica seriada, el estudio del

estado hemodinámico fetal mediante Doppler y la presencia de enfermedad hipertensiva del embarazo como las bases para la toma de decisiones clínicas. El objetivo de todas estas exploraciones es el de identificar a los fetos en verdadero riesgo de muerte intrauterina y morbilidad neonatal, los cuales podrían beneficiarse de la extracción fetal planificada.

A lo largo de la última década se han realizado diversos trabajos para intentar dilucidar el manejo óptimo de los fetos con defecto de crecimiento fetal de origen placentario. A continuación, se describen los estudios principales referentes al manejo de los fetos CIR.

En cuanto al **manejo del CIR precoz**, uno de los estudios más influyentes ha sido el *TRUFFLE Trial*.⁴⁰ Este trabajo es un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado realizado en 20 centros europeos entre 2005 y 2010. Se reclutaron participantes con una gestación única entre la semana 26-32 de gestación, cuyo feto presentase un perímetro abdominal < percentil 10 y un IP de la AU > percentil 95. Se randomizó a las participantes en 3 grupos de intervención determinados por los siguientes criterios: RCTG computarizado (cRCTG) patológico (definido como variabilidad a corto plazo reducida), anomalías tempranas de la forma de onda del DV (IP > p95) o cambios tardíos del DV (onda A ausente o negativa). La proporción de neonatos

supervivientes sin alteraciones del neurodesarrollo osciló entre el 77% y el 85%, sin observarse diferencias significativas entre los tres grupos. Sin embargo, posponer el parto hasta la aparición de cambios tardíos en el DV dio lugar a una mejor supervivencia sin deterioro del neurodesarrollo (95% frente a 91% para los supervivientes del grupo de cambios tempranos en el DV y 85% para los supervivientes del grupo de cRGTG anómalo). Cabe destacar que esto se produjo a costa de un pequeño aumento de la frecuencia de muerte fetal inesperada (0 de 166 en el grupo de cRGTG anómalo frente a 3 de 167 en el grupo de cambios tempranos del DV y a 4 de 170 en el grupo de cambios tardíos del DV). No se observaron diferencias en la morbilidad o mortalidad neonatal inmediata.

Una posible crítica a este trabajo es que las gestantes fueron asignadas aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento, pero los autores decidieron informar de los resultados perinatales de toda la cohorte sin comparar los resultados de cada grupo de intervención, alegando que los tres grupos reflejan la variabilidad de la práctica actual de la medicina fetal. Dada la escasez de informes prospectivos de resultados perinatales en una gran cohorte en CIR precoz, su intención fue describir los resultados perinatales en la práctica contemporánea.

El estudio prospectivo con el que pueden compararse de forma significativa estos datos es el ensayo multicéntrico Growth Restriction Intervention Trial (*GRIT*).⁵⁰ Entre 1996 y 2002, se reclutaron de forma multicéntrica a 588 participantes con

gestaciones únicas entre las semanas 24 y 36 .La mayor parte de los fetos eran CIR y se asignaron aleatoriamente a dos grupos de intervención: finalización precoz (mediana de 0,9 días desde la aleatorización) o tardía (mediana de 4,9 días desde la aleatorización). Los resultados globales de morbilidad y mortalidad neonatal fueron similares entre los grupos de parto inmediato y diferido.

Los resultados perinatales adversos fueron más frecuentes en los bebés del *GRIT* que en los de la cohorte *TRUFFLE*. En los análisis secundarios del *GRIT* no se encontraron diferencias entre los dos grupos de intervención en cuanto a muerte perinatal, o resultados en los test de neurodesarrollo a los 2 años⁵¹ o en la edad escolar⁵². Sin embargo, la vigilancia prenatal no estaba estandarizada: es razonable plantear la hipótesis de que, mejorando la vigilancia prenatal, como en el *TRUFFLE*, podría lograrse una reducción de la mortalidad prenatal sin empeorar los resultados neonatales.

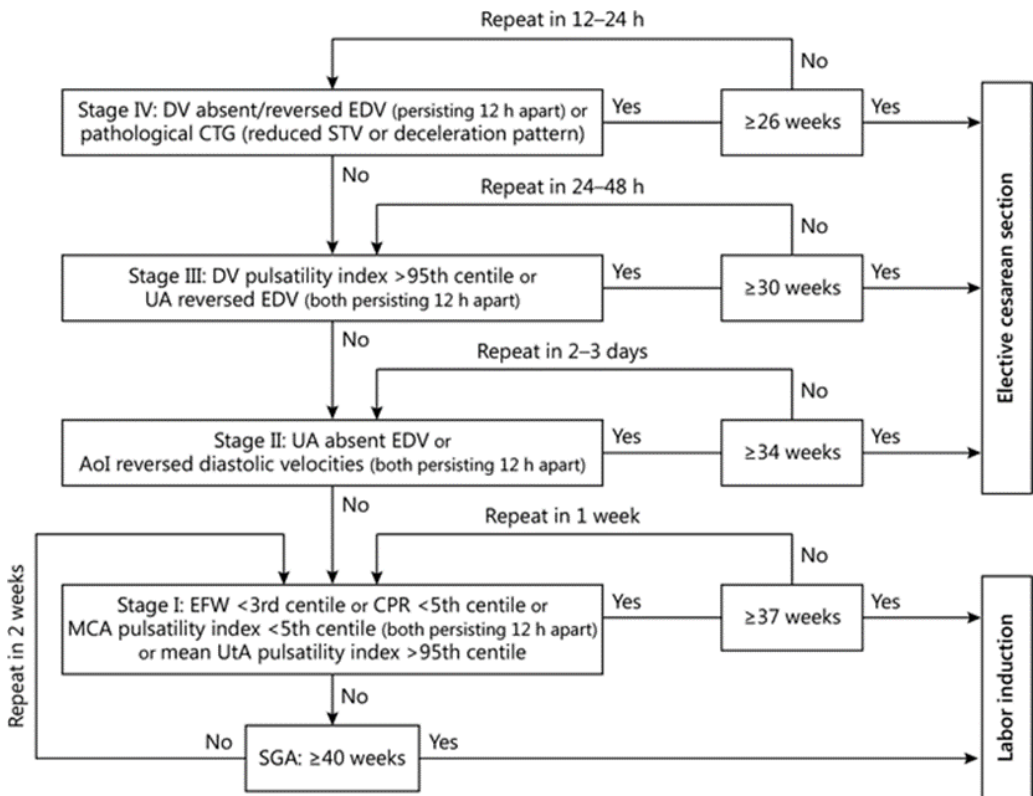
Respecto al **manejo del CIR tardío**, es imprescindible remarcar la contribución a la evidencia científica del estudio holandés *DIGITAT*⁴⁵ publicado en 2010. Se trata de un ensayo clínico randomizado y controlado en una cohorte de gestantes cercanas al término con fetos con PFE o CA < percentil 10 o un aplanamiento de la curva de crecimiento a criterio del obstetra. Los dos grupos de intervención fueron la conducta expectante vs una finalización precoz.

El grupo que publicó los resultados del *DIGITAT* concluye que, en las gestantes con sospecha de CIR a término, no se encontraron diferencias importantes en los resultados adversos entre la inducción del trabajo de parto y la conducta expectante. Sin embargo, en un subanálisis de los datos, informaron de que los ingresos en la UCIN eran menores cuando los fetos con restricción del crecimiento nacían después de las 38 semanas de gestación, lo que sugiere un beneficio de aplazar el parto hasta las 38 semanas de gestación, siempre que el feto esté estrechamente monitorizado y en ausencia de otras indicaciones para un parto prematuro. Por ello postulan que las pacientes partidarias de la no intervención pueden elegir con seguridad la conducta expectante con monitorización materna y fetal intensiva; sin embargo, no es descabellado elegir la inducción para prevenir la posible morbilidad neonatal y el mínimo riesgo de óbito fetal. La principal crítica que se puede hacer del estudio *DIGITAT* es que se reclutaron todos los casos con percentil <10 sin seleccionar los fetos CIR mediante percentil de PFE ni por estudio Doppler, lo cual podría implicar que algunos de los casos aleatorizados fuesen en realidad PEG y no CIR. En tal caso, debido a que los PEG rara vez desarrollan complicaciones, sería lógico que la finalización precoz no resultara en una mejora del resultado perinatal.

Posteriormente al estudio *DIGITAT*, diversos estudios observacionales han reunido un conjunto sustancial de evidencia científica que ha ayudado a aclarar las características clínicas de los fetos CIR.

Estos estudios han mostrado como las herramientas principales para distinguir los casos de CIR de los PEG son el percentil de PFE, el Doppler fetal y el Doppler de las arterias uterinas. A pesar de no tratarse de ensayos clínicos aleatorizados, todos estos hallazgos han sido incorporados en las distintas guías clínicas y protocolos por el motivo que la mayoría de las sociedades científicas han considerado que estos parámetros identifican un subgrupo de fetos a término con mayor riesgo de mortalidad, en los cuales evitar un solo caso de muerte fetal a término compensaría con creces las eventuales complicaciones derivadas de una finalización precoz de la gestación. El protocolo usado en la práctica clínica de nuestro centro hospitalario, así como en los estudios que integran esta tesis doctoral incorporan los hallazgos de estos estudios observacionales (Figura 7).

Figura 7. Diagrama de flujo para la toma de decisiones clínicas en los defectos del crecimiento fetal. Extraído de Figueras F, Gratacós E: Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther 2014.³¹



Controversias en la maduración pulmonar fetal

La eficacia de los corticoides prenatales para reducir la morbilidad neonatal en el neonato pretérmino con CIR sigue siendo controvertida, según la evidencia obtenida en dos grandes estudios, los cuales muestran resultados contradictorios.^{53,54} Por ese motivo, la recomendación de tratamiento prenatal con corticoides en los CIR, es la misma que en fetos con peso adecuado para la edad gestacional, la cual consiste en administrar un curso de betametasona (o dexametasona) a las gestantes ≤ 34 semanas de gestación, en los siete días anteriores a la fecha prevista del parto.

La administración de corticoides entre las semanas 34 y 36+6 no parece disminuir la necesidad de asistencia respiratoria y aumenta la tasa de hipoglucemia neonatal.⁵⁵ Sin embargo, la evidencia no es concluyente y por ese motivo algunas guías como la guía del *American College of Obstetricians and Gynecologists* publicada en 2020 (*Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin 227*) recomiendan su administración hasta las 36+6 semanas de gestación.

Tres estudios observaron que los fetos CIR con ausencia de flujo telediastólico en la AU suelen mostrar una mejoría transitoria del flujo sanguíneo tras la administración de betametasona.⁵⁶⁻⁵⁸ Los fetos que no mostraban un aumento del flujo parecían

tener peores resultados neonatales; sin embargo, no está clara la razón por la que los fetos con peor pronóstico son incapaces de generar una respuesta a la administración de betametasona. Se hipotetiza que, en los fetos más comprometidos, se pierde el efecto inotrópico positivo de los corticoides debido a que la distensibilidad miocárdica está alterada.

Controversias en la neuroprofilaxis con sulfato de magnesio

Existen pruebas fehacientes de la eficacia de la administración prenatal de sulfato de magnesio para la neuroprotección en recién nacidos prematuros.; sin embargo, sigue sin haber un consenso claro sobre el umbral de edad gestacional en la que este tratamiento está recomendado.⁵⁹ Existe evidencia suficiente para recomendar la profilaxis con sulfato de magnesio para la neuroprotección en fetos CIR, aunque el momento recomendado para el inicio del tratamiento oscila entre las 29 y las 33 semanas, dependiendo de las sociedades.^{60,61}

A falta de evidencia sólida sobre la edad gestacional óptima de la profilaxis con sulfato de magnesio que permita una aplicación uniforme entre los países, la recomendación sigue siendo ceñirse a los protocolos locales o de las sociedades científicas nacionales.

Controversias en intervenciones maternas

No existe evidencia de que ninguna intervención en gestantes sanas mejore el pronóstico del feto CIR. Se han probado, sin éxito, numerosos enfoques en pequeños ensayos aleatorizados, incluyendo suplementos nutricionales maternos, oxigenoterapia e intervenciones para mejorar el flujo sanguíneo a la placenta (p. ej., expansión del volumen plasmático, reposo en cama, dosis bajas de aspirina, anticoagulación).⁶²⁻⁶⁷

En gestantes con hipertensión arterial crónica, el tratamiento antihipertensivo tiene beneficios maternos pero no modifica claramente el riesgo de resultados perinatales adversos en fetos CIR.⁶⁸

Las pacientes con factores de riesgo o con evidencia de deficiencias nutricionales (p. ej., gestantes con antecedente de cirugía bariátrica o con trastornos alimentarios) pueden beneficiarse de un plan de optimización nutricional. En las fumadoras, un programa intensivo para abandonar el hábito tabáquico puede ser útil para favorecer el crecimiento fetal, además de resultar beneficioso para el embarazo así como para la salud general a largo plazo.^{69,70}

El uso de fármacos inhibidores de la enzima fosfodiesterasa-5 (p. ej., tadalafilo, sildenafil) se estaba investigando para el tratamiento del CIR y, debido a sus mecanismos de acción, parecía un tratamiento prometedor.⁷¹ Sin embargo, un

ensayo multicéntrico holandés sobre el uso de sildenafil para el tratamiento del CIR precoz fue interrumpido prematuramente debido a una tasa de hipertensión pulmonar superior a la esperada en el grupo de intervención, sin que se obtuvieran beneficios en el resultado primario (mortalidad perinatal o morbilidad neonatal grave).⁷² Un ensayo simultáneo realizado en Australia y Nueva Zelanda informó de que el sildenafil no tenía ningún efecto sobre la velocidad de crecimiento fetal tras el diagnóstico de CIR antes de las 30 semanas, pero tampoco efectos adversos sobre los recién nacidos.⁷³ En un metaanálisis sobre el uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en el CIR concluyó que el tratamiento con estos fármacos mejoraba la perfusión sanguínea uteroplacentaria, pero no la cerebral fetal.⁷⁴

En los últimos años, las estatinas han sido investigadas en diversos estudios relacionados con el CIR y la PE, mostrando resultados prometedores especialmente en casos de CIR con síndrome antifosfolípido. Un ensayo piloto, llevado a cabo por nuestro grupo, en 38 pacientes con embarazos únicos con fetos CIR de diagnóstico ≤ 28 semanas de gestación, mostró que la administración de 40 mg diarios de pravastatina mejoraba de forma significativa los perfiles angiogénicos, pero no los parámetros Doppler, en comparación con un grupo control sin tratamiento. Además, en este estudio se observó una mayor duración del embarazo y una mejora del peso del recién nacido, , aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.⁷⁵

PREDICCIÓN DE RESULTADOS PERINATALES EN FETOS CIR/PEG

Antecedentes clínicos

Edad Materna

La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Los cambios en las circunstancias sociales y económicas y los avances en la tecnología de reproducción asistida han favorecido la postergación de la maternidad. Además, nuestra población de gestantes está experimentando cambios importantes en sus características y estilo de vida, como la tendencia creciente a la obesidad y el sedentarismo. En conjunto, estos cambios aumentan los riesgos de desarrollar patologías durante la gestación que no dependen del embarazo.⁷⁶ En conjunto, estos factores contribuyen a aumentar los riesgos de patologías durante la gestación que no dependen del embarazo. En consecuencia, los resultados perinatales adversos, y en particular en CIR, son más frecuentes en las pacientes de más edad.

Algunos estudios han encontrado asociaciones entre la edad materna avanzada (EMA) y mayores riesgos de resultados maternos y neonatales adversos. Sin embargo, otros estudios han obtenido resultados no concluyentes o

incongruentes.⁷⁷⁻⁷⁹ Estas discrepancias en los resultados se deben en parte a la disparidad en la forma en la que se define la EMA.

De forma muy ilustrativa, el grupo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa publicó un estudio de cohortes, con resultados similares a otros estudios, en el estudio de la influencia de la edad materna en el desenlace del embarazo. La cohorte a estudio fue estratificada por rangos de edad (<35 años [n = 19.429; 70,7%], 35–40 años [n = 7189; 26,2%], y >40 años [n = 846; 3,1%]). El grupo >35 años se caracterizó por una mayor incidencia de complicaciones como la diabetes gestacional (DG), los trastornos hipertensivos del embarazo y bajo peso al nacer. El riesgo aumentaba con la edad materna a partir de los 35 años. Estos resultados concuerdan con los de otros estudios que hallaron que las mujeres de EMA tienen mayor riesgo de tener recién nacidos con bajo peso.^{78,80}

Como postulan el grupo anglosajón de Khalil *et al.*⁷⁸, tenemos que entender la edad como un predictor de riesgo de resultados perinatales adversos, que combinado con otras características maternas e historia obstétrica, podría ayudarnos a individualizar el riesgo de complicaciones para cada gestante. En este trabajo concluyen que la EMA (>40 años) se asocia con un incremento del riesgo para aborto espontáneo, PE, PEG, DG y cesárea, aunque no encontraron asociación con el riesgo de óbito fetal,

hipertensión gestacional, parto pretérmino o fetos grandes para edad gestacional (GEG).

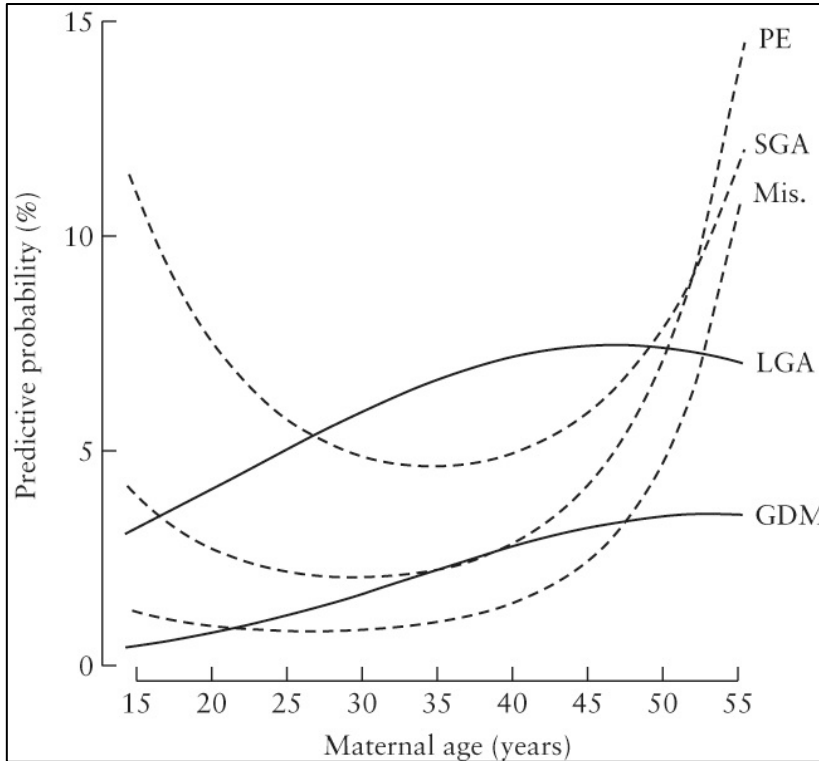


Figura 8. Probabilidad de complicaciones gestacionales en función de la edad materna: aborto espontáneo (Mis), feto PEG (SGA), preeclampsia (PE), diabetes gestacional (GDM), feto GEG (LGA). Extraído de Khalil *et al.* (2013), Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.*⁷⁸

Origen racial

La raza materna es un importante foco de interés para la investigación en medicina materno-fetal debido a su relación con los resultados perinatales. Numerosos estudios han mostrado influencia de la raza materna en la tasa de óbitos fetales, el parto pretérmino, la DG, la PE, los neonatos de bajo peso y los fetos GEG.^{81,82}

Estudios recientes realizados en Estados Unidos mostraron que las embarazadas de raza negra no hispana presentaban un mayor riesgo de presentar varias morbilidades maternas, mientras que sus neonatos tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con sus homólogos de raza blanca no hispana.⁸³⁻⁸⁵ Otros dos estudios evaluaron los nacidos vivos en Quebec (Canadá) entre 1981 y 2010. Los resultados de estos dos estudios mostraron que, en comparación con las gestantes nacidas en Canadá, las originarias de Haití tenían un mayor riesgo de parto prematuro (aOR 1,44; IC del 95%: 1,36-1,52), bajo peso al nacer [aOR 1,42; IC del 95%: 1,34-1,50), recién nacidos pequeños para la edad gestacional (aOR 1,09; IC del 95%: 1,05-1,14) y mortinatos (aHR 1,76; IC del 95%: 1,47-2,11).^{86,87}

En la publicación de Khalil *et al.*⁸² donde abordan este tema demuestran que, tras tener en cuenta las posibles variables de confusión (diagnóstico de aneuploidía fetal o defectos importantes diagnosticados prenatalmente o en el periodo neonatal, interrupciones legales del embarazo, etc.), sigue existiendo una asociación

significativa entre el origen racial materno y una amplia gama de resultados adversos del embarazo. En su cohorte de 79.694 gestaciones únicas, las gestantes afrocaribeñas, en comparación con las caucásicas, tuvieron una mayor prevalencia de aborto espontáneo, óbito fetal, PE, hipertensión gestacional, fetos PEG, parto prematuro espontáneo y cesáreas urgentes. El origen racial sudasiático se asoció con un mayor riesgo de DG, PE, fetos PEG y parto prematuro yatrogénico.⁸²

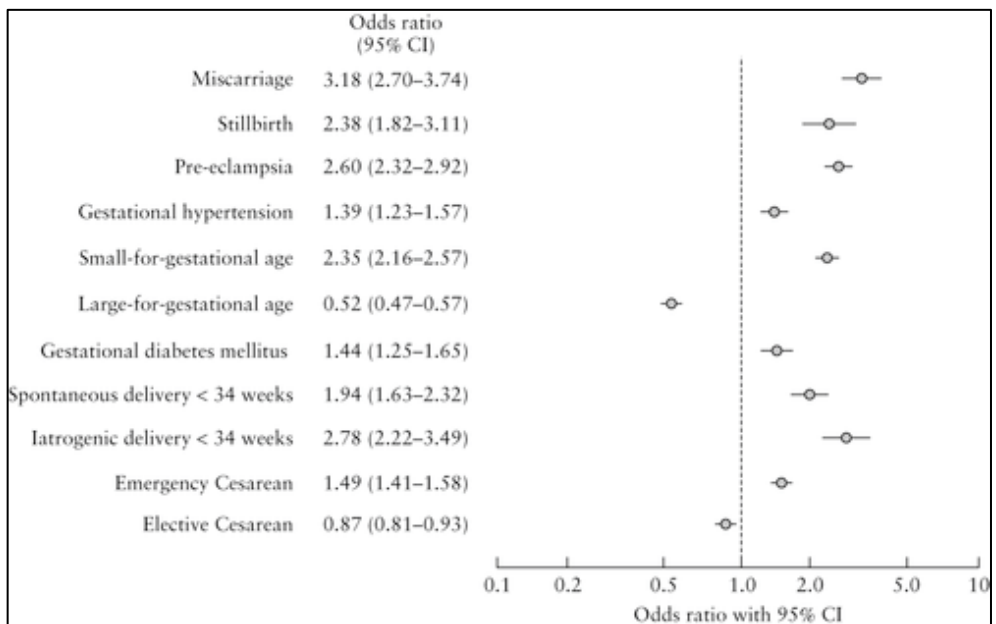


Figura 9. Riesgo de complicaciones gestacionales en raza afrocaribeña vs caucásica. Gráfico de árbol de OR (IC 95%) ajustadas por características maternas y antecedentes obstétricos. Extraído de Khalil *et al* (2013), Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. UOG.⁸²

Enfermedades de base.

El **sobrepeso y la obesidad** son un problema creciente que afecta hoy a más de un tercio de la población mundial.⁸⁸ Si se mantienen las tendencias, se calcula que en 2030 el 38% de la población adulta mundial tendrá sobrepeso y otro 20% será obesa.⁸⁹ En los últimos años, el índice de masa corporal (IMC) materno pregestacional ha aumentado entre las mujeres en edad fértil de los países desarrollados. Entre las mujeres embarazadas, la prevalencia europea de obesidad se sitúa entre el 1,8 y el 25,3%,⁹⁰ un amplio rango debido a la heterogeneidad de las características sociodemográficas y a los diferentes niveles de bienestar entre países.

El aumento de la prevalencia de obesidad en mujeres en edad reproductiva afecta a los resultados obstétricos. Cada vez hay más pruebas de que el IMC pregestacional y el aumento ponderal durante la gestación son factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones maternas y perinatales.^{91,92}

Algunos estudios sugieren una asociación entre el IMC materno pregestacional y las complicaciones durante el embarazo, el parto y el puerperio, tanto para la madre como para la descendencia.^{93,94} Asimismo, algunos estudios han mostrado la asociación con resultados neonatales como bajo peso al nacer,⁹⁵ baja puntuación de Apgar o ingreso en la UCIN.⁹⁶

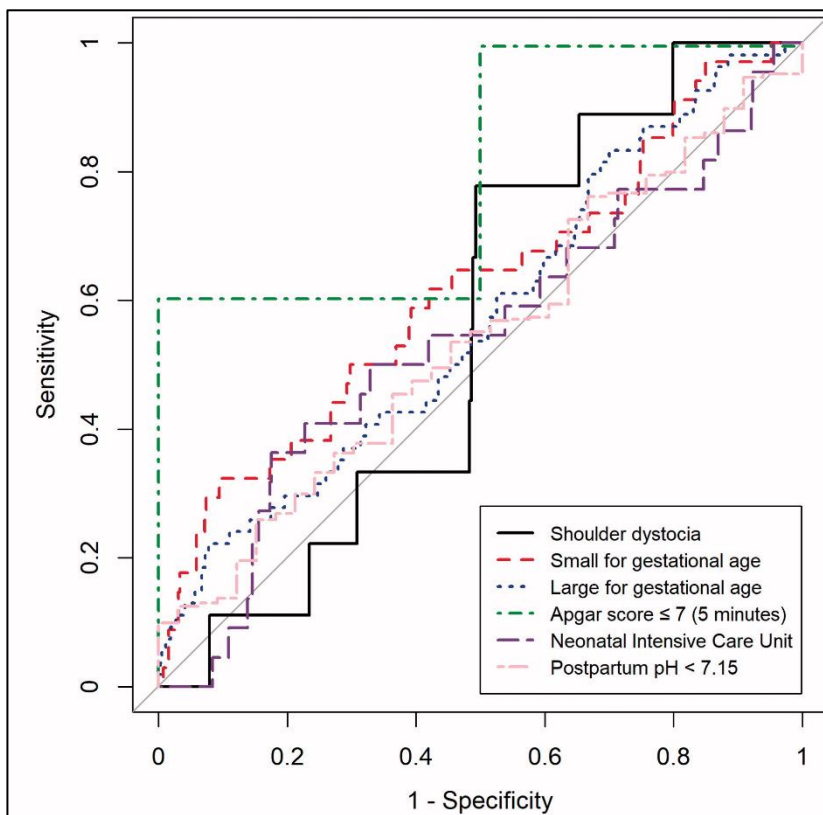


Figura 10. Área bajo la curva de la capacidad predictiva del índice de masa corporal, el aumento de peso gestacional o el aumento de peso específico-trimestral para los resultados perinatales adversos. Adaptado de González-Ballano *et al.* (2021) Pregestational body mass index, trimester-specific weight gain and total gestational weight gain: how do they influence perinatal outcomes? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.⁹⁷

La **hipertensión crónica** (HTAc) se asocia a un mayor riesgo de diversas complicaciones del embarazo.⁹⁸ En el trabajo realizado por Panaitescu *et al.* en Reino Unido, de 109.932 participantes incluidas, el 1,3% refirió antecedentes de

hipertensión crónica.⁹⁹ En el grupo de gestantes hipertensas, la edad y el peso maternos fueron significativamente superiores, así como la incidencia de origen racial afrocaribeño, antecedentes médicos de Lupus eritematoso o Síndrome antifosfolípido y DG. De igual forma, en este grupo se encontró una mayor incidencia de antecedentes obstétricos adversos (óbito fetal, fetos CIR, PE, etc.)

Este trabajo demostró que la hipertensión crónica se asociaba significativamente con el aborto espontáneo tardío, el óbito fetal, la PE, el nacimiento de neonatos de bajo peso, la DG, el parto prematuro espontáneo e iatrogénico y la cesárea electiva y de urgencia, pero no con el nacimiento de neonatos GEG. La incidencia global de neonatos PEG en las pacientes con HTAc fue el doble que en el grupo sin hipertensión, pero la incidencia de PEG en las pacientes que desarrollaron PE fue similar en las pacientes con y sin hipertensión crónica. En el grupo que no desarrolló PE, la incidencia de PEG fue mayor en los pacientes con HTAc.

El riesgo de mortinatalidad en pacientes con HTAc, una vez ajustados los factores de confusión, fue 2,4 veces superior al de las pacientes no hipertensas. Este hallazgo es compatible con la aOR de 2,6 observada en una revisión sistemática y metaanálisis de 96 estudios poblacionales en países desarrollados.¹⁰⁰

En la Figura 11 podemos ver la distribución de los óbitos fetales según su peso fetal en gestantes con y sin HTAc.

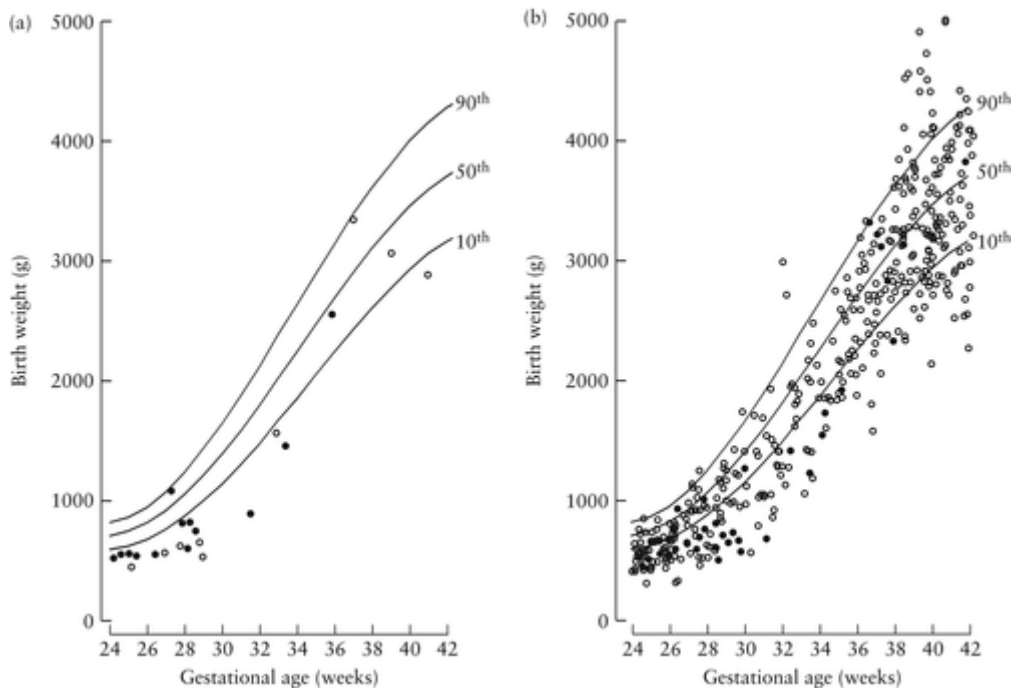


Figura 11. Peso al nacer y edad gestacional en el momento del parto de mortinatos en mujeres con (a) y sin (b) hipertensión crónica. Los círculos negros indican los casos con preeclampsia. Extraído de Panaitescu *et al.* (2017) Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.*⁹⁹

Es probable que el aumento del riesgo de mortinatalidad en las pacientes con HTAc sea consecuencia de un deterioro grave de la perfusión y la función placentarias de aparición temprana; en el grupo con HTAc, en comparación con las pacientes sin hipertensión, la edad gestacional en el momento de la mortinatalidad fue sustancialmente inferior (28 frente a 35 semanas) y la proporción de PE o PEG fue mucho mayor (91 frente a 42%).

En los embarazos con HTAc, la incidencia de neonatos PEG fue el doble que en las gestantes sin hipertensión. Anteriormente se había sugerido que esta asociación era una mera consecuencia de la PE y que la HTAc sin PE sobreañadida no aumentaba el riesgo de presentar un defecto del crecimiento fetal.¹⁰¹

Peso fetal estimado

La ecografía es el método estándar aceptado para evaluar el crecimiento fetal. El PFE se calcula mediante una fórmula que incorpora las mediciones ecográficas del diámetro biparietal (DBP), el perímetro cefálico (PC), el perímetro abdominal (CA) y la longitud del fémur (LF).¹⁵ El nomograma más utilizado para el PFE se basa en la fórmula de Hadlock, que se desarrolló a partir de observaciones en una única institución.¹⁰² El error entre el PFE calculado y el peso real al nacer con un IC del 95% fue superior al 14% en todos los estudios en los que se documentó el PFE ecográfico en los siete días siguientes al nacimiento, y presentaba variabilidad tanto intraobservador como interobservador. Esta limitación contribuye tanto al infradiagnóstico como al sobrediagnóstico de las anomalías del crecimiento fetal.^{29,103}

Dado que el rendimiento diagnóstico de la ecografía prenatal para detectar los defectos del crecimiento fetal es limitado, el umbral para diagnosticar los fetos CIR/PEG debe equilibrar suficientemente la sensibilidad y la especificidad para identificar tantos casos verdaderos positivos como sea posible, limitando al mismo tiempo los diagnósticos falsos positivos. Aunque una alta sensibilidad permite que una mayor proporción de fetos con riesgo de resultados adversos y mortinatos sean controlados y se finalice la gestación de forma prematura cuando esté indicado,

también puede conducir a un aumento de las visitas, de los costes y posiblemente a intervenciones innecesarias en fetos con crecimiento normal.²⁹

En la siguiente figura vemos ilustradas las proporciones de fetos que pese a ser diagnosticados de crecimiento normal tendrán un percentil real por debajo del p10. Este cálculo se ha realizado en base al supuesto de que el 50% de los fetos tienen un peso al nacer dentro del 5% del PFE utilizando datos a las 39 semanas de gestación. En el percentil 10, el 50% de todos los fetos estarán sobreestimados o subestimados (línea sólida gris).

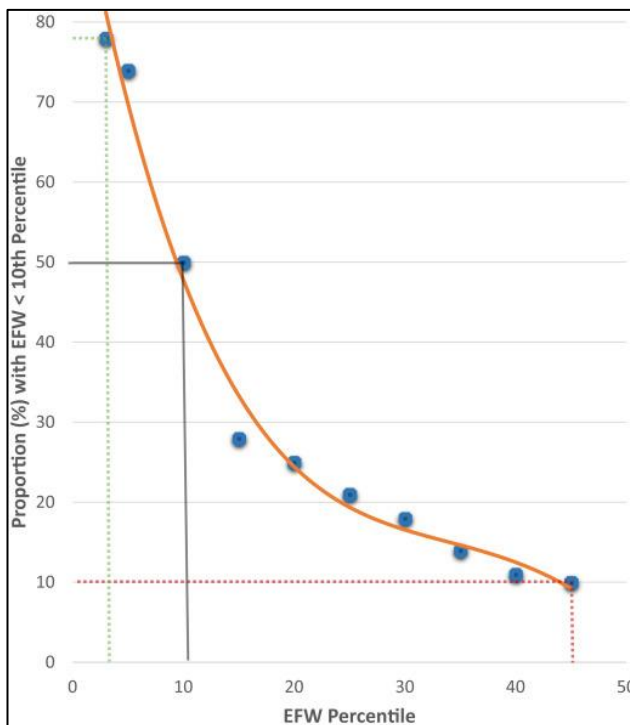


Figura 12. Probabilidad de diagnóstico de CIR en cada percentil con línea de regresión polinómica. Extraído de Lappen *et al* (2017). Systematic error in estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.*²⁹

El error sistemático en el PFE da lugar a una subestimación, en la que no todos los fetos con PFE < p10 son PEG (línea punteada verde) y a una sobreestimación, en la que la restricción del crecimiento fetal puede estar presente en el 10% de todos los fetos con un PFE tan alto como el percentil 50 (línea punteada roja).

A causa del error sistemático, se propone en la literatura incorporar el dato del margen de error en el cálculo del PFE para que se tenga en consideración, junto a otras variables que complementen el estudio, en los modelos de asesoramiento prenatal de los fetos CIR.²⁹ Como hemos comentado anteriormente, el enfoque multiparamétrico mediante la combinación de estos parámetros puede mejorar la predicción global de un resultado perinatal desfavorable.

Por otro lado, para poder evaluar el crecimiento fetal, el PFE se compara con un patrón de crecimiento de referencia para determinar el percentil para la edad gestacional. Los patrones de crecimiento varían porque algunos se basan en evaluaciones ecográficas del PFE a lo largo de la gestación (patrones de crecimiento fetal), mientras que otros se basan en el peso al nacer de recién nacidos prematuros, a término y posttérmino (patrones de crecimiento neonatal).¹⁰⁴ También varían en función de la población utilizada para su desarrollo. Varios estudios poblacionales han desarrollado normogramas de crecimiento fetal customizados para poblaciones concretas.^{105–107}

Un estudio que comparó los estándares fetales y los derivados del peso al nacer concluyó que ninguno de ellos predecía con exactitud la morbimortalidad neonatal, aunque los PFE por ecografía tenían una capacidad predictiva ligeramente mejor que el peso neonatal.¹⁰⁸

Un gran estudio longitudinal observacional prospectivo multinacional realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar la trayectoria del crecimiento fetal normal mostró una variación significativa en el crecimiento fetal entre países y que el crecimiento se ve afectado por factores maternos como la paridad, la talla y el peso, y por el sexo del feto.¹⁰⁵ En reconocimiento de estas observaciones, se han desarrollado curvas de crecimiento customizadas que ajustan la curva de referencia en función de estas características y, de este modo, mejoran potencialmente la precisión de la evaluación del tamaño y el crecimiento fetales a lo largo del tiempo.¹⁰⁹

Sin embargo, existe controversia generada por múltiples publicaciones sobre el uso de curvas de crecimiento personalizadas en comparación con la fórmula de Hadlock para aumentar la detección de fetos pequeños con mayor riesgo de resultados perinatales adversos, por lo que no es inapropiado seguir utilizando el normograma de Hadlock.¹¹⁰⁻¹¹²

Además, existen numerosas publicaciones que relacionan el bajo peso al nacer de forma directa con la aparición de resultados perinatales adversos.^{6,113} En la figura 13 vemos gráficamente como aumenta la mortalidad neonatal conforme nos trasladamos a los percentiles más bajos del peso neonatal.

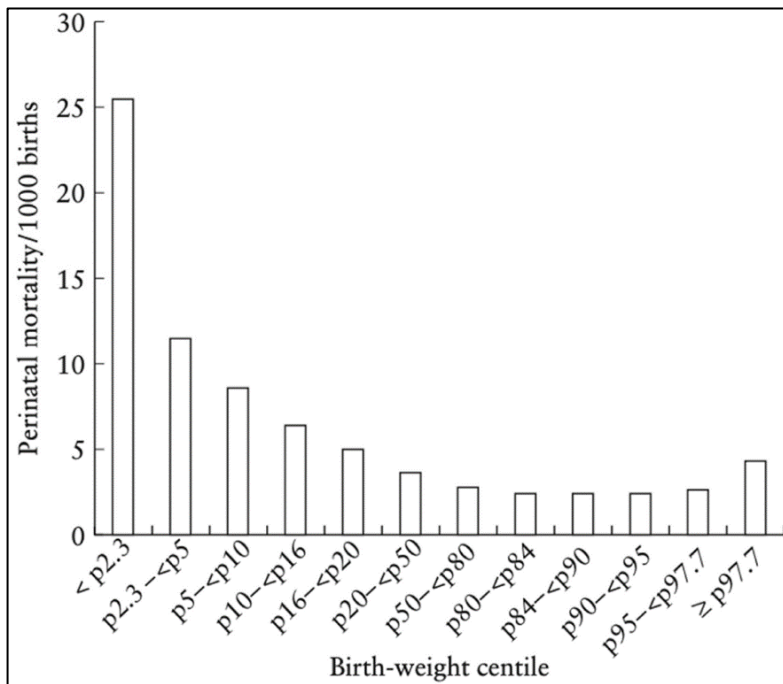


Figura 13. Mortalidad perinatal en relación con el percentil de peso neonatal. Adaptado de Vasak *et al.* (2015) Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol.*¹¹³

En cuanto a la predicción de resultados perinatales basándonos en el percentil de PFE, existen estudios como el del grupo del Hospital Clínic de Barcelona publicado por Meler *et al.*¹¹⁴ En este trabajo, los fetos con sospecha de PEG grave, definido

como PFE o CA < percentil 3 o < 2 DE, se asocian a un mayor riesgo de complicaciones perinatales, aunque su rendimiento como parámetro independiente en la predicción de resultados perinatales adversos es bajo. El rendimiento predictivo de la sospecha de PEG grave es similar al rendimiento individual de los parámetros del Doppler cerebral fetal y el Doppler de las arterias uterinas, tal y como se recoge en la literatura.^{115,116}

Por último, existe evidencia que sugiere que una velocidad de crecimiento fetal reducida en el tercer trimestre se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos.^{117,118} Por velocidad de crecimiento reducida se entiende normalmente una caída entre ecografías consecutivas de > 50 percentiles para AC o PFE.¹¹⁹ Como conclusión, un descenso de la velocidad de crecimiento fetal, debe alertar al obstetra y realizar el seguimiento pertinente ante la sospecha de defecto del crecimiento fetal.

Estudio Doppler maternofoetal

La evaluación mediante ecografía Doppler de los vasos maternofoetales nos proporciona información sobre el grado de compromiso hemodinámico del feto en el momento de la exploración. Para poder realizar un pronóstico, nos basaremos en la progresión del deterioro hemodinámico. Las anomalías del Doppler se desarrollan en diferentes vasos del feto con CIR severo de forma secuencial.^{120,121} Los cambios tardíos en la adaptación vascular del feto con restricción grave del crecimiento son el mejor predictor de muerte perinatal.

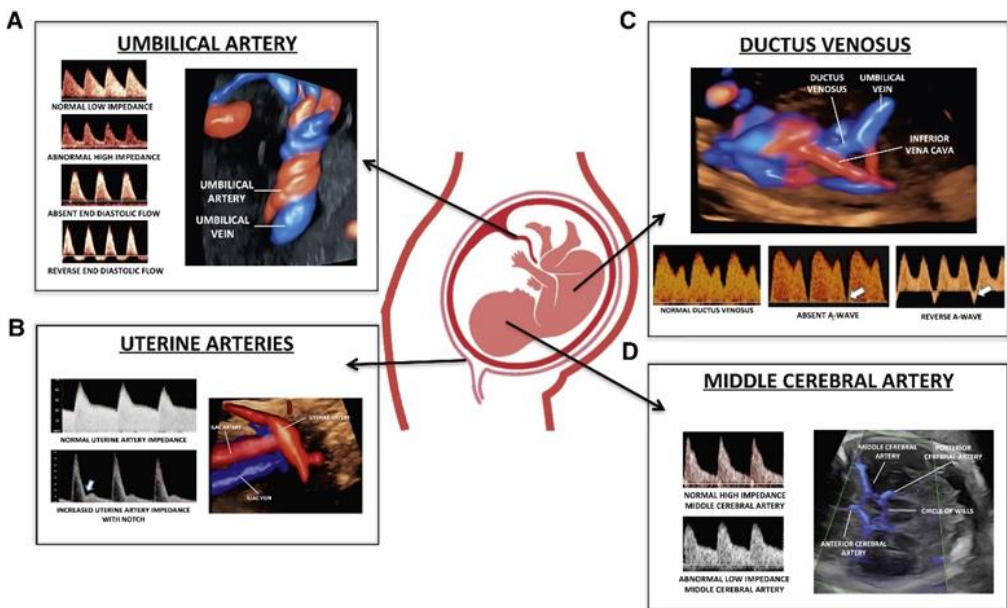


Figura 14. Componentes vasculares uteroplacentarios evaluados mediante velocimetría Doppler. Extraído de Lees *et al.* (2022) Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. Am J Obstet Gynecol.³⁹

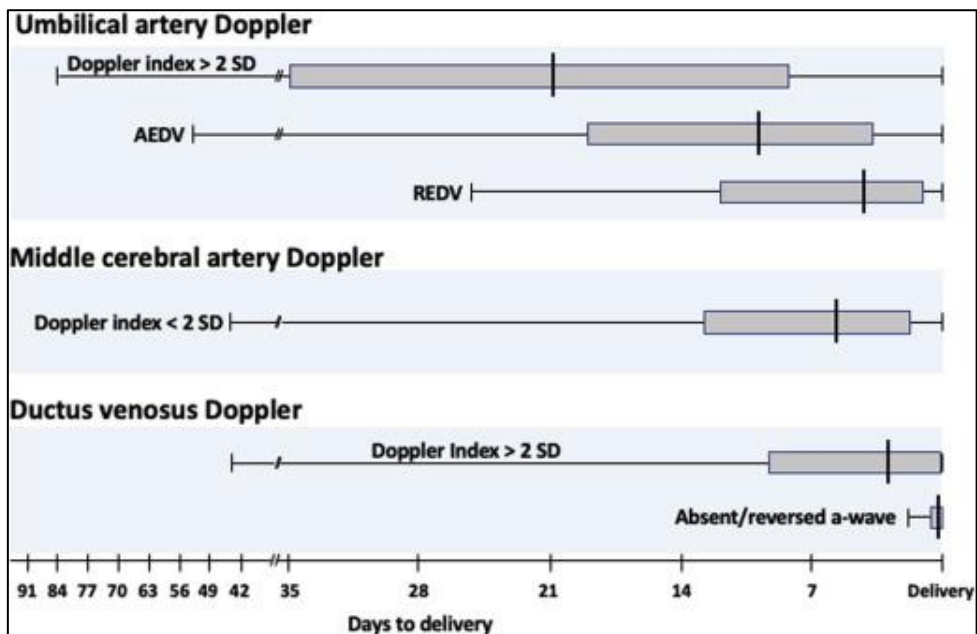


Figura 15. Hallazgos Doppler e intervalo de tiempo hasta el parto. El gráfico de barras muestra la mediana, el intervalo y los intervalos intercuartílicos para el momento del parto en relación con la aparición de anomalías Doppler individuales. Extraído de Baschat *et al.* (2022) Biophysical profile and fetal growth restriction management. *Am J Obstet Gynecol.*¹²¹

A continuación, podremos encontrar un resumen de la evidencia científica disponible en la literatura respecto a la predicción de resultados perinatales adversos en fetos con defectos del crecimiento fetal con cada uno de los parámetros del Doppler fetal.

Arteria umbilical

La evaluación Doppler de la arteria umbilical (AU) ha sido aceptada durante décadas como el estándar para identificar los fetos CIR. Durante las décadas de 1980 y 1990, un número considerable de estudios demostraron que un Doppler de la AU anormal indicaba un peor pronóstico entre los fetos pequeños. Además, los metaanálisis han demostrado que el Doppler de la AU podría mejorar la mortalidad y el resultado perinatal en los CIR.¹²² Esto llevó a identificar la AU como un indicador indirecto de enfermedad placentaria y, en consecuencia, a considerar a los fetos pequeños con un Doppler de la AU normal como PEG sin enfermedad placentaria.¹²³ Sin embargo, esta suposición se basaba en premisas falsas, porque hacía extensivo a todo el grupo de fetos CIR, los hallazgos que únicamente son válidos en el subconjunto más grave de fetos con retraso del crecimiento. Aunque la AU identifica la enfermedad placentaria grave, no detecta los casos de enfermedad placentaria leve que constituyen una proporción de los casos de CIR de aparición temprana y prácticamente todos los casos de CIR de aparición tardía.¹²⁴

En las dos últimas décadas se ha demostrado que los PEG, definidos por un IP de la AU normal, contienen una gran proporción de fetos con peores resultados perinatales que los fetos de crecimiento normal.¹²⁵⁻¹²⁷ Por lo tanto, el Doppler de

la AU no puede utilizarse como criterio independiente para diferenciar al feto CIR del feto PEG.

Tal y como muestra la siguiente figura, la gravedad de las anomalías Doppler de la AU se correlaciona con el pronóstico: El flujo diastólico invertido en la AU se asocia a una mortalidad perinatal cinco veces mayor que la ausencia de flujo.¹²⁸

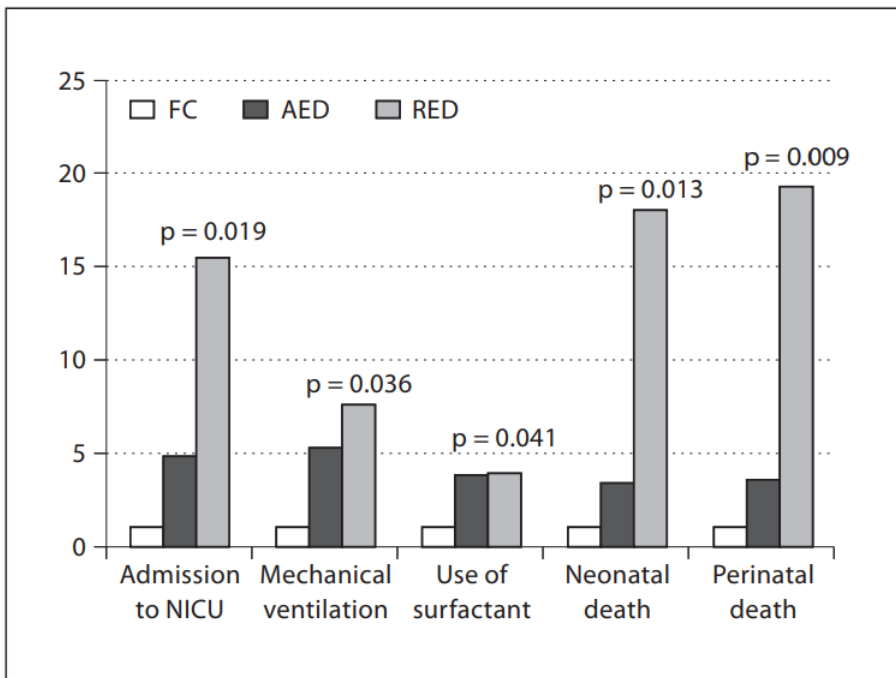


Figura 16. Odds ratios y significación de 3 grupos de pacientes según el Doppler. (FC: centralización de flujos, AED: diástole ausente en AU, RED: flujo reverso en AU) en relación con los resultados perinatales adversos. Extraído de Vasconcelos *et al.* (2010) Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal Diagn Ther.*¹²⁸

Numerosos ensayos aleatorizados y estudios observacionales han establecido que la monitorización del Doppler de la AU puede reducir significativamente la muerte perinatal al indicar la finalización de la gestación de forma electiva cuando es anormal. Además, un Doppler normal se asocia con poca frecuencia a morbilidad o mortalidad perinatal significativa y es una prueba sólida de bienestar fetal; por lo tanto, este hallazgo proporciona apoyo para retrasar el parto de gestaciones pretérmino cuando es importante obtener una mayor madurez fetal.

En el estudio *PORTO* (Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in FGR) se definió como Doppler de la AU anormal un IP > percentil 95 o un FTD ausente o invertido. En este trabajo, el grupo de fetos CIR con Doppler AU normal presentaron menos mortalidad perinatal que los CIR con Doppler anormal (2 de 698 [0,3%] frente a 6 de 418 [1,4%]) y una menor tasa de resultados adversos globales (9 de 698 [1,3%] frente a 48 de 418 [11,5%]).^{129,130} Además, la combinación de PFE <p3 y Doppler de AU anormal fue un potente factor predictivo de resultado adverso. El 16,7% de estos fetos desarrollaron hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, encefalopatía hipóxico-isquémica, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis o muerte intrauterina.

Arteria Cerebral Media

En gestaciones no complicadas, la resistencia vascular del cerebro fetal cambia conforme el embarazo avanza. El IP de la ACM es bajo a edades gestacionales tempranas (<20 semanas), luego aumenta gradualmente, antes de disminuir gradualmente en el tercer trimestre.^{131,132} Sin embargo, en fetos como los CIR que experimentan hipoxemia progresiva, el flujo sanguíneo cerebral aumenta para compensar la disminución del oxígeno disponible (efecto “*brain sparing*”),¹³³ lo que provoca una reducción del IP de la ACM.^{120,134–136} La normalización posterior del IP de la ACM puede producirse y se considera un signo ominoso porque indica la pérdida del efecto de preservación del flujo cerebral.¹³⁷

El IP de la ACM puede ser el primer parámetro anormal en el CIR tardío,³⁹ seguido del IP de la AU. Un IP de la ACM anormal se encuentra en aproximadamente el 20% de los casos de CIR con un IP de la AU normal en el tercer trimestre^{138,139} y se asocia con una mayor incidencia de resultados subóptimos del neurodesarrollo a los dos años de edad en comparación con un IP de la ACM normal.¹³⁸ En un estudio de 856 casos de CIR entre las semanas 32+0 y 36+6, un IP de la ACM anormal (<p5 para EG) tenía mayor riesgo relativo de un resultado adverso en comparación con el IP de la AU.³⁸

Los resultados del Doppler de la ACM pueden utilizarse para calcular dos ratios utilizados en la evaluación del CIR:

Cerebroplacental ratio

El índice cerebroplacentario (CPR) resulta del dividir el IP de la ACM por el IP de la AU.¹⁴⁰ El CPR refleja tanto el estado placentario como la respuesta fetal y, por tanto, puede ser un índice Doppler sensible para predecir el resultado perinatal.¹⁴¹ Tal y como se muestra en la figura 14, la reducción del CPR en el CIR tardío puede ser el único cambio Doppler presente.¹²⁴ Sin embargo, no se ha establecido el valor clínico de este índice, en parte porque los estudios han utilizado diferentes valores umbral para predecir resultados adversos.^{115,142-146} Se necesitan más datos para determinar si el CPR debe utilizarse en la práctica clínica para monitorizar las gestaciones complicadas con CIR.

Umbilicocerebral ratio

La ratio umbilicocerebral (UCR) resulta del IP de la ACM dividido por el IP de la AU. A medida que los cambios del Doppler fetal se hacen cada vez más anormales con una menor impedancia de la ACM y una mayor pulsatilidad de la AU, la CPR tiende a cero mientras que la UCR tiende a infinito.³⁸ La UCR puede permitir una mejor diferenciación de las anomalías Doppler que el CPR; sin embargo, no se ha establecido el valor clínico de este cociente.

Se necesitan más datos para determinar si la UCR debe utilizarse en la práctica clínica para monitorizar los fetos CIR. Se está llevando a cabo un ensayo clínico

aleatorizado en Holanda para comparar los resultados de la inducción inmediata frente al manejo expectante del CIR con UCR anormal (definido como $>0,8$).¹⁴⁷

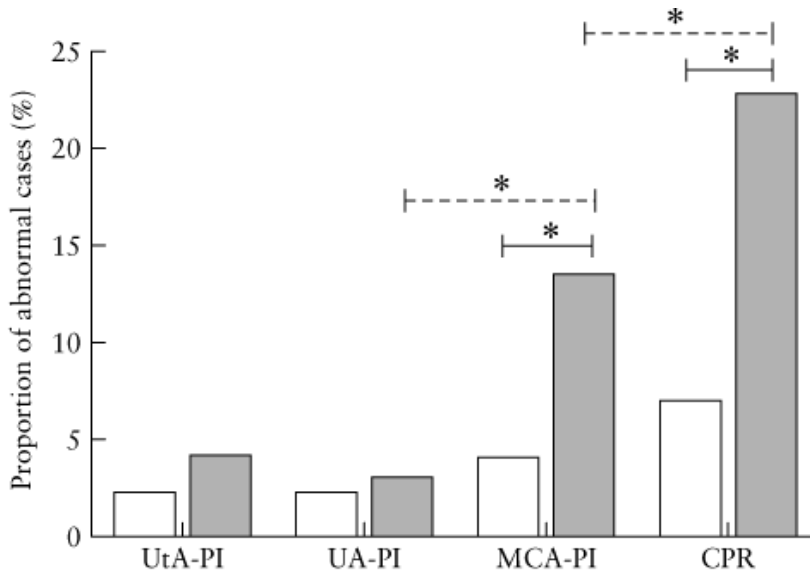


Figura 17. Proporción de hallazgos Doppler anormales a las 37 semanas de gestación (blanco) y último examen antes del parto (gris) (*McNemar $P < 0,05$). Extraído de Oros *et al.* (2011) Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.*¹²⁴

Ductus venoso

En los fetos CIR que experimentan un aumento progresivo de la resistencia de la AU, el rendimiento cardíaco fetal se deteriora y la presión auricular aumenta, dando lugar a una reducción del flujo diastólico en la onda a del ductus venoso (DV). Con la progresión de la gravedad del CIR la onda a (flujo atrial) se vuelve ausente o invertida [6,7,35,37,38].^{120,134-136} La onda a del DV ausente o invertida se considera un signo de acidemia y muerte fetal inminente. Tiene una sensibilidad global del 65% y una especificidad del 95% para un pH fetal menor a 7,20.¹⁴⁸ El tiempo transcurrido desde la detección de una onda a del DV ausente o invertida hasta el parto o la muerte fetal es variable, y no todos los fetos CIR muy prematuros con este hallazgo están acidémicos.¹⁴⁹ La onda a ausente o invertida es infrecuente, ocurre de forma más frecuente en el CIR precoz que en el CIR tardío, y típicamente aparece después de haber observado un flujo invertido en la UA.

La utilidad del DV en el CIR tardío es limitada dado que raramente se ve afectado. En un estudio realizado sobre una cohorte de 78 gestantes con fetos PEG y 178 controles emparejados para la EG, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los IP en el DV.¹³⁹ Se postula que la ausencia de hallazgos a

nivel del DV se debe a que, en estas edades gestacionales, la resistencia cerebral a la hipoxia es menor que la cardiaca por lo que es más probable que estos fetos desarrollen complicaciones severas antes de que se observen alteraciones compatibles con una disfunción cardiaca.¹⁵⁰

<i>Outcome</i>	<i>Doppler result</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>	<i>PPV (%)</i>	<i>NPV (%)</i>	<i>Test bias (%)</i>	<i>Test efficacy (%)</i>	<i>OR (95% CI)</i>
Acidemia	UA-AREDV	63	72	36	89	43	70	3.2 (1.8–5.6)
	UV pulsations	53	86	49	88	25	79	7.2 (3.4–15.2)
	DV A-wave absent	22	98	75	84	20	83	4.6 (2.9–7.2)
	UV and DV abnormal	22	99	82	84	20	84	5 (3.3–7.6)
	UA-AREDV and venous flow abnormal	20	99	80	83	20	83	4.8 (3.1–7.4)
Asphyxia	UA-AREDV	57	66	6	98	53	65	2.4 (0.6–10.6)
	UV pulsations	57	80	9	98	27	79	5.7 (1.1–24.0)
	DV A-wave absent	28	95	18	97	7	93	6.5 (1.4–30.1)
	UV and DV abnormal	29	96	20	98	7	93	7.1 (1.6–32.7)
	UA-AREDV and venous flow abnormal	29	96	22	98	6	94	7.9 (1.7–35.7)
Stillbirth	UA-AREDV	100	65	19	100	48	67	NA
	UV pulsations	76	78	22	98	28	78	11.7 (3.6–37.6)
	DV A-wave absent	65	94	48	97	9	92	16 (6.5–39.2)
	UV and DV abnormal	65	95	50	97	8	92	16.8 (6.9–41)
	UA-AREDV and venous flow abnormal	52	97	65	95	8	93	17.7 (7.3–43)
Neonatal death	UA-AREDV	75	68	16	97	46	69	5.5 (1.8–16.5)
	UV pulsations	53	86	49	88	25	80	7.5 (1.1–21.8)
	DV A-wave absent	44	97	58	95	7	93	12.6 (5.7–28.1)
	UV and DV abnormal	44	98	64	95	7	94	13.9 (6.4–30.2)
	UA-AREDV and venous flow abnormal	38	98	60	95	7	93	11.8 (5.4–26)
Perinatal death	UA-AREDV	88	68	32	97	41	71	10.8 (3.9–29.7)
	UV pulsations	70	81	40	94	25	80	10.2 (4.5–23.4)
	DV A-wave absent	54	97	78	93	10	91	10.5 (6.2–17.9)
	UV and DV abnormal	55	98	82	93	9	92	11 (6.5–18.6)
	UA-AREDV and venous flow abnormal	52	98	81	92	10	91	10.3 (6.1–17.2)

Tabla 3. Patrones de onda de la arteria umbilical, el ductus venoso y la vena umbilical en la predicción de resultados críticos a corto plazo. Extraído de Baschaat *et al.* (2003) Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.*¹⁴⁸

Arterias uterinas

El estudio Doppler de las arterias uterinas (AUt) se ha utilizado en las últimas tres décadas como un método tanto predictor como de evaluación de alteraciones de la función placentaria.¹⁵¹

Estos vasos sanguíneos, que originalmente son de alta resistencia, experimentan un remodelado debido a la invasión trofoblástica de las arterias espirales en el primer trimestre, a través del cual aumenta su distensibilidad, permitiendo un flujo continuo de elevadas velocidades durante la diástole, que optimiza el paso de oxígeno y nutrientes a la placenta y al feto. Estos cambios se reflejan fundamentalmente en una disminución del IP arterial y se hacen más evidentes según avanza la EG.¹⁵² Aquellos casos en los que se observan resistencias elevadas de forma mantenida desde un inicio se relacionan con situaciones de disfunción placentaria¹⁵³ traducida en trastornos hipertensivos del embarazo,¹⁵⁴ en la aparición de CIR,¹⁵⁵ *abruptio placentae* o muerte fetal intrauterina.¹⁵⁶ Se cree que la persistencia de esta elevación de las resistencias en las AUt se debe a un error en la invasión trofoblástica.

Se han observado también situaciones en las que estas resistencias aumentan *de novo* en el tercer trimestre. En estos casos, se cree que el mecanismo

fisiopatológico subyacente es distinto, reflejando una mala adaptación cardiovascular materna a la gestación. Sin embargo, las consecuencias son las mismas en cuanto a trastornos hipertensivos y aparición de CIR.

En el caso de los fetos PEG, la asociación con una elevación de las resistencias en las AUt se ha asociado a menor peso del recién nacido, así como a un incremento del riesgo 4 veces mayor de resultado neonatal adverso.¹⁵⁷ Además, también puede actuar como un marcador independiente de SPBF intraparto, cesárea urgente o ingreso en UCIN.¹⁵⁸ Algunos grupos han determinado, que el estudio de las AUt en tercer trimestre en fetos PEG tiene una capacidad predictiva de resultado perinatal adverso equiparable al Doppler de la UA.^{127,159} Por el contrario, existen autores que defienden que la contribución de la evaluación de la AUt pasa a ser menor cuando se tiene en cuenta el CPR.¹⁶⁰

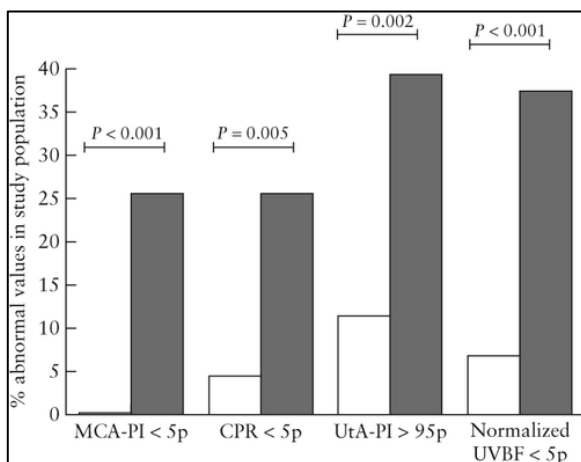


Figura 18. Proporción de valores anormales de los índices Doppler según hipoperfusión placentaria (gris) o no (blanco). Extraído de Parra-Saavedra *et al.* (2014) Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset SGA. UOG.¹⁵⁸

Perfil biofísico fetal

La evaluación del perfil biofísico fetal (PBF) consiste en la evaluación combinada del tono fetal, el movimiento corporal, el movimiento respiratorio, el volumen de líquido amniótico y la reactividad de la frecuencia cardíaca.¹⁶¹

La puntuación del PBF puede predecir tanto el pH fetal como el resultado perinatal.^{162,163} La relación entre la puntuación alterada del PBF y el pH fetal parece ser consistente en todas las edades gestacionales.¹⁶² Una puntuación ≤ 4 se asocia con un pH fetal $\leq 7,20$, mientras que una puntuación < 2 tiene una sensibilidad del 100% para la presencia de acidemia en el feto.¹⁶³ Esta correlación sigue siendo altamente significativa incluso cuando se utiliza un PBF simplificado que se basa únicamente en la evaluación de la frecuencia cardíaca fetal y el volumen de líquido amniótico.¹⁶⁴

El PBF es la prueba adecuada en pacientes con un RCTG no reactivo para determinar el bienestar fetal. Su principal limitación es la incapacidad de predecir el ritmo de progresión, lo que exige tener en cuenta el Doppler para planificar la frecuencia de la vigilancia.

Otras consideraciones sobre la aplicación clínica del PBF incluyen la ausencia de ensayos controlados aleatorizados que demuestren su beneficio¹⁶⁵ el tiempo que se tarda en completar la prueba y la modificación del comportamiento fetal por medicamentos como el sulfato de magnesio¹⁶⁶ y los corticosteroides.¹⁶⁷

Registro cardiotocográfico computarizado

Un registro cardiotocográfico (RCTG) reactivo excluye prácticamente la posibilidad de hipoxemia fetal. La variabilidad a corto plazo (STV) de frecuencia cardíaca fetal es un parámetro biofísico obtenido mediante RCTG computarizado (cRCTG) que refleja la función del sistema nervioso autónomo. En el contexto de un feto CIR y la presencia concomitante de hipoxemia o hipoxia graves, la actividad simpática y parasimpática fetal está alterada, lo que da lugar a una menor variación de la frecuencia cardíaca fetal y, por tanto, a una STV reducida.⁴⁹ El RCTG convencional y la evaluación de la STV se han validado frente a las pruebas invasivas en hipoxemia y acidemia fetales y representan la única medida objetiva de la frecuencia cardíaca fetal.¹⁶⁸ La inspección visual del RCTG convencional no proporciona la misma información que la cRCTG, ya que el RCTG representa una evaluación en gran medida subjetiva con una baja reproducibilidad intraobservador e interobservador.

La importancia de la cRCTG en relación con los hallazgos del estudio TRUFFLE es que no puede generalizarse a una simple interpretación visual del trazado de la frecuencia cardíaca fetal. La cRCTG se ha utilizado con éxito en la identificación de la acidemia en fetos con restricción del crecimiento en todo el mundo.^{169,170}

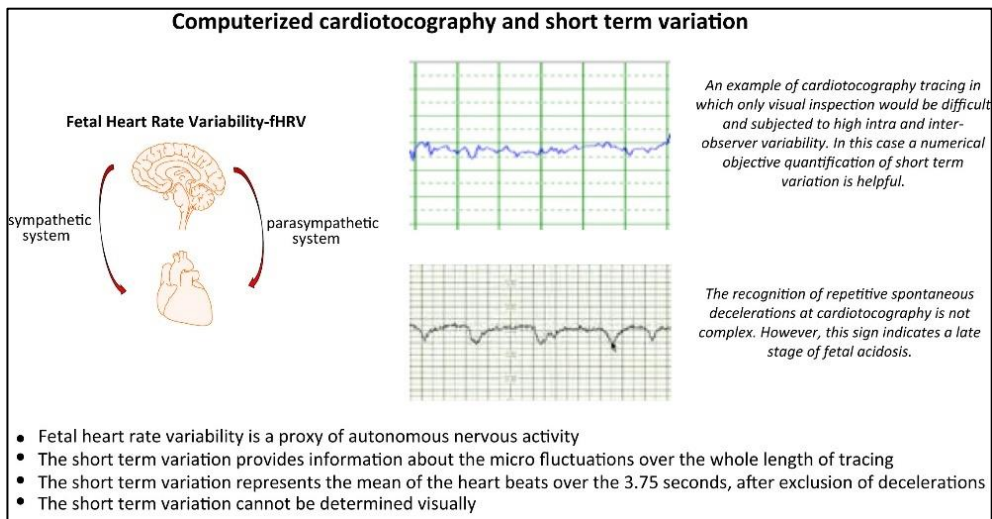


Figura 19. Principales características de la cardiografía computerizada y la STV. Se representa un ejemplo en el que la STV es útil. Lees *et al.* (2022) Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. Am J Obstet Gynecol.³⁹

Las ventajas evidentes frente al RCTG convencional son una mayor reproducibilidad y la conversión de la variación de la frecuencia cardíaca fetal en datos numéricos objetivos. La STV aumenta con la EG y también lo hace el límite inferior de la normalidad.¹⁷¹

En la sospecha de CIR, la STV se correlaciona con la presión parcial de oxígeno fetal obtenida de la sangre del cordón umbilical.¹⁷² Una STV muy baja se asocia con acidemia fetal. Cuando se evalúa longitudinalmente en la sospecha de CIR, las desaceleraciones tardías y la variación reducida de la frecuencia cardiaca fetal aparecen más o menos al mismo tiempo, muy probablemente debido al inicio de la hipoxemia y por lo tanto acidemia fetales.¹⁶⁹

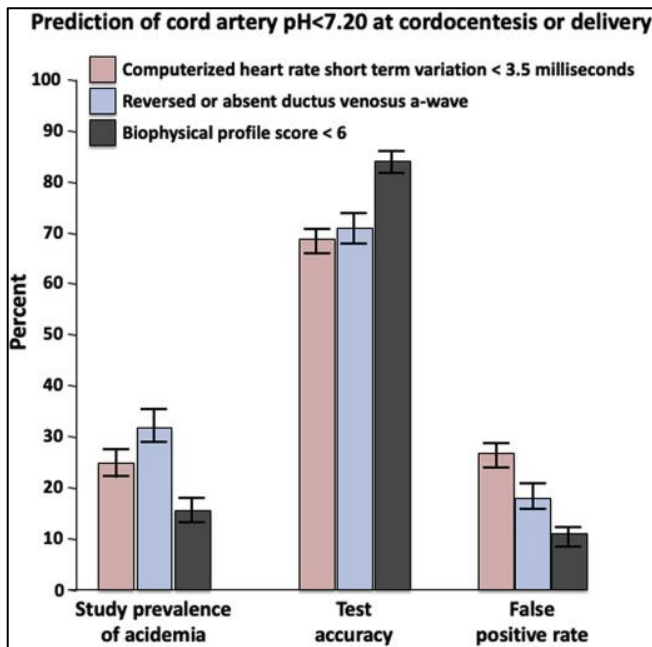


Figura 20. Resultados de la prueba de una STV del cCTG inferior a 3,5 ms, una onda a del DV ausente o invertida y una puntuación anormal del perfil biofísico en la predicción de un pH de arteria umbilical < 7,20 en la cordocentesis o en el parto. Extraído de Baschat *et al* (2022) The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol.¹²¹

Biomarcadores

Los biomarcadores placentarios tienen un papel potencial en el cribado, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades placentarias relacionadas con los trastornos hipertensivos del embarazo y los defectos del crecimiento fetal.¹⁷³

El desequilibrio de los factores angiogénicos endógenos desempeña un papel clave en la patogénesis de la PE. El aumento de la expresión sFlt1, asociado a la disminución del PlGF y de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), fueron las primeras anomalías descritas.^{174,175} El VEGF estabiliza las células endoteliales en los vasos sanguíneos maduros y es particularmente importante en el mantenimiento del endotelio en el riñón, el hígado y el cerebro. El VEGF actúa a través de dos receptores principales: Flk y Flt1. El sFlt1 es una variante truncada del empalme del receptor de VEGF unido a la membrana Flt1, también llamado VEGFR1. El sFlt1 consiste en el dominio de unión al ligando extracelular sin los dominios de señalización transmembrana e intracelular, y es secretado principalmente por sincitiotrofoblastos a la circulación materna.¹⁷⁶ El sFlt1 antagoniza tanto al VEGF como al PlGF uniéndose a ellos en el torrente sanguíneo e impidiendo la interacción con sus respectivos receptores endógenos.¹⁷⁷

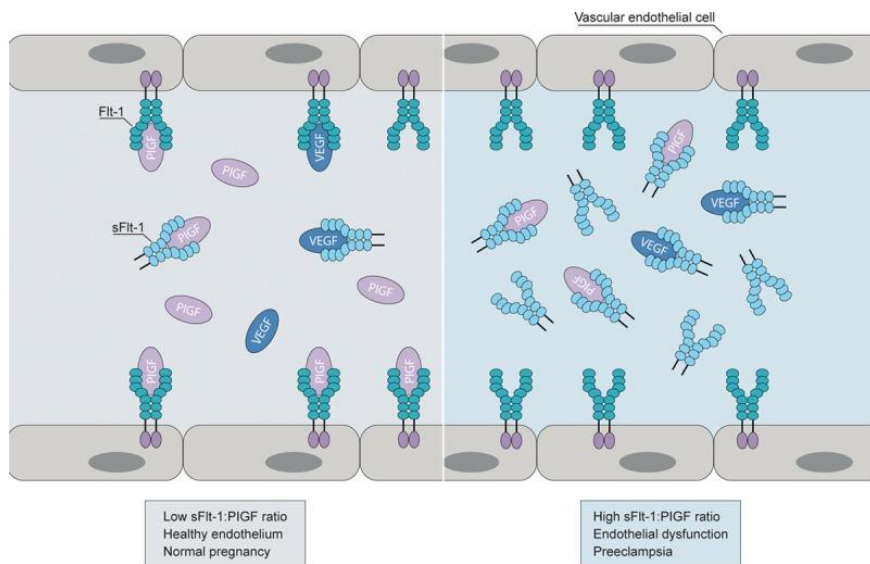
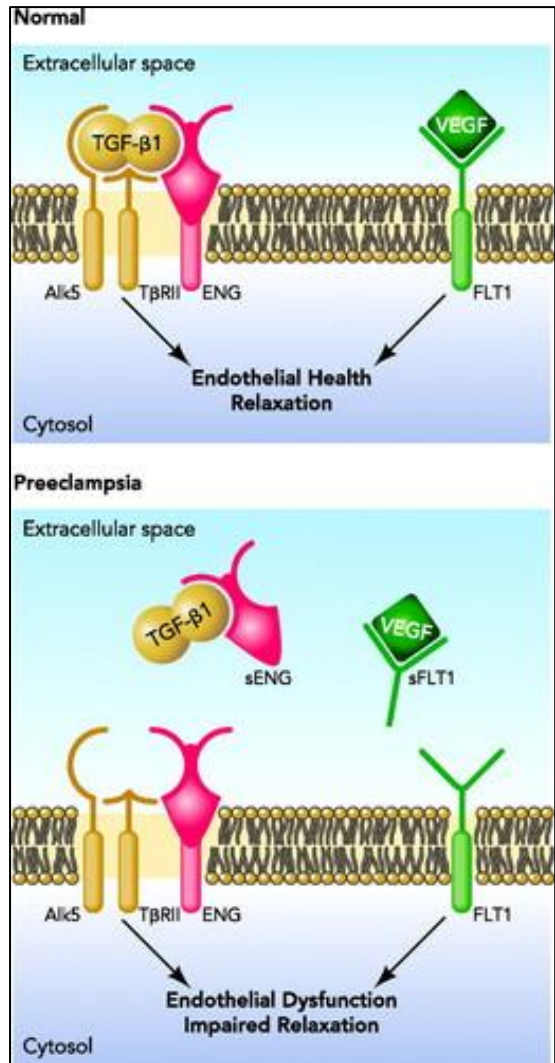


Figura 21. Papel del sFlt1 y del PlGF en el desarrollo de la preeclampsia. En las gestantes, el sFlt-1 se une e inhibe el PlGF en la circulación. Una proporción elevada de sFlt-1/PlGF puede provocar una disfunción endotelial y el desarrollo de preeclampsia. Extraído de Benzing *et al.* (2016) Testing for pre-eclampsia: paving the way to early diagnosis. *Nat Rev Nephrol.*¹⁷⁸

Se han investigado varios biomarcadores placentarios, incluidas proteínas placentarias, así como microARN y ARN mensajero. Algunas proteínas placentarias, como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), son biomarcadores de la función placentaria en el primer trimestre, aunque su capacidad predictiva en este sentido es limitada.^{179,180}

Figura 22. sFlt1 y sEng causan disfunción endotelial al antagonizar la señalización de VEGF y TGF- β . Hay pruebas de que el VEGF y el TGF- β 1 son necesarios para mantener la salud endotelial en la placenta. Durante el embarazo normal, la homeostasis vascular se mantiene gracias a los niveles fisiológicos de señalización de VEGF y TGF- β 1. En la preeclampsia, el exceso de secreción placentaria de sFlt1 y sEng (dos proteínas antiangiogénicas endógenas circulantes) inhibe la señalización de VEGF y TGF- β 1, respectivamente. El resultado es una disfunción de las células endoteliales. Adaptado de Karumanchi *et al.* (2007) Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int.*¹⁸¹



El cociente entre la tirosina quinasa-1 soluble similar al fms (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) se ha propuesto como predictor a corto plazo para descartar la PE en mujeres en las que se tiene una sospecha clínica.¹⁸²

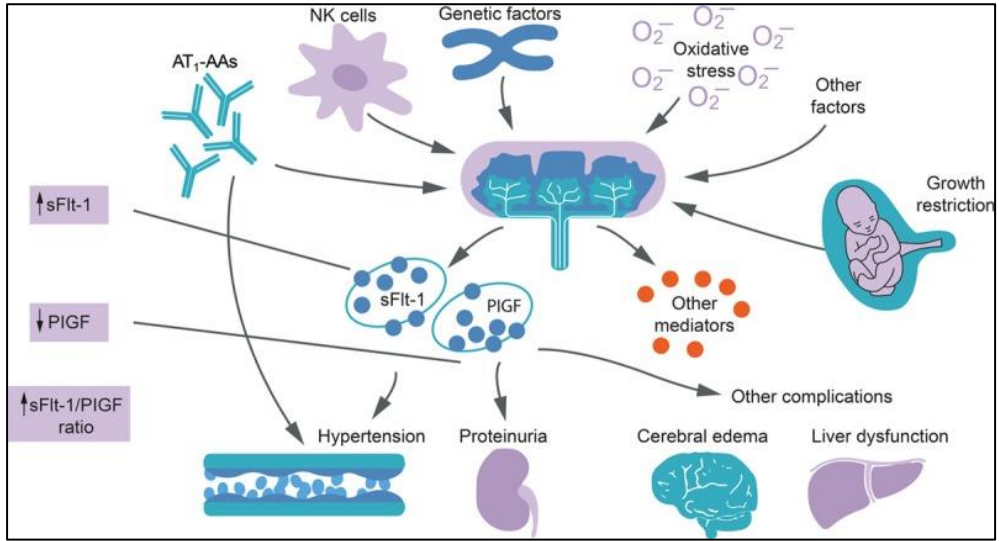


Figura 23. Fisiopatología de la preeclampsia. Los biomarcadores angiogénicos alterados indican disfunción placentaria y pueden producir distintos resultados perinatales adversos. Extraído de Wang *et al.* (2009) Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology* (Bethesda).²⁰

Aunque algunos informes sugieren que el uso del cociente sFlt-1/PlGF podría ser útil en el tratamiento y la diferenciación entre PEG y CIR,¹⁸³⁻¹⁸⁷ la falta de datos de ensayos de intervención impide la recomendación de estas pruebas como complemento de la ecografía.

Hasta la fecha, la predicción de los eventos perinatales adversos en el CIR se centraba principalmente en el Doppler fetoplacentario y en los hallazgos de la variación a corto plazo (STV) derivados del cRCTG y su deterioro.^{16,39,188,189} Dada su utilidad en el

manejo clínico de la PE y la predicción de resultados perinatales adversos, el cociente sFlt-1/PlGF podría utilizarse para complementar los exámenes ecográficos.

Los datos del ensayo *TRUFFLE* han demostrado claramente que el manejo más eficaz del CIR precoz consiste en una combinación de monitorización fetal basada en el Doppler del ductus venoso y/o la STV basada en el cRCTG.^{26,189,190} Sin embargo, datos recientes muestran también que el cociente sFlt-1/PlGF tiene el potencial de actuar como criterio suplementario en la toma de decisiones clínicas.¹⁹¹

En los casos de **CIR precoz**, los hallazgos del Doppler fetoplacentario pueden dificultar la toma de una decisión clara a favor de la hospitalización y la maduración pulmonar. El flujo anterógrado telediastólico de la AU con un IP > p95 o signos de redistribución cerebral (IP de la ACM o CPR < p5) puede ser un hallazgo Doppler crítico. Quezada *et al.* han demostrado recientemente que existe una buena correlación entre el cociente sFlt-1/PlGF (utilizando el mismo punto de corte de >85 que para la PE de aparición temprana) en el momento del diagnóstico de CIR con el flujo anterógrado de la arteria umbilical y la necesidad de parto.¹⁹² En su estudio observacional prospectivo de 120 casos, un cociente sFlt-1/PlGF < 85 en el momento del diagnóstico del CIR precoz con flujo anterógrado de la AU identificó un grupo de embarazos para los que la necesidad de finalización de la gestación al cabo de 1 semana era del 0% y se esperaba que el intervalo hasta el parto se prolongara

durante ≥ 4 semanas en $> 70\%$ de los casos. Los autores concluyeron que la determinación del cociente sFlt-1/PlGF en el CIR precoz flujo arterial umbilical anterógrado podría ser útil para planificar la monitorización materna y fetal y la administración de corticosteroides.

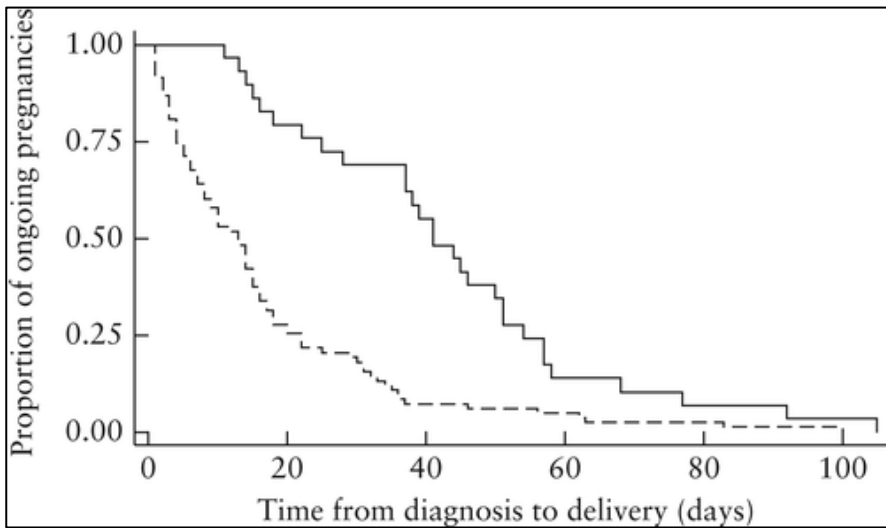


Figura 24. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el parto en embarazos con CIR precoz y flujo anterógrado de la arteria umbilical, según el cociente sFlt-1/PlGF < 85 (línea continua) o ≥ 85 (línea discontinua) en el momento del diagnóstico. Extraído de Quezada *et al* (2020) sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.*¹⁹²

De forma similar, un pequeño estudio evaluó el valor predictivo del cociente sFlt-1/PlGF para identificar fetos con mayor riesgo de evento perinatal adverso en una cohorte de 34 gestantes con CIR diagnosticado antes de las 34 semanas. Los autores

informaron de que un cociente sFlt-1/PIGF $\geq 86,2$ daba lugar a la máxima detección de embarazos con riesgo de resultado perinatal adverso.¹⁹³

El grupo de Herraiz *et al.* observó en otro trabajo una elevación de sFlt-1/PIGF en la mayoría de los embarazos con CIR de inicio precoz desde 4 semanas antes del parto, y los valores eran aún más elevados si había PE concomitante. Sin embargo, las mediciones seriadas del cociente tenían un valor limitado, siendo útiles sólo para anticipar la necesidad de parto inminente en casos de CIR con PE cuando se alcanzaban valores de sFlt-1/PIGF ≥ 655 .¹⁸⁶

Nuestro grupo de investigación en Medicina Maternofetal ha realizado varios estudios que proporcionan evidencia sobre el uso de los biomarcadores placentarios en el manejo y en la predicción de resultados perinatales adversos del CIR precoz. En cuanto al manejo, investigamos el valor añadido de la determinación sérica de sflt-1/PIGF en casos de PEG/CIR de aparición precoz para ajustar la periodicidad de los exámenes ecográficos en el retraso del crecimiento fetal de inicio precoz. Concluimos que los valores de sFlt-1/PIGF en fetos PEG/CIR precoces son predictivos del tiempo transcurrido hasta el parto y podrían utilizarse para planificar la vigilancia fetal, reduciendo la frecuencia de las ecografías en los casos con sFlt-1/PIGF < 38 y realizando un seguimiento más estrecho en los casos con sFlt-1/PIGF >85 .¹⁹¹

En otro trabajo describimos y comparamos los valores de sFlt-1/PIGF con los resultados del embarazo entre los estadios de PEG/CIR aparición temprana. Llegamos a la conclusión de que los valores de sFlt-1/PIGF en el momento del diagnóstico permiten clasificar la gravedad del CIR/PEG precoz con una buena correlación con los resultados de la ecografía Doppler y la aparición de resultados adversos. Así pues, el sFlt-1/PIGF podría ayudar en la clasificación de la gravedad de la CIR/PEG precoz y en el seguimiento clínico cuando la evaluación Doppler no es factible.¹⁹⁴

En un tercer estudio analizamos unos puntos de corte de sFlt-1/PIGF específicos y comparamos su capacidad predictiva con los descritos para la PE. Los puntos de corte de sFlt-1/PIGF de 38, 85 y 110 podrían ser útiles para descartar la aparición de resultados perinatales adversos y la necesidad de parto electivo en <30 y en <34 semanas desde el momento del diagnóstico fetos CIR/PEG de inicio precoz. Estos puntos de corte podrían complementar a los estudios Doppler y facilitar la distinción entre CIR y PEG.¹⁹⁵

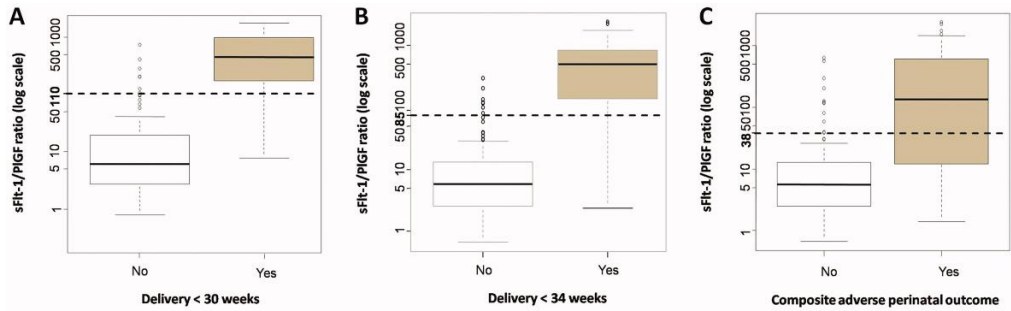


Figura 25. Relación entre sFlt-1 y PlGF para participantes con y sin parto <30 semanas (A), parto <34 semanas (B) y resultados perinatales adversos (C). Los bordes inferior y superior de cada recuadro representan el primer y tercer cuartil, respectivamente, la banda dentro del recuadro representa el valor de la mediana, los bigotes representan valores que son 1,5 veces el rango intercuartílico, y la línea de puntos horizontal representa el punto de corte apropiado de sFlt-1/PlGF para identificar los embarazos con mayor riesgo de cada resultado adverso. Extraído de Bonacina *et al.* 2022. sFlt-1 to PlGF ratio cut-offs to predict adverse pregnancy outcomes in early-onset FGR and SGA: a prospective observational study. J Obstet Gynaecol.¹⁹⁵

Respecto al **CIR tardío**, de forma similar a lo que ocurre en la PE de aparición tardía, los datos que disponemos sobre el valor pronóstico de sFlt-1/PlGF también son limitados. Lobmaier *et al.* compararon el valor de la monitorización Doppler con sFlt-1, PlGF y el cociente sFlt-1/PlGF en el momento del diagnóstico del CIR de aparición tardía para la predicción de resultados perinatales adversos. Como podemos ver ilustrado en la figura 26, concluyeron que los factores angiogénicos tienen un valor predictivo similar al de los índices Doppler para la identificación de los resultados adversos asociados al CIR tardío.¹⁹⁶

Por otro lado, Kwiatkowski *et al.* describen en el siguiente artículo que los CIR tardíos se caracterizan por presentar valores de sFlt-1/PIGF más bajos que en los casos precoces, lo que indica un menor grado de alteración de la función placentaria. En este trabajo concluyen que el índice sFlt-1/PIGF puede ser un factor predictivo de trastornos del crecimiento más graves y de un menor peso al nacer. La relación sFlt-1/PIGF podría ser de utilidad para distinguir entre los casos de PEG de aparición tardía de causa placentaria del resto de causas.¹⁸⁵ Como apunte final, dado que existe buena correlación entre los estudios Doppler y los trastornos de la angiogénesis, este grupo sugiere que deben utilizarse tanto métodos biofísicos como bioquímicos en el diagnóstico y tipificación de los trastornos del crecimiento fetal.

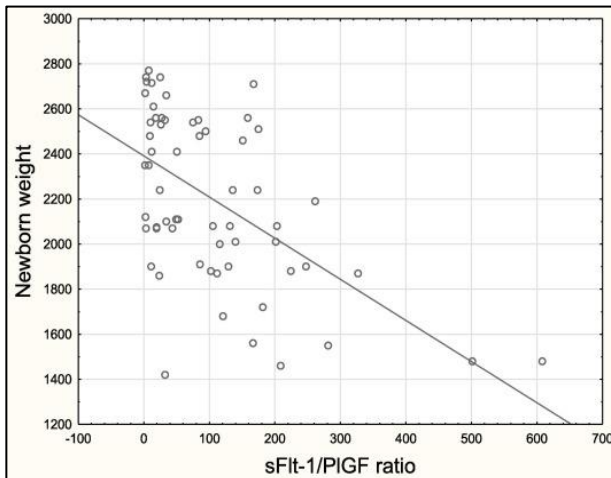


Figura 26. Correlación entre el peso neonatal y sFlt-1/PIGF. Se observó una correlación negativa entre el peso neonatal y sFlt-1/PIGF en los PEG tardíos (Spearman $r=-0,54$; $p<0,001$). Extraído de Kwiatkowski *et al.* 2018. sFlt-1/PIGF and Doppler in SGA pregnancies with neonatal birth weight <10th percentile. Pregnancy Hypertens.¹⁸⁵

En vista de los prometedores resultados de una predicción de resultados mediada por sFlt-1/PlGF en el CIR precoz y en el CIR tardío, ésta parece ser una oportunidad ideal para que futuros estudios incluyan también biomarcadores placentarios a la hora de considerar lo que constituye un tratamiento obstétrico óptimo. Sin embargo, la tendencia en la investigación sobre CIR/PE se está alejando de los modelos de factor único hacia modelos multifactoriales basados en factores clínicos, ecográficos y bioquímicos para una mejor predicción de los resultados perinatales adversos.

Antes de que el cociente sFlt-1/PlGF se utilice como criterio para la finalización de la gestación, se necesitan estudios prospectivos de intervención para definir el papel exacto del cociente sFlt-1/PlGF como predictor de resultados perinatales adversos en las entidades que conforman el gran síndrome de la insuficiencia placentaria.¹⁹⁷

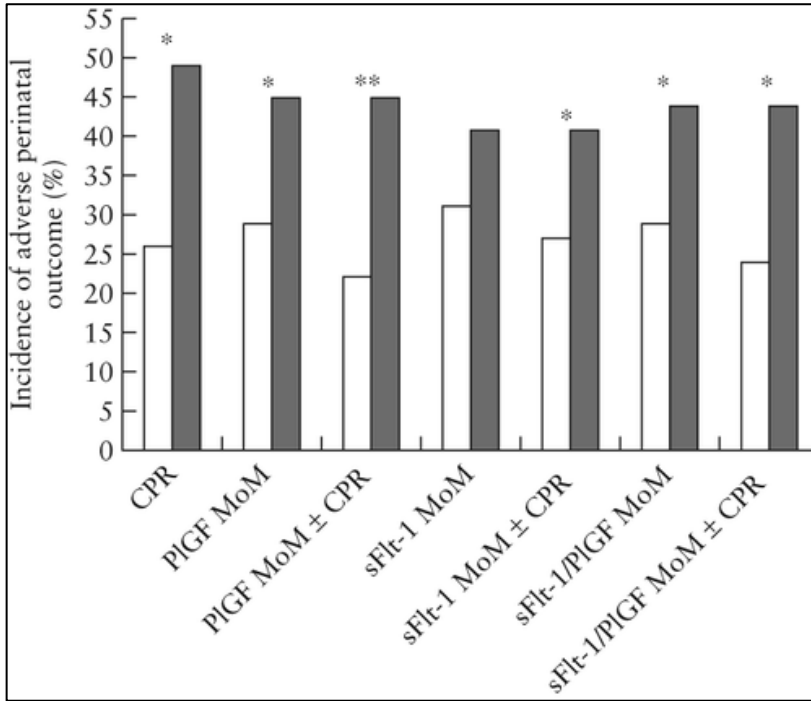


Figura 27. Incidencia de resultados perinatales adversos en 186 gestantes con un feto PEG con CPR y/o bioquímica sérica normales (blanco) o anormales (gris). *P < 0,05, **P ≤ 0,001. Extraído de Lobmaier *et al.* (2014) Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.*¹⁹⁶

Modelos predictivos combinados

Los modelos multiparamétricos han resultado útiles para combinar las distintas variables que se han expuesto previamente en relación con la predicción de resultados perinatales adversos. Kwiatkowski *et al.* propusieron en 2016 un método unificado para el seguimiento del síndrome placentario isquémico basado en parámetros patogénicos, biofísicos (ecografía Doppler) y bioquímicos (sFlt-1/PIGF).¹⁹⁸ Concluyeron que el modelo es factible y constituye un valioso complemento de las guías existentes, mientras que las altas correlaciones entre el Doppler y tanto el sFlt-1 como el PIGF apuntan a una patogénesis compartida de las lesiones.

Otra prueba del uso de los modelos multiparamétricos en la predicción de resultados perinatales adversos en el CIR son los siguientes. Gómez-Arriaga demostró que los valores de los resultados de la ecografía Doppler y de los marcadores de angiogénesis se correlacionan con los resultados perinatales y la frecuencia de complicaciones.¹⁹⁹ Bakalis demostró que el uso de la ecografía Doppler de las arterias uterinas, así como los valores de sFlt-1 y PIGF, facilitan la predicción del empeoramiento de los fetos CIR.²⁰⁰

En un análisis secundario del estudio randomizado STRIDER UK se determinó la eficacia de los biomarcadores placentarios para predecir resultados perinatales adversos en casos graves de CIR precoz. Se asignaron aleatoriamente a mujeres con embarazos complicados por CIR entre las semanas 22+0 y 29+6 de gestación a recibir sildenafil 25 mg tres veces al día o placebo hasta la semana 32+0 de gestación o el parto. Se desarrollaron modelos de predicción basados en datos demográficos maternos (edad, paridad, presión arterial, PE, hipertensión gestacional), biométricos fetales (PFE) y mediciones Doppler (ACM, AU) y biomarcadores angiogénicos maternos (PIGF, sEng, sFlt-1 y sFlt-1/PIGF) mediante análisis univariantes y multivariantes. Este trabajo ha confirmado que la combinación de datos biométricos y el cociente sFlt-1/PIGF en casos de CIR grave y precoz pueden predecir la supervivencia en el nacimiento y la supervivencia global de estos casos.²⁰¹

Uno de los últimos trabajos más relevantes respecto al uso de modelos multivariantes en la predicción de complicaciones de los defectos del crecimiento fetal es el publicado por Miranda *et al* en 2017.²⁰² Su trabajo consistió en explorar el valor del cribado combinado en el tercer trimestre para la predicción de resultados perinatales adversos en la población general y en los PEG.

Se trató de un estudio de casos y controles dentro de una cohorte prospectiva de 1590 gestaciones únicas sometidas a evaluación en el tercer trimestre. Evaluaron las

características maternas basales, la presión arterial media, la ecografía fetoplacentaria y los marcadores bioquímicos circulantes: PIGF, lipocalina-2, estriol no conjugado e inhibina A en todas las mujeres que posteriormente tuvieron un resultado perinatal adverso (n = 148) y en un grupo control sin complicaciones perinatales (n = 902). Desarrollaron modelos de regresión logística para la predicción de resultados adversos en la población general y entre los casos de PEG.

En la población general, un modelo de cribado combinado que incluía el riesgo a priori (características maternas), el percentil de PFE, el IP de la UA, el estriol y el PIGF alcanzó una tasa de detección de resultados adversos del 26%, para una tasa de falsos positivos (FPR) del 10%. Entre los casos PEG, un modelo que incluía el riesgo a priori, el percentil de PFE, el IP de la AU, el CPR, el estriol y el PIGF predijo el 62% de resultados adversos. Este trabajo concluyó que el uso combinado de la ecografía fetal y los marcadores bioquímicos maternos a las 32-36 semanas proporciona una pobre predicción de resultados perinatales adversos en la población general, aunque el rendimiento del modelo de cribado mejora cuando se aplica a fetos con crecimiento fetal subóptimo.

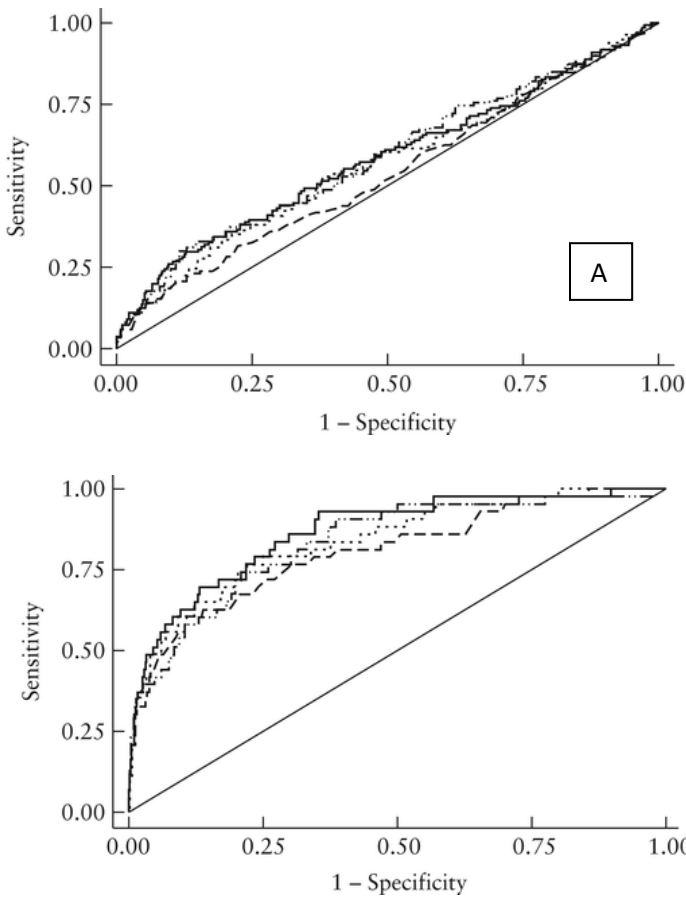


Figura 28. Curvas ROC para la predicción de resultados perinatales adversos en A: población general y B: fetos PEG según el centil de PFE (----), la combinación de estradiol y PIGF (-·-·-·-·-), la combinación de centil de PFE, estradiol y PIGF (·-·-·-·-·-·-) y la combinación de características maternas, IP de la UA, CPR, estradiol y PIGF (___). Adaptado de Miranda *et al.* (2017) Performance of third-trimester combined screening model for prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.*²⁰²

Estos resultados son comparables a los comunicados por dos estudios recientes de *The Fetal Medicine Foundation* que describen la predicción de resultados perinatales adversos el tercer trimestre.^{203,204} Los autores informaron de que, a las 30-34 semanas de gestación, la combinación de la tensión arterial, las biometrías fetales, el Doppler fetoplacentario (UtA, AU y ACM) y factores angiogénicos (PIGF y sFlt-1) proporciona un buen rendimiento predictivo para la PE y el CIR pretérmino, así como

para el sufrimiento fetal anteparto. Sin embargo, el rendimiento del modelo fue pobre para la predicción de mortinatos y acontecimientos adversos durante el parto.²⁰³ De forma similar, se observó que un modelo combinado a las 35-37 semanas era bueno para la predicción de PE, PEG y sufrimiento fetal antes del parto, pero no para los acontecimientos adversos durante el parto.²⁰⁴

Otro estudio reciente realizado por el grupo de Rodríguez-Calvo *et al.*²⁰⁵ concluye que en el momento del diagnóstico del CIR precoz, la supervivencia perinatal se evalúa mejor combinando el PFE y el PIGF. Siempre que el PFE sea > 500g o el PIGF sea > 37 pg/ml, el escenario es relativamente optimista ya que la supervivencia perinatal es al menos del 80% y aumenta a más del 90% si se dan ambas condiciones.

Con $PFE \leq 500g$, un $PIGF < 37 \text{ pg/ml}$ conlleva un pronóstico ominoso, y más de la mitad de estos casos no sobrevivirán. Sin embargo, no encontraron predictores prenatales adecuados de la morbilidad neonatal.

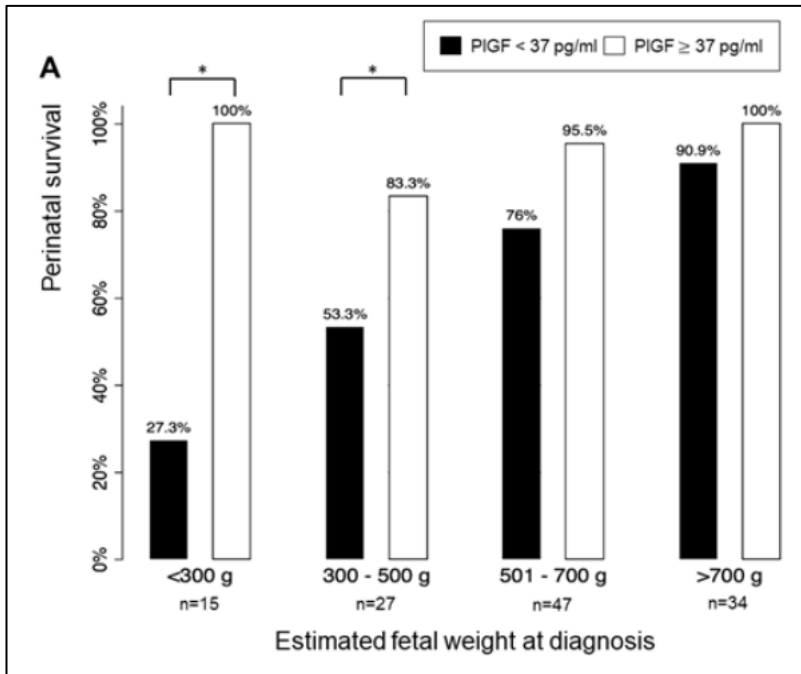


Figura 29. Las tasas de supervivencia perinatal se representan mediante histogramas representados por diagramas de cajas que muestran los valores medios (líneas horizontales dentro de las cajas), los rangos intercuartílicos (cajas), los valores más altos y bajos dentro de la caja +/- 1,5 rangos intercuartílicos (bigotes) y los valores atípicos que quedan fuera de los bigotes (puntos individuales). Datos estratificados por peso fetal estimado y PIGF en el momento del diagnóstico. * $p < 0.05$. Adaptado de Rodríguez-Calvo *et al.* (2022) Perinatal survival counseling of early-onset fetal growth restriction with placental growth factor. *Ultrasound Obstet Gynecol.*²⁰⁵

Toda esta evidencia apunta a que posiblemente la aproximación a la predicción de resultados perinatales adversos en gestantes con fetos CIR puede realizarse de forma multiparamétrica.

ASESORAMIENTO PRENATAL

Concepto

El objetivo principal del asesoramiento prenatal es informar, educar y preparar a los padres para que tomen decisiones informadas en el transcurso del embarazo.²⁰⁶

Además, los médicos pueden fomentar un entorno de apoyo y establecer una buena relación con sus pacientes proporcionando este tiempo y espacio para que estos padres procesen, hagan preguntas y aprendan todo lo que necesiten para afrontar el diagnóstico y la continuación del embarazo. Cuando se les proporciona educación y apoyo, los padres pueden afrontar mejor el diagnóstico, tomar decisiones y prepararse para el parto, una intervención posnatal o el eventual fallecimiento de su bebé.

Beneficios del asesoramiento multidisciplinar

La detección y el tratamiento eficaces del retraso del crecimiento fetal son importantes para todos los profesionales de la obstetricia. Los modelos de mejores prácticas para atender a estos pacientes y a sus familias siguen evolucionando. Dado

que gran parte de la carga de la enfermedad en la restricción del crecimiento fetal se origina en la placenta, el concepto de un programa clínico multidisciplinar de placenta, gestionado principalmente dentro de un Servicio de medicina materno-fetal, ha ganado popularidad. En este contexto, la restricción del crecimiento fetal no es más que uno de los muchos trastornos relacionados con la placenta que pueden beneficiarse de un enfoque interdisciplinar, incorporando los conocimientos de especialistas en ecografía perinatal y resonancia magnética, genética reproductiva, pediatría neonatal, subespecialidades de medicina interna, patología perinatal y enfermería.²⁰⁷

Las gestantes diagnosticadas de CIR, junto con sus familias, pueden estar sometidas a un estrés emocional considerable, especialmente cuando el pronóstico fetal parece malo o es incierto. La preexistencia de problemas de salud mental puede exacerbar estas preocupaciones y se consideran comorbilidades significativas en los embarazos con CIR.^{208,209}

El diagnóstico prenatal de una anomalía congénita, como puede ser un CIR muy precoz, puede tener importantes consecuencias emocionales y psicológicas para los padres de los bebés afectados, ya que muchos de ellos experimentan conmoción, tristeza, ira, miedo, culpa y dolor.^{210,211} Tras el diagnóstico, una proporción significativa de padres presenta niveles de ansiedad y depresión que justifican la

intervención clínica.^{211,212} Además, la incertidumbre y los conocimientos limitados de los padres pueden contribuir posteriormente a las dificultades de crianza.²¹³ Un diagnóstico prenatal grave o letal plantea grandes exigencias a los futuros padres, que se enfrentan a decisiones de consecuencias trascendentales, como continuar o interrumpir el embarazo. La mejor manera de apoyar a estos padres es un reto clínico. Los médicos podemos ayudar a los padres a afrontar la situación tras un diagnóstico prenatal grave mediante el diálogo y la colaboración continuos. Es necesario seguir investigando sobre las experiencias de los padres que deciden interrumpir un embarazo tras un diagnóstico prenatal.²¹⁴

En varios estudios se buscó la preferencia de los padres en cuanto al momento del asesoramiento. Aunque estas publicaciones tratan sobre malformaciones congénitas estructurales, la mayoría de los padres prefirieron acudir al asesoramiento lo antes posible tras el diagnóstico prenatal para reducir el estrés asociado a la espera y facilitar la toma de decisiones oportunas.²¹⁵⁻²¹⁷

Los dilemas éticos en la toma de decisiones en torno a la prematuridad extrema, las anomalías congénitas y las afecciones genéticas suponen un reto para quienes ofrecen asesoramiento prenatal. Aunque los límites de la supervivencia de estas poblaciones neonatales pueden seguir evolucionando, es probable que persista la

incertidumbre pronóstica sobre las cargas y los beneficios que experimentarán un lactante y su familia si se opta por las intervenciones médicas.²¹⁸

Además, los casos severos de CIR muy precoz, pueden requerir pruebas genéticas adicionales. La genética ha avanzado mucho en las últimas décadas, y el diagnóstico prenatal, las pruebas genéticas predictivas y el asesoramiento genético han acaparado la atención del público. Dado que el tema del asesoramiento genético tiene consecuencias cruciales, en el centro de las cuestiones éticas está la exhaustividad de la información proporcionada a las parejas o pacientes y el asesoramiento sobre los resultados y la toma de decisiones informadas con conocimiento de causa. Además, es de vital importancia cómo se trata la información personal sensible y como debe informarse.²¹⁹

Los profesionales de la salud deben reconocer el importante papel de la información relativa a la anomalía congénita en la adaptación de los progenitores y adaptar sus prácticas de comunicación para promover la satisfacción y la comprensión de la información médica por parte de los padres.²²⁰

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Esta tesis doctoral se plantea en base a las siguientes hipótesis:

H1: La combinación de marcadores en modelos predictivos tiene mejor capacidad de predicción de acontecimientos perinatales adversos en CIR/PEG precoz y tardío, que los marcadores utilizados de forma individual.

H2: La capacidad predictiva de resultados perinatales adversos a largo plazo mediante Doppler es insuficiente, por lo que incorporar los biomarcadores en un modelo predictivo podría incrementar la predicción de desenlace perinatal adverso en CIR/PEG precoz y tardío.

H3: La incorporación de biomarcadores placentarios en los modelos predictivos permite disponer de información precisa que puede ser utilizada para el asesoramiento prenatal en casos de CIR/PEG precoz y tardío.

H4: Los biomarcadores podrían no estar disponibles en todos los centros, en tal caso un modelo predictivo sin biomarcadores sería más apropiado.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Estudiar el papel de los marcadores bioquímicos placentarios determinados en el momento del diagnóstico del defecto de crecimiento fetal en la predicción de los resultados perinatales adversos en gestaciones con fetos afectados de CIR o PEG, tanto precoces como tardíos.

Objetivos secundarios:

- Estudiar el rendimiento de un modelo predictivo que incluya marcadores bioquímicos placentarios en los CIR/PEG precoces y tardíos, de forma que permita realizar un asesoramiento individualizado.
- Estudiar el rendimiento de marcadores bioquímicos placentarios por si solos en la predicción de resultados perinatales adversos tanto en los CIR/PEG precoces como tardíos.
- Desarrollar un modelo predictivo con marcadores ecográficos, maternos y biomarcadores placentarios, y otro sin marcadores bioquímicos placentarios para valorar si la incorporación de biomarcadores mejora la predicción de resultados perinatales adversos tanto en fetos CIR/PEG precoces como tardíos.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Metodología del proyecto de investigación

El diseño del trabajo, la población objeto del estudio y la metodología utilizada quedan descritos en los apartados “Material and methods” de cada uno de los dos artículos publicados de los cuales se compone esta tesis doctoral. Los artículos mencionados se encuentran al final de este apartado.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del *Vall d’Hebrón Institut de Recerca* el 2 de junio de 2017. Está registrado con el código PR(AMI)349/2016. Todas las participantes recibieron el documento de información en el momento de la inclusión y firmaron el consentimiento informado que se puede ver en el anexo.

Presupuesto y financiación

El estudio no recibió ningún tipo de financiación para su ejecución.

Los bienes materiales ya existían antes de iniciar el estudio y no se precisó la adquisición de ningún bien adicional. La determinación de los factores angiogénicos fue realizada en contexto de práctica clínica habitual, ya que el CIR se considera un criterio de sospecha clínica de PE.¹⁸²

Las participantes participaron de forma voluntaria y no recibieron ningún tipo de compensación económica.

El personal investigador no recibió ningún tipo de compensación económica por colaborar en el estudio.

El comité de ética eximió al equipo investigador del pago de tasas administrativas debido a la falta de presupuesto.

No se contempla que de la información obtenida por el estudio se pueda sacar rendimiento económico.

Publicaciones

Estudio 1

“Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. “

Manel Mendoza, Ivan Hurtado, Erika Bonacina, Pablo Garcia-Manau, Berta Serrano, Helena Tur, Carlota Rodo, Nerea Maiz, Elena Carreras.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2021; 100:504-512

DOI: 10.1111/aogs.14032

PMID: 33098097

Revista indexada en categoría: *Obstetrics and gynecology*

Cuartil: Q1

Ranking 15/85

Impact factor: 4.54

Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses

Manel Mendoza  | Ivan Hurtado  | Erika Bonacina  | Pablo Garcia-Manau  |
Berta Serrano  | Helena Tur  | Carlota Rodo  | Nerea Maiz  | Elena Carreras

Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Nerea Maiz, Department of Obstetrics, Maternal Fetal Medicine Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain.
Email: nmaiz@vhebron.net

Abstract

Introduction: Early-onset fetal growth restriction and small-for-gestational age of fetuses lead to an increased risk of adverse pregnancy outcomes. Doppler abnormalities can predict the occurrence of complications in the short term, but normal fetal Doppler values at the time of diagnosis do not exclude their occurrence in the long term. The objective of this study was to investigate the capacity of a predictive model to assess individual risks for prenatal counseling at the time of diagnosis.

Material and methods: This was a prospective observational study of singleton pregnancies with estimated fetal weight below the 10th centile between 20⁺⁰ and 31⁺⁶ weeks of gestational age. Placental growth factor (PIGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels, estimated fetal weight centile, uterine artery pulsatility index, fetal Doppler and maternal risk factors for placental disease were assessed at the time of enrollment. The occurrence of adverse perinatal outcomes or the need for elective delivery at <30, <34 or <37 weeks was considered an adverse pregnancy outcomes. Univariable logistic regression analysis was used to examine the association between each predictive variable and the adverse outcomes. A multivariable logistic regression-based model was constructed with the combination of all variables. An additional model without sFlt-1/PIGF was also created. Both models, and the sFlt-1/PIGF alone, were used to develop the different formulas to assess individual risks. Receiver operating characteristic curves were constructed to assess and compare their performance of screening.

Results: Forty-nine small-for-gestational-age fetuses and 124 with fetal growth restriction were enrolled at a median gestational age of 23.6 weeks. Elective delivery was needed in 77 (44.5%) women at <37 weeks, 53 (30.6%) women at <34 weeks and 30 (17.3%) at <30 weeks. Adverse perinatal outcomes occurred in 81 (55.9%) pregnancies. When areas under the curve were compared among models, no statistically significant differences were observed between the model with sFlt-1/PIGF and sFlt-1/PIGF alone; however, the model without sFlt-1/PIGF yielded an overall poorer performance.

Abbreviations: APO, adverse perinatal outcome; AUC, area under the curve; CTG, cardiotocography; DV, ductus venosus; EFW, estimated fetal weight; FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; IQR, interquartile range; PI, pulsatility index; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; SGA, small for gestational age; UA, umbilical artery; UTA, uterine artery.

© 2020 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG). Published by John Wiley & Sons Ltd

Conclusions: Individual risk assessment can be made at the time of early-onset fetal growth restriction/small-for-gestational-age diagnosis, which permits accurate counseling of parents with an affected fetus. Two formulas could be used: one combining maternal characteristics and ultrasound findings and the other with a single sFlt-1/PIGF measurement.

KEYWORDS

adverse outcomes, angiogenic factors, biomarkers, counseling, Doppler, fetal growth restriction, perinatal outcomes, placental growth factor, small for gestational age, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels

1 | INTRODUCTION

Small-for-gestational-age (SGA) fetuses and fetal growth restriction (FGR) affect around 10% of pregnancies.^{1,2} SGA is commonly defined by an estimated fetal weight (EFW) between the 3rd and 10th centiles and the absence of abnormalities in fetal and uterine artery Doppler, whereas FGR is usually accompanied by altered Doppler values and/or EFW below the 3rd centile.² Despite different diagnostic criteria, the difference between these two conditions might be blurred when diagnosis is made early in pregnancy, since some FGR may have normal or mild fetal Doppler abnormalities at that time.³ Therefore, classification relies mostly on two criteria that have mild-to-moderate inter- and intraobserver variability: EFW centile (above or below the 3rd centile) and uterine artery (UtA) pulsatility index (PI) (above or below the 95th centile).^{4,5} Although both situations of reduced fetal growth carry an increased risk of adverse pregnancy outcomes and are a leading cause of fetal morbidity and mortality,⁶ the prognosis is considerably poorer in FGR than SGA, and distinguishing them becomes essential to establish pregnancy prognosis.² Recent research focused mainly on the role of Doppler ultrasound to predict adverse pregnancy outcomes. Doppler abnormalities allow the occurrence of complications to be anticipated in the short term, but normal fetal Doppler values at the time of diagnosis do not exclude their occurrence in the long term.^{1,3,8,9} For these reasons, counseling of parents with an affected fetus at that time might not be very accurate and this uncertainty may cause anxiety and distress in parents.⁷ Other parameters that aid the detection of cases at higher risk of placental insufficiency and poor outcomes are angiogenic factors,^{10,11} fetal growth centile,¹² gestational age (GA) at diagnosis¹³ and maternal characteristics and history.¹⁴ The combination of all these markers could improve the accuracy of the initial assessment in early-onset FGR and SGA. Detailed and individual counseling may help parents to cope with the diagnosis and to better understand its implications in pregnancy prognosis.

The aim of this study was to investigate the capacity of a combined predictive model applied at initial diagnosis of early-onset FGR/SGA to provide individual risk assessment for prenatal counseling of parents with an affected fetus.

Key message

Individual risk assessment can be made following early-onset fetal growth restriction/small-for-gestational-age diagnosis by a predictive model including maternal characteristics and ultrasound findings or by sFlt-1/PIGF alone, which permits accurate counseling of parents with an affected fetus.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design and participants

This prospective observational study was conducted at Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona (Spain), between July 2017 and July 2019. The study population consisted of women referred for fetal growth assessment and EFW below the 10th centile between 20⁺ and 31⁺⁶ weeks of gestation. Multiple pregnancy, known fetal chromosomal abnormalities or congenital defects, stillbirth or the need for immediate delivery (non-reassuring cardiotocography, *ductus venosus* (DV) "a"-wave reversal or placental abruption) were exclusion criteria.

The initial assessment consisted of recording maternal demographic characteristics and medical history, ultrasound assessment of fetal anatomy and EFW measured by biparietal diameter, fetal head circumference, abdominal circumference and femur length,¹⁵ color Doppler for measurement of mean UtAPI, umbilical artery (UA) PI and diastolic flow (present, absent or reversed), middle cerebral artery PI and DV PI and diastolic flow ("a" wave present, absent or reversed), and measurement of serum concentrations of placental growth factor (PIGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) in pg/mL by means of the fully automated Elecsys assays for sFlt-1 and PIGF on an electrochemiluminescence immunoassay platform (cobas e analyzers; Roche Diagnostics, Penzberg, Germany). GA was determined by fetal crown-rump length measurement at 11⁺⁰-13⁺⁶ weeks.¹⁶ SGA was defined as EFW between the 3rd and 10th centiles with no fetomaternal Doppler anomaly, and FGR as EFW

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population

Variable	Value (n = 173)
Maternal age, y, median (IQR)	33.0 (28.0-37.0)
Prepregnancy BMI, kg/m ² , median (IQR)	23.9 (21.6-27.6)
Smoking habit, n (%)	28 (18.2%)
FGR in previous pregnancy, n (%)	21 (12.1%)
SGA in previous pregnancy, n (%)	4 (2.3%)
Stillbirth in previous pregnancy, n (%)	7 (4.0%)
Risk factors for placental dysfunction	
High	
Chronic hypertension, n (%)	4 (2.3%)
Previous preeclampsia, n (%)	7 (4.0%)
Prepregnancy diabetes, n (%)	3 (1.7%)
Chronic kidney disease, n (%)	2 (1.2%)
SLE, n (%)	1 (0.6%)
Antiphospholipid syndrome, n (%)	5 (2.9%)
Moderate	
First pregnancy, n (%)	97 (56.1%)
Age ≥40 years, n (%)	13 (7.5%)
BMI ≥35 kg/m ² , n (%)	6 (3.5%)
Family history of preeclampsia, n (%)	2 (1.2%)
Pregnancy interval >10 years, n (%)	8 (4.6%)
High risk for placental dysfunction (NICE), n (%)	31 (17.9%)
Ethnicity	
White, n (%)	145 (83.8%)
Black, n (%)	9 (5.2%)
Asian, n (%)	2 (1.2%)
Southeast Asian, n (%)	15 (8.6%)
Other, n (%)	2 (1.2%)
Mode of conception	
Spontaneous, n (%)	163 (91.6%)
IVF, n (%)	9 (5.2%)
Insemination, n (%)	1 (0.6%)
GA, weeks, median (IQR)	26.3 (24.0-29.3)
sFlt-1/PlGF, pg/mL, median (IQR)	9.7 (3.2-125.2)
UtAPI >95th centile, n (%)	92 (53.2%)
Abnormal fetal Doppler assessment	
UA PI >95th centile, n (%)	22 (56.4%)
UA AEDF or REDF, n (%)	17 (43.6%)

Abbreviations: AEDF, absent end-diastolic flow; BMI, body mass index; CPR, cerebroplacental ratio; FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; IQR, interquartile range; IVF, in vitro fertilization; PI, pulsatility index; PlGF, placental growth factor; REDF, reversed end-diastolic flow; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine-kinase-1; SGA, small for gestational age; SLE, systemic lupus erythematosus; UA, umbilical artery; UtAPI, uterine artery pulsatility index.

below the 3rd centile or between the 3rd and 10th centiles accompanied by any fetomaternal Doppler anomaly.¹ All cases were assessed and followed up at a specific Placental Insufficiency Unit by the same

TABLE 2 Pregnancy outcomes of the study population

Characteristic	Value (n = 173)
Neonatal weight, g, median (IQR)	2130 (1150-2620)
GA at delivery, weeks, median (IQR)	37.0 (32.0-38.0)
Delivery <37 w, n (%)	77 (44.5%)
Delivery <34 w, n (%)	53 (30.6%)
Delivery <30 w, n (%)	30 (17.3%)
Adverse perinatal outcomes	
Stillbirth, n (%)	3 (1.7%)
Cesarean for non-reassuring CTG, n (%)	29 (16.8%)
Neonatal death, n (%)	5 (2.9%)
RDS, n (%)	41 (23.7%)
BPD, n (%)	15 (8.7%)
Sepsis, n (%)	13 (7.5%)
Retinopathy (stage III-IV), n (%)	1 (0.6%)
NEC, n (%)	5 (2.9%)
IVH (grade III or IV), n (%)	2 (1.2%)
Periventricular leukomalacia, n (%)	1 (0.6%)
Apgar 5 min <7, n (%)	25 (14.5%)
Artery pH ≤7.0, n (%)	4 (2.3%)
Composite adverse perinatal outcomes (at least one adverse perinatal outcome), n (%)	81 (55.9%)
Elective delivery, n (%)	145 (83.8%)
Preeclampsia, n (%)	22 (15.2%)
Fetal Doppler, n (%)	27 (18.6%)
CTG, n (%)	12 (8.3%)
Abruption, n (%)	4 (2.7%)
Stillbirth, n (%)	3 (2.1%)
EFW, n (%)	62 (42.8%)
Other, n (%)	15 (10.3%)

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; CTG, cardiotocography; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; IQR, interquartile range; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; RDS, respiratory distress syndrome.

group of experienced specialists not blinded to angiogenic factor levels, since they are routinely measured in clinical practice at the time of early-onset FGR/SGA diagnosis to rule out preeclampsia.¹⁰ Nevertheless, in all cases the timing and mode of delivery were based on GA, Doppler findings, conventional visual cardiotocography (CTG) interpretation, and maternal signs and symptoms following the current hospital protocols and regardless of the sFlt-1/PlGF ratio.¹ FGR was classified into four severity stages for clinical management:

stage I: UA PI >95th centile, cerebroplacental ratio <5th centile, middle cerebral artery PI <5th centile and/or UtA PI >95th centile;
stage II: UA absent end-diastolic flow;
stage III: reversed end-diastolic flow, DV PI >95th centile;
stage IV: DV reversed a-wave.¹

Elective delivery was recommended at ≥37 weeks in stage I, ≥34 weeks in stage II, ≥30 weeks in stage III, and ≥26 weeks in stage

TABLE 3 Area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and odds ratio (OR) for prediction of adverse pregnancy outcomes by single markers and AUC and adjusted OR (aOR) for the multivariable models

	Delivery < 30 (n = 30)				Delivery < 34 (n = 53)		
	AUC (95% CI)	OR (95% CI)	aOR (95% CI) ^a	aOR (95% CI) ^b	AUC (95% CI)	OR (95% CI)	aOR (95% CI) ^a
NICE	0.601 (0.504-0.699)	3.04 (1.16-7.85)	-	-	0.616 (0.546-0.686)	4.23 (1.90-9.69)	-
UtAPI > 95th centile	0.715 (0.634-0.791)	9.63 (3.12-42.35)	-	4.52 (1.25-21.70)	0.747 (0.685-0.809)	11.91 (5.04-33.08)	-
EFW centile	0.744 (0.631-0.858)	0.72 (0.59-0.86)	-	0.84 (0.67-1.03)	0.748 (0.664-0.832)	0.72 (0.61-0.82)	-
sFit-1/PIGF	0.961 (0.925-0.997)	1.010 (1.007-1.015)	1.009 (1.005-1.014)	-	0.939 (0.894-0.983)	1.022 (1.015-1.030)	1.016 (1.009-1.026)
GA (weeks)	0.576 (0.461-0.692)	0.90 (0.77-1.05)	-	0.85 (0.67-1.06)	0.591 (0.503-0.679)	0.92 (0.84-1.01)	0.78 (0.63-0.94)
Fetal Doppler abnormality	0.771 (0.673-0.868)	-	-	-	0.804 (0.736-0.871)	-	-
UA >95th centile	-	9.44 (2.70-34.65)	7.55 (1.26-43.96)	7.65 (1.78-34.89)	-	27.24 (9.06-102.51)	11.19 (2.27-61.64)
AEDF/REDF	-	40.46 (9.25-287.18)	20.46 (3.01-191.13)	24.87 (4.66-205.23)	-	96.84 (18.1-1,799.34)	39.21 (3.85-949.36)
Multivariable prediction with sFit-1/PIGF ^a	0.975 (0.953-0.998)	-	-	-	0.965 (0.940-0.991)	-	-
Multivariable prediction without sFit-1/PIGF ^b	0.886 (0.811-0.961)	-	-	-	0.937 (0.893-0.981)	-	-

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; APO, adverse perinatal outcomes; AUC, area under the curve; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; NICE, high risk of placental disease regarding NICE guidelines; OR, odds ratio; PIGF, maternal serum placental growth factor; sFit-1, maternal serum soluble fms-like tyrosine-kinase-1; UtAPI, mean uterine artery pulsatility index.

IV. CTG indications for elective delivery beyond 28 weeks were: fetal heart rate sinusoidal tracing or absent fetal heart rate variability accompanied by recurrent late decelerations, recurrent variable decelerations, bradycardia.¹⁷

2.2 | Predictive variables

Variables used to predict adverse pregnancy outcomes were: sFit-1/PIGF, fetal Doppler assessment (normal, UA PI >95th centile and UA absent end-diastolic flow or reversed end-diastolic flow),¹⁸⁻²⁰ UtAPI (above or below the 95th centile),²¹ EFW centile,²² GA (weeks) and the presence or absence of maternal high risk for placental disease classification according to NICE guidelines criteria (one high-risk factor or two moderate-risk factors).¹⁴

2.3 | Outcome measures

The need for elective delivery at <30, <34 and < 37 weeks and the presence of adverse perinatal outcomes (APO) were considered adverse

pregnancy outcomes. For the prediction of delivery at <30 weeks, only the 125 cases diagnosed at <29 weeks were considered for analysis.

APO was defined as any of the following: stillbirth, intrapartum cesarean delivery for non-reassuring CTG, neonatal death, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, neonatal sepsis, retinopathy of prematurity stage III-IV, periventricular leukomalacia, 5-min Apgar score <5 or UA cord pH <7. Respiratory distress syndrome was defined as respiratory rate >60 or <30 breaths/min, grunting on expiration, chest indrawing, central cyanosis, apnea or the use of surfactant therapy in the neonatal period.

2.4 | Statistical analyses

Categorical data are presented as frequency and percentage, and continuous data as median and interquartile range (IQR). First, univariable logistic regression analysis was done to examine the association between each predictive variable and all the studied adverse outcomes. Odds ratios (OR) with their respective 95% confidence intervals (CI) were calculated.

aOR (95% CI) ^b	Delivery < 37 (n = 41)			APO (n = 81)				
	AUC (95% CI)	OR (95% CI)	aOR (95% CI) ^a	aOR (95% CI) ^b	AUC (95% CI)	OR (95% CI)	aOR (95% CI) ^a	aOR (95% CI) ^b
4.06 (1.14-15.00)	0.555 (0.485-0.626)	2.47 (0.86-7.02)	-	3.04 (0.92- 10.17)	0.575 (0.516-0.634)	2.79 (1.26-6.46)	-	-
7.80 (2.52-28.81)	0.678 (0.590-0.765)	4.43 (2.03-10.17)	2.45 (0.93-6.64)	5.52 (2.36- 13.86)	0.747 (0.651-0.785)	6.83 (3.49-13.99)	2.98 (1.28-7.13)	4.22 (1.91-9.71)
0.76 (0.62-0.92)	0.683 (0.582-0.784)	0.78 (0.66-0.90)	0.86 (0.71-1.04)	0.75 (0.62- 0.88)	0.692 (0.613-0.772)	0.79 (0.70-0.88)	0.89 (0.76-1.04)	0.85 (0.74-0.98)
-	0.861 (0.789-0.933)	1.034 (1.019-1.055)	1.029 (1.013- 1.054)	-	0.833 (0.771-0.896)	1.009 (1.006- 1.014)	1.005 (1.002- 1.010)	-
0.82 (0.69-0.96)	0.655 (0.555-0.755)	0.86 (0.77-0.96)	-	-	0.641 (0.558-0.724)	0.87 (0.80-0.95)	0.83 (0.73-0.93)	0.83 (0.73-0.93)
-	-	-	-	-	0.701 (0.641-0.762)	-	-	-
29.30 (7.47-144.58)	-	-	-	-	-	9.86 (3.43-35.74)	2.55 (0.60- 11.96)	8.02 (2.42-32.44)
63.10 (8.24- 1432.65)	-	-	-	-	-	35.05 (6.81- 642.99)	8.19 (1.07- 173.19)	19.27 (3.18- 376.85)
-	0.850 (0.772-0.929)	-	-	-	0.873 (0.821-0.925)	-	-	-
-	0.780 (0.683-0.877)	-	-	-	0.856 (0.799-0.912)	-	-	-

Secondly, since some predictive variables could be related, further multivariable-adjusted analyses were done to identify which predictive variables continued to have a significant contribution in the two predictive models. Multivariable logistic regression analysis (forward stepwise method) was used to identify which variables remained significant predictors of each studied pregnancy outcome. We are aware that not all centers have the means to measure the sFlt-1/PIGF in clinical practice; thus, we decided to create two different multivariable models to make these predictive algorithms applicable to most clinical settings; therefore, one model was analyzed considering all predictive variables available and the other considering all variables except sFlt-1/PIGF. Adjusted OR and their respective 95% CI were calculated for the variables remaining contributive in both multivariable models.

Thirdly, logistic regression analyses were used to establish the risk for each pregnancy outcome calculated from the formula: odds/(1 + odds)*100, where odds = e^Y . Y was derived from the univariable or multivariable logistic regression analyses, as appropriate. Finally, predicted probabilities from logistic regression analyses were used to construct receiver operating characteristic (ROC) curves to assess the performance of screening for adverse pregnancy outcomes of each single predictive variable and their combination in the obtained

predictive models. The resulting areas under the curve (AUC) were compared by the Delong test.²³

The statistical software R Core Team, 2018 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used for all data analyses. Statistical significance level was set at $P < .05$.

2.5 | Ethical approval

This study (PR(AMI)349/2016) was approved on 2 June 2017 by the Ethics Committee Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain. All women provided their written informed consent.

3 | RESULTS

During the study period, 181 consecutive women were invited to take part in this study and all agreed to participate. However, eight delivered at other centers and had to be excluded from the analyses for missing pregnancy outcomes. The remaining 173 were diagnosed at a median GA of 23.6 (IQR = 24.0-29.3) weeks, with 49 (28.3%) being

early-onset SGA and 124 (71.7%) early-onset FGR. Demographic and clinical characteristics of the studied cohort are shown in Table 1. Median GA at delivery was 37.0 weeks (IQR = 32.0-38.0) and elective delivery was required in 145 (83.8%) cases. Further details regarding pregnancy outcomes can be found in Table 2.

Three stillbirths occurred at <26 weeks of gestation in fetuses with abnormal DV flow; Parents opting for expectant management in two cases and follow-up failure in one participant who missed ultrasounds on personal decision were the reasons for fetal demise.

All markers studied in univariable analyses were significantly associated with adverse pregnancy outcomes, except GA at diagnosis, which was only associated with APO and delivery at <37 weeks. sFlt-1/PIGF was the single marker with the greatest AUC for the prediction of all adverse outcomes; thus, its predictive capacity was compared with that of the two multivariable models. The results of the logistic regression analysis are shown in Table 3.

Seventy-seven (44.5%) women delivered at <37 weeks. All 37 (21.4%) cases with abnormal fetal Doppler delivered before 37 weeks. Thus, for the prediction of delivery at <37 weeks, only the 136 cases with normal fetal Doppler at diagnosis were considered for analysis. In the prediction of delivery before 37 weeks, no statistically significant differences in the AUC were found between the sFlt-1/PIGF and the two models (multivariable model with sFlt-1/PIGF vs sFlt-1/PIGF, $P = .734$; multivariable model without sFlt-1/PIGF vs sFlt-1/PIGF, $P = .109$). However, the multivariable model with sFlt-1/PIGF showed a significantly greater AUC than that of the multivariable model without sFlt-1/PIGF ($P = .009$).

Fifty-three (30.6%) women delivered at <34 weeks. In the prediction of delivery before 34 weeks, no statistically significant differences in the AUC were found between the two multivariable models and sFlt-1/PIGF alone (multivariable model with sFlt-1/PIGF vs multivariable model without sFlt-1/PIGF, $P = .278$; multivariable model with sFlt-1/PIGF vs sFlt-1/PIGF, $P = .127$; multivariable model without sFlt-1/PIGF vs sFlt-1/PIGF, $P = .959$).

Thirty (17.3%) women delivered at <30 weeks. In the prediction of delivery before 30 weeks, no statistically significant differences in the AUC were observed between sFlt-1/PIGF and the two models (multivariable model with sFlt-1/PIGF vs sFlt-1/PIGF, $P = .360$; multivariable model without sFlt-1/PIGF vs sFlt-1/PIGF, $P = .068$); however, the multivariable model with sFlt-1/PIGF showed a significantly greater AUC than did the multivariable model without sFlt-1/PIGF ($P = .007$).

APOs occurred in 81 cases (55.9%), with respiratory distress syndrome being the most frequent APO. In the prediction of APO, no statistically significant differences were found in the AUC between the two multivariable models and sFlt-1/PIGF alone (multivariable model with sFlt-1/PIGF vs multivariable model without sFlt-1/PIGF, $P = .059$; multivariable model with sFlt-1/PIGF vs sFlt-1/PIGF, $P = .607$; multivariable model without sFlt-1/PIGF vs sFlt-1/PIGF, $P = .343$).

The ROC curves and AUC (95% CI) for the prediction of all adverse pregnancy outcomes are shown in Figure 1 and Table 3, respectively.

The capacity of the multivariable model with sFlt-1/PIGF and sFlt-1/PIGF alone to predict any adverse pregnancy outcome was not significantly greater than that of sFlt-1/PIGF alone. Therefore,

univariable logistic regression analysis was used to assess the risk for each adverse pregnancy outcome using sFlt-1/PIGF alone.

The formulas to derive Y for all models can be seen in Table S1.

Detection rates for fixed 5% and 10% false-positive rates were calculated to ascertain whether the small differences between AUC could be clinically significant (Table 4). In this table, we can see that detection rates for ratio alone and the complete multivariable model were very similar; however, the model without ratio consistently tended to perform more poorly than the two previous strategies.

One example of the application of the formulas can be seen in Table S2.

For easy use of the individual risk assessment, we created a sheet for OFFICE EXCEL (Microsoft, Redmond, WA, USA) software that could be readily used in any clinical setting (Table S3). Individual risks can also be calculated online at: <https://www.medfetal.org/en>.

4 | DISCUSSION

This study provides evidence that adverse pregnancy outcomes can be predicted from the time of early-onset FGR and SGA diagnoses; this allows early individual risk assessment, which could be of great value for an accurate prenatal counseling of parents with an affected fetus. Two multivariable models were constructed and their predictive capacity compared with that of the sFlt-1/PIGF alone, with no significant differences being found between the model with sFlt-1/PIGF and the sFlt-1/PIGF alone for the prediction of any adverse pregnancy outcome. However, the model without sFlt-1/PIGF had a significantly poorer performance compared with the multivariable model with sFlt-1/PIGF to predict delivery at <30 weeks, delivery at <37 weeks and APO. Furthermore, the model without sFlt-1/PIGF tended to underperform in predicting delivery at <30 weeks and APO compared with the sFlt-1/PIGF alone.

A previous study longitudinally evaluated the proportion of cases with sFlt-1/PIGF values >38 and >85 in a cohort of 73 pregnancies with early-onset FGR, 36 with concurrent preeclampsia and 37 without, respectively.¹⁰ That study showed that repeated sFlt-1/PIGF measurements might not have an added value, and that 73% and 75% of cases complicated by early-onset FGR without preeclampsia exceeded the cutoff point of 38 and 85, respectively, 4 weeks before delivery. A smaller study evaluated the ability of sFlt-1 and PIGF to identify fetuses at a higher risk of adverse outcomes in a cohort of 34 women with FGR diagnosed at <34 weeks. That study showed that sFlt-1/PIGF ratio ≥ 86.2 would allow for the maximum detection of women at risk of adverse outcomes.²⁴ These two studies assessed the capacity of specific sFlt-1/PIGF cutoff points to predict or exclude the occurrence of adverse events; however, they provide a binary classification which does not allow a patient-specific risk to be established. Additionally, these studies did not analyze the contribution of EFW centile, maternal characteristics or Doppler ultrasound to assessment of the pregnancy prognosis. Another study proved that livebirth and overall survival in early-onset FGR can be predicted using a model involving sFlt-1/PIGF and EFW; however,

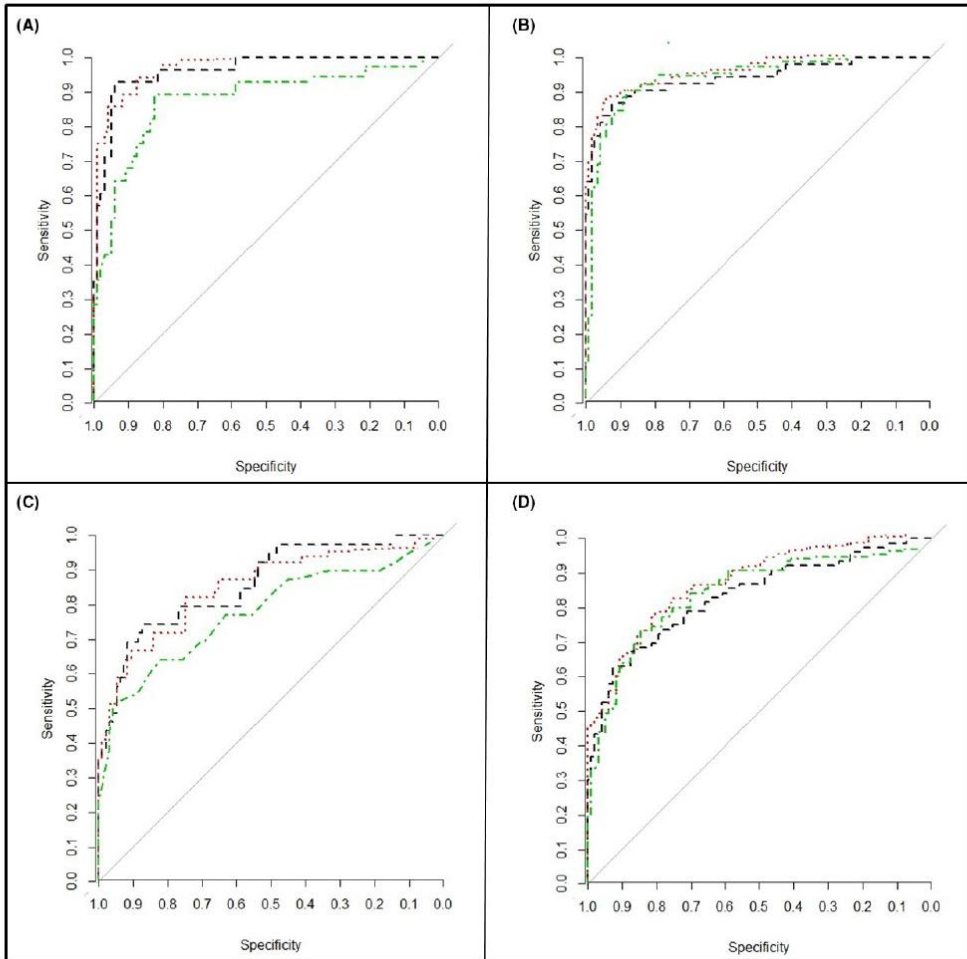


FIGURE 1 Receiver operating characteristic curves for prediction of elective delivery at (A) <30 , (B) <34 and (C) <37 weeks of gestation and (D) adverse perinatal outcomes in women with an early-onset small-for-gestational-age or a growth-restricted fetus by: serum soluble fms-like tyrosine-kinase-1 to placental growth factor ratio (black), the combination of all markers (red) and the combination of all markers without serum soluble fms-like tyrosine-kinase-1 to placental growth factor ratio (green) [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

that was a secondary analysis of the STRIDER trial where study participants had been randomly assigned to receive either sildenafil or placebo until 32⁺ weeks of gestation or delivery; thus, their findings might not be applicable to untreated women.²⁵

With the exception of these studies, research published to date on predicting pregnancy outcomes focused mainly on fetoplacental Doppler findings and their severity progression^{1,9}; however, since these changes appear sequentially during follow up,³ it is not possible to determine the risk for adverse outcomes since the initial assessment. Thus, to anticipate the need for elective delivery or APO, frequent and repeated ultrasound examinations are usually required to identify the progression pattern of fetal Doppler abnormalities in each case. If this

uncertainty regarding pregnancy prognosis is added to the fact that early-onset cases of FGR and SGA are at increased risk of congenital defects,²⁶ chromosomal anomalies or genetic syndromes,²⁷ a larger number of ultrasonographic examinations are usually performed in such cases, which makes both early-onset FGR and SGA deeply stressful pregnancy conditions for women and a healthcare burden.²⁸

Early prenatal counseling, based on individualized information in pregnancies with congenital anomalies, has proved to decrease parental anxiety.⁷ Therefore, the results of the present study could have significant clinical implications, since they allow us to calculate patient-specific probabilities for each adverse outcome from the time of diagnosis of early-onset FGR and SGA. Early individual risk assessment

TABLE 4 Detection rates and 95% confidence intervals at fixed 5% and 10% false-positive rates for the studied pregnancy outcomes by the two constructed models and the ratio alone

	Delivery at <30 weeks		Delivery at <34 weeks		Delivery at <37 weeks		APO	
	DR (95% CI) at a 5% FPR	DR (95% CI) at a 10% FPR	DR (95% CI) at a 5% FPR	DR (95% CI) at a 10% FPR	DR (95% CI) at a 5% FPR	DR (95% CI) at a 10% FPR	DR (95% CI) at a 5% FPR	DR (95% CI) at a 10% FPR
sFlt-1 to PlGF ratio alone	78.6 (50.0-100)	92.9 (78.6-100)	83.0 (67.9-92.5)	51.3 (32.9-69.1)	51.3 (30.8-76.9)	69.2 (46.2-84.6)	66.7 (31.3-85.4)	79.2 (62.5-91.7)
Multivariable model with sFlt-1/PlGF	82.1 (64.3-96.4)	89.3 (75.0-100)	86.8 (73.6-96.2)	52.0 (38.7-68.0)	53.9 (33.3-74.4)	64.1 (46.2-82.1)	63.8 (38.3-80.9)	74.5 (55.3-89.4)
Multivariable model without sFlt-1/PlGF	50.0 (25.0-78.6)	67.9 (42.9-89.3)	76.9 (55.8-90.4)	46.7 (26.9-66.7)	48.9 (27.6-66.7)	54.8 (38.5-71.4)	40.2 (17.8-63.8)	58.2 (41.2-72.3)

Abbreviations: APO, adverse perinatal outcomes; PlGF, maternal serum placental growth factor; sFlt-1, maternal serum soluble fms-like tyrosine-kinase-1; weeks, weeks of gestation.

could improve parents' adjustment to their baby's diagnosis and facilitate their understanding about the actual probabilities of delivering a preterm baby or suffering maternal or perinatal complications.

The multivariable model with sFlt-1/PlGF and the sFlt-1/PlGF alone, showed a similar capacity to predict adverse outcomes; therefore, both could potentially be used indiscriminately to address a patient-specific risk. However, when different approaches with comparable results are available, the simplest should be used, following the statistical principle of parsimony,²⁹ and thus the use of sFlt-1/PlGF alone is preferred for individual risk assessment. The use of the multivariable model without a ratio showed a good overall performance in predicting adverse pregnancy outcomes and could, therefore, be useful when sFlt-1/PlGF is not available.

The main strengths of this study are its prospective design in a relatively large cohort of early-onset FGR and SGA and the incorporation of sFlt-1/PlGF for the assessment of pregnancy prognosis from diagnosis. Additionally, this study provides valuable information for individual assessment from the time of early-onset FGR and SGA diagnosis. Furthermore, since sFlt-1/PlGF might not be available at time of diagnosis in all settings, we provide a model based on maternal characteristics and ultrasonographic markers, which permits individual risk calculation without the need for sFlt-1/PlGF.

We acknowledge some limitations of this study. First, computerized CTG was not available at our center; thus, our results may not be applicable to cases where such a tool is available for fetal monitoring. Secondly, chromosomal anomalies and congenital defects were excluded in this study, which renders our results not applicable to such cases. Thirdly, the fact that sFlt-1/PlGF results were not blinded to the investigators could have influenced the decision-making for planning follow up or steroid administration for fetal maturation in some cases, even though management was intended to be undertaken regardless of the sFlt-1/PlGF results; nevertheless, the indication for elective delivery was based strictly on EFW and Doppler and CTG findings in all cases. Fourthly, our results are of great value for prenatal counseling but cannot be used for planning delivery or tailoring follow up. These decisions should rely exclusively on current protocols, usually based on EFW, CTG and Doppler findings. Finally, our regression models might be overfitted since they were constructed in a single-center cohort, and should therefore undergo external validation.

5 | CONCLUSION

Individual risk assessment can be made after the time of early-onset FGR/SGA diagnosis, permitting early and detailed counseling of parents with an affected fetus. Two formulas could be used indiscriminately: one combining maternal characteristics and ultrasound findings and the other with a single sFlt-1/PlGF measurement.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the physicians who facilitated the recruitment of individuals at the Hospital Universitari Vall d'Hebron, and Erika Bokor for the English language correction of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

Manel Mendoza received lecture fees from Roche Diagnostics. The other authors report no conflicts of interest.

ORCID

Manel Mendoza  <https://orcid.org/0000-0002-3030-3833>
 Ivan Hurtado  <https://orcid.org/0000-0002-0084-1710>
 Erika Bonacina  <https://orcid.org/0000-0002-8042-8247>
 Pablo Garcia-Manau  <https://orcid.org/0000-0002-2415-1626>
 Berta Serrano  <https://orcid.org/0000-0002-1264-9195>
 Helena Tur  <https://orcid.org/0000-0003-1443-8882>
 Carlota Rodo  <https://orcid.org/0000-0001-8801-5677>
 Nerea Maiz  <https://orcid.org/0000-0001-8261-6383>

REFERENCES

- Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36:86-98.
- Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacós E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:279-285.
- Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:160-167.
- Hammami A, Mazer Zumaeta A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:35-43.
- Marchi L, Gaini C, Franchi C, Mecacci F, Bilardo C, Pasquini L. Intraobserver and interobserver reproducibility of third trimester uterine artery pulsatility index. *Prenat Diagn*. 2017;37:1198-1202.
- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999;340:1234-1238.
- Marokakis S, Kasparian NA, Kennedy SE. Prenatal counselling for congenital anomalies: a systematic review. *Prenat Diagn*. 2016;36:662-671.
- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:333-339.
- Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;49:53-65.
- Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:631-638.
- Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13-22.
- Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacós E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39:299-303.
- Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36:99-105.
- Al-Rubaie ZTA, Askie LM, Hudson HM, Ray JG, Jenkins G, Lord SJ. Assessment of NICE and USPSTF guidelines for identifying women at high risk of pre-eclampsia for tailoring aspirin prophylaxis in pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:159-166.
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements - a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:333-337.
- Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82:702-710.
- Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol*. 2008;112:661-666.
- Hecher K, Campbell S, Sniijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4:381-390.
- Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Hervás-Marín D, Perales-Marín A. Doppler reference values of the fetal vertebral and middle cerebral arteries, at 19-41 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:338-343.
- Medina Castro N, Figueroa Diesel H, Guzmán Huerta M, Hernández AE. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo [Normal reference values of the pulsatility index from the uterine and umbilical arteries during pregnancy]. In Spanish. *Ginecol Obstet Mex*. 2006;74:509-515.
- Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:128-132.
- Figueras F, Meler E, Iraola A, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:20-24.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-845.
- Shinohara S, Uchida Y, Kasai M, Sunami R. Association between the high soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio and adverse outcomes in asymptomatic women with early-onset fetal growth restriction. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36:269-275.
- Sharp A, Jackson R, Cornforth C, et al. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:109-118.
- Khouri MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988;82:83-90.
- Borrell A, Grande M, Meler E, et al. Genomic microarray in fetuses with early growth restriction: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42:174-180.
- Williams M, Turner S, Butler E, Gardosi J. Fetal growth surveillance - Current guidelines, practices and challenges. *Ultrasound*. 2018;26:69-79.
- Babak P, Kryuchkov S, Kantzas A. Parsimony and goodness-of-fit in multi-dimensional NMR inversion. *J Magn Reson*. 2017;274:46-56.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Mendoza M, Hurtado I, Bonacina E, et al. Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/aogs.14032>

Table S1. Formulas to derive Y by the sFlt-1/PIGF alone (A) and by the multivariable model without sFlt-1/PIGF (B).

	Adverse outcome	Formula
A	Delivery at < 30w	$Y = -2.797 + 0.0099 * sFlt-1 / PIGF$
	Delivery at < 34w	$Y = -2.694 + 0.0218 * sFlt-1 / PIGF$
	Delivery at < 37w	$Y = -1.820 + 0.0335 * sFlt-1 / PIGF$
	APO	$Y = -1.044 + 0.0092 * sFlt-1 / PIGF$
	Adverse outcome	Formula
B	Delivery at < 30w	$Y = 1.472 + 1.535$ (if UtAPI>95th centile, otherwise 0) - 0.167*GA at diagnosis (in weeks) + 2.027 (if UAPI>95th centile, otherwise 0) or 3.101 (if UA AEDF/REDF, otherwise 0) – 0.177*EFW centile
	Delivery at < 34w	$Y = 2.507 + 2.054$ (if UtAPI>95th centile, otherwise 0) – 0.199*GA at diagnosis (in weeks) + 3.378 (if UAPI>95th centile, otherwise 0) or 4.145 (if UA AEDF/REDF, otherwise 0) – 0.271*EFW centile + 1.400 (if high risk for NICE, otherwise 0)
	Delivery at < 37w	$Y = -0.845 + 1.709$ (if UtAPI>95 th centile, otherwise 0) + 1.110 (if high risk for NICE, otherwise 0) – 0.291* EFW centile
	APO	$Y = 3.902 + 1.441$ (if UtAPI>95 th centile, otherwise 0) – 0.1886 *GA at diagnosis (in weeks) + 2.082 (if UAPI>95 th centile, otherwise 0) or 2.958 (if UA AEDF/REDF, otherwise 0) – 0.159 *EFW centile

APO, adverse perinatal outcomes; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine-kinase-1; UA AEDF, UA AEDF, umbilical artery absent end-diastolic flow; UA REDF, reversed end-diastolic flow; UAPI, umbilical artery pulsatility index; UtAPI, uterine artery pulsatility.

Table S2. Example of the application of the formulas to calculate individual risks by the sFlt-1/PIGF alone (A) and by the multivariable model without sFlt-1/PIGF (B).

Case description	39-year-old woman with chronic hypertension, but no other medical or obstetrical history, who was referred for a fetal growth assessment. At that time, gestational age was 23 weeks + 5/7 days (23.7 weeks), EFW centile was 7, UA Doppler was normal, mean UtAPI was >95 th centile and sFlt-1/PIGF was 87.3			
		Y	A posteriori risk formula ($e^Y/(1+e^Y)$)*100)	Individual risks
A	Delivery at <30 w	$Y = -2.797 + (0.0099 * 87.3) = -1.9327$	$e^{-1.9327} / (1 + e^{-1.9327}) * 100$	12.6%
	Delivery at <34 w	$Y = -2.694 + (0.0218 * 87.3) = -0.7909$	$e^{-0.7909} / (1 + e^{-0.7909}) * 100$	31.2%
	Delivery at <37 w	$Y = -1.820 + (0.0335 * 87.3) = 1.10455$	$e^{1.10455} / (1 + e^{1.10455}) * 100$	75.1%
	APO	$Y = -1.044 + (0.0092 * 87.3) = -0.2408$	$e^{-0.2408} / (1 + e^{-0.2408}) * 100$	44.0%
B	Delivery at <30 w	$Y = 1.472 + 1.535 - (0.167 * 23.7) - (0.177 * 7) = -2.1923$	$e^{-2.1923} / (1 + e^{-2.1923}) * 100$	10.0%
	Delivery at <34 w	$Y = 2.507 + 2.054 - (0.199 * 23.7) - (0.271 * 7) + 1.400 = -0.6551$	$e^{-0.6551} / (1 + e^{-0.6551}) * 100$	34.2%
	Delivery at <37 w	$Y = -0.845 + 1.709 - (0.291 * 7) + 1.11 = -0.063$	$e^{-0.063} / (1 + e^{-0.063}) * 100$	48.4%
	APO	$Y = 3.902 + 1.441 - (0.1886 * 23.7) - (0.159 * 7) = -0.2425$	$e^{-0.2425} / (1 + e^{-0.2425}) * 100$	44.0%
Case outcome	This woman developed preterm PE and delivered at 34 weeks 5/7 days			

APO, adverse perinatal outcomes; EFW, estimated fetal weight; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine-kinase-1; UA, umbilical artery, UtAPI, uterine artery pulsatility index; w, weeks of gestation.

Para facilitar los cálculos y el asesoramiento en el momento del diagnóstico del PEG/CIR precoz, proporcionamos como material suplementario en el artículo una hoja de cálculo en formato Excel como en el ejemplo que se puede ver a continuación.

Table S3. Adverse outcome calculator

Adverse outcomes calculators		In order to obtain individual risks, fill the red cells with patient data from the time of diagnosis	
Multivariable model without sFR-1/PIGF			
Variables at diagnosis		value	
Gestational age (weeks, 20-31)		23	
Gestational age (days, 0-6)		5	
Umbilical artery PI (0, normal; 1, >95th centile; 2, AEDF/REDF)		0	
Uterine artery PI (0, normal; 1, >95th centile)		1	
EFW centile (0-9)		7	
NICE high risk criteria (0, no; 1, yes)		1	
			Individual risks
			Value (%)
			Adverse perinatal outcome
			44,0
			Delivery at <30 weeks
			10,0
			Delivery at <34 weeks
			34,2
			Delivery at <37 weeks
			48,4
Model with sFR-1/PIGF alone			
sFR-1/PIGF at diagnosis (both in pg/mL)		87,3	
			Individual risks
			Value (%)
			Adverse perinatal outcome
			44,0
			Delivery at <30 weeks
			12,6
			Delivery at <34 weeks
			31,2
			Delivery at <37 weeks
			75,1

Available online at: <https://www.medfetal.org/en>

Estudio 2

“Usefulness of angiogenic factors in prenatal counseling of late-onset fetal growth-restricted and small-for-gestational-age gestations: a prospective observational study. “

Ivan Hurtado, Erika Bonacina*, Pablo Garcia-Manau, Berta Serrano, Mireia Armengol-Alsina, Manel Mendoza, Nerea Maiz**, Elena Carreras**.*

**Equal contribution*

***Equal contribution*

Arch Gynecol Obstet. 2022 Nov 19. Epub ahead of print.

DOI: 10.1007/s00404-022-06833-5

PMID: 36401095

Categoría: *Obstetrics and gynecology*

Cuartil: Q3

Ranking 58/85

Impact factor: 2.49



Usefulness of angiogenic factors in prenatal counseling of late-onset fetal growth-restricted and small-for-gestational-age gestations: a prospective observational study

Ivan Hurtado¹ · Erika Bonacina¹ · Pablo Garcia-Manau¹ · Berta Serrano¹ · Mireia Armengol-Alsina¹ · Manel Mendoza¹ · Nerea Maiz¹ · Elena Carreras¹

Received: 4 May 2022 / Accepted: 19 October 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Abstract

Objectives To create a predictive model including biomarkers and evaluate its ability to predict adverse perinatal outcomes in late-onset small fetuses, ultimately helping to provide individualized counseling at the time of diagnosis.

Methods This was a prospective observational study, including singleton pregnancies with an estimated fetal weight (EFW) below the 10th percentile, at a gestational age between 32+0 and 36+6 weeks of gestation (WG). Variables recorded at diagnosis to predict adverse pregnancy outcomes were: soluble fms-like tyrosine-kinase-1 to placental growth factor ratio (sFlt-1/PIGF), fetal Doppler (umbilical artery and middle cerebral artery), uterine artery pulsatility index (UtAPI), EFW percentile, gestational age, and the presence of maternal risk factors for placental insufficiency. Logistic regression models were developed for the prediction of three co-primary outcomes: composite adverse perinatal outcomes (APO), and the need for elective delivery before 35 or 37 WG.

Results Sixty (52.2%) fetal growth restricted (FGR) and 55 (47.8%) small for gestational age (SGA) were enrolled. Thirteen (11.3%) women needed elective delivery before 35 WG and 27 (23.5%) women before 37 WG. At least one APO occurred in 43 (37.4%) pregnancies. The best marker in univariate analyses was the sFlt-1/PIGF ratio [AUC=0.932 (95% CI, 0.864–0.999)]. The multivariate model including sFlt-1/PIGF showed a better predictive performance for APO than the multivariate model without sFlt-1/PIGF ($P < 0.024$).

Conclusions sFlt-1/PIGF is a good predictor of APO at the time of late-onset FGR/SGA diagnosis. Our predictive models may be useful to provide early individualized prenatal counseling in this group of women. Further studies are needed to validate these preliminary findings in a larger cohort.

Keywords Angiogenic factors · Prenatal counseling · Doppler · Fetal growth restriction · Perinatal outcomes · PIGF · sFlt-1 · Small for gestational age

Abbreviations

FGR Fetal growth restriction
SGA Small for gestational age
sFlt-1 Fms-like tyrosine kinase-1
PIGF Placental growth factor

GA Gestational age
EFW Estimated fetal weight
CTG Cardiotocography
UtA Uterine artery
PI Pulsatility index
UA Umbilical artery
AUC Area under the curve
APO Adverse perinatal outcome
CPR Cerebro-placental ratio

Ivan Hurtado, Erika Bonacina, Nerea Maiz and Elena Carreras contributed equally to this work.

✉ Manel Mendoza
manel.mendoza@vallhebron.cat

¹ Department of Obstetrics, Maternal Fetal Medicine Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de La Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain

What does this study add to the clinical work

sFlt-1/PIGF seems to be a good predictor of adverse perinatal outcomes at the time of late-onset FGR/SGA diagnosis. Predictive models including sFlt-1/PIGF may be useful to provide early individualized prenatal counseling.

Introduction

Fetal growth restriction (FGR) refers to a fetus that is not reaching its full growth potential [1]. Although it can be the result of chromosomal abnormalities [2], congenital infections [3] or other major malformations [4], more than two-thirds of FGR cases are caused by a mismatch between placental supply and the nutritional requirements of the fetus. This is the so-called placental-related fetal growth restriction, wherein there is a physiological deficiency in the remodeling of uterine and placental spiral arteries resulting in restricted uteroplacental perfusion [5].

According to the Delphi consensus criteria, late-onset FGR is identified after 32 weeks of gestation (WG) [1, 6]. It is the more common presentation of growth restriction (up to 80% of FGR cases), and is generally linked with a milder placental deficit, together with a minor degree of fetal hemodynamic adaptation. Although placental dysfunction is mild, this group has a high risk of deteriorating rapidly, such that they have an elevated risk of stillbirth [7].

An accurate diagnosis of FGR and its discrimination from constitutional small-for-gestational-age (SGA) is key for making an appropriate management of these cases and providing accurate prenatal counseling. To discriminate FGR from SGA, a series of prenatal sonographic markers have been identified, such as an estimated fetal weight (EFW) below the third percentile [8] or abnormal maternal–fetal Doppler assessment [9, 10]. These ultrasound findings have been related to a greater risk of stillbirth [11] and a greater post-natal morbidity and mortality [12].

Recent research has been focused mainly on the role of ultrasound in predicting adverse perinatal outcomes in FGR and SGA pregnancies [13–15]. Accordingly, consensus definitions for FGR now incorporate Doppler indices of placental dysfunction during pregnancy to provide a more robust assessment of pathological growth restriction [1]. A recent study showed that when late-onset FGR is diagnosed, EFW percentile at diagnosis is the only sonographic parameter associated with adverse pregnancy outcomes and that abnormal uterine artery pulsatility index (UtAPI) is associated with intrapartum fetal distress leading to obstetric intervention [15]. Late-onset SGA fetuses with abnormal UtAPI have a two-to-threefold increased risk of adverse perinatal

outcomes (APO). UtAPI and cerebro-placental ratio (CPR) have similar ability to discriminate SGA from FGR [14]. By contrast, umbilical artery (UA) Doppler remains normal in the majority of late-onset FGR and SGA cases, making it less accurate to predict complications [14].

Recently, it has been described that angiogenic factors in maternal serum, such as placental growth factor (PIGF) and soluble fms-like tyrosine-kinase 1 (sFlt-1), are reliable markers for detecting cases at a higher risk of placental insufficiency and poor outcomes [16, 17]. The association of these markers with histological signs of placental hypoperfusion in late-onset SGA pregnancies has already been shown [18]. Furthermore, compared to clinical factors and UtAPI and UA Doppler, these markers seem to improve the prediction of adverse outcomes in FGR and SGA pregnancies [19].

Other parameters used in the prediction of adverse outcomes in cases with placental dysfunction are maternal characteristics. The evaluation of maternal age, ethnic origin and history of chronic hypertension or preeclampsia contribute significantly to the assessment of risk for adverse pregnancy outcomes, such as stillbirth or iatrogenic preterm birth [20–22].

Doppler studies, maternal characteristics, gestational age, EFW and biomarkers have all shown to be good predictors of adverse outcomes. The combination of all these markers within a predictive model may potentially improve the identification of SGA/FGR cases at a higher risk of adverse outcomes. The aim of this study was to create a model and evaluate its predictive ability for adverse perinatal outcomes in late-onset FGR gestations, ultimately helping to provide early individualized prenatal counseling at the time of diagnosis.

Materials and methods**Study design and participants**

This prospective observational study was conducted at Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, Spain) between July 2017 and July 2019. The study population consisted of pregnant women referred for fetal growth assessment due to an EFW below the 10th percentile between 32+0 and 36+6 WG. Exclusion criteria were multiple pregnancy, known fetal chromosomal abnormalities or fetal defects, intrauterine death, or the need for immediate delivery (due to non-reassuring cardiotocography, absent or reversed ductus venosus A-wave, reverse end-diastolic flow in the umbilical artery (UA), absent end-diastolic flow in the UA at the time of diagnosis before 34 WG or placental abruption).

The initial assessment involved the recording of maternal demographic characteristics and medical history, ultrasound assessment of fetal anatomy and EFW (based on biparietal diameter, fetal head circumference, abdominal circumference and femur length) [23], color

Doppler for measurement of mean UtAPI, umbilical artery pulsatility index (UAPI) and UA diastolic flow (present, absent or reversed), Doppler for middle cerebral artery pulsatility index (MCAPI) and ductus venosus pulsatility index (DVPI) and ductus venosus diastolic flow (present, absent or reversed A-wave). Maternal serum was extracted by venopuncture at the time of FGR/SGA diagnosis. PIGF and sFlt-1 measurements (pg/mL) were performed by the fully automated Elecsys assay, which is based on an electrochemiluminescence immunoassay platform (cobas e analyzers; Roche Diagnostics, Penzberg, Germany). Gestational age (GA) was determined by fetal crown-rump length measurements at 11 + 0–13 + 6 WG [24]. SGA was defined as an EFW between the third and tenth percentile with no fetomaternal Doppler abnormalities and FGR was defined as an EFW below the third percentile or between the third and tenth percentiles accompanied by fetomaternal Doppler abnormalities [25]. All cases were assessed and followed up at a specific placental insufficiency unit by the same group of experienced consultants, who were not blinded to angiogenic factor levels, since these are routinely measured in our center at the time of FGR/SGA diagnosis to rule out preeclampsia [17]. Nevertheless, the timing and mode of delivery was always based on GA, Doppler findings, conventional visual cardiocography (CTG) interpretation, and maternal signs and symptoms according to the current hospital protocols, which are based on the latest evidence [25], regardless of the results of the sFlt-1/PIGF ratio. According to that protocol, elective delivery was recommended at > 40 weeks for SGA, > 37 weeks for FGR with antegrade UA flow, > 34 weeks for FGR with AEDF and > 30 weeks for FGR with REDF. CTG indications for elective delivery were: fetal heart rate sinusoidal tracing or absent fetal heart rate variability accompanied by recurrent late decelerations, recurrent variable decelerations or bradycardia [26]. Preeclampsia was defined according to the definition of the American College of Obstetricians and Gynecologists [27]. Delivery at 34 weeks or later will be indicated in cases with PE with severity features, whereas in cases with no severity features, expectant management will be recommended until 37 + 0 weeks. In cases that required elective delivery before 35 weeks, a single course of antenatal corticosteroids (2 × 12 mg betamethasone administered intramuscularly within 24 h) was administered for accelerating fetal lung maturation.

Statistical analysis

The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement was followed for reporting the results [28]. Categorical data are presented

as frequency and percentage and continuous data are presented as the median and interquartile range (IQR). First, univariate logistic regression analysis was performed to examine the association between each predictive variable and all examined adverse outcomes.

Variables used to predict adverse pregnancy outcomes were: sFlt-1/PIGF, fetal Doppler assessment (normal, UAPI > 95th percentile, UA AEDF or CPR < 5th percentile) [29, 30], UtAPI (above or below the 95th percentile) [31], EFW percentile [32], GA (in weeks) and the presence of maternal high risk for placental disease according to the NICE guidelines (one high-risk factor or two moderate risk factors) [33].

As outcome measures, we considered the following co-primary outcomes: the need for elective delivery before 35 WG, the need for elective delivery before 37 WG and the presence of adverse perinatal outcomes (APO). APO was defined as any of the following: stillbirth, intrapartum Cesarean section due to non-reassuring CTG, neonatal death, NICU admission for longer than 48 h, respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD), neonatal sepsis, retinopathy of prematurity (stages III–IV), periventricular leukomalacia, Apgar score < 7 at 5 min or umbilical artery cord pH < 7. RDS was defined as respiratory rate above 60 or below 30 breaths per minute, grunting on expiration, chest indrawing, central cyanosis, apnea, or the use of surfactant therapy in the neonatal period [34].

Sample size was calculated assuming that the predictive models would yield at least 50% detection of any co-primary outcome. With a 80% power and a significance level of 0.05, the required sample size was 106 individuals.

The odds ratios (OR) with their respective 95% confidence intervals (CI) were calculated. Second, since some predictive variables may be related, further multivariate-adjusted analyses were made to identify which predictive variables still had a significant contribution in both predictive models. A forward stepwise multivariate logistic regression analysis was used to identify which variables remained significant predictors of each of the examined pregnancy outcomes. We are aware that not all clinical practices have access to sFlt-1/PIGF measurements. Thus, we decided to create two different multivariate models to make these predictive algorithms applicable in most clinical settings: one model included all variables, and the other model included all variables except sFlt-1/PIGF. Adjusted OR (aOR) and their respective 95% CI were calculated for the variables that remained contributive in both multivariate models. Third, logistic regression analyses were used to derive the formula for calculating the risk for each pregnancy outcome:

$\text{odds}/(1 + \text{odds}) * 100$, where $\text{odds} = e^Y$.

Y was derived by univariate or multivariate logistic regression analysis, as appropriate. Finally, the risks predicted by logistic regression analysis were used to construct receiver–operating characteristic (ROC) curves for assessing the performance of each individual variable and combinations of these variables for predicting each adverse pregnancy outcome. The resulting areas under the curve (AUC) were compared using the DeLong test [35].

The R statistical software (R Core Team 2018, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used for all data analyses. Statistical significance level was set at $P < 0.05$.

Ethical approval

This study (PR(AMI)349/2016) was approved on June 2, 2017, by the Ethics Committee of Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain. All women provided their written informed consent.

Results

During the study period, 124 pregnant women were consecutively invited to take part in the study, and all agreed to participate. However, four women delivered at other clinical practices and five required immediate elective delivery and were excluded from the analyses (see flowchart in Fig. 1). From the remaining 115 participants, 55 (47.8%) were diagnosed with late-onset SGA and 60 (52.2%) were diagnosed with late-onset FGR. The median GA at diagnosis was 34.4 weeks. Demographic and clinical characteristics of the study cohort are shown in Table 1 and in Tables S1, S2 and S3. Median GA at delivery was 37.2 WG (IQR 37.0–38.6) and 73 (63.5%) women required elective delivery. Further details regarding pregnancy outcomes are shown in Table 2.

Amongst the markers examined in the univariate analyses, $UtAPI > 95$ th percentile, sFlt-1/PIGF, GA at diagnosis and abnormal fetal Doppler were significantly associated with all adverse pregnancy outcomes. In addition, EFW percentile was inversely associated with the need of delivery before 37 WG. The sFlt-1/PIGF ratio was the single marker with the greatest AUC for the prediction of all adverse outcomes. Thus, the predictive ability of sFlt-1/PIGF alone was compared to that of the two multivariate models. All variables were included in the multivariate analysis; however, those that were found to be not significant, were excluded from the model. The results of the logistic regression analyses are shown in Table 3.

Twenty-seven (23.5%) women delivered before 37 WG. For the prediction of delivery before 37 WG, no statistically

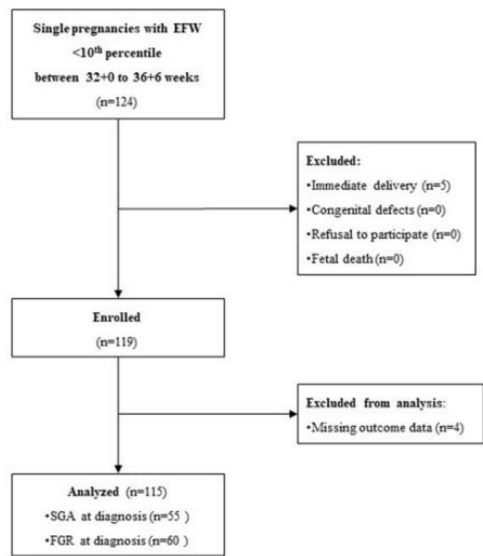


Fig. 1 Recruitment flowchart

significant differences were found between the multivariate model including sFlt-1/PIGF and the model with sFlt-1/PIGF alone ($P = 0.342$). However, the multivariate model with sFlt-1/PIGF showed a significantly greater AUC than the multivariate model without sFlt-1/PIGF ($P = 0.011$).

Adverse perinatal outcomes occurred in 43 (37.4%) cases, with admission to the NICU and Cesarean section due to non-reassuring CTG being the most frequent APO. For the prediction of APO, statistically significant differences were found when the multivariate model with sFlt-1/PIGF was compared with the multivariate model without sFlt-1/PIGF ($P = 0.024$). No statistically significant differences were found between the multivariate model with sFlt-1/PIGF and the model with sFlt-1/PIGF alone ($P = 0.451$).

Only thirteen (11.3%) women delivered before 35 WG; therefore, no multivariate predictive model could be constructed. The best markers in univariate analyses were the sFlt-1/PIGF ratio (AUC = 0.932, 95% CI, 0.864–0.999) and $UtAPI > 95$ th percentile (AUC = 0.891, 95% CI, 0.840–0.942). Thus, uterine artery Doppler was used to develop a formula to predict delivery at 35 WG without using the sFlt-1/PIGF ratio. The AUC for the sFlt-1/PIGF ratio was not significantly greater than the AUC for uterine artery Doppler ($P = 0.297$).

The ROC curves and their AUC values (95% CI) for prediction of all adverse pregnancy outcomes are shown in Fig. 2 and Table 3, respectively.

Table 1 Baseline characteristics of the study population

Variable	Value (n = 115)
Median maternal age (years, IQR)	30.0 (25.5–34.0)
Median pre-pregnancy BMI (kg/m ² , IQR)	23.1 (20.3–26.4)
Smoking status, n (%)	18 (15.6)
FGR in previous pregnancy, n (%)	6 (5.2)
SGA in previous pregnancy, n (%)	3 (2.6)
Stillbirth in previous pregnancy, n (%)	0 (0)
<i>Risk factors for placental dysfunction</i>	
High	
Chronic hypertension, n (%)	2 (1.7)
Previous preeclampsia, n (%)	2 (1.7)
Pre-pregnancy diabetes, n (%)	1 (0.9)
Chronic kidney disease, n (%)	0 (0)
SLE, n (%)	0 (0)
Antiphospholipid syndrome, n (%)	4 (3.4)
Moderate	
First pregnancy, n (%)	59 (51.3)
Age ≥ 40 years, n (%)	4 (3.4)
BMI ≥ 35 kg/m ² , n (%)	0 (0)
Family history of preeclampsia, n (%)	0 (0)
Pregnancy interval > 10 years, n (%)	1 (0.9)
High risk for placental dysfunction (NICE), n (%)	11 (9.5)
Ethnicity	
White, n (%)	76 (66.1)
Black, n (%)	9 (7.8)
Asian, n (%)	2 (1.7)
Southeast Asian, n (%)	6 (5.2)
Other, n (%)	4 (3.4)
Mode of conception	
Spontaneous, n (%)	110 (95.7)
IVF, n (%)	5 (4.3)
Insemination, n (%)	0 (0)
Median GA at diagnosis (weeks, IQR)	34.4 (33.6–35.4)
Median sFlt-1/PIGF (pg/mL, IQR)	16.7 (6.5–61.5)
UtAPI > 95th percentile, n (%)	26 (22.6)
Abnormal fetal Doppler assessment	
UAPI > 95th percentile, n (%)	2 (1.7)
CPR < 5th percentile, n (%)	19 (16.5)

BMI body mass index; *CPR* cerebroplacental ratio; *FGR* fetal growth restriction; *GA* gestational age; *IQR* interquartile range; *IVF* in vitro fertilization; *PI* pulsatility index; *PIGF* placental growth factor; *REDF* reversed end diastolic flow; *sFlt-1* soluble fms-like tyrosine kinase-1; *SGA* small for gestational age; *SLE* systemic lupus erythematosus; *UA* umbilical artery; *UtAPI* uterine artery pulsatility index

The ability of the multivariate model with sFlt-1/PIGF to predict delivery before 37 WG and APOs was not significantly greater than that of the model with sFlt-1/PIGF alone. Therefore, univariate logistic regression analyses were used to assess the risk for delivery before 37 WG and APOs by sFlt-1/PIGF alone.

Table 2 Pregnancy outcomes of the study population

Characteristic	Value (n = 115)
Neonatal weight, g, median (IQR)	2270 (2077.5–2650)
GA at delivery, weeks, median (IQR)	37.2 (37.0–38.6)
Delivery < 37 WG, n (%)	27 (23.5)
Delivery < 35 WG, n (%)	13 (11.3)
Steroids for fetal lung maturation < 35 WG	13 (100%)
Adverse perinatal outcomes	
Stillbirth, n (%)	1 (0.8)
NICU admission, n (%)	17 (14.8)
Cesarean for non-reassuring CTG, n (%)	20 (17.4)
Neonatal death, n (%)	0 (0)
RDS, n (%)	6 (5.2)
BPD, n (%)	0 (0)
Sepsis, n (%)	1 (0.8)
Retinopathy (stage III–IV), n (%)	0 (0)
NEC, n (%)	0 (0)
IVH (grade III or IV), n (%)	0 (0)
Periventricular leukomalacia, n (%)	0 (0)
Apgar at 5 min < 7, n (%)	0 (0)
Umbilical cord artery pH ≤ 7.0, n (%)	0 (0)
Composite adverse perinatal outcomes (at least one adverse perinatal outcome), n (%)	43 (37.4)
Elective delivery, n (%)	73 (63.5)
Preeclampsia, n (%)	9 (7.8)
Fetal Doppler, n (%)	8 (6.9)
CTG, n (%)	6 (5.2)
Placental abruption, n (%)	1 (0.8)
Stillbirth, n (%)	1 (0.8)
EFW, n (%)	41 (35.6)
Other, n (%)	7 (5.9)

BPD bronchopulmonary dysplasia; *CTG* cardiotocography; *EFW* estimated fetal weight; *IQR* interquartile range; *IVH* intraventricular hemorrhage; *NEC* necrotizing enterocolitis; *NICU* neonatal intensive care unit; *RDS* respiratory distress syndrome

The formulas to derive Y for all models can be seen in Table S4.

Detection rates (DR) for fixed 5% and 10% false positive rates (FPR) were calculated to ascertain whether small differences between the AUC could be clinically significant (Table 4). This table shows a very similar DR for the model with sFlt-1/PIGF alone and for the multivariate model including sFlt-1/PIGF; however, the multivariate model without sFlt-1/PIGF consistently showed a poorer performance than the two previous models.

One example of the application of the formulas derived in this study can be seen in Table S5. For easy use of the individual risk assessment, we created an Office Excel sheet (Microsoft, Redmond, Washington, USA) that can be readily used in any clinical setting (Supporting Information, Document S1).

Table 3 Area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) and odds ratio (OR) for the prediction of APO by single markers and AUC and adjusted OR (aOR) for the multivariate models

	Delivery <35 WG (n=13)		Delivery <37 WG (n=27)		APO (n=43)	
	AUC (95% CI)	OR (95% CI)	AUC (95% CI)	OR (95% CI)	Model without sFlt-1/PIGF: aOR (95% CI)	Model with sFlt-1/PIGF: aOR (95% CI)
NICE	0.516 (0.432–0.601)	0.68 (0.08, 6.04)	0.525 (0.449–0.600)	1.59 (0.44, 5.76)	0.553 (0.501–0.606)	0.27 (0.06, 1.28)
UtAPI>95th percentile	0.891 (0.840–0.942)	793,497,200.42 (0. Inf)	0.778 (0.682–0.874)	13.66 (4.88, 38.2)	0.605 (0.527–0.693)	2.74 (1.19, 6.28)
EFW percentile	0.694 (0.508–0.879)	0.81 (0.64, 1.03)	0.673 (0.539–0.808)	0.83 (0.71, 0.97)	0.567 (0.451–0.683)	0.94 (0.83, 1.07)
sFlt-1/PIGF	0.932 (0.864–0.999)	1.0094 (1.0039, 1.0149)	0.935 (0.885–0.985)	1.04 (1.02, 1.06)	0.766 (0.672–0.860)	1.010 (1.004, 1.016)
GA at diagnosis (weeks)	0.789 (0.682–0.896)	0.33 (0.16, 0.69)	0.737 (0.632–0.842)	0.45 (0.29, 0.69)	0.655 (0.548–0.762)	0.65 (0.48, 0.88)
Abnormal fetal Doppler	0.760 (0.622–0.899)	10.84 (2.82, 41.61)	0.6852 (0.5816–0.7888)	6.19 (2.34, 16.38)	0.591 (0.507–0.675)	2.68 (1.11, 6.47)
Multivariate prediction with sFlt-1/PIGF ratio	–	–	0.948 (0.907–0.990)	–	0.734 (0.632–0.837)	–
Multivariate prediction without sFlt-1/PIGF ratio	–	–	0.846 (0.759–0.933)	–	0.665 (0.557–0.772)	–

NA Odds ratio cannot be estimated as there is a 0 at the 2 × 2 table. Uterine artery PI > 95th percentile occurred in 100% of deliveries before 35 WG

aOR adjusted odds ratio; APO adverse perinatal outcome; AUC area under the curve; EFW estimated fetal weight; GA gestational age; NICE high risk of placental disease according to the NICE guidelines; OR odds ratio; PIGF serum placental growth factor; sFlt-1 serum soluble fms-like tyrosine-kinase-1; UtAPI uterine artery pulsatility index

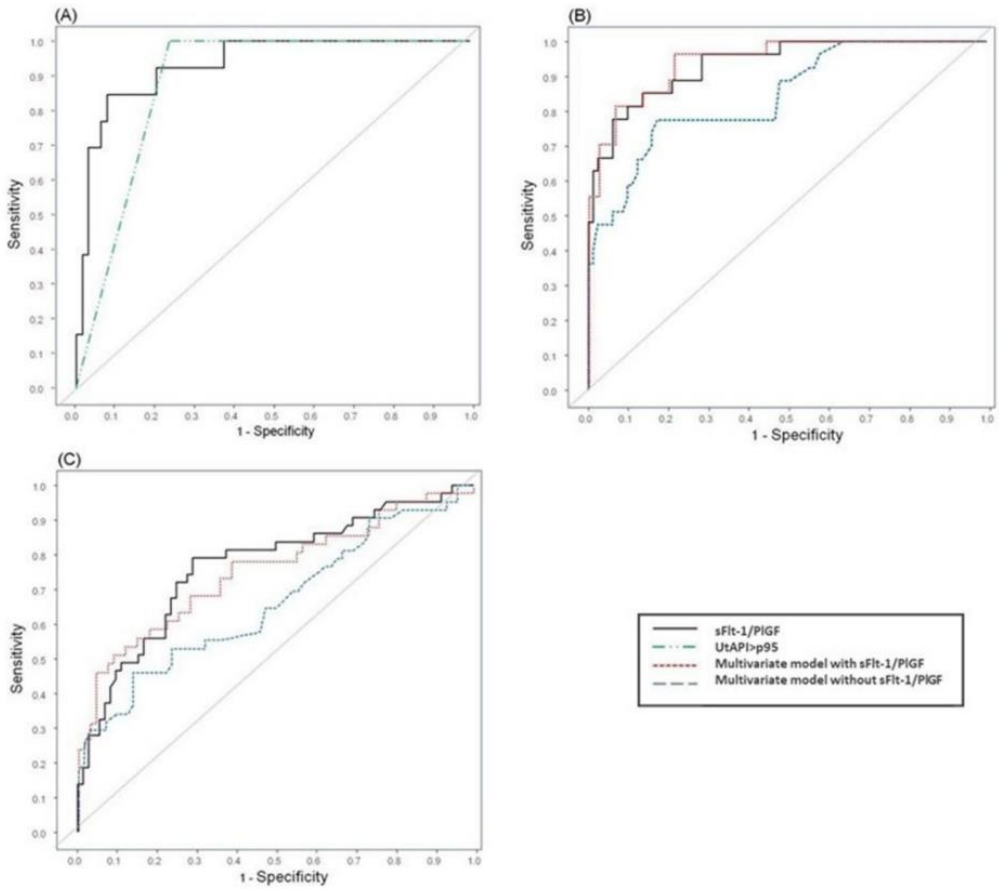


Fig. 2 Receiver operating characteristic curves for prediction of elective delivery before 35 WG (A) by sFlt-1/PlGF ratio (black line) and UtAPI > 95th percentile (green line), and for prediction of elective delivery before 37 WG (B) and adverse perinatal outcomes at the time of diagnosis (C)

in late-onset SGA or FGR pregnancies by: sFlt-1/PlGF ratio (black line), the combination of all markers (red line) and the combination of all markers without sFlt-1/PlGF ratio (blue line)

Discussion

This study demonstrates that the use of sFlt-1/PlGF ratio in risk assessment for prenatal counseling in late-onset FGR and SGA pregnancies may help to predict adverse pregnancy outcomes at the time of diagnosis.

Two multivariate models were constructed (one including sFlt-1/PlGF and one without sFlt-1/PlGF) and their predictive ability was compared to that of the model with sFlt-1/PlGF alone. No significant differences were found between the multivariate model with sFlt-1/PlGF and the model with

sFlt-1/PlGF alone in terms of predicting elective delivery before 37 WG and APOs. However, when comparing both multivariate models, the one without sFlt-1/PlGF had a significantly poorer performance than the one with sFlt-1/PlGF for predicting elective delivery before 37 WG and APOs. In the univariate analysis, the sFlt-1/PlGF ratio was the best marker for predicting delivery before 35 WG, with a greater AUC than that of UtAPI, although not significantly.

Recently, two algorithms with sFlt-1/PlGF have been published, showing a good performance for predicting adverse outcomes in early onset FGR [36, 37]. Nevertheless,

Table 4 Detection rates and 95% confidence intervals at fixed 5% and 10% false-positive rates for the examined pregnancy outcomes by the two multivariate models and the sFlt-1/PIGF ratio alone

	Delivery before 35 WG		Delivery before 37 WG		APO	
	DR (95% CI) at a 5% FPR	DR (95% CI) at a 10% FPR	DR (95% CI) at a 5% FPR	DR (95% CI) at a 10% FPR	DR (95% CI) at a 5% FPR	DR (95% CI) at a 10% FPR
sFlt-1 to PIGF ratio alone	76.9% (23.1%–100%)	84.6% (53.9%–100%)	70.4% (51.9%–88.9%)	81.5% (59.2%–96.3%)	30.2% (14.0%–52.9%)	44.7% (25.6%–62.8%)
Multivariate model with sFlt-1/PIGF ^b	–	–	77.8% (51.9%–92.6%)	85.2% (63.0%–96.3%)	39.5% (18.6%–60.5%)	48.8% (32.6%–65.1%)
Multivariate model without sFlt-1/PIGF ^a	22.9% (15.2–40.0)	45.7% (30.5–80.0)	51.9% (29.6%–70.4%)	59.3% (34.7%–81.7%)	30.2% (16.2%–46.5%)	34.9% (20.9%–55.8%)

APO adverse perinatal outcome; DR detection rate; PIGF maternal serum placental growth factor; sFlt-1 maternal serum soluble fms-like tyrosine-kinase-1; WG weeks of gestation

^aFor prediction of delivery before 35 WG, uterine artery Doppler was used instead of the multivariate model without sFlt-1/PIGF

^bFor prediction of delivery before 35 WG the multivariate model with sFlt-1/PIGF could not be constructed due to the low number of adverse events

few studies have investigated the added value of a predictive model for individual risk assessment in late-onset FGR and SGA.

A recent publication made among 175 gestations with SGA explored the potential value of a combined predictive model including maternal risk factors, EFW centile, fetal Doppler assessment and the combination of estriol and PIGF. This group showed a detection rate of 62% for the prediction of APO with the combined model [38]. In that study, sFlt-1/PIGF was not measured, and the prediction of elective delivery was not assessed; therefore, the results cannot be compared to our study.

A previous study conducted in 198 SGA pregnancies between 30 and 40 WG concluded that PIGF and sFlt-1 values at diagnosis can predict adverse outcomes with a similar performance to that of Doppler parameters [39]. In addition, the combination of angiogenic factors and Doppler parameters did not improve the predictive ability of sFlt-1/PIGF or Doppler. In that study, for APO prediction, the ROC curves for CPR, PIGF multiples of the median (MoM) and the combination of both were 0.652, 0.656 and 0.684, respectively. However, the definition of APO in that study was different from the definition given in this study, and therefore, comparisons between AUC and DR were not possible.

Another study conducted in 62 SGA pregnancies at more than 34 WG showed that sFlt-1/PIGF > 38 at diagnosis was associated with a lower birth weight (2045 g vs 2405 g, $P < 0.001$). In that study a positive correlation between sFlt-1/PIGF and UtAPI was also found [40].

These studies provide evidence that the sFlt-1/PIGF ratio is a good marker for identifying SGA fetuses at a greater risk of adverse outcomes, but do not provide a model to determine a patient's specific risk for elective preterm delivery or the occurrence of APOs. Except for these studies, research

published to date on predicting pregnancy outcomes is mainly focused on fetoplacental Doppler findings and the progression of these findings; however, in late-onset FGR and SGA, the progression of Doppler findings is not as predictable as in early onset FGR and SGA [14]. Therefore, the uncertainty regarding pregnancy prognosis added to the fact that a larger number of ultrasonographic examinations are usually performed in FGR and SGA pregnancies, render both late-onset FGR and SGA deeply stressful pregnancy conditions for parents, as well as a healthcare burden [41].

The multivariate model with sFlt-1/PIGF and the model with sFlt-1/PIGF alone showed a similar ability to predict delivery before 37 WG; therefore, both models may potentially be used to evaluate a patient-specific risk. However, when different approaches with comparable results are available, the simplest approach should be used according to the statistical principle of parsimony [42], and thus, the use of sFlt-1/PIGF alone is preferred for individual risk assessment. The multivariate model without the sFlt-1/PIGF ratio showed a good overall performance for predicting APOs and may, therefore, be useful when the sFlt-1/PIGF ratio is not available. In addition, for predicting delivery before 35 WG, the univariate model with UtAPI may be used when the sFlt-1/PIGF ratio is not available.

The main strengths of this study are its prospective design, and the incorporation of the sFlt-1/PIGF ratio for assessing potential adverse pregnancy outcomes at the time of diagnosis in a cohort of late-onset FGR and SGA pregnancies. In addition, since sFlt-1/PIGF might not be available at diagnosis in all clinical settings, we also provide a model based on maternal characteristics and ultrasonographic markers, which allows a risk calculation without including the sFlt-1/PIGF ratio.

We acknowledge some limitations of this study. First, our results could be of great value for individualized prenatal counseling; however, they could be overfitted since they were developed in a single population. In addition, we did not perform any bootstrapping procedure which would have provided stable estimates with low bias [43]. Therefore, these preliminary findings should undergo external validation in a larger cohort before being used in clinical practice. Second, sFlt-1/PIGF results were not blinded to the investigators, which may have influenced the decision-making process for planning follow-up or steroid administration for fetal maturation in some cases, even though management was intended to be undertaken without taking into consideration sFlt-1/PIGF results. Nevertheless, the indication for elective delivery was based strictly on EFW, Doppler assessment and CTG findings in all cases. Finally, as this was an observational study, our findings cannot be used for planning delivery or tailoring follow-up. These decisions should be based exclusively on current evidence-based protocols guided by EFW, CTG and Doppler findings.

Conclusions

sFlt-1/PIGF seems to be a good predictor of adverse perinatal outcomes at the time of late-onset FGR/SGA diagnosis. One formula combining maternal characteristics and ultrasonographic findings, and another including only sFlt-1/PIGF were developed. Our predictive models may be useful to provide early individualized prenatal counseling in this group of women. Further studies are needed to validate these preliminary findings in a larger cohort.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06833-5>.

Acknowledgements We thank all the physicians who facilitated the recruitment of individuals at Hospital Universitari Vall d'Hebron; the participants who agreed to take part in the study and, finally, Mar Jiménez Quesada for editing the manuscript in English language.

Author contributions All authors contributed to the study conception and design. Material preparation and data collection were performed by IH, EB, PG-M, BS and MA-A. Data analysis was performed by NM and MM. The first draft of the manuscript was written by IH, EB and MM. All authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Declarations

Conflict of interest Manel Mendoza has received lecture fees by Roche diagnostics. The other authors report no conflicts of interest. Roche

Diagnostics had no influence on the study design, data collection, or analysis and interpretation of results. The other authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

References

- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W (2016) Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(3):333–339. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
- Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S (2017) Risk for chromosomal aberrations in apparently isolated intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenat Diagn* 37(11):1061–1066. <https://doi.org/10.1002/pd.5160>
- Hendrix N, Berghella V (2008) Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 32(3):161–165. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.02.004>
- Khoury MJ, Erickson JD, Corsero JF, McCarthy BJ (1988) Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 82:83–90
- Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL (2019) Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol* 7(10):55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>
- Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E (2014) Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 36(2):99–105. <https://doi.org/10.1159/000355525>
- Baschat AA (2018) Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 49:53–65. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009>
- Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E (2012) Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(3):299–303. <https://doi.org/10.1002/uog.10150>
- Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, De Groot CJM, Bax CJ (2018) Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 51(3):313–322. <https://doi.org/10.1002/uog.18809>
- Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Slodki M, Khizroeva J, Makatsarya A, D'Antonio F (2019) Role of Doppler ultrasound in predicting perinatal outcome in pregnancies complicated by late-onset fetal growth restriction at the time of diagnosis: a prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online July 25, 2019. <https://doi.org/10.1002/uog.20406>
- Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB (2012) The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 207(4):318.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.039>
- Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E (2018) Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 218(2S):S790–S802.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.003>
- Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Melero E, Lip-Sosa DL, Sotiriadis A, Figueras F (2020) Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 55(5):575–585. <https://doi.org/10.1002/uog.21940>

14. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E (2011) Longitudinal changes in uterine, umbilical, and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(2):191–195. <https://doi.org/10.1002/uog.7738>
15. Dall'Asta A, Stampalija T, Mecacci F, Minopoli M, Schera GBL, Cagninelli G, Ottaviani C, Fantasia I, Barbieri M, Lisi F, Simeone S, Ghi T, Frusca T (2022) Ultrasound prediction of adverse perinatal outcome at diagnosis of late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 59(3):342–349. <https://doi.org/10.1002/uog.23714>
16. Villalain C, Herraiz I, Cantero B, Quezada S, Lopez A, Simón E, Galindo A (2020) Angiogenesis biomarkers for the prediction of severe adverse outcomes in late-preterm preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 19:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.12.004>
17. Zeisler H, Lllurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stephan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S (2016) Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 374(1):13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>
18. Triunfo S, Lobmaier S, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Peguero A, Nadal A, Gratacos E, Figueras F (2014) Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta* 35(6):398–403. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.03.021>
19. Chaiworapongsa T, Romero R, Whitten AE, Korzeniewski JJ, Chaemsaitong P, Hernandez-Andrade E, Yeo L, Hassan SS (2016) The use of angiogenic biomarkers in maternal blood to identify which SGA fetuses will require a preterm delivery and mothers who will develop pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(8):1214–1228. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1048431>
20. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH (2013) Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(6):634–643. <https://doi.org/10.1002/uog.12494>
21. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH (2013) Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(3):278–285. <https://doi.org/10.1002/uog.12313>
22. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH (2017) Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50(2):228–235. <https://doi.org/10.1002/uog.17493> (Epub 2017 Jun 22)
23. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK (1985) Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 151(3):333–337. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4)
24. Robinson HP, Fleming JE (1975) A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 82(9):702–710. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x>
25. Figueras F, Gratacos E (2017) An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 38:48–58. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006>
26. Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, Hauth J, Moore T (2008) The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 112:661–666
27. Gestational Hypertension and Preeclampsia (2020) ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol* 135(6):e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
28. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative (2007) The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 4(10):e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>
29. Arduini D, Rizzo G (1990) Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 18(3):165–172. <https://doi.org/10.1515/jpme.1990.18.3.165>
30. Baschat AA, Gembruch U (2003) The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21(2):124–127. <https://doi.org/10.1002/uog.20>
31. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bannasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacos E (2008) Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(2):128–132. <https://doi.org/10.1002/uog.5315>
32. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, Francis A, Gratacos E, Gardosi J (2008) Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136(1):20–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.12.015>
33. Al-Rubaie ZTA, Askie LM, Hudson HM, Ray JG, Jenkins G, Lord SJ (2018) Assessment of NICE and USPSTF guidelines for identifying women at high risk of pre-eclampsia for tailoring aspirin prophylaxis in pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 229:159–166. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.587>
34. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S (2013) Respiratory distress of the term newborn infant. *Pediatr Respir Rev* 14(1):29–36
35. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44(3):837–845
36. Sharp A, Jackson R, Cornforth C, Harrold J, Turner MA, Kenny L, Baker PN, Johnstone ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papaioannou AT, Alfirevic Z (2019) A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 241:109–118. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.08.007>
37. Mendoza M, Hurtado I, Bonacina E, Garcia-Manau P, Serrano B, Tur H, Rodo C, Maiz N, Carreras E (2021) Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 100(3):504–512. <https://doi.org/10.1111/aogs.14032>
38. Miranda J, Triunfo S, Rodriguez-Lopez M, Sairanen M, Kouru H, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Figueras F, Crispi F, Gratacos E (2017) Performance of third-trimester combined screening model for prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50(3):353–360. <https://doi.org/10.1002/uog.17317>
39. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Perello M, Peguero A, Crovetto F, Ortiz JU, Crispi F, Gratacos E (2014) Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43(5):533–540. <https://doi.org/10.1002/uog.13246>
40. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, Rzepka R, Chudecka-Glaz A, Dołęgowska B, Torbè A (2018) sFlt-1/PlGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens* 14:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.448>
41. Williams M, Turner S, Butler E, Gardosi J (2018) Fetal growth surveillance—current guidelines, practices and challenges. *Ultrasound* 26(2):69–79. <https://doi.org/10.1177/1742271X18760657>
42. Babak P, Kryuchkov S, Kantzas A (2017) Parsimony and goodness-of-fit in multi-dimensional NMR inversion. *J Magn Reson* 274:46–56. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2016.11.005>

43. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD (2001) Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 54(8):774–781. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00341-9](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00341-9)

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

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

Table S1. Baseline characteristics of the study population according to the occurrence of delivery at <37 weeks of gestation.

Variable	Delivery ≥37 weeks (n=88)	Delivery <37 weeks (n=27)
Median maternal age (years, IQR)	30 (25-33)	33 (27-36)
Median pre-pregnancy BMI (kg/m ² , IQR)	22.6 (20.0-25.4)	23.4 (21.9-28.0)
Smoking status, n (%)	15 (17%)	3 (11%)
FGR in previous pregnancy, n (%)	7 (8.0%)	2 (7.4%)
SGA in previous pregnancy, n (%)	3 (3.4%)	0 (0%)
Stillbirth in previous pregnancy, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Risk factors for placental dysfunction		
High		
Chronic hypertension, n (%)	1 (1.1%)	1 (3.7%)
Previous preeclampsia, n (%)	4 (4.5%)	0 (0%)
Pre-pregnancy diabetes, n (%)	1 (1.1%)	0 (0%)
Chronic kidney disease, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
SLE, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Antiphospholipid syndrome, n (%)	2 (2.3%)	3 (11%)
Moderate		
First pregnancy, n (%)	34 (39%)	13 (48%)
Age ≥ 40 years, n (%)	7 (8.0%)	1 (3.7%)
BMI ≥ 35 kg/m ² , n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Family history of preeclampsia, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Pregnancy interval >10 years, n (%)	0 (0%)	1 (3.7%)
High risk for placental dysfunction (NICE), n (%)	9 (10%)	4 (15%)
Ethnicity		
White, n (%)	71 (81%)	23 (85%)
Black, n (%)	8 (9.1%)	1 (3.7%)
Asian, n (%)	1 (1.1%)	1 (3.7%)
Southeast Asian, n (%)	4 (4.5%)	2 (7.4%)
Other, n (%)	4 (4.5%)	0 (0%)
Mode of conception		
Spontaneous, n (%)	86 (97.7%)	24 (88.9%)
IVF, n (%)	2 (2.3%)	3 (11.1%)
Insemination, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Median GA at diagnosis (weeks, IQR)	34.71 (34.00-35.63)	33.57 (32.64-34.29)
Median sFlt-1/PIGF (pg/mL, IQR)	11 (6-30)	112 (67-311)
UtAPI>95 th percentile, n (%)	14 (16%)	19 (70%)
Abnormal fetal Doppler assessment		
UAPI>95 th percentile, n (%)	75 (85%)	13 (48%)
CPR<5 th percentile, n (%)	0 (0%)	2 (7.4%)

Table S2. Baseline characteristics of the study population according to the occurrence of delivery at <35 weeks of gestation.

Variable	Delivery ≥35 weeks (n=102)	Delivery <35 weeks (n=13)
Median maternal age (years, IQR)	30 (25-34)	34 (31-36)
Median pre-pregnancy BMI (kg/m ² , IQR)	23.1 (20.2-25.7)	23.0 (21.2-27.2)
Smoking status, n (%)	16 (16%)	2 (15%)
FGR in previous pregnancy, n (%)	9 (8.8%)	0 (0%)
SGA in previous pregnancy, n (%)	3 (2.9%)	0 (0%)
Stillbirth in previous pregnancy, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Risk factors for placental dysfunction		
High		
Chronic hypertension, n (%)	2 (2.0%)	0 (0%)
Previous preeclampsia, n (%)	4 (3.9%)	0 (0%)
Pre-pregnancy diabetes, n (%)	1 (1.0%)	0 (0%)
Chronic kidney disease, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
SLE, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Antiphospholipid syndrome, n (%)	4 (3.9%)	1 (7.7%)
Moderate		
First pregnancy, n (%)	39 (38%)	8 (62%)
Age ≥ 40 years, n (%)	7 (6.9%)	1 (7.7%)
BMI ≥ 35 kg/m ² , n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Family history of preeclampsia, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Pregnancy interval >10 years, n (%)	1 (1.0%)	0 (0%)
High risk for placental dysfunction (NICE), n (%)	12 (12%)	1 (7.7%)
Ethnicity		
White, n (%)	84 (82%)	10 (77%)
Black, n (%)	8 (7.8%)	1 (7.7%)
Asian, n (%)	1 (1.0%)	1 (7.7%)
Southeast Asian, n (%)	5 (4.9%)	1 (7.7%)
Other, n (%)	4 (3.9%)	0 (0%)
Mode of conception		
Spontaneous, n (%)	98 (96.1%)	12 (92.3%)
IVF, n (%)	4 (3.9%)	1 (7.7%)
Insemination, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Median GA at diagnosis (weeks, IQR)	34.59 (34.00-35.57)	33.00 (32.57-33.57)
Median sFlt-1/PIGF (pg/mL, IQR)	13 (6-47)	284 (100-453)
UtAPI>95 th percentile, n (%)	20 (20%)	13 (100%)
Abnormal fetal Doppler assessment		
UAPI>95 th percentile, n (%)	0 (0%)	2 (15%)
CPR<5 th percentile, n (%)	18 (18%)	7 (54%)

Table S3. Baseline characteristics of the study population according to the occurrence of adverse perinatal outcomes.

Variable	No APO (n=72)	APO (n=43)
Median maternal age (years, IQR)	30 (25-33)	32 (28-36)
Median pre-pregnancy BMI (kg/m ² , IQR)	23.6 (20.4-25.6)	22.2 (20.4-27.1)
Smoking status, n (%)	12 (17%)	6 (14%)
FGR in previous pregnancy, n (%)	7 (9.7%)	2 (4.7%)
SGA in previous pregnancy, n (%)	3 (4.2%)	0 (0%)
Stillbirth in previous pregnancy, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Risk factors for placental dysfunction		
High		
Chronic hypertension, n (%)	2 (2.8%)	0 (0%)
Previous preeclampsia, n (%)	4 (5.6%)	0 (0%)
Pre-pregnancy diabetes, n (%)	1 (1.4%)	0 (0%)
Chronic kidney disease, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
SLE, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Antiphospholipid syndrome, n (%)	4 (5.6%)	1 (2.3%)
Moderate		
First pregnancy, n (%)	31 (43%)	16 (37%)
Age ≥ 40 years, n (%)	5 (6.9%)	3 (7.0%)
BMI ≥ 35 kg/m ² , n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Family history of preeclampsia, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Pregnancy interval >10 years, n (%)	0 (0%)	1 (2.3%)
High risk for placental dysfunction (NICE), n (%)	11 (15%)	2 (4.7%)
Ethnicity		
White, n (%)	58 (81%)	36 (84%)
Black, n (%)	8 (11%)	1 (2.3%)
Asian, n (%)	1 (1.4%)	1 (2.3%)
Southeast Asian, n (%)	3 (4.2%)	3 (7.0%)
Other, n (%)	2 (2.8%)	2 (4.7%)
Mode of conception		
Spontaneous, n (%)	70 (97.2%)	40 (93.0%)
IVF, n (%)	2 (2.8%)	3 (7.0%)
Insemination, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Median GA at diagnosis (weeks, IQR)	34.65 (34.08-35.60)	34.14 (32.79-34.79)
Median sFlt-1/PIGF (pg/mL, IQR)	11 (6-25)	54 (20-192)
UtAPI>95 th percentile, n (%)	15 (21%)	18 (42%)
Abnormal fetal Doppler assessment		
UAPI>95 th percentile, n (%)	0 (0%)	2 (4.7%)
CPR<5 th percentile, n (%)	12 (17%)	13 (30%)

Table S4. Formulas to derive Y by the model with sFlt-1/PIGF alone (A), by the multivariate model without sFlt-1/PIGF (B) and the multivariate model including sFlt-1/PIGF (C).

	Adverse outcome	Formula
A	Delivery <35 WG	$Y = -2.750 + 0.0093 * sFlt-1/PIGF$
	Delivery <37 WG	$Y = -3.397 + 0.0422 * sFlt-1/PIGF$
	APO	$Y = -1.110 + 0.0097 * sFlt-1/PIGF$
	Adverse outcome	Formula
B*	Delivery <35 WG	$Y = -20.57 + 20.49(\text{if UtAPI} > 95^{\text{th}} \text{ percentile, otherwise } 0)$
	Delivery <37 WG	$Y = 20.384 + 2.352 (\text{if UtAPI} > 95^{\text{th}} \text{ percentile, otherwise } 0) - 0.6596 * GA \text{ at diagnosis (in WG)}$
	APO	$Y = 11.792 + 0.765 (\text{if UtAPI} > 95^{\text{th}} \text{ percentile, otherwise } 0) - 0.3647 * GA \text{ at diagnosis (in WG)}$
	Adverse outcome	Formula
C	Delivery <37 WG	$Y = 20.020 + 0.043 * sFlt-1/PIGF - 0.687 * GA \text{ at diagnosis (in WG)}$
	APO	$Y = 9.362 + 0.009 * sFlt-1/PIGF - 0.3030 * GA \text{ at diagnosis (in WG)}$

APO, adverse perinatal outcome; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine-kinase-1; UtAPI, uterine artery pulsatility index.

*For prediction of delivery before 35 WG, uterine artery Doppler was used instead of the multivariate model without sFlt-1/PIGF

Table S5. Example of the application of the formulas to calculate individual risks by the model with sFlt-1/PIGF alone (A), by the multivariate model without sFlt-1/PIGF (B) and the multivariate model including sFlt-1/PIGF (C).

Case description	A 32-year-old pregnant woman with no relevant medical or obstetrical history, who was referred for a fetal growth assessment at 33 WG + 1/7 days (33.1 WG), EFW percentile was 1, UA Doppler and CPR were normal, mean UtAPI was above the 95 th percentile and serum sFlt-1/PIGF was 45.			
		Y	A posteriori risk formula ($e^Y/(1+e^Y)*100$)	Individual risk
A	Delivery at <35 WG	$Y = -2.750 + 0.0093*sFlt-1/PIGF$	$e^{-0.7909} / (1 + e^{-0.7909}) * 100$	8.9%
	Delivery at <37 WG	$Y = -3.397 + 0.0422*sFlt-1/PIGF$	$e^{1.10455} / (1 + e^{1.0455}) * 100$	18.3%
	APO	$Y = -1.110 + 0.0097*sFlt-1/PIGF$	$e^{-0.2408} / (1 + e^{-0.2408}) * 100$	33.8%
B*	Delivery at <35 WG	$Y = -20.57 + 20.49$ (if UtAPI>95 th percentile, otherwise 0)		57.0
	Delivery at <37 WG	$Y = 20.384 + 2.352$ (if UtAPI>95 th percentile, otherwise 0) – 0.6596*GA at diagnosis (in weeks)	$e^{-0.063} / (1 + e^{-0.063}) * 100$	70.6%
	APO	$Y = 11.792 + 0.765$ (if UtAPI>95 th percentile, otherwise 0) – 0.3647*GA at diagnosis (in weeks)	$e^{-0.2425} / (1 + e^{-0.2425}) * 100$	61.5%
C	Delivery at <37 WG	$Y = 20.020 + 0.043*sFlt-1/PIGF - 0.687*GA$ at diagnosis (in WG)	$e^{-0.7847} / (1 + e^{-0.7847}) * 100$	65.9%
	APO	$Y = 9.362 + 0.009*sFlt-1/PIGF - 0.3030*GA$ at diagnosis (in WG)	$e^{-0.2623} / (1 + e^{-0.2623}) * 100$	71.1%
Case outcome	This woman had a spontaneous delivery at 38 WG and 2/7 days. The baby had no complications.			

APO, adverse perinatal outcome; CPR, cerebroplacental ratio, EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine-kinase-1; UA, umbilical artery, UtAPI, uterine artery pulsatility index; WG, weeks of gestation.

*For prediction of delivery before 35 WG, uterine artery Doppler was used instead of the multivariate model without sFlt-1/PIGF.

Para facilitar los cálculos y el asesoramiento en el momento del diagnóstico del PEG/CIR tardío, proporcionamos como material suplementario en el artículo una hoja de cálculo en formato Excel como en el ejemplo que se puede ver a continuación.

Table S6. Adverse outcome calculator.

Adverse outcomes calculators		In order to obtain individual risks, fill the red cells with patient data from the time of diagnosis	
Multivariable model without sFit-1/PIGF			
Variables at diagnosis	value		
Gestational age (weeks, 32-37)	32	Individual risks	Value (%)
Gestational age (days, 0-6)	6	Adverse perinatal outcome	64,0
Uterine artery PI (0, normal; 1, >95th centile)	1	Delivery at <35 weeks	67,4
		Delivery at <37 weeks	74,4
Model with sFit-1/PIGF alone			
sFit-1/PIGF at diagnosis (both in pg/mL)	110	Individual risks	Value (%)
		Adverse perinatal outcome	48,9
		Delivery at <35 weeks	15,2
		Delivery at <37 weeks	77,8

DISCUSIÓN

Artículo 1: “Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses.”

El primer trabajo del compendio de artículos de esta tesis doctoral versa sobre la personalización de la evaluación del riesgo de resultados perinatales adversos en los casos de defecto del crecimiento precoces.

Este estudio muestra que los resultados perinatales adversos pueden predecirse desde el momento del diagnóstico del CIR/PEG de aparición temprana; esto permite una evaluación precoz del riesgo de complicaciones de manera individualizada. Esta estrategia de medicina personalizada podría tener un gran valor para realizar un asesoramiento prenatal preciso de las gestantes con un feto afecto.

Para poder realizar el asesoramiento de manera objetiva basándonos en los resultados de nuestra cohorte, se construyeron tres modelos predictivos. Uno que incluye únicamente la ratio sFlt-1/PIGF y dos modelos multivariados, uno que incluye las características maternas de base, el estudio Doppler y la ratio sFlt-1/PIGF y el último sin ratio sFlt-1/PIGF.

Realizamos la comparación de la capacidad predictiva del modelo que incluía únicamente la determinación de sFlt-1/PIGF con el modelo multivariable que incluía sFlt-1/PIGF, sin hallarse diferencias significativas para la predicción de cualquier resultado adverso del embarazo. Sin embargo, el modelo sin sFlt-1/PIGF obtuvo un rendimiento significativamente inferior, en comparación con el modelo multivariable con sFlt-1/PIGF, para predecir la necesidad de finalización antes de las 30 semanas y antes de las 37 semanas. Además, el modelo sin sFlt-1/PIGF tendió a tener un rendimiento inferior en la predicción de desenlace perinatal adverso y necesidad de finalización de las 30 semanas en comparación con el sFlt-1/PIGF por sí solo.

Comparativa con otros estudios

En el estudio de Herraiz *et al.* se evaluaron de forma longitudinal la proporción de casos con valores de sFlt-1/PIGF >38 y >85 en una cohorte de 73 embarazos con CIR de inicio precoz, 36 con PE concomitante y 37 sin ella, respectivamente.¹⁸⁶ Ese estudio mostró que el 73% y el 75% de los casos complicados por CIR de inicio precoz sin PE superaban el punto de corte de 38 y 85, respectivamente, 4 semanas antes del parto. En ese estudio, se mostró como las mediciones repetidas de sFlt-1/PIGF podrían no tener un valor añadido. Por este motivo consideramos que con una única determinación en el momento del diagnóstico es suficiente.

Un estudio más pequeño publicado por Shinohara *et al.* evaluó la capacidad de sFlt-1 y PIGF para identificar fetos con mayor riesgo de resultados adversos en una cohorte de 34 gestantes con CIR diagnosticados antes de las 34 semanas. Ese estudio mostró que un cociente sFlt-1/PIGF $\geq 86,2$ permitiría la máxima detección de mujeres con riesgo de resultados adversos.¹⁹³

Estos dos estudios evaluaron la capacidad de puntos de corte específicos de sFlt-1/PIGF para predecir o excluir la aparición de acontecimientos adversos; sin embargo, proporcionan una clasificación binaria que no permite establecer un riesgo específico para cada paciente. Además, estos estudios no analizaron la contribución del percentil de peso fetal, las características maternas o el estudio Doppler a la evaluación del pronóstico del embarazo.

Otro estudio publicado en 2019 por Sharp *et al.* concluyó que la supervivencia global en los casos de CIR precoz puede predecirse utilizando un modelo que incluye sFlt-1/PIGF y PFE; sin embargo, se trataba de un análisis secundario del ensayo STRIDER en el que las participantes en el estudio habían sido asignadas aleatoriamente a recibir sildenafil o placebo hasta las 32+0 semanas de gestación o hasta el momento del parto; por lo tanto, sus hallazgos podrían no ser extrapolables a gestantes que no han recibido ningún tipo de intervención.²⁰¹

A excepción de estos estudios, las investigaciones publicadas hasta la fecha sobre la predicción de los resultados del embarazo se centraban principalmente en los hallazgos del Doppler fetoplacentario y en la progresión de su gravedad^{31,168}; sin embargo, dado que estos cambios aparecen secuencialmente durante el seguimiento,³⁴ no es posible determinar el riesgo de resultados adversos desde la evaluación inicial. Por lo tanto, para anticipar la necesidad de parto electivo o resultado perinatal desfavorable, suelen ser necesarias visitas y ecografías frecuentes para identificar el patrón de progresión de las anomalías Doppler fetales que se presenten en cada caso. Si a esta incertidumbre sobre el pronóstico del embarazo se añade el hecho de que los casos de CIR/PEG precoces tienen un mayor riesgo de defectos congénitos,³ anomalías cromosómicas o síndromes genéticos²²¹, en estos casos se suele realizar un mayor número de ecografías, lo que hace que tanto el CIR como el PEG de aparición precoz sean condiciones muy estresantes para la gestante y una carga asistencial importante en los programas obstétricos de seguimiento de gestaciones de alto riesgo.²²²

El asesoramiento prenatal temprano, basado en información individualizada en embarazos con anomalías congénitas, ha demostrado disminuir la ansiedad de los padres.²⁰⁶ Por lo tanto, los resultados del presente estudio podrían tener importantes implicaciones clínicas, ya que nos permiten calcular las probabilidades

específicas de cada paciente para cada resultado adverso desde el momento del diagnóstico de CIR/PEG precoces. Una evaluación temprana del riesgo individual podría mejorar la adaptación de los padres al diagnóstico de su bebé y facilitarles la comprensión de las probabilidades reales de dar a luz a un bebé prematuro o de sufrir complicaciones maternas o perinatales.

A modo de resumen, el modelo multivariable con sFlt-1/PIGF y el sFlt-1/PIGF por sí mismo, mostraron una capacidad similar para predecir resultados adversos; por lo tanto, ambos podrían utilizarse de forma indistinta para calcular un riesgo específico para cada paciente. Sin embargo, cuando se dispone de diferentes enfoques con resultados comparables, debe utilizarse el más sencillo, siguiendo el principio estadístico de parsimonia.²²³ Es por este motivo, que aconsejamos el uso de la ratio sFlt-1/PIGF como único parámetro para la evaluación del riesgo individual. Además de su sencillez, también evitamos el error sistemático sumatorio de las demás variables estudiadas.

El uso del modelo multivariable que no incluye la ratio de biomarcadores, a pesar de disponer de menor capacidad predictiva, mostró un buen rendimiento global en la predicción de resultados adversos del embarazo y, por lo tanto, podría ser útil en entornos donde no se dispone de la determinación sérica de sFlt-1/PIGF.

Puntos fuertes y limitaciones

Los principales puntos fuertes de este estudio son su diseño prospectivo en una cohorte relativamente grande de CIR/PEG de inicio precoz y la incorporación de sFlt-1/PIGF para la evaluación del pronóstico del embarazo desde el momento del diagnóstico. Además, este estudio proporciona información valiosa para la evaluación individual desde el momento del diagnóstico de estas entidades. Además, dado que el sFlt-1/PIGF podría no estar disponible en el momento del diagnóstico en todos los contextos, proporcionamos un modelo basado en las características maternas y los marcadores ultrasonográficos, que permite el cálculo del riesgo individual sin necesidad del sFlt-1/PIGF.

Reconocemos algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, en nuestro centro no se disponía de RCTG computarizado; por lo tanto, nuestros resultados pueden no ser aplicables a los casos en los que se dispone de dicha herramienta para la monitorización fetal. En segundo lugar, en este estudio se excluyeron las anomalías cromosómicas y los defectos congénitos, por lo que nuestros resultados no son aplicables a estos casos. En tercer lugar, el hecho de que los resultados de sFlt-1/PIGF no fuera ciegos para los investigadores podría haber influido en la toma de decisiones para planificar el seguimiento o la administración de esteroides para la maduración fetal en algunos casos, a pesar de que se pretendía llevar a cabo el

tratamiento independientemente de los resultados de sFlt-1/PlGF. No obstante, la indicación de parto electivo se basó estrictamente en el percentil de PFE y los hallazgos Doppler y del RCTG en todos los casos. En cuarto lugar, nuestros resultados son de gran valor para el asesoramiento prenatal, pero no pueden utilizarse para planificar el parto o adaptar el seguimiento. Estas decisiones deberían basarse exclusivamente en los protocolos actuales, basados en los hallazgos ecográficos y del RCTG. Por último, nuestros modelos de regresión podrían estar sobreajustados, ya que se construyeron en una cohorte de un solo centro, por lo que deberían someterse a una validación externa.

Artículo 2: “Usefulness of angiogenic factors in prenatal counseling of late-onset fetal growth-restricted and small-for-gestational-age gestations: a prospective observational study.”

El segundo trabajo que recoge esta tesis doctoral también trata sobre la utilidad de los biomarcadores placentarios en el asesoramiento individualizado de los casos de defecto de crecimiento fetal. En esta ocasión orientado a los casos de aparición tardía.

Este estudio demuestra que el uso del cociente sFlt-1/PIGF en la evaluación del riesgo para el asesoramiento prenatal en embarazos con CIR/PEG tardío puede ayudar a predecir resultados adversos del embarazo en el momento del diagnóstico.

Con el objetivo de poder realizar este asesoramiento personalizado en el momento del diagnóstico se crearon dos modelos multivariantes (uno con características maternas, estudio Doppler materno-fetal y además sFlt-1/PIGF y otro sin sFlt-1/PIGF) y se comparó su capacidad predictiva con la de la determinación de sFlt-1/PIGF por sí misma.

No se encontraron diferencias significativas entre el modelo multivariante que incluía la ratio sFlt-1/PIGF y la capacidad predictiva de sFlt-1/PIGF aislada en cuanto

a la predicción de la necesidad de parto electivo antes de las 37 semanas y la aparición de resultados perinatales adversos. Sin embargo, al comparar ambos modelos multivariantes, el modelo sin sFlt-1/PIGF tuvo un rendimiento significativamente inferior que el modelo con sFlt-1/PIGF para predecir el parto electivo antes de las 37 semanas de gestación y los eventos perinatales adversos.

En el análisis univariante, el cociente sFlt-1/PIGF fue el mejor marcador para predecir el parto antes de las 35 semanas de gestación, con un AUC mayor que el de UtAPI, aunque no de forma significativa.

Comparativa con otros estudios

Recientemente, se han publicado dos algoritmos con sFlt-1/PIGF, que muestran un buen rendimiento para predecir resultados adversos en CIR de aparición temprana, uno de ellos es el primer trabajo que recoge esta tesis.^{201,224} Sin embargo, pocos estudios han investigado el valor añadido de un modelo predictivo para la evaluación individualizada del riesgo en las gestaciones con CIR/PEG tardíos.

Una publicación reciente por Miranda *et al.* en la prestigiosa revista *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* realizada con una muestra de 175 participantes con gestaciones únicas diagnosticadas de feto PEG de aparición tardía exploró el valor

potencial de un modelo predictivo combinado que incluía los factores de riesgo maternos, el percentil de PFE, la evaluación ecográfica del estudio Doppler fetal y la combinación de la determinación sérica de estriol y PIGF. Este grupo mostró una tasa de detección del 62% para una tasa fija de falsos positivos del 10% [AUC, 0.862 (95% CI, 0.80–0.92)] para la predicción de resultados perinatales adversos con el modelo combinado.²⁰² En ese estudio, no se midió sFlt-1/PIGF y no se evaluó la predicción del parto electivo; por lo tanto, los resultados no pueden compararse con los de nuestro estudio.

El trabajo que publicaron en 2014 Lobmaier *et al.* en la misma revista fue realizado con una muestra de 198 participantes con embarazos con fetos PEG diagnosticados entre las 30 y 40 semanas. Este grupo concluyó que los valores de PIGF y sFlt-1 en el momento del diagnóstico pueden predecir resultados adversos con un rendimiento similar al de los parámetros Doppler.¹⁹⁶ Además, la combinación de factores angiogénicos y parámetros Doppler no mejoró la capacidad predictiva de sFlt-1/PIGF o Doppler. En ese estudio, para la predicción de resultados perinatales adversos, las curvas ROC para CPR, PIGF (MoM) y la combinación de ambos fueron 0,652, 0,656 y 0,684, respectivamente. Sin embargo, la definición de eventos adversos en ese estudio fue diferente de la definición usada en nuestro trabajo, por lo tanto, no hemos podido realizar comparaciones entre las AUC y las tasas de detección.

Otro estudio realizado con la participación de 62 embarazadas con gestaciones únicas complicadas con fetos PEG de más de 34 semanas mostró que un valor sérico de sFlt-1/PIGF > 38 en el momento del diagnóstico se asociaba con un menor peso al nacer (2045 g frente a 2405 g, $p < 0,001$). En ese estudio también se encontró una correlación positiva entre los valores de sFlt-1/PIGF y UtAPI.¹⁸⁵

Estos estudios aportan pruebas de que el cociente sFlt-1/PIGF es un buen marcador para identificar los fetos de bajo peso con mayor riesgo de resultados adversos, pero no proporcionan un modelo para determinar el riesgo personalizado de necesitar una finalización electiva y prematura de la gestación o la aparición de resultados perinatales adversos.

A excepción de estos estudios, las investigaciones publicadas hasta la fecha sobre la predicción de los resultados perinatales en este grupo de gestantes se centra principalmente en los hallazgos Doppler feto-placentarios y la progresión de estos hallazgos; sin embargo, en el CIR/PEG de aparición tardía, la progresión de los hallazgos Doppler no es tan predecible como en los casos diagnosticados antes de las 32 semanas.¹²⁴

Por lo tanto, la incertidumbre con respecto al pronóstico del embarazo, sumada al hecho de que se suele realizar un mayor número de visitas y ecografías, hacen que el CIR/PEG de aparición tardía sean complicaciones obstétricas de embarazo profundamente estresantes para los padres, así como un reto para la asistencia sanitaria.²²²

Para concluir, podríamos decir que la determinación única de sFlt-1/PIG y el modelo multivariante que incluye sFlt-1/PIGF mostraron una capacidad similar para predecir la necesidad de finalización electiva de la gestación antes de las 37 semanas; por lo tanto, ambos modelos podrían utilizarse indistintamente para evaluar el riesgo específico de una paciente. Sin embargo, cuando se dispone de diferentes enfoques con resultados comparables, debe utilizarse el enfoque más sencillo de acuerdo con el principio estadístico de parsimonia²²³ y, por lo tanto, optaríamos por la determinación única de sFlt-1/PIGF calcular los porcentajes de riesgo y realizar el asesoramiento individualizado.

Por otra parte, el modelo multivariante que no incluye el cociente sFlt-1/PIGF mostró un buen rendimiento global para predecir eventos adversos, por lo tanto, puede ser útil cuando no se dispone de la determinación analítica de esta ratio de biomarcadores. Además, según los resultados de nuestro trabajo, el modelo

univariante con UtAPI podría utilizarse para la predicción de parto electivo antes de las 35 semanas cuando no se dispone del cociente sFlt-1/PlGF.

Puntos fuertes y limitaciones

Los principales puntos fuertes de este estudio son su diseño prospectivo y la incorporación del cociente sFlt-1/PlGF para evaluar los posibles resultados adversos del embarazo en el momento del diagnóstico en una cohorte de CIR/PEG de aparición tardía. Además, dado que el cociente sFlt-1/PlGF podría no estar disponible en el momento del diagnóstico en todos los contextos clínicos, también proporcionamos un modelo basado en las características maternas y los marcadores ecográficos, que permite un cálculo del riesgo en los centros donde no se disponga de esta determinación analítica.

Reconocemos algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, nuestros resultados podrían ser de gran valor para el asesoramiento prenatal individualizado; sin embargo, podrían estar sobreajustados ya que se estudiaron en la población de un único centro. Además, no realizamos ningún procedimiento de validación interna (como el *bootstrapping*) que hubiera proporcionado estimaciones estables con bajo sesgo para poder realizar inferencias poblacionales.²²⁵ Por lo tanto, estos resultados

preliminares deberían someterse a una validación externa en una cohorte más amplia antes de aconsejar su aplicación en la práctica clínica.

En segundo lugar, los resultados de sFlt-1/PIGF no se cegaron a los investigadores, lo que puede haber influido en el proceso de toma de decisiones para planificar el seguimiento o la administración de esteroides para la maduración pulmonar fetal en algunos casos, a pesar de que se pretendía llevar a cabo el tratamiento sin tener en cuenta los resultados de sFlt-1/PIGF. No obstante, la indicación de parto electivo se basó estrictamente en la estimación de peso fetal, la evaluación Doppler y los hallazgos del RCTG en todos los casos.

Por último, al tratarse de un estudio observacional, nuestros resultados no pueden utilizarse para planificar el parto o adaptar el seguimiento. Estas decisiones deben basarse exclusivamente en los protocolos actuales basados en la evidencia y guiados por los hallazgos ecográficos y del RCTG.

Proyectos futuros y continuidad de la línea de investigación.

Los resultados obtenidos en los dos estudios que recoge esta tesis doctoral son prometedores. Es cierto que con estos datos podemos proporcionar un asesoramiento de complicaciones gestacionales en los grupos de gestantes descritos. Sin embargo, antes de extender su uso sería preciso corroborarlos con un proyecto de validación externa. Esta línea de investigación sería la idónea para terminar de cerrar el círculo y poder dar aplicabilidad clínica a este proyecto.

El grupo de investigación en Medicina Maternofetal del Hospital Vall d'Hebron, del cual he formado parte durante mis estudios de doctorado, lidera varios proyectos siguiendo con la misma temática del uso de los biomarcadores placentarios para el asesoramiento y manejo de las gestantes con fetos CIR/PEG. Actualmente estoy ejerciendo en el Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, donde soy investigador colaborador del ensayo clínico multicéntrico "*GRAFD Trial*" (*Fetal Growth Restriction at Term Managed by Angiogenic Factors Versus Feto-Maternal Doppler Trial to Avoid Adverse Perinatal Outcomes*), cuyo protocolo de estudio está publicado²²⁶ y registrado en *ClinicalTrials.gov* NCT04502823.

Este ambicioso proyecto, liderado por el Dr. Mendoza del grupo de Medicina Maternofetal del Hospital Vall d'Hebron, pretende demostrar que la clasificación de las gestaciones con fetos CIR/PEG a término basada en factores angiogénicos es no inferior al PFE y Doppler en la detección de fetos con riesgo de resultados perinatales adversos. Todo ello sin empeorar los resultados perinatales y como objetivo secundario obteniendo una reducción del número de inducciones innecesarias del parto, reducción de costes y de la tasa de complicaciones iatrogénicas derivadas del manejo estándar.

Siguiendo con la misma línea de la medicina personalizada, el grupo de Medicina Maternofetal del Hospital Vall d'Hebron ha ideado otro proyecto para poder individualizar el seguimiento de los fetos CIR/PEG de inicio precoz, basados en puntos de corte específicos de sFlt-1/PIGF. De esta forma pretendemos demostrar que en gestaciones con bajo riesgo de complicaciones, determinado por los biomarcadores placentarios, se puedan espaciar los controles ecográficos disminuyendo el número de visitas sin empeorar los resultados perinatales.

Ese estudio es el early-GRAFD, el cual ha sido financiado por los Fondos de Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III (PI22/00051), se encuentra

registrado en clinicaltrials.gov (NCT05284474) y del cual soy el investigador colaborador responsable del Hospital Germans Trias i Pujol.

Dado el impacto que estos proyectos pueden tener a nivel clínico, esta línea de investigación me resulta de gran interés, lo cual asegura mi vinculación y contribución en los estudios liderados por el grupo de investigación de Vall d'Hebron. Además, las sinergias generadas entre ambos grupos en los estudios previos, permitirán la colaboración futura en los estudios que pueda emprender desde el hospital donde ejerzo en la actualidad.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los marcadores bioquímicos placentarios determinados en el momento del diagnóstico del defecto de crecimiento fetal son útiles en la predicción de los resultados perinatales adversos en gestaciones con fetos afectados de CIR o PEG, tanto precoces como tardíos.
2. Tanto en el CIR precoz como en el CIR tardío, el modelo que combina marcadores bioquímicos, ecográficos y maternos permite predecir los resultados perinatales adversos.
3. En el CIR precoz, así como en el CIR tardío, los marcadores bioquímicos placentarios permiten predecir los resultados perinatales adversos, y la capacidad de predicción no es superior ni inferior al modelo que combina marcadores bioquímicos, ecográficos y maternos.
4. En el CIR precoz, el modelo con marcadores combinado que incluye marcadores bioquímicos no es superior ni inferior al modelo combinado que no incluye marcadores bioquímicos placentarios.
5. En el CIR tardío, el modelo con marcadores combinado que incluye marcadores bioquímicos es superior al modelo combinado que no incluye marcadores bioquímicos placentarios.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):161-165. doi:10.1053/j.semperi.2008.02.004
2. Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S. Risk for chromosomal aberrations in apparently isolated intrauterine growth restriction: A systematic review. *Prenat Diagn.* 2017;37(11):1061-1066. doi:10.1002/pd.5160
3. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82(1):83-90.
4. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:55. doi:10.3389/fendo.2019.00055
5. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 2016;594(4):807-823. doi:10.1113/JP271402
6. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(4):354-359. doi:10.1111/ajo.12205
7. Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1802-1809. doi:10.1056/NEJMoa044160
8. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S869-S879. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.012
9. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, Khong TY, Silver RM, Smith GCS, Boyle FM, Lawn JE, Blencowe H, Leisher SH, Gross MM, Horey D, Farrales L, Bloomfield F, McCowan L, Brown SJ, Joseph KS, Zeitlin J, Reinebrant HE, Cacciatore J, Ravaldi C, Vannacci A, Cassidy J, Cassidy P, Farquhar C, Wallace E, Siassakos D, Heazell AEP, Storey C, Sadler L, Petersen S, Frøen JF, Goldenberg RL, Lancet Ending Preventable Stillbirths study group,

Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet*. 2016;387(10019):691-702. doi:10.1016/S0140-6736(15)01020-X

10. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):621-628. doi:10.1002/uog.20282
11. Warkany J, Monroe BB, Sutherland BS. Intrauterine growth retardation. *Am J Dis Child*. 1961;102:249-279. doi:10.1001/archpedi.1961.02080010251018
12. I D, J M, Tg B. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet (London, England)*. 1958;1(7032). doi:10.1016/s0140-6736(58)91905-6
13. Campbell S, Dewhurst CJ. Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet*. 1971;2(7732):1002-1006. doi:10.1016/s0140-6736(71)90324-2
14. Grennert L, Persson PH, Gennser G. Benefits of ultrasonic screening of a pregnant population. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1978;78:5-14. doi:10.3109/00016347809162696
15. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-337. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4
16. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333-339. doi:10.1002/uog.15884
17. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 1997;40(4):723-729. doi:10.1097/00003081-199712000-00006
18. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S745-S761. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.577
19. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):117-128. doi:10.1159/000359969

20. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:147-158. doi:10.1152/physiol.00043.2008
21. Varli IH, Petersson K, Bottinga R, Bremme K, Hofsjö A, Holm M, Holste C, Kublickas M, Norman M, Pilo C, Roos N, Sundberg A, Wolff K, Papadogiannakis N. The Stockholm classification of stillbirth. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2008;87(11):1202-1212. doi:10.1080/00016340802460271
22. Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SAM. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *J Perinat Med*. 2016;44(2):249-256. doi:10.1515/jpm-2015-0274
23. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):124.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2012.11.016
24. Khalil AA, Morales-Rosello J, Elsaddig M, Khan N, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):57.e1-57.e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.013
25. 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. doi:10.1016/j.ajog.2010.10.915
26. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):501-514. doi:10.1002/uog.9008
27. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):270-283. doi:10.1097/00003081-200606000-00009
28. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):449-459.e19. doi:10.1016/j.ajog.2018.09.043
29. Lappen JR, Myers SA. The systematic error in the estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):477-483. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.013

30. Lubrano C, Taricco E, Coco C, Di Domenico F, Mandò C, Cetin I. Perinatal and Neonatal Outcomes in Fetal Growth Restriction and Small for Gestational Age. *J Clin Med*. 2022;11(10):2729. doi:10.3390/jcm11102729
31. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86-98. doi:10.1159/000357592
32. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):99-105. doi:10.1159/000355525
33. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014;43(1):34-40. doi:10.1002/uog.12537
34. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2008;32(2):160-167. doi:10.1002/uog.5386
35. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of Neonatal Outcome in Early- Onset Placental Dysfunction. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(2 Part 1):253. doi:10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75
36. Miranda JO, Ramalho C, Henriques-Coelho T, Areias JC. Fetal programming as a predictor of adult health or disease: the need to reevaluate fetal heart function. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):861-877. doi:10.1007/s10741-017-9638-z
37. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;211(6):669.e1-669.e10. doi:10.1016/j.ajog.2014.06.022
38. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhide A, Pickles T, Bilardo CM, Gordijn SJ, Gyselaers W, Valensise H, Hecher K, Sande RK, Lindgren P, Bergman E, Arabin B, Breeze AC, Wee L, Ganzevoort W, Richter J, Berger A,

- Brodzki J, Derks J, Mecacci F, Maruotti GM, Myklestad K, Lobmaier SM, Prefumo F, Klaritsch P, Calda P, Ebbing C, Frusca T, Raio L, Visser GHA, Krofta L, Cetin I, Ferrazzi E, Cesari E, Wolf H, Lees CC, TRUFFLE-2 Group. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):173-181. doi:10.1002/uog.22125
39. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, Frusca T, Visser GHA, Hobbins JC, Baschat AA, Bilardo CM, Galan HL, Campbell S, Maulik D, Figueras F, Lee W, Unterscheider J, Valensise H, Da Silva Costa F, Salomon LJ, Poon LC, Ferrazzi E, Mari G, Rizzo G, Kingdom JC, Kiserud T, Hecher K. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):366-378. doi:10.1016/j.ajog.2021.11.1357
 40. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KTM, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GHA, Wolf H, Group the T. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2013;42(4):400-408. doi:10.1002/uog.13190
 41. Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KTM, Todros T, Valcamonico A, Visser GHA, Van Wassenaer-Leemhuis A, Lees CC, Wolf H, TRUFFLE Group. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):769-777. doi:10.1002/uog.17433
 42. Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):273-278. doi:10.1002/uog.14706
 43. Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of

adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):279-285. doi:10.1002/uog.14714

44. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):299-303. doi:10.1002/uog.10150
45. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post J a. M, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PCM, van Pampus MG, Spaanderman MEA, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart THM, Delemarre FMC, Bloemenkamp KWM, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJME, Thornton JG, van Lith JMM, Mol BWJ, Scherjon SA, DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010;341:c7087. doi:10.1136/bmj.c7087
46. Mylrea-Foley B, Thornton JG, Mullins E, Marlow N, Hecher K, Ammari C, Arabin B, Berger A, Bergman E, Bhide A, Bilardo C, Binder J, Breeze A, Brodzki J, Calda P, Cannings-John R, Černý A, Cesari E, Cetin I, Dall'Asta A, Diemert A, Ebbing C, Eggebø T, Fantasia I, Ferrazzi E, Frusca T, Ghi T, Goodier J, Greimel P, Gyselaers W, Hassan W, Kaisenberg CV, Kholin A, Klaritsch P, Krofta L, Lindgren P, Lobmaier S, Marsal K, Maruotti GM, Mecacci F, Myklesstad K, Napolitano R, Ostermayer E, Papageorghiou A, Potter C, Prefumo F, Raio L, Richter J, Sande RK, Schlembach D, Schleiβner E, Stampalija T, Thilaganathan B, Townson J, Valensise H, Visser GH, Wee L, Wolf H, Lees CC. Perinatal and 2-year neurodevelopmental outcome in late preterm fetal compromise: the TRUFFLE 2 randomised trial protocol. *BMJ Open.* 2022;12(4):e055543. doi:10.1136/bmjopen-2021-055543
47. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S855-S868. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.004
48. Jg M, Jr B, A A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American journal of obstetrics and gynecology.* 2020;223(4). doi:10.1016/j.ajog.2020.05.010
49. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth

- restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298-312. doi:10.1002/uog.22134
50. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003;110(1):27-32. doi:10.1016/s1470-0328(02)02514-4
 51. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M, GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9433):513-520. doi:10.1016/S0140-6736(04)16809-8
 52. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thornton JG. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):34.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2010.09.019
 53. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol.* 1999;93(2):174-179. doi:10.1016/s0029-7844(98)00400-1
 54. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6):954-960. doi:10.1016/s0029-7844(01)01343-6
 55. Bitar G, Merrill SJ, Sciscione AC, Hoffman MK. Antenatal corticosteroids in the late preterm period for growth-restricted pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100153. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100153
 56. Robertson MC, Murila F, Tong S, Baker LS, Yu VY, Wallace EM. Predicting perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):636-640. doi:10.1097/AOG.0b013e318197bf4d
 57. Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):296-304. doi:10.1016/j.ajog.2003.08.011
 58. Nozaki AM, Francisco RPV, Fonseca ESVB, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the

umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(3):350-354. doi:10.1080/00016340902730334

59. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG.* 2020;127(10):1180-1188. doi:10.1111/1471-0528.16238
60. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grangé G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:10-18. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.06.021
61. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC, McDonald SD, Barrett JF, Synnes AR, Monterrosa L, Shah PS, Canadian Neonatal Network, Canadian Neonatal Follow-up Network, Canadian Preterm Birth Network Investigators. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(6):606.e1-606.e8. doi:10.1016/j.ajog.2018.09.010
62. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1996(2):CD000034. doi:10.1002/14651858.CD000034
63. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1996(2):CD000167. doi:10.1002/14651858.CD000167
64. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000148. doi:10.1002/14651858.CD000148
65. Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, Phillips J, Evans SF. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35(4):370-374. doi:10.1111/j.1479-828x.1995.tb02144.x
66. Yu YH, Shen LY, Zou H, Wang ZJ, Gong SP. Heparin for patients with growth restricted fetus: a prospective randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(9):980-987. doi:10.3109/14767050903443459

67. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000137. doi:10.1002/14651858.CD000137
68. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW, Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1781-1792. doi:10.1056/NEJMoa2201295
69. Figueras F, Meler E, Eixarch E, Francis A, Coll O, Gratacos E, Gardosi J. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):171-175. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.09.005
70. Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, Varner MW, Lacoursiere DY. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):66.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2007.06.078
71. Ferreira RD da S, Negrini R, Bernardo WM, Simões R, Piato S. The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219732. doi:10.1371/journal.pone.0219732
72. Pels A, Derks J, Elvan-Taspinar A, van Drongelen J, de Boer M, Duvekot H, van Laar J, van Eyck J, Al-Nasiry S, Sueters M, Post M, Onland W, van Wassenaer-Leemhuis A, Naaktgeboren C, Jakobsen JC, Gluud C, Duijnhoven RG, Lely T, Gordijn S, Ganzevoort W, Dutch STRIDER Trial Group. Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e205323. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5323
73. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Gardener G, Unterscheider J, Sekar R, Dickinson JE, Muller P, Reid RA, Watson D, Welsh A, Marlow J, Walker SP, Hyett J, Morris J, Stone PR, Baker PN. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. *BJOG.* 2019;126(8):997-1006. doi:10.1111/1471-0528.15658

74. Hessami K, Cozzolino M, Shamshirsaz AA. The effect of phosphodiesterase-5 inhibitors on uteroplacental and fetal cerebral perfusion in pregnancies with fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;267:129-136. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.10.032
75. Mendoza M, Ferrer-Oliveras R, Bonacina E, Garcia-Manau P, Rodo C, Carreras E, Alijotas-Reig J. Evaluating the Effect of Pravastatin in Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Nonrandomized and Historically Controlled Pilot Study. *Am J Perinatol.* 2021;38(14):1472-1479. doi:10.1055/s-0040-1713651
76. Dolin CD, Kominiarek MA. Pregnancy in Women with Obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(2):217-232. doi:10.1016/j.ogc.2018.01.005
77. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186287. doi:10.1371/journal.pone.0186287
78. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):634-643. doi:10.1002/uog.12494
79. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG.* 2017;124(7):1097-1106. doi:10.1111/1471-0528.14269
80. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One.* 2013;8(2):e56583. doi:10.1371/journal.pone.0056583
81. Singh GK, Yu SM. Adverse pregnancy outcomes: differences between US- and foreign-born women in major US racial and ethnic groups. *Am J Public Health.* 1996;86(6):837-843. doi:10.2105/ajph.86.6.837
82. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):278-285. doi:10.1002/uog.12313
83. Thompson JA, Suter MA. Estimating racial health disparities among adverse birth outcomes as deviations from the population rates. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):155. doi:10.1186/s12884-020-2847-9

84. Tanner LD, Chen HY, Sibai BM, Chauhan SP. Racial and Ethnic Disparities in Maternal and Neonatal Adverse Outcomes in College-Educated Women. *Obstet Gynecol.* 2020;136(1):146-153. doi:10.1097/AOG.0000000000003887
85. Parchem JG, Gupta M, Chen HY, Wagner S, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP. Adverse Infant and Maternal Outcomes Among Low-Risk Term Pregnancies Stratified by Race and Ethnicity. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):925-934. doi:10.1097/AOG.0000000000003730
86. Auger N, Chery M, Daniel M. Rising disparities in severe adverse birth outcomes among Haitians in Québec, Canada, 1981-2006. *J Immigr Minor Health.* 2012;14(2):198-208. doi:10.1007/s10903-011-9460-y
87. Auger N, Costopoulos A, Naimi AI, Bellingeri F, Vecchiato L, Fraser WD. Comparison of stillbirth rates by cause among Haitians and non-Haitians in Canada. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;134(3):315-319. doi:10.1016/j.ijgo.2016.01.022
88. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NME, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DFJ, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SEAH, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KMV, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
89. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(7):673-689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x
90. Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Van Assche A, Mathieu C, Mahmood T, Dunne F, Bogaerts A. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how

to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:203-208. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.04.005

91. Van Der Linden EL, Browne JL, Vissers KM, Antwi E, Agyepong IA, Grobbee DE, Klipstein-Grobusch K. Maternal body mass index and adverse pregnancy outcomes: A Ghanaian cohort study. *Obesity.* 2016;24(1):215-222. doi:10.1002/oby.21210
92. Truong YN, Yee LM, Caughey AB, Cheng YW. Weight gain in pregnancy: does the Institute of Medicine have it right? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):362.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2015.01.027
93. Ramachenderan J, Bradford J, McLean M. Maternal obesity and pregnancy complications: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(3):228-235. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00860.x
94. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorell R, Uauy R, Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382(9890):427-451. doi:10.1016/S0140-6736(13)60937-X
95. Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):752-758. doi:10.1097/01.AOG.0000278819.17190.87
96. Stotland NE, Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. Gestational weight gain and adverse neonatal outcome among term infants. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3 Pt 1):635-643. doi:10.1097/01.AOG.0000228960.16678.bd
97. Gonzalez-Ballano I, Saviron-Cornudella R, Esteban LM, Sanz G, Castán S. Pregestational body mass index, trimester-specific weight gain and total gestational weight gain: how do they influence perinatal outcomes? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2021;34(8):1207-1214. doi:10.1080/14767058.2019.1628942
98. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2301. doi:10.1136/bmj.g2301

99. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):228-235. doi:10.1002/uog.17493
100. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, Coory M, Gordon A, Ellwood D, McIntyre HD, Fretts R, Ezzati M. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011;377(9774):1331-1340. doi:10.1016/S0140-6736(10)62233-7
101. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, Farnot U, Bergsjø P, Bakketeig L, Lumbiganon P, Campodónico L, Al-Mazrou Y, Lindheimer M, Kramer M, World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):921-931. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.813
102. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991;181(1):129-133. doi:10.1148/radiology.181.1.1887021
103. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):80-89. doi:10.1002/uog.1751
104. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982;59(5):624-632.
105. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, Giordano D, Cecatti JG, Abdel Aleem H, Talegawkar SA, Benachi A, Diemert A, Tshetu Kitoto A, Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Tabor A, Kriplani A, Gonzalez Perez R, Hecher K, Hanson MA, Gülmezoglu AM, Platt LD. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220. doi:10.1371/journal.pmed.1002220
106. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH, International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-

Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-868. doi:10.1016/S0140-6736(14)60932-6

107. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, Newman RB, Wapner R, D'Alton ME, Skupski D, Nageotte MP, Ranzini AC, Owen J, Chien EK, Craigo S, Hediger ML, Kim S, Zhang C, Grantz KL. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):449.e1-449.e41. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.032
108. Blue NR, Mele L, Grobman WA, Bailit JL, Wapner RJ, Thorp JM, Caritis SN, Prasad M, Tita ATN, Saade GR, Rouse DJ, Blackwell SC, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Predictive performance of newborn small for gestational age by a United States intrauterine vs birthweight-derived standard for short-term neonatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(3):100599. doi:10.1016/j.ajogmf.2022.100599
109. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet*. 1992;339(8788):283-287. doi:10.1016/0140-6736(92)91342-6
110. Blue NR, Savabi M, Beddow ME, Katukuri VR, Fritts CM, Izquierdo LA, Chao CR. The Hadlock Method Is Superior to Newer Methods for the Prediction of the Birth Weight Percentile. *J Ultrasound Med*. 2019;38(3):587-596. doi:10.1002/jum.14725
111. Monier I, Ego A, Benachi A, Ancel PY, Goffinet F, Zeitlin J. Comparison of the Hadlock and INTERGROWTH formulas for calculating estimated fetal weight in a preterm population in France. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(5):476.e1-476.e12. doi:10.1016/j.ajog.2018.08.012
112. De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(1):36-40. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00001.x
113. Vasak B, Koenen SV, Koster MPH, Hukkelhoven CWPM, Franx A, Hanson MA, Visser GHA. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(2):162-167. doi:10.1002/uog.14644
114. Meler E, Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Mazarico E, Gil-Armas C, Boada D, Martinez J, Carrillo P, Camacho M, Figueras F. Severe smallness as predictor of adverse perinatal outcome in suspected late small-for-gestational-age fetuses:

- systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):328-337. doi:10.1002/uog.24977
115. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):430-441. doi:10.1002/uog.19117
 116. Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Meler E, Lip-Sosa DL, Sotiriadis A, Figueras F. Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):575-585. doi:10.1002/uog.21940
 117. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015;386(10008):2089-2097. doi:10.1016/S0140-6736(15)00131-2
 118. MacDonald TM, Hui L, Tong S, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, Walker SP. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2017;15(1):164. doi:10.1186/s12916-017-0928-z
 119. Salomon LJ, Alfrevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorghiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):715-723. doi:10.1002/uog.20272
 120. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(2):140-146. doi:10.1046/j.0960-7692.2002.00627.x
 121. Baschat AA, Galan HL, Lee W, DeVore GR, Mari G, Hobbins J, Vintzileos A, Platt LD, Manning FA. The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(4):475-486. doi:10.1016/j.ajog.2022.01.020

122. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007529. doi:10.1002/14651858.CD007529.pub4
123. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(4):225-228. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.13040225.x
124. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):191-195. doi:10.1002/uog.7738
125. Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG.* 2008;115(5):590-594. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01670.x
126. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG.* 2000;107(7):916-925. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11092.x
127. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(3):225-228. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00652.x
128. Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragão JR, Costa Carvalho FH, Salani Mota RM, de Lucena Feitosa FE, Alencar Júnior CA. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(3):160-166. doi:10.1159/000319800
129. O'Dwyer V, Burke G, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):420.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.033
130. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective

- PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.007
131. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1262-1270. doi:10.1016/s0002-9378(11)90620-6
 132. Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(4):465-472. doi:10.1002/uog.20157
 133. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(5):471-475.
 134. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-570. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00590.x
 135. Mari G, Hanif F, Kruger M. Sequence of cardiovascular changes in IUGR in pregnancies with and without preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(5):377-383. doi:10.1002/pd.1990
 136. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-577. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00591.x
 137. Mari G, Wasserstrum N. Flow velocity waveforms of the fetal circulation preceding fetal death in a case of lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(3):776-778. doi:10.1016/0002-9378(91)90513-q
 138. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):894-899. doi:10.1002/uog.6249
 139. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):400-405. doi:10.1002/uog.8976

140. Romero R, Hernandez-Andrade E. Doppler of the middle cerebral artery for the assessment of fetal well-being. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):1. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.064
141. Wladimiroff JW, vd Wijngaard JA, Degani S, Noordam MJ, van Eyck J, Tonge HM. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1987;69(5):705-709.
142. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, De Groot CJM, Bax CJ. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(3):313-322. doi:10.1002/uog.18809
143. Akolekar R, Ciobanu A, Zingler E, Syngelaki A, Nicolaides KH. Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):65.e1-65.e18. doi:10.1016/j.ajog.2019.03.002
144. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, van Osch IR, Heymans MW, Ganzevoort W, Schoonmade LJ, Bax CJ, Mol B, de Groot C, Bossuyt P, de Boer MA, CPR IPD Study Group. Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data. *BJOG*. 2021;128(2):226-235. doi:10.1111/1471-0528.16287
145. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):288.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2014.05.008
146. Monteith C, Flood K, Pinnamaneni R, Levine TA, Alderdice FA, Unterscheider J, McAuliffe FM, Dicker P, Tully EC, Malone FD, Foran A. An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):273.e1-273.e9. doi:10.1016/j.ajog.2019.06.026
147. Smies M, Damhuis SE, Duijnhoven RG, Leemhuis AG, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Study protocol for a randomized trial on timely delivery versus expectant management in late preterm small for gestational age pregnancies with an abnormal umbilicocerebral ratio (UCR): the DRIGITAT study. *Trials*. 2022;23(1):619. doi:10.1186/s13063-022-06561-w

148. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(3):240-245. doi:10.1002/uog.149
149. Picconi JL, Hanif F, Drennan K, Mari G. The transitional phase of ductus venosus reversed flow in severely premature IUGR fetuses. *Am J Perinatol.* 2008;25(4):199-203. doi:10.1055/s-2008-1064934
150. Mureşan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason.* 2016;18(1):103-109. doi:10.11152/mu.2013.2066.181.dop
151. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1986;68(5):649-653.
152. Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5 Pt 1):760-765. doi:10.1016/0029-7844(95)00020-r
153. Papageorghiou AT, Yu CKH, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(3):383-396. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.02.003
154. Matijevic R, Johnston T. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(1):78-82. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08089.x
155. Arrue M, García M, Rodriguez-Bengoia MT, Landa JM, Urbieta L, Maiztegui M, Salgueiro L, Belar M, Trecet JC, Lekuona A. Do low-risk nulliparous women with abnormal uterine artery Doppler in the third trimester have poorer perinatal outcomes? A longitudinal prospective study on uterine artery Doppler in low-risk nulliparous women and correlation with pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(7):877-880. doi:10.1080/14767058.2016.1190822
156. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, D'Alton ME, FASTER Trial Research Consortium. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1208-1212. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.054

157. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, Ghidini A. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):932-936. doi:10.1067/mob.2002.127137
158. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Gratacós E, Figueras F. Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):330-337. doi:10.1002/uog.13358
159. Ghosh G, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2009;116(3):424-430. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.02057.x
160. Peyronnet V, Kayem G, Mandelbrot L, Sibiude J. [Detection of small for gestational age fetuses during third trimester ultrasound. A monocentric observational study]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016;44(9):531-536. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.06.008
161. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1999;26(4):557-577, v. doi:10.1016/s0889-8545(05)70099-1
162. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):755-763. doi:10.1016/0002-9378(93)90002-z
163. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):750-756. doi:10.1002/uog.4101
164. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):41-47. doi:10.1002/uog.2657
165. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(1):CD000038. doi:10.1002/14651858.CD000038.pub2

166. Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy RK. The effect of magnesium sulfate tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):771-774. doi:10.1016/0002-9378(89)90399-2
167. Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Yigit N, Durukan T, Bahado-Singh RO. The effect of steroids on the biophysical profile and Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;99(1):72-76. doi:10.1016/s0301-2115(01)00367-0
168. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2018;49:53-65. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009
169. Snijders RJ, Ribbert LS, Visser GH, Mulder EJ. Numeric analysis of heart rate variation in intrauterine growth-retarded fetuses: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(1 Pt 1):22-27. doi:10.1016/0002-9378(92)91821-q
170. Ribbert LS, Visser GH, Mulder EJ, Zonneveld MF, Morssink LP. Changes with time in fetal heart rate variation, movement incidences and haemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses: a longitudinal approach to the assessment of fetal well being. *Early Hum Dev.* 1993;31(3):195-208. doi:10.1016/0378-3782(93)90195-z
171. Nijhuis IJ, ten Hof J. Development of fetal heart rate and behavior: indirect measures to assess the fetal nervous system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;87(1):1-2. doi:10.1016/s0301-2115(99)00143-8
172. Ribbert LS, Snijders RJ, Nicolaides KH, Visser GH. Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(8):820-823. doi:10.1111/j.1471-0528.1991.tb13489.x
173. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development. *Placenta.* 2019;84:28-31. doi:10.1016/j.placenta.2019.02.002
174. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004;95(9):884-891. doi:10.1161/01.RES.0000147365.86159.f5
175. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess

placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-658. doi:10.1172/JCI17189

176. Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN, Lammoglia R, Charnock-Jones DS. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod*. 1998;59(6):1540-1548. doi:10.1095/biolreprod59.6.1540
177. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(22):10705-10709. doi:10.1073/pnas.90.22.10705
178. Benzings T. Hypertension: Testing for pre-eclampsia: paving the way to early diagnosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(4):200-202. doi:10.1038/nrneph.2016.21
179. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict preeclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:191. doi:10.1186/s12884-015-0608-y
180. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, Smith GCS, Kingdom JCP. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(3):274-282. doi:10.1002/uog.7308
181. Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int*. 2007;71(10):959-961. doi:10.1038/sj.ki.5002281
182. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22. doi:10.1056/NEJMoa1414838
183. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PlGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(8):569-581. doi:10.1016/S2352-4642(18)30129-9
184. Griffin M, Seed PT, Webster L, Myers J, MacKillop L, Simpson N, Anumba D, Khalil A, Denbow M, Sau A, Hinshaw K, von Dadelszen P, Benton S, Girling J,

- Redman CWG, Chappell LC, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(2):182-190. doi:10.1002/uog.14860
185. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, Rzepka R, Chudecka-Głaz A, Dołęgowska B, Torbè A. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:79-85. doi:10.1016/j.preghy.2018.08.448
 186. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(5):631-638. doi:10.1002/uog.18894
 187. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PIGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(1):32-40. doi:10.1080/10641955.2018.1550579
 188. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S790-S802.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.003
 189. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KTM, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GHA, Wolf H, TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9983):2162-2172. doi:10.1016/S0140-6736(14)62049-3
 190. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, Thilaganathan B, Arabin B, Prefumo F, Lees C, Wolf H, GRIT Study Group, TRUFFLE Study Group. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):68-74. doi:10.1002/uog.20354
 191. Bonacina E, Mendoza M, Farràs A, Garcia-Manau P, Serrano B, Hurtado I, Ferrer-Oliveras R, Illan L, Armengol-Alsina M, Carreras E. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-

- age fetuses: A prospective observational study. *BJOG*. 2022;129(11):1870-1877. doi:10.1111/1471-0528.17151
192. Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Galindo A, Herraiz I. sFlt-1/PIGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(4):549-556. doi:10.1002/uog.21949
 193. Shinohara S, Uchida Y, Kasai M, Sunami R. Association between the high soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio and adverse outcomes in asymptomatic women with early-onset fetal growth restriction. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(3):269-275. doi:10.1080/10641955.2017.1334800
 194. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Garrido-Gimenez C, Fernandez-Oliva A, Zanini J, Catalan M, Tur H, Serrano B, Carreras E. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(1):119-128. doi:10.1111/aogs.13978
 195. Bonacina E, Armengol-Alsina M, Hurtado I, Garcia-Manau P, Ferrer-Oliveras R, Monreal S, Pancorbo M, Mendoza M, Carreras E. sFlt-1 to PIGF ratio cut-offs to predict adverse pregnancy outcomes in early-onset FGR and SGA: a prospective observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(7):2840-2845. doi:10.1080/01443615.2022.2109956
 196. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Perello M, Peguero A, Crovetto F, Ortiz JU, Crispi F, Gratacós E. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):533-540. doi:10.1002/uog.13246
 197. Graupner O, Enzensberger C. Prediction of Adverse Pregnancy Outcome Related to Placental Dysfunction Using the sFlt-1/PIGF Ratio: A Narrative Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(8):948-954. doi:10.1055/a-1403-2576
 198. Kwiatkowski S, Kwiatkowska E, Rzepka R, Dołęgowska B, Torbe A, Bartosik-Sławińska A. Using Doppler ultrasound of the uterine and umbilical arteries and disordered angiogenesis markers (sFlt-1/PIGF) in unified monitoring of ischemic placental syndrome patients. *Hypertension in Pregnancy*. 2016;35(4):490-498. doi:10.1080/10641955.2016.1186688

199. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Gómez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):530-537. doi:10.1002/uog.12400
200. Bakalis S, Peeva G, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):446-451. doi:10.1002/uog.14863
201. Sharp A, Jackson R, Cornforth C, Harrold J, Turner MA, Kenny L, Baker PN, Johnstone ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papageorgiou AT, Alfirevic Z. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;241:109-118. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.08.007
202. Miranda J, Triunfo S, Rodriguez-Lopez M, Sairanen M, Kouru H, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Figueras F, Crispi F, Gratacós E. Performance of third-trimester combined screening model for prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2017;50(3):353-360. doi:10.1002/uog.17317
203. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):194-202. doi:10.1002/uog.14928
204. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):203-209. doi:10.1002/uog.15663
205. Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, Herraiz I, Galindo A. Perinatal survival counseling of early-onset fetal growth restriction with placental growth factor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Published online November 12, 2022. doi:10.1002/uog.26116
206. Marokakis S, Kasparian NA, Kennedy SE. Prenatal counselling for congenital anomalies: a systematic review. *Prenat Diagn.* 2016;36(7):662-671. doi:10.1002/pd.4836

207. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S803-S817. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.575
208. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012-1024. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.111
209. Feldman PJ, Dunkel-Schetter C, Sandman CA, Wadhwa PD. Maternal social support predicts birth weight and fetal growth in human pregnancy. *Psychosom Med*. 2000;62(5):715-725. doi:10.1097/00006842-200009000-00016
210. Hearps SJ, McCarthy MC, Muscara F, Hearps SJC, Burke K, Jones B, Anderson VA. Psychosocial risk in families of infants undergoing surgery for a serious congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2014;24(4):632-639. doi:10.1017/S1047951113000760
211. Skari H, Malt UF, Bjornland K, Egeland T, Haugen G, Skreden M, Dalholt Björk M, Bjornstad Ostensen A, Emblem R. Prenatal diagnosis of congenital malformations and parental psychological distress--a prospective longitudinal cohort study. *Prenat Diagn*. 2006;26(11):1001-1009. doi:10.1002/pd.1542
212. Doherty N, McCusker CG, Molloy B, Mulholland C, Rooney N, Craig B, Sands A, Stewart M, Casey F. Predictors of psychological functioning in mothers and fathers of infants born with severe congenital heart disease. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2009;27(4):390-400. doi:10.1080/02646830903190920
213. Fonseca A, Nazaré B, Canavarro MC. Clinical determinants of parents' emotional reactions to the disclosure of a diagnosis of congenital anomaly. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42(2):178-190. doi:10.1111/1552-6909.12010
214. Lou S, Jensen LG, Petersen OB, Vogel I, Hvidman L, Møller A, Nielsen CP. Parental response to severe or lethal prenatal diagnosis: a systematic review of qualitative studies. *Prenatal Diagnosis*. 2017;37(8):731-743. doi:10.1002/pd.5093
215. Alkazaleh F, Thomas M, Grebenyuk J, Glaude L, Savage D, Johannesen J, Caetano M, Windrim R. What women want: women's preferences of caregiver

- behavior when prenatal sonography findings are abnormal. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(1):56-62. doi:10.1002/uog.906
216. Asplin N, Wessel H, Marions L, Georgsson Öhman S. Pregnant women's experiences, needs, and preferences regarding information about malformations detected by ultrasound scan. *Sex Reprod Healthc.* 2012;3(2):73-78. doi:10.1016/j.srhc.2011.12.002
 217. Lalor JG, Devane D, Begley CM. Unexpected diagnosis of fetal abnormality: women's encounters with caregivers. *Birth.* 2007;34(1):80-88. doi:10.1111/j.1523-536X.2006.00148.x
 218. Kukora SK, Boss RD. Values-based shared decision-making in the antenatal period. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2018;23(1):17-24. doi:10.1016/j.siny.2017.09.003
 219. Than NG, Papp Z. Ethical issues in genetic counseling. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;43:32-49. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.01.005
 220. Fonseca A, Nazaré B, Canavarro MC. Medical information concerning an infant's congenital anomaly: Successful communication to support parental adjustment and transition. *Disability and Health Journal.* 2016;9(1):150-156. doi:10.1016/j.dhjo.2015.08.005
 221. Borrell A, Grande M, Meler E, Sabrià J, Mazarico E, Muñoz A, Rodriguez-Revenga L, Badenas C, Figueras F. Genomic Microarray in Fetuses with Early Growth Restriction: A Multicenter Study. *FDT.* 2017;42(3):174-180. doi:10.1159/000452217
 222. Williams M, Turner S, Butler E, Gardosi J. Fetal growth surveillance - Current guidelines, practices and challenges. *Ultrasound.* 2018;26(2):69-79. doi:10.1177/1742271X18760657
 223. Babak P, Kryuchkov S, Kantzas A. Parsimony and goodness-of-fit in multi-dimensional NMR inversion. *J Magn Reson.* 2017;274:46-56. doi:10.1016/j.jmr.2016.11.005
 224. Mendoza M, Hurtado I, Bonacina E, Garcia-Manau P, Serrano B, Tur H, Rodo C, Maiz N, Carreras E. Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2021;100(3):504-512. doi:10.1111/aogs.14032

225. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJJM, Eijkemans MJC, Vergouwe Y, Habbema JDF. Internal validation of predictive models: Efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001;54(8):774-781. doi:10.1016/S0895-4356(01)00341-9
226. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Martin-Alonso R, Martin L, Palacios A, Sanchez ML, Lesmes C, Hurtado I, Perez E, Tubau A, Ibañez P, Alcoz M, Valiño N, Moreno E, Borrero C, Garcia E, Lopez-Quesada E, Diaz S, Brouillon JR, Teixidor M, Chulilla C, Gil MM, Lopez M, Candela-Hidalgo A, Salinas-Amoros A, Moreno A, Morra F, Vaquerizo O, Soriano B, Fabre M, Gomez-Valencia E, Cuiña A, Alayon N, Sainz JA, Vives A, Esteve E, Ocaña V, López MÁ, Maroto A, Carreras E. The Fetal Growth Restriction at Term Managed by Angiogenic Factors Versus Feto-Maternal Doppler (GRAFD) Trial to Avoid Adverse Perinatal Outcomes: Protocol for a Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2022;11(10):e37452. doi:10.2196/37452

ANEXOS

ANEXO 1: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

ID-RTF080

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 274 el pasado 25 de noviembre de 2016 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)349/2016 presentado con fecha 01/11/2016, titulado "*Seguimiento de fetos con bajo peso y retraso de crecimiento intrauterino mediante factores angiogénicos placentarios*" que tiene como investigador principal al Dr. Manel Mendoza Cobaleda del Servicio de Obstetricia y Ginecología de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarriés, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química



Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Fuentelsaz Gallego, Carme. Enfermera
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 02 de junio de 2017

**MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN**

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu https://
www.catcert.cat/verificat/003, ou=Serveis Publics de
Certificació CPUSA-2, o=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN,
givenName=MIREIA, serialNumber=381212262, cn=MIREIA
NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2017.06.06 15:27:11 +02'00'

Sra. Mireia Navarro
Secretaria CEIm

ANEXO 2: DOCUMENTO INFORMATIVO PARA EL PACIENTE

Proyecto de investigación titulado: **Seguimiento de fetos con bajo peso y retraso de crecimiento intrauterino mediante factores angiogénicos placentarios.**

Investigador principal: Dr. Manel Mendoza Cobaleda
Servicio Obstetricia y Ginecología

Objetivos: Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores angiogénicos placentarios que puedan influir en la evolución de los fetos afectados de bajo peso o retraso de crecimiento intrauterino.

Beneficios: Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con el retraso de crecimiento intrauterino y los fetos afectados de bajo peso podría beneficiar en un futuro a otras pacientes que sufren esta condición y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Procedimientos del estudio: Si decide participar, se le realizará una historia clínica y una exploración física detallada y se le extraerá un tubo adicional de sangre (10cc) al inicio del seguimiento y posteriormente en algunas de las consultas según la evolución del Doppler fetal.

Molestias y posibles riesgos: La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre.

Uso futuro de las muestras: Las muestras serán utilizadas en el análisis necesario para el estudio y posteriormente serán destruidas. sus datos se mantendrán codificados a fin de garantizar la confidencialidad en su utilización, tal como prevé la legislación vigente.

Protección de datos personales: De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Dr. Manel Mendoza, o por una institución designada por él. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de la unidad de insuficiencia placentaria de alto riesgo obstétrico que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. Manel Mendoza Cobaleda de Obstetricia y Ginecología.
Tel. 934893000, EXT: 3264.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

ANEXO 3: DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **Seguimiento de fetos con bajo peso y retraso de crecimiento intrauterino mediante factores angiogénicos placentarios**

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1 Cuando quiera
- 2 Sin tener que dar explicaciones
- 3 Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

DOY NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que pueda realizarse el estudio sobre posibles factores angiogénicos y su relación con el retraso de crecimiento intrauterino.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona