




**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>

TESI DOCTORAL

# UTILITAT DELS FACTORS ANGIOGÈNICS EN EL RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Doctorand: **Pablo Garcia Manau**

Directors:

**Dr. Manel Mendoza Cobaleda**

Doctor en Pediatria, Obstetrícia,  
Ginecologia i Medicina Preventiva per  
la Universitat Autònoma de  
Barcelona

**Dra. Nerea Maiz Elizaran**

Doctora en Medicina per la  
Universitat de Barcelona

Tutor:

**Dr. Antonio Gil Moreno**

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

**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA, GINECOLOGIA I MEDICINA  
PREVENTIVA**

Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025



## AUTORITZACIÓ DEL TUTOR I DIRECTORS DE TESI

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

CERTIFIQUEN:

Que la tesi titulada "Utilitat dels factors angiogènics en el retard de creixement intrauterí" és apta per a ésser defensada davant del Tribunal avaluador, per a optar al grau de doctor en Pediatria, Obstetrícia, Ginecologia i Medicina Preventiva.

**Dr. Manel Mendoza  
Cobaleda**  
Co-director de tesi

**Dra. Nerea Maiz  
Elizaran**  
Co-directora de tesi

**Prof. Antonio Gil  
Moreno**  
Tutor de tesi

Doctorand: Pablo García Manau

Barcelona, 31 de març del 2025

## AGRAÏMENTS

En primer lloc, vull fer un agraïment de tot cor a totes les gestants que han participat en els estudis d'aquesta tesi doctoral. La recerca en embarassades és extremadament difícil i, sense el seu altruisme, projectes com aquest no serien possibles. Gràcies per contribuir a la millora de la salut maternofetal de manera desinteressada.

La meva passió per l'ecografia i la medicina maternofetal la dec, en gran part, a qui ara és una gran amiga, l'Eva López. Amb ella vaig fer les meves primeres ecografies i va saber transmetre'm molts dels coneixements i valors que avui m'acompanyen. Gràcies per tant. Gràcies també a la meva família de la Mútua de Terrassa; van ser 4 anys meravellosos que em van permetre aprendre moltíssim. Sempre presumeixo, amb molt d'orgull, de l'hospital on vaig fer la residència.

Vull fer un agraïment especial als meus companys i companyes de l'Hospital Vall d'Hebron. Vaig arribar-hi en acabar la residència i des del primer moment em va fer sentir com a casa. Gràcies per treballar incansablement, sovint en condicions difícils, amb l'únic objectiu de millorar la salut de les nostres pacients i les seves gestacions. En especial, a la Silvia Arévalo, la Carlota Rodó i la Nerea Maiz, co-directora de la meva tesi: gràcies per tot el que m'heu ensenyat, per la paciència i per l'estima que m'heu mostrat dia rere dia. Avui soc un professional amb més confiança en mi mateix gràcies a vosaltres. Nerea, la teva meticulositat i

perfeccionisme són inspiradors. Ha estat un privilegi aprendre de tu i tenir-te com a co-directora.

També vull expressar la meva profunda gratitud a la Dra. Elisa Llurba i a la Dra. Carmen Garrido. Vaig arribar a l'Hospital de Sant Pau en un moment complicat per a mi a nivell professional, i vosaltres vau saber valorar la meva feina i formació. Ho continueu fent avui, i això significa molt per a mi. Gràcies per fer-me sentir part de l'equip i per la vostra confiança.

Gràcies també al meu co-director de tesi, el Dr. Manel Mendoza. Quin professional tan valuós...! Gràcies a ell vaig conèixer i estimar la recerca. El seu treball sempre desinteressat per l'equip el posa en valor no només com a metge, sinó també com a persona. Ha estat sempre una persona generosa tant amb els residents com amb la resta d'adjunts i tot això fa que sigui una persona immensament estimada i valorada dins i fora de l'hospital; no hi ha recompensa més gran que aquesta.

A la meva família, especialment als meus pares; gràcies per haver-me permès assolir el màxim grau universitari. Gràcies a vosaltres he pogut estudiar i això m'ha fet més lliure. M'heu ensenyat el valor de l'esforç i la tenacitat, pilars fonamentals tant en l'àmbit professional com personal.

Gràcies Manel per la teva infinita paciència amb mi. Per estimar-me i respectar-me i per la immensa ajuda en tants i tants moments, tant dins com fora de l'hospital.

Finalment, gràcies a tots els meus amics i amigues. Sou, veritablement, com una família per a mi i espero poder seguir compartint moments meravellosos amb tots vosaltres durant molt de temps.

Pablo Garcia Manau

Barcelona, 31 de març del 2025

# ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ .....	11
2. DEFECTES DEL CREIXEMENT FETAL .....	15
2.1. HISTÒRIA .....	15
2.2. FACTORS DE RISC I ETIOLOGIA.....	16
2.2.1. CAUSES FETALS .....	17
2.2.2. CAUSES MATERNES.....	18
2.2.3. CAUSES PLACENTÀRIES I DEL CORDÓ UMBILICAL .....	19
2.3. CLASSIFICACIÓ.....	19
2.3.1. CLASSIFICACIÓ SEGONS LA GRAVETAT .....	19
2.3.2. CLASSIFICACIÓ SEGONS L'EDAT GESTACIONAL .....	24
2.3. INSUFICIÈNCIA PLACENTÀRIA I CIR.....	28
2.3.1. PLACENTACIÓ NORMAL.....	29
2.3.2. FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIÈNCIA PLACENTÀRIA.....	31
2.3.3. DIFERÈNCIES EN LA PRESENTACIÓ DE LA INSUFICIÈNCIA PLACENTÀRIA ENTRE EL CIR I LA PE.....	33
2.3.4. FACTORS ANGIOGÈNICS EN EL CIR I LA PE .....	34
2.4 MANEIG DELS DEFECTES DE CREIXEMENT FETAL.....	41
2.4.1. PES FETAL ESTIMAT .....	41
2.4.2. VELOCITAT DE CREIXEMENT .....	42
2.4.3. CIRCUMFERÈNCIA ABDOMINAL .....	45
2.4.4. DOPPLER MATERNOFETAL .....	45
2.4.5. REGISTRE CARDIOTOCOGRÀFIC .....	52
2.4.6. PERFIL BIOFÍSIC.....	53
2.4.7. DISMINUCIÓ DE MOVIMENTS FETALS .....	54
2.4.8. OLIGOAMNIS .....	55

2.5. FINALITZACIÓ DE LA GESTACIÓ.....	56
2.5.1. FINALITZACIÓ DE LA GESTACIÓ EN EL CIR PRECOÇ.....	57
2.5.2. FINALITZACIÓ DE LA GESTACIÓ EN EL CIR TARDÀ I A TERME.....	58
2.5.3. VIA DEL PART.....	60
2.5.4. MECANISME D'INDUCCIÓ.....	61
2.6. PRONÒSTIC.....	61
2.6.1. PRONÒSTIC MATERN.....	61
2.6.2. PRONÒSTIC FETAL.....	62
2.6.3. PRONÒSTIC NEONATAL.....	63
2.6.4. PRONÒSTIC A LLARG TERMINI DELS FETUS NASCUTS EN EL TERME PRECOÇ.....	68
3. HIPÒTESIS.....	72
4. OBJECTIUS.....	77
6. DISCUSSIÓ.....	143
6.1. ESTUDI 1.....	143
6.2. ESTUDI 2.....	147
7. CONCLUSIONS.....	156
8. BIBLIOGRAFIA.....	160

## SIGLES I ABREVIACIONS

ACM – Artèria Cerebral Mitja

AU – Artèria Umbilical

CA – Circumferència Abdominal

CIR - Creixement Intrauterí Restringit

DV – Ductus Venós

ICP – Índex Cerebroplacentari

IPmAUt - Índex de Pulsatilitat mig de les Artèries Uterines

PE – Preeclàmpsia

PEG – Petit per a l'Edat Gestacional

PFE – Pes Fetal Estimat

PIGF – Placental Growth Factor

sFlt-1 - Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1

VPN – Valor Predictiu Negatiu

VPP – Valor Predictiu Positiu

## 1. INTRODUCCIÓ

## 1. INTRODUCCIÓ

Els defectes de creixement fetal afecten un 10% de les gestacions i, per tant, constitueixen una causa freqüent de morbimortalitat tant materna com neonatal.(1-3) La fisiopatologia exacta d'aquesta condició encara no és del tot ben coneguda, però és sabut que en la gran majoria de casos està estretament relacionada amb la insuficiència placentària.(4,5) La identificació del mecanisme fisiopatològic subjacent és clau per al desenvolupament de noves estratègies preventives i de tractament que permetin disminuir tant la prevalença d'aquesta condició com de les complicacions associades.

Dins l'espectre dels defectes de creixement fetal, es poden diferenciar diverses situacions clíniques. En el cas més greu, el retard de creixement es presenta de forma precoç, sovint abans de la setmana 32, i es caracteritza per una insuficiència placentària més greu. En l'altre extrem, el retard de creixement tardà, tot i ser més freqüent, es manifesta en estadis gestacionals més avançats i presenta un patró clínic diferent, sovint amb una insuficiència placentària menor.(6) Aquestes diferències fisiopatològiques impliquen la necessitat d'adaptar les diferents estratègies de seguiment segons la gravetat i el moment d'aparició de cada situació.

Actualment, el seguiment de les gestacions amb defectes de creixement fetal es realitza principalment amb l'avaluació ecogràfica del pes fetal i l'anàlisi Doppler de la circulació fetal i placentària.(1,7) Tot i la seva utilitat demostrada i àmpliament

estudiada, aquesta eina presenta diverses limitacions. D'una banda, la seva sensibilitat i especificitat són limitades, amb un elevat nombre de falsos positius que condueixen a un seguiment sovint massa intensiu de gestants que, en molts casos, no ho requeririen. D'altra banda, les decisions clíniques basades únicament en l'ecografia poden conduir a la finalització de la gestació a edats gestacionals molt precoces, amb el consegüent augment de la prematuritat i de les complicacions maternes i fetals associades, tant a curt com a llarg termini.(8)

En els darrers anys, els factors angiogènics placentaris, especialment el receptor soluble de la tirosina-cinasa 1 (sFlt-1) i el factor de creixement placentari (PlGF), han sorgit com una eina prometedora en el maneig de les patologies relacionades amb la insuficiència placentària.(9–11) Tot i haver estat inicialment investigats en el context de la preeclàmpsia, aquests biomarcadors podrien ser útils també per identificar gestacions amb risc elevat de complicacions associades al retard de creixement fetal. En particular, la ràtio entre aquests dos biomarcadors podria constituir una eina complementària per millorar l'estratificació del risc i optimitzar el maneig clínic d'aquestes pacients.(12,13)

Aquesta tesi doctoral es planteja com un anàlisi exhaustiu d'aquests biomarcadors en el context dels defectes de creixement fetal i la insuficiència placentària. En primer lloc, es pretén investigar la correlació entre els valors de la ràtio sFlt-1/PlGF i els paràmetres Doppler en els casos de retard de creixement precoç. En segon lloc, s'explorarà la utilitat clínica d'aquests biomarcadors en el maneig del retard de creixement a terme, una de les situacions més freqüents en la pràctica clínica.

L'objectiu final és contribuir al desenvolupament d'estratègies de maneig més precises i individualitzades que permetin reduir el nombre d'intervencions innecessàries i minimitzar el risc de prematuritat i complicacions maternofetals associades.

## 2. DEFECTES DEL CREIXEMENT FETAL

## 2. DEFECTES DEL CREIXEMENT FETAL

### 2.1. HISTÒRIA

La definició de "defecte de creixement fetal" ha evolucionat al llarg de la història. Inicialment, abans que l'ecografia estigués disponible com a mètode diagnòstic, el terme "prematuro" s'utilitzava de manera habitual en pediatria per descriure els nounats amb un pes inferior a 2500 grams, independentment de l'edat gestacional estimada.(14) L'any 1961 es va descriure per primera vegada el concepte de Creixement Intrauterí Restringit (CIR), que assumia per primera vegada que el creixement fetal podia veure's compromès ja en vida prenatal i que, en alguns casos, els nounats naixien amb un pes molt inferior al que s'esperava per a la seva edat gestacional. (15) Més de 10 anys després de les primeres imatges ecogràfiques, l'any 1971, es va desenvolupar el primer gràfic de cefalometria, que abastava des de la setmana 13 fins a la 40, i es va observar que els fetus CIR experimentaven una disminució en el creixement del diàmetre biparietal durant el tercer trimestre. De fet, durant molts anys, la cefalometria seriada es va consolidar com el mètode estàndard per avaluar el creixement fetal en països en vies de desenvolupament.(16) Set anys més tard, es va demostrar el valor de la datació gestacional per ecografia, fet que va suposar un punt d'inflexió en el diagnòstic i maneig dels defectes de creixement fetal.(17) El pes fetal estimat (PFE) es va consolidar com a eina clau en l'abordatge d'aquesta patologia. Paral·lelament, els ecògrafs van millorar progressivament la seva qualitat i va expandir-se el seu ús en la pràctica clínica obstètrica. Durant la dècada de 1980, les mesures

biomètriques fetals estàndard per avaluar el creixement van incloure el diàmetre biparietal, el perímetre cefàlic, la circumferència abdominal (CA) i la longitud del fèmur. Aquestes biometries van ser incorporades en les equacions per calcular el PFE, segons els models desenvolupats per Hadlock, els quals continuen sent àmpliament utilitzats avui dia.(18) Habitualment, i en línies generals, es considera un fetus "petit" tot aquell fetus amb un PFE inferior al percentil 10.(3) Aquesta definició té una sensibilitat baixa (al voltant del 38%), de manera que no detecta casos de restricció del creixement que no cauen per sota del desè percentil. Tot i així, la seva especificitat és alta (al voltant del 95%), pel que identifica un subconjunt d'embarassos amb alt risc de resultats perinatals adversos.(19) Més endavant es desenvoluparà aquest aspecte.

## 2.2. FACTORS DE RISC I ETIOLOGIA

Donat que la base fisiopatològica dels defectes del creixement fetal i la preeclàmpsia (PE) és en molts casos la mateixa, els factors de risc més importants són comuns a les dues patologies. Els principals són l'hàbit tabàquic (en aquest cas al contrari, ja que en la PE n'és protector), l'edat materna extrema (tant en pacients joves com d'edat avançada), la raça, i la patologia materna de base (hipertensió, diabetis o malalties renals i autoimmunitàries). A més, els factors socioeconòmics tenen influència també, ja que modifiquen de manera clau l'estat nutricional matern i s'associen també a un increment dels hàbits tòxics. L'alçada dels progenitors també condiciona el risc d desenvolupar un fetus de baix pes, tot

i que habitualment es traduirà en un fetus petit de manera constitucional i, sovint, no incrementa el risc d'insuficiència placentària subjacent de manera independent.(20,21)

Els defectes de creixement fetal no sempre tenen un mecanisme subjacent patològic, ja que aproximadament el 40% dels casos són considerats fetus constitucionalment petits, com s'explicarà al següent apartat.(14) En la resta de casos, els fetus de baix pes es relacionen amb múltiples etiologies, sent la insuficiència placentària la causa més freqüent.(22) Aquestes es poden classificar en causes fetals, placentàries i maternes.(23)

### 2.2.1. CAUSES FETALS

Les anomalies genètiques fetals es detecten en aproximadament un 5% dels casos de CIR.(24) Aquestes poden incloure aneuploïdies, mutacions en gens individuals, delecions o duplicacions parcials, cromosomes en anell i alteracions de la impressió genòmica. Es calcula que la meitat dels fetus amb trisomia 13 o 18 desenvolupen CIR, i la presència d'una restricció del creixement abans de la setmana 20 suggereix una aneuploïdia. A més, els fetus amb anomalies congènites no cromosòmiques o síndromes específiques també poden presentar un creixement restringit.(24,25)

Les infeccions fetals són responsables d'un 5%-10% dels casos de CIR, sent el paludisme la causa més freqüent a escala mundial, tot i que poc freqüent al nostre medi. Altres agents infecciosos implicats inclouen el citomegalovirus, la

toxoplasmosi, el virus de la varicel·la-zòster, la sífilis i el virus de l'herpes simple.(24,25)

### 2.2.2. CAUSES MATERNES

Diverses comorbiditats maternes poden alterar el flux sanguini uteroplacentari i comprometre el creixement fetal, com ara l'edat materna (tant en pacients molt joves com l'edat avançada), la hipertensió crònica, la diabetis gestacional o pregestacional, el lupus eritematós sistèmic, la síndrome antifosfolipídica, les malalties cardiovasculars o renals greus, l'anèmia severa i la malaltia de cèl·lules falciformes.(21)

El consum de substàncies com l'alcohol, la cocaïna, la nicotina, l'heroïna i la marihuana també s'ha associat significativament amb el naixement de nounats de baix pes. Probablement aquests factors també estiguin relacionats amb l'augment de la incidència en pacients de baix nivell socioeconòmic, degut a un pitjor estat nutricional i un abús incrementat de substàncies tòxiques. Altres factors materns implicats en la CIR inclouen la gestació múltiple, un baix pes pregestacional, un guany ponderal insuficient durant l'embaràs, l'exposició a fàrmacs teratogènics (per exemple els agents antineoplàsics), la radiació, les hemorràgies greus, la residència a gran altitud, les malformacions uterines i la concepció amb tècniques de reproducció assistida.(21,23–25)

### 2.2.3. CAUSES PLACENTÀRIES I DEL CORDÓ UMBILICAL

La insuficiència placentària és la causa més freqüent (fins prop del 90% dels casos), pel que es desenvoluparà més endavant aquest aspecte. Diverses anomalies morfològiques placentàries poden contribuir al CIR, incloent-hi la placenta bilobada, circumbal·lada, els infarts placentaris, la placenta accreta, la placenta prèvia o la displàsia mesenquimal placentària. A més, les anomalies del cordó umbilical, com la presència d'una única artèria umbilical (AU) o una inserció velamentosa o marginal del cordó, també poden comprometre el creixement fetal. Aquestes alteracions placentàries i umbilicals afecten negativament la perfusió placentària, limitant així l'aportació d'oxigen i nutrients al fetus.(24–26)

## 2.3. CLASSIFICACIÓ

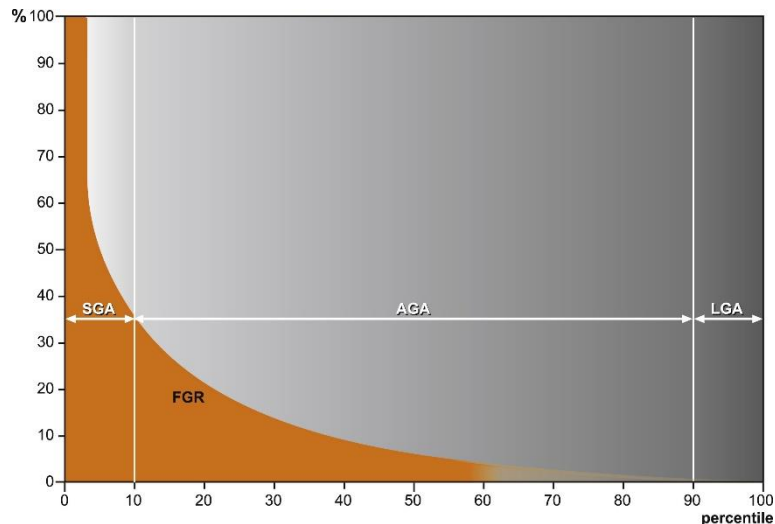
La classificació dels fetus de baix pes pot realitzar-se en funció de la seva gravetat i en funció del moment d'aparició.

### 2.3.1. CLASSIFICACIÓ SEGONS LA GRAVETAT

Segons la gravetat, els fetus de baix pes es poden classificar en dos grups: els fetus CIR, que són aquells que no aconsegueixen el seu potencial de creixement genèticament predeterminat, i els Petits per a l'Edat Gestacional (PEG), que es defineixen com a fetus constitucionalment petits. Independentment de si aquestes categories reflecteixen amb precisió la fisiopatologia subjacent, des d'un punt de vista clínic, la distinció entre CIR i PEG és important a causa de la seva correlació

amb els resultats perinatals. Pel seu pitjor pronòstic, existeix consens sobre la finalització de les gestacions de manera electiva en casos de CIR quan es pot presumir que la maduració pulmonar s'ha assolit, o fins i tot abans en casos de deteriorament hemodinàmic fetal. En canvi, els fetus PEG solen tenir un resultat perinatal similar als fetus de creixement normal, i la intervenció activa o la inducció electiva abans del terme complet no aporta beneficis.(3,27) Per a la distinció entre ambdues situacions existeixen diferents guies clíniques que basen els seus criteris en les biometries fetals, la velocitat de creixement i el Doppler maternofetal. Aquests aspectes seran desenvolupats amb profunditat més endavant.

Existeix heterogeneïtat en la definició del CIR i el PEG. Tot i que el concepte CIR ha estat tradicionalment utilitzat de manera intercanviable amb PEG, la utilitat de la definició de PEG radica en la seva senzilla aplicació, ja que es tracta només d'una desviació estadística de la mida fetal, sovint el desè percentil, comparada amb una taula de referència per definir l'anormalitat.(3,28) Tot i que existeix una superposició significativa entre PEG i CIR, els dos termes es refereixen a condicions diferents (figura 1). Aproximadament un 40% dels nadons amb una pes inferior al percentil 10 són constitucionalment petits i sans, mentre que el CIR tradueix una condició patològica amb una hipòxia subjacent, encara que el fetus no sigui necessàriament petit.(29) De tal manera, un fetus amb un PFE normal pot patir una restricció de creixement si el seu potencial de creixement intrínsec era més alt.



**Figura 1:** Representació esquemàtica de la superposició i la diferència entre CIR (FGR) i PEG (SGA). PEG inclou tots els fetus amb un pes inferior al desè percentil. CIR representa l'àrea taronja, que es dilueix cap als percentils de creixement més alts. SGA: Small for Gestational Age, FGR: Fetal Growth Restriction, AGA: Appropriate for Gestational Age, LGA: Large for Gestational Age.(14)

El diagnòstic, seguiment i el moment del part dels fetus CIR són qüestions de gran importància en la pràctica obstètrica. Tot i així, existeixen discrepàncies importants respecte a la seva definició entre diferents societats científiques. Al 2016, un panell d'experts va definir el CIR fent servir el mètode Delphi. Aquesta definició ha estat adoptada per la International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) i basa els seus criteris no únicament en el PFE si no també en la velocitat de creixement i el percentil del perímetre abdominal.(30) (Taula 1) Tanmateix, altres societats científiques no segueixen els mateixos criteris i existeix, per tant, una heterogeneïtat important en la definició del CIR encara avui dia.(3,27,31,32)

**Taula 1:** Definició de CIR segons la International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). CIR: Creixement intrauterí restringit, CA: circumferència abdominal, PFE: pes

fetal estimat, IPmAUt: índex de pulsilitat mig de les artèries uterines, IPAU: índex de pulsilitat de l'artèria umbilical, ICP: índex cerebroplacentari.(30)

CIR precoç (<32 setmanes)	CIR tardà (≥32 setmanes)
CA/PFE <p3 o diàstole absent AU	CA/PFE <p3
<p><i>O</i></p> <p>1. CA/PFE &lt;p10 <i>i</i></p> <p>2. IPmAUt &gt;p95 <i>i/o</i></p> <p>3. IPAU &gt;p95</p>	<p><i>+ almenys 2 de 3 dels següents:</i></p> <p>1. CA/PFE &lt;p10</p> <p>2. disminució de més de 2 quartils els percentils de CA o PFE</p> <p>3. ICP&lt;p5 o IPAU &gt;p95</p>

Al nostre medi, la classificació més emprada és la proposada per Figueras i Gratacós. Aquesta, classifica com a CIR qualsevol fetus amb un percentil de PFE inferior al percentil 3 o bé inferior al percentil 10 acompanyat d'alguna alteració hemodinàmica materna o fetal (artèries uterines, AU, cerebral mitja, índex cerebroplacentari o ductus venós). A més, divideix el CIR en diferents estadis en funció de la gravetat del Doppler per a simplificar-ne tant el seguiment com per a decidir el moment de la finalització.(3) (Taula 2)

**Taula 2:** Classificació dels defectes de creixement fetal segons Figueras i Gratacós. PEG: Petit per a l'Edat Gestacional, PFE: pes fetal estimat, CIR: Creixement Intrauterí Restringit, ICP: índex cerebroplacentari, IPAU: índex de pulsilitat de l'artèria umbilical, IPACM: índex de pulsilitat de l'artèria cerebral mitja, IPmAUt: índex de pulsilitat mig de les artèries uterines, AU: artèria umbilical, IPDV: índex de pulsilitat del ductus venós, RCTG: registre cardiotocogràfic.(3)

Tipus	Correlació fisiopatològica	Criteris (un o més)	Seguiment
PEG	Fetus constitucionalment petit	PFE 3-10 sense alteració Doppler	2 setmanes
CIR I	Insuficiència placentària lleu	PFE <p3 ICP <p5 IPAU <p5 IPACM <p5 IPmAUt >p95	Setmanal
CIR II	Insuficiència placentària greu	AU amb diàstole absent	Bisetmanal
CIR III	Baixa sospita d'acidosis fetal	AU amb diàstole reversa IPDV >p95	24/48 h
CIR IV	Alta sospita d'acidosis fetal	DV amb ona a reversa RCTG patològic	12 h

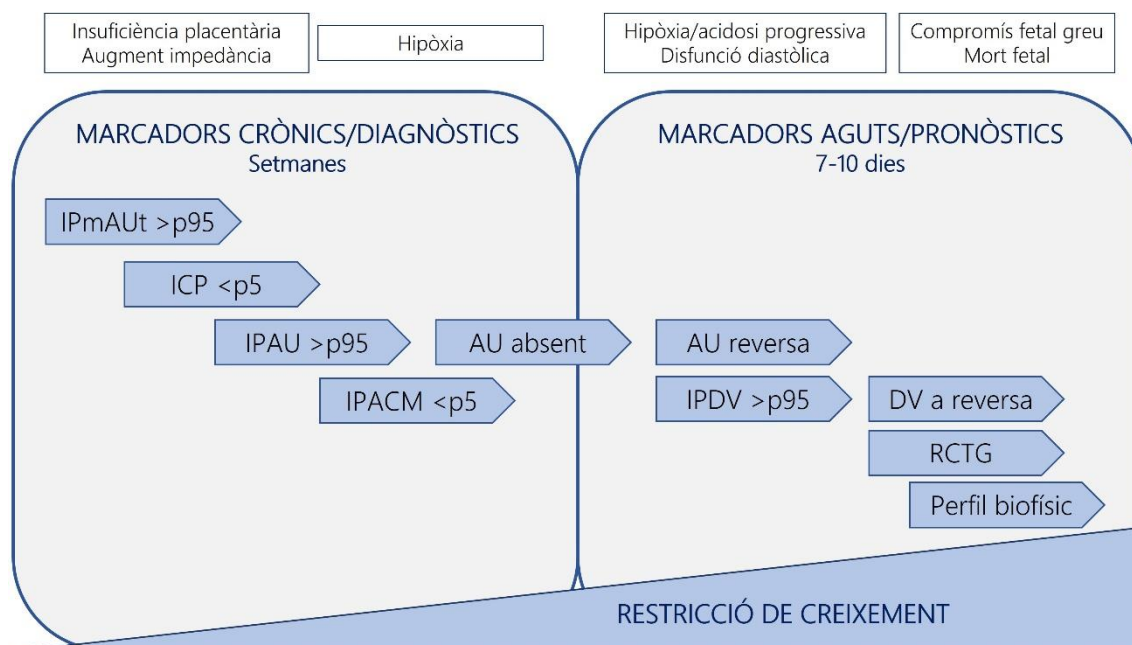
### 2.3.2. CLASSIFICACIÓ SEGONS L'EDAT GESTACIONAL

A més de la classificació en estadis en funció de la gravetat, el CIR es pot classificar també en funció del moment d'aparició; tal i com s'ha pogut observar a la definició de la ISUOG (Taula 1). Com s'ha comentat prèviament, la insuficiència placentària és la base fisiopatològica més freqüent en el CIR. Dins d'aquesta patogènesi comuna, el CIR es presenta amb dos fenotips diferents segons si l'inici és precoç o tardà durant la gestació. En general, però no sempre, hi ha una correspondència entre el CIR precoç i l'espectre més greu de la patologia.(3) L'edat gestacional òptima per a la distinció del CIR precoç i el tardà també ha sigut discutida àmpliament a la literatura, sent actualment les 32 setmanes la més acceptada, ja que ens permet la diferenciació més precisa de les formes amb més risc de complicacions perinatals (CIR precoç, < 32 setmanes de gestació) d'aquelles amb una evolució més favorable (CIR tardà, ≥ 32 setmanes de gestació).(6) Aquesta diferenciació és útil principalment a nivell de recerca i per a entendre els diferents espectres de la patologia a nivell clínic. Des del punt de vista del maneig, tenint en compte que al nostre medi la classificació en estadis proposada per Figueras i Gratacós és la més emprada, és poc probable que aquesta diferenciació aportí un valor afegit.

#### 2.3.2.1. CIR precoç

El CIR precoç (aparició <32 setmanes) representa entre el 20 i el 30% de tots els casos de CIR i s'associa a la PE precoç (<34 setmanes) en fins al 50% dels casos.(33) Aquest fet tradueix una insuficiència placentària greu de base i una hipòxia fetal

crònica amb una alta proporció de casos amb alteracions del Doppler de l'AU i un empitjorament progressiu fins a l'acidosi fetal, que es manifesta amb canvis en el flux diastòlic de l'AU i en un augment de la pulsilitat del ductus venós (DV). El temps de latència d'aquest empitjorament és variable, però acostuma a prolongar-se durant setmanes.(34) Independentment del temps i la rapidesa del deteriorament, aquest segueix un patró ben descrit que permet monitoritzar la progressió de la malaltia i ajustar el seguiment i el moment òptim de la finalització. (Figura 2) En molts casos, el CIR precoç s'associa amb un alt risc de mal resultat perinatal o de mort intrauterina;(35) per tal motiu, el repte rau en el maneig, que es basa en la cerca de l'equilibri òptim entre els riscos de mantenir la gestació i les complicacions derivades de la finalització electiva de forma prematura.



**Figura 2:** Deteriorament hemodinàmic en el CIR precoç. IPmAUt: índex de pulsilitat mig de les artèries uterines, ICP: índex cerebroplacentari, IPAU: índex de pulsilitat de l'artèria umbilical, IPACM: índex de pulsilitat de l'artèria cerebral mitja, AU: artèria umbilical, IPDV: índex de

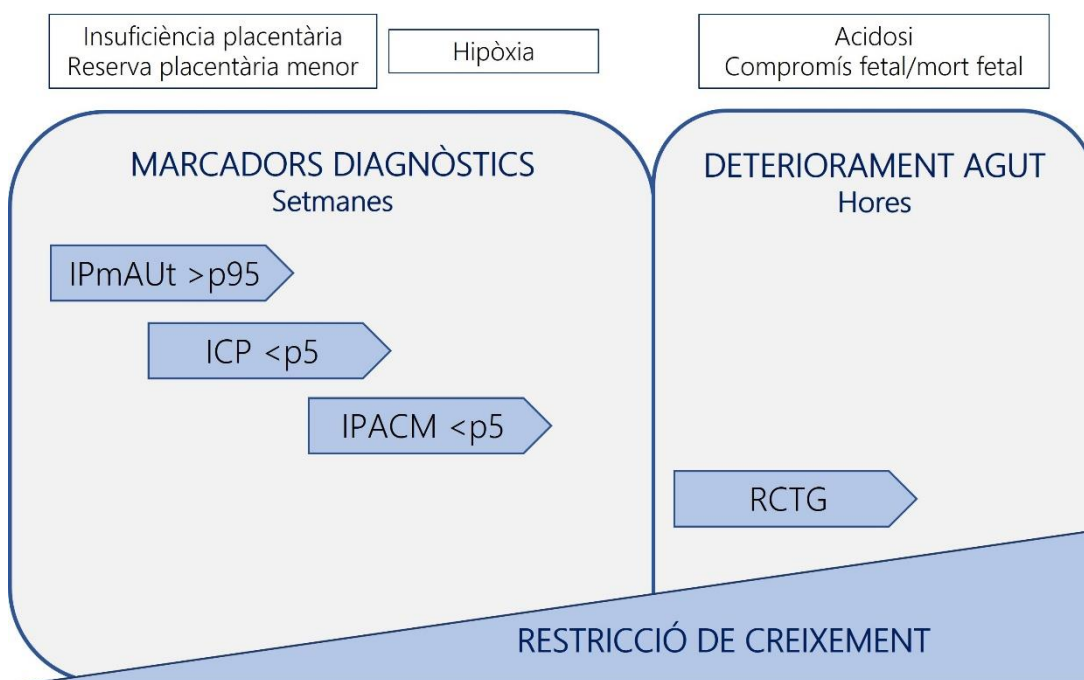
pulsatilitat del ductus venós, RCTG: registre cardiotocogràfic. Adaptació de Figueras F, Gratacós E: Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther, 2014.(3)

### 2.3.2.2. CIR tardà

El CIR tardà representa entre el 70 i el 80% dels casos de CIR.(33) A diferència del CIR precoç, la seva relació amb la PE tardana ( $\geq 34$  setmanes) és baixa, al voltant del 10%, fet que tradueix una insuficiència placentària subjacent més lleu. Aquest fet explica que el Doppler de l'AU sigui normal en gairebé tots els casos.(36) Malgrat tot, són freqüents els casos d'alteracions de l'índex cerebroplacentari (ICP) i de l'artèria cerebral mitja (ACM), que tradueixen una vasodilatació cerebral indicativa d'hipòxia crònica.(36) En canvi, signes ecogràfics avançats de deteriorament fetal, com alteracions en el DV, són extremadament infreqüents.(37) Per tant, la seqüència de deteriorament hemodinàmic fetal progressiu descrita en el CIR precoç es diferent a la del CIR tardà.(3) (Figura 3)

Malgrat que el CIR tardà es considera menys greu que el precoç, comporta un risc de deteriorament fetal agut abans del part, fet que es reflecteix en la seva contribució significativa a la mortalitat en el tercer trimestre.(38) A més, s'associa freqüentment a patiment fetal intrapart i a acidosi neonatal, encara que no existeixin alteracions el l'AU.(39) Així doncs, el CIR tardà no segueix una evolució clínica previsible i pot empitjorar de manera sobtada. Aquesta vulnerabilitat es podria explicar per diversos factors, com ara la menor tolerància del fetus a terme a la hipòxia o la major freqüència de dinàmica uterina en la gestació a terme. Per

tant, a diferència del CIR precoç, el repte en el CIR tardà és el diagnòstic, ja que el CIR no detectat segueix representant una part important de les morts intrauterines en la gestació avançada.(40)



**Figura 3:** Deteriorament hemodinàmic en el CIR tardà. IPmAUt: índex de pulsilitat mig de les artèries uterines, ICP: índex cerebroplacentari, IPACM: índex de pulsilitat de l'artèria cerebral mitja, RCTG: registre cardiotocogràfic. Adaptació 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.(3)

A la Taula 3 es resumeixen les principals diferències entre les dues entitats descrites prèviament.

**Taula 3:** Diferències entre el CIR precoç i tardà. AU: artèria umbilical, PE: preeclàmpsia. Adaptació 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.(3)

CIR PRECOÇ	CIR TARDÀ
Menys prevalent (<1%)	Més prevalent (5-8%)
<b>Major insuficiència placentària:</b> Alteració Doppler AU, Major associació a PE	<b>Menor insuficiència placentària:</b> Menor alteració Doppler AU, Menor associació a PE
Major tolerància a la hipòxia Cascada hemodinàmica progressiva	Menor tolerància a la hipòxia Desenllaç més agut
Alta morbimortalitat perinatal (baixa prevalença)	Menor mortalitat però causa freqüent d'òbit fetal (major prevalença)
Repte: maneig	Repte: diagnòstic

### 2.3. INSUFICIÈNCIA PLACENTÀRIA I CIR

Les complicacions de l'embaràs relacionades amb la placenta que condueixen al CIR tenen el seu origen fisiopatològic en les primeres etapes de la placentació i poden manifestar-se a partir del final del primer trimestre, durant el procés de placentació.(41,42) Qualsevol insult durant aquest període pot disminuir el volum placentari i, per tant, la seva funció. Aquest fet es justifica en què les gestacions amb diagnòstic de CIR (amb o sense PE) tenen volums placentaris menors i un augment de les resistències placentàries comparades amb gestacions control ja des de l'inici del segon trimestre.(43)

La relació entre la insuficiència placentària i el CIR és complexa, i identificar-ne les causes resulta difícil, ja que molts estudis clínics són de mida reduïda, retrospectius i influïts per factors de confusió com el tabaquisme matern i l'ètnia. Per a entendre

millor aquesta relació, és fonamental descriure primer el procés de placentació normal.

### 2.3.1. PLACENTACIÓ NORMAL

El procés de placentació és un mecanisme complex que es pot resumir en les següents fases:(44)

a) Remodelació de les artèries espirals: les artèries espirals experimenten una profunda transformació estructural durant la gestació per a garantir una perfusió òptima a la unitat feto-placentària. Aquest procés és iniciat per la invasió trofoblàstica i comporta la destrucció parcial de la capa muscular i endotelial de les artèries espirals, i la substitució per material fibrinoide i teixit connectiu. La remodelació arterial redueix la capacitat de vasoconstricció i incrementa el diàmetre luminal, permetent un flux sanguini de baixes resistències essencial.

b) Invasió de la decidua: el trofoblast penetra progressivament en la decidua basal mitjançant mecanismes d'invasió i interacció amb la matriu extracel·lular i les cèl·lules deciduals. Aquesta invasió permet l'establiment d'una interfície maternofetal funcional, afavorint l'adaptació immunològica i el desenvolupament de la placenta. La interacció entre el trofoblast i la decidua està regulada per factors angiogènics, citocines i molècules d'adhesió, que modulen la profunditat d'invasió i la resposta immune materna.

c) Migració arterial trofoblàstica: les cèl·lules trofoblàstiques s'introdueixen progressivament dins les artèries espirals i modifiquen la seva estructura. La migració intraarterial comporta la substitució de la capa muscular per cèl·lules del trofoblast, afavorint la conversió d'aquests vasos en estructures de baixa resistència.

d) Invasió intramural vascular de les artèries espirals: a mesura que avança la gestació, les cèl·lules trofoblàstiques infiltren les capes mitjana i adventícia de les artèries espirals, provocant la destrucció parcial de la musculatura llisa i la reorganització de la matriu extracel·lular. Aquesta invasió intramural és fonamental per assegurar una disminució sostinguda de la resistència vascular i una adaptació òptima de la circulació uterina a les demandes hemodinàmiques fetoplacentàries.

e) Pèrdua de la capa muscular i substitució per material fibrinoide i teixit connectiu: la remodelació de les artèries espirals comporta la degradació de la capa muscular així com la deposició de material fibrinoide i teixit connectiu per part del trofoblast. Aquest procés impedeix la resposta vasoconstrictora als estímuls hormonals i simpàtics.

f) Baixa resistència i aportació sanguínia adequada: l'efecte final de la remodelació de les artèries espirals és l'increment de la perfusió materno-placentària i l'optimització de l'intercanvi de gasos i nutrients a la interfase maternofetal.

## 2.3.2. FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIÈNCIA PLACENTÀRIA

Diversos mecanismes intervenen en la etiopatogènia de la insuficiència placentària, que se sol manifestar en forma de CIR, PE o ambdues a la vegada. La insuficiència placentària es considera la principal causa de PE i CIR, tot i que hi ha altres mecanismes causants, com s'ha detallat anteriorment en aquesta tesi. Per altra banda, la causa de la insuficiència placentària és multifactorial i hi intervenen diversos mecanismes.(45) Segons aquests es pot classificar principalment en insuficiència placentària primària o intrínseca o en insuficiència placentària secundària o adquirida. Aquest origen dual és de recent concepció, per aquest motiu no hi ha consens clar en la terminologia i en classificar la insuficiència placentària com a primària o secundària. Tot i així, son termes útils en aquesta tesi per expressar aquesta dualitat en la etiopatogènia de la insuficiència placentària.(46–48)

### 2.3.2.1. Insuficiència placentària primària o intrínseca

Es tracta d'aquella que es produeix com a causa d'una deficient invasió trofoblàstica i remodelació de les artèries espirals. Es creu que aquesta invasió deficient està mediada per les característiques maternes i per mecanismes genètics, immunitaris i inflamatoris. En condicions normals, les cèl·lules trofoblàstiques envaeixen l'endometri matern i remodelen les artèries espirals, per un mecanisme anomenat decidualització, destinat a incrementar el flux sanguini placentari. A la PE i el CIR, aquesta invasió és insuficient, provocant una mala perfusió placentària, generant hipòxia, estrès oxidatiu, activant mecanismes

inflamatoris, vasoconstricció i augmentant la producció de factors antiangiogènics. Aquest mecanisme es pot observar en tots els casos de PE i CIR, tot i que és més comú i més accentuat en els casos d'inici més precoç.(47)

### 2.3.2.2. Insuficiència placentària secundària o extrínseca

Fa referència a aquelles situacions que condueixen a una perfusió placentària deficient, pel que fan que aquesta sigui secundària a un excés dels requeriments de la unió feto-placentària (per exemple la gestació múltiple o la macrosomia fetal) o a una impossibilitat d'aportar els requeriments d'adaptació necessaris per part del sistema cardiovascular matern. Aquesta última situació estaria present en gestants amb baixa reserva cardiovascular degut, per exemple, a l'edat avançada, l'obesitat o les malalties cardiovasculars o metabòliques subjacents. Aquest mecanisme es pot observar en tots els casos de PE i CIR, tot i que és més comú i més accentuat en els casos d'inici més tardà.(47,48) (Figures 4 i 5)

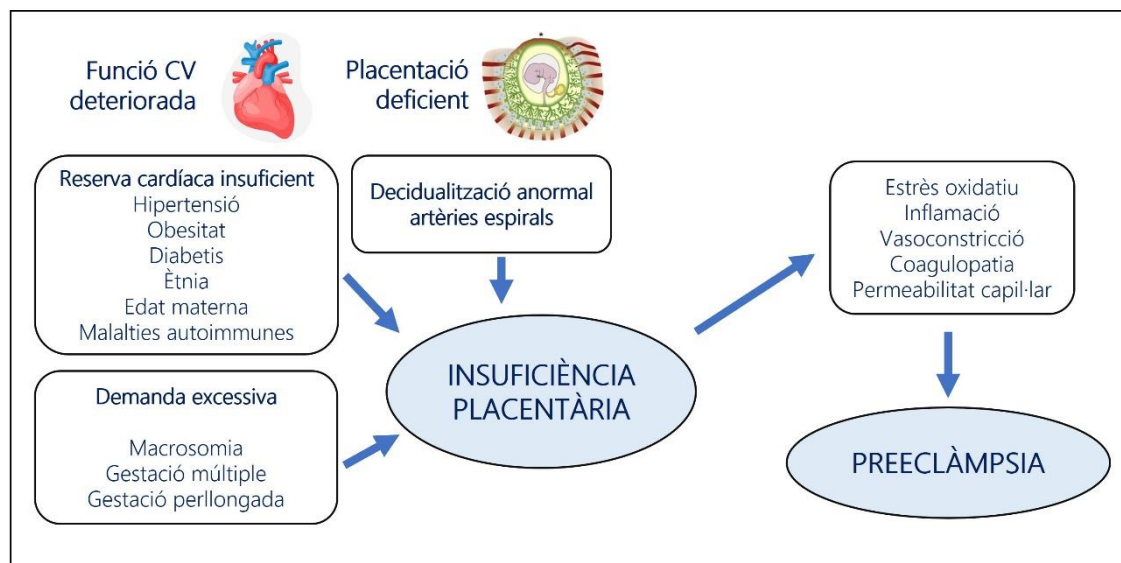
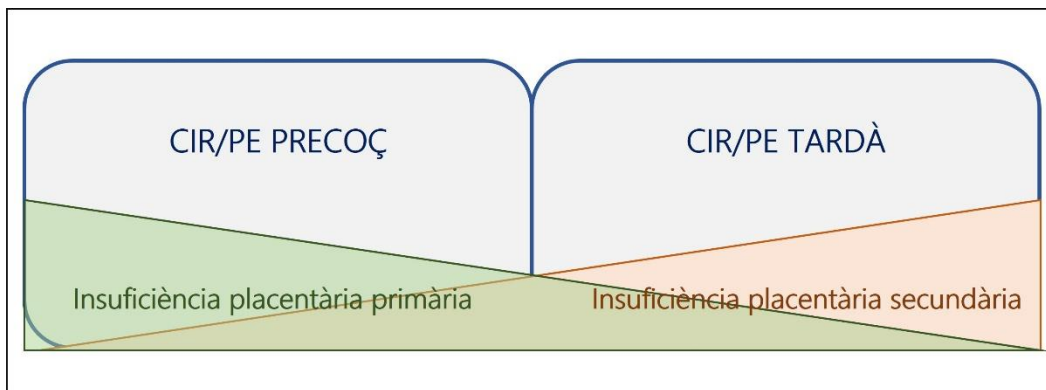


Figura 4: Fisiopatologia de la insuficiència placentària i preeclàmpsia.



**Figura 5:** Tipus d'insuficiència placentària i relació amb el CIR i la PE precoços i tardans.

### 2.3.3. DIFERÈNCIES EN LA PRESENTACIÓ DE LA INSUFICIÈNCIA PLACENTÀRIA ENTRE EL CIR I LA PE

Tot i que les dues entitats acostumen a ser conseqüència de la disfunció placentària subjacent, el fet que el CIR sigui una afectació fetal y la PE una afectació materna, ens indica que la insuficiència placentària pot incidir en el desenllaç gestacional a través de diferents vies i mecanismes. El CIR es caracteritza per una insuficient perfusió placentària i no acostuma a presentar alteracions vasculars sistèmiques maternes significatives, mentre que en la PE hi predomina una disfunció endotelial sistèmica amb afectació d'òrgans maternes.(44) En el CIR, la inflamació sistèmica és menys intensa que en la PE, on es detecta una resposta immune alterada i un estrès oxidatiu més marcat.(44,49) Pel que fa a les troballes anatomo-patològiques placentàries tant el CIR com la PE s'han associat a troballes patològiques amb més freqüència que en gestacions sense complicacions placentàries, tot i que els estudis no son homogenis en establir-ne el grau d'associació.(5,50)

#### 2.3.4. FACTORS ANGIOGÈNICS EN EL CIR I LA PE

Com s'ha comentat, la insuficiència placentària es caracteritza per la hipòxia placentària, la qual indueix estrès oxidatiu, inflamació placentària i desequilibri entre els factors angiogènics placentaris.(10–12,51) Aquests factors tenen un paper fonamental en l'equilibri de la vascularització placentària durant l'embaràs, regulant el creixement i la funció dels vasos sanguinis a la placenta i contribuint al desenvolupament i nutrició fetal. Existeixen diferents factors angiogènics relacionats amb la insuficiència placentària, però els més estudiats i implementats en la pràctica clínica són el "soluble fms-like tyrosine kinase-1" (sFlt-1) i el "placental growth factor" (PlGF). El PlGF és un factor proangiogènic de la família VEGF que afavoreix la formació de nous vasos sanguinis i la remodelació dels existents, garantint un adequat subministrament de nutrients i oxigen al fetus. En situacions normals, es troba lliure en el torrent sanguini, unint-se al seu receptor de membrana, l'Flt-1, i promovent l'angiogènesi. En situacions d'isquèmia placentària, l'endoteli afavoreix l'alliberament d'aquest Flt-1 en la seva forma soluble (sFlt-1), que s'uneix al PlGF dins el torrent sanguini, promovent la vasoconstricció i l'augment de la permeabilitat vascular endotelial, la qual cosa causa els signes i símptomes típics de la insuficiència placentària. Aquest fet es tradueix en una disminució del PlGF i un augment de l'sFlt-1, fet que provoca un increment de la seva ràtio (sFlt-1/PlGF), que pot detectar-se setmanes abans de l'aparició de la clínica.(10,52,53)

En gestacions normoevolutives, l'sFlt-1 augmenta a partir de la segona meitat de la gestació, assolint el seu màxim al voltant del moment del part. El PlGF, en canvi, augmenta progressivament ja durant el primer i segon trimestres, assolint el màxim al voltant de les 32 setmanes i disminuint progressivament després. En condicions normals, existeix un equilibri entre PlGF i sFlt-1. No obstant això, en trastorns com la PE i el CIR, aquest equilibri es trenca i existeixen nivells elevats de sFlt-1, nivells baixos de PlGF i com a conseqüència, un augment en l'sFlt-1/PlGF.(10) Existeixen altres factors angiogènics que estan sent investigats, com l'endoglina, però aquests no han estat encara implementats en la pràctica clínica.(54)

### **2.3.2.2. Evidència de la relació entre els factors angiogènics i la PE**

El gran gruix d'evidència científica actual sobre la implementació clínica dels factors angiogènics és en la PE. En els últims anys s'han vist incrementades de manera exponencial les publicacions en aquest cap i actualment diferents societats científiques recomanen el seu ús en el maneig d'aquesta patologia.(55–57) Actualment les seves aplicacions s'enfoquen tant a la predicció, diagnòstic, maneig i pronòstic.

Degut a l'evidència del tractament preventiu de la PE amb aspirina,(58) una de les seves aplicacions és l'ús del PlGF en la predicció de PE al primer trimestre dins d'un cribratge combinat poblacional que inclou factors materns, bioquímics i ecogràfics. Existeixen diferents algorismes per a la predicció de PE al primer trimestre i l'ús del PlGF conjuntament amb la resta de paràmetres ha demostrat

augmentar la taxa de detecció de PE precoç en un 20% per a una taxa de positius del 10% de PE precoç, arribant a xifres superiors al 80%.<sup>(59,60)</sup> L'addició de l'sFlt-1 no és útil per a predir PE al primer trimestre, ja que les concentracions d'aquest comencen a incrementar-se a partir del segon trimestre.<sup>(10)</sup>

L'ús dels factors angiogènics també serveix per a la predicció de PE al segon i tercer trimestres. El seu ús més important és per al "rule out" de la malaltia, degut al seu elevat valor predictiu negatiu (VPN). Un sFlt-1/PIGF <38 té un VPN del 99.3% i del 94.3% per a descartar PE en 1 i 4 setmanes, respectivament.<sup>(9)</sup> El seu ús és encara limitat per al "rule in"; ja que el seu valor predictiu positiu (VPP) és inferior, tot i que superior al dels símptomes i signes habituals de la PE. S'han establert diferents punts de tall que es correlacionen tant amb el diagnòstic de PE com amb la predicció de complicacions placentàries i amb un menor temps fins al part, com 85 i 110 (per sota i per sobre de les 34 setmanes, respectivament).<sup>(9,61–65)</sup> A més, només el fet de conèixer el resultat dels biomarcadors, permet reduir el temps fins al diagnòstic de la PE i complicacions molt greus com l'eclàmpsia, l'accident vascular cerebral o l'infart agut de miocardi sense augmentar el número d'hospitalitzacions.<sup>(66,67)</sup> Actualment el seu ús també es recomana per a prendre decisions clíniques en pacients amb diagnòstic de PE establert segons els criteris clàssics, ja que s'ha demostrat que la finalització electiva de les gestacions amb diagnòstic de PE sense criteris de gravetat i un PIGF inferior a 60 pg/ml disminueix la progressió a PE amb criteris de gravetat i les complicacions maternes sense empitjorar les complicacions neonatals.<sup>(68)</sup> Els estudis de cost efectivitat també

mostren que la implementació dels factors angiogènics en la predicció i maneig de la PE és cost-efectiva, ja que millora l'estratificació del risc i pot disminuir els costos elevats derivats de les complicacions maternes i dels parts preterme i els ingressos perllongats a les unitats de cures intensives (tant maternes com neonatals).(69,70)

### 2.3.2.2. Evidència de la relació entre els factors angiogènics i el CIR

Malgrat que l'evidència sobre l'ús dels factors angiogènics en el CIR és més limitada que en la PE, s'han erigit també com a una estratègia prometedora en el maneig d'aquestes gestacions. Com s'ha explicat prèviament, la disfunció placentària s'associa amb PE i aquesta, en moltes ocasions, s'associa a CIR; especialment en les formes més greus i precoces.(71) És per tal motiu que les gestacions que cursen amb CIR mostren un perfil angiogènic similar a les que cursen amb PE.(72) De fet, l'estudi PROGNOSIS, ja estudiava els valors de sFlt-1/PIGF en el CIR, ja que un dels criteris d'inclusió dins de "sospita de PE" era el CIR (també amb tensió arterial normal).(9) En línies generals, l'sFlt-1/PIGF en el CIR s'associa, igual que en la PE, amb un menor temps fins el part i amb un major risc de complicacions perinatals.(55,73,74) Existeixen diferències en quant a l'evidència disponible en funció de les setmanes al diagnòstic del CIR.

#### 2.3.2.2.1. Factors angiogènics en el CIR precoç

El gruix més important de l'evidència és en el CIR precoç, ja que associa un grau d'insuficiència placentària major i, per tant, major associació amb PE i valors de

sFlt-1/PIGF més elevats. En absència de PE al diagnòstic de CIR, 4 setmanes abans del part aquestes gestacions mostren ja valorar elevats de sFlt-1/PIGF, i aquests es relacionen amb un menor temps fins el desenllaç. A més, aquests augmenten de manera significativa quan se sobreafegeix una PE (principalment a expenses de sFlt-1), traduint així una insuficiència placentària més severa.(75) Existeix evidència que a major sFlt-1/PIGF, major risc de complicacions perinatals (maternes, fetals i neonatals), menor pes neonatal al naixement i menor temps fins el part, motiu pel qual són útils per a l'assessorament en el moment del diagnòstic. Aquest fet és especialment rellevant amb valors extremadament alts (>655), ja que només el 30% d'aquestes gestacions no es finalitzen abans de dos dies.(73,74,76–78) De fet, el valor d'sFlt-1/PIGF es relaciona també amb el pronòstic i el temps fins el part en CIR amb diàstole present a l'AU (CIR tipus I segons la classificació de Figueras i Gratacós), ja que amb valors <38 cap fetus requerirà finalització abans de 2 setmanes. Al contrari, valors  $\geq 85$ , indicarien que més de la meitat de les gestacions precisaran finalització abans d'una setmana. El valor de sFlt-1/PIGF podria, per tant, ajudar a establir el temps entre ecografies ja que semblaria individualitzar millor el pronòstic i l'evolució del CIR precoç que el Doppler fetal en el CIR tipus I al diagnòstic.(79)

Respecte els punts de tall vàlids en el CIR, existeix evidència que els punts de tall habitualment utilitzats en PE (38, 85 i 110) serien útils també en el CIR precoç, simplificant-ne, d'aquesta manera, el maneig.(80) Malgrat el cada cop més elevat nombre d'estudis disponibles en el CIR precoç, no existeix evidència que incloure

els factors angiogènics en el maneig d'aquestes gestacions suposi un benefici clínic respecte el maneig habitual.

#### 2.3.2.2.2. Factors angiogènics en el CIR tardà

L'evidència és menor en el CIR tardà. Tot i així, de manera general l'sFlt-1/PIGF també es correlaciona amb la severitat, ja que valors  $\geq 38$  s'associen a un menor pes neonatal al naixement i a un índex de pulsatilitat mig de les artèries uterines (IPmAUT) més elevat així com a esdeveniments perinatal adversos, també en gestacions normotensives.(73,81–83) La seva relació amb el Doppler també ha estat investigada però amb evidència més contradictòria. Alguns autors han demostrat que els factors angiogènics i el Doppler són equivalents a l'hora de predir PE i esdeveniments perinatal adversos i que la combinació de tots dos no aporta un benefici addicional respecte al seu ús per separat; de manera que, en els casos de CIR tardà, l'ús exclusiu del Doppler és suficient, i en cas de no disposar-ne, l'ús de sFlt-1/PIGF podria ser una alternativa.(63) Altres autors han conclòs que la capacitat predictiva de l'sFlt-1/PIGF per a esdeveniments adversos és baixa si es fan servir com a paràmetre únic, però augmenta si s'afegeixen a la resta de paràmetres habitualment utilitzats (PFE i Doppler), principalment per a predir PE.(84) Aquestes diferències poden explicar-se, en part, pels diferents criteris d'inclusió i els diferents esdeveniments adversos que s'han considerat com a resultat principal en aquests estudis. No existeix, per tant, evidència suficient per a la implementació dels factors angiogènics en el maneig clínic del CIR tardà.

### 2.3.2.2.3. Factors angiogènics en el CIR a terme

Existeix un estudi observacional que ha comparat la identificació dels fetus de baix pes a terme (PFE inferior al percentil 10, entre les 36+0 i les 37+6 setmanes) amb un risc elevat d'esdeveniments adversos, utilitzant l'avaluació Doppler habitual enfront d'una nova estratègia basada en l'sFlt-1/PlGF.(85) En l'estudi, del total de 521 fetus amb un PFE inferior al percentil 10, 102 presentaven valors anormals d'sFlt-1/PlGF( $\geq 38$ ), mentre que 412 presentaven un Doppler patològic. Així, segons el protocol basat en Doppler (habitual en la pràctica clínica), el 79,1% (412/521) dels fetus petits haurien estat classificats com a CIR. En canvi, amb l'estratègia basada en factors angiogènics, només el 19,6% (102/521) dels fetus petits haurien estat considerats com a CIR. Malgrat tot, ambdós estratègies van mostrar un VPN similar per a descartar esdeveniments perinatals adversos (99,3% i 99%, respectivament), indicant un bon pronòstic per a aquelles gestacions no classificades com a CIR independentment del criteri utilitzat. Per tant, la classificació basada en sFlt-1/PlGF semblaria més precisa i podria tenir una menor taxa de falsos positius, reduint un 79% els fetus classificats com a CIR, sense incrementar el risc d'esdeveniment perinatal advers. Tot i així, en tractar-se d'un estudi observacional, els autors van concloure que un assaig clínic hauria de validar aquesta estratègia. Per aquest motiu, encara no existeix evidència per a l'ús dels factors angiogènics en el maneig del CIR a terme.

## 2.4 MANEIG DELS DEFECTES DE CREIXEMENT FETAL

El maneig dels defectes de creixement fetal segueix sent un repte avui en dia, ja que existeixen discrepàncies importants entre les guies de les diferents societats científiques, com hem vist en els criteris diagnòstics, però també en quant al seguiment i a la finalització.(2) A continuació es descriuran els diferents paràmetres utilitzats per al diagnòstic i seguiment i es revisarà l'evidència científica actual de cadascun d'ells.

### 2.4.1. PES FETAL ESTIMAT

El PFE forma part dels criteris diagnòstic de CIR de la majoria de guies clíniques i protocols, considerant com a criteri únic el PFE inferior al percentil 3 tot i l'absència d'anomalies del Doppler maternofetal.(2,3,24,25,32) Aquest fet es deu a que existeixen estudis que han relacionat el pes fetal molt disminuït amb un increment de la mortalitat perinatal i un increment dels esdeveniments perinatals adversos així com un pitjor pronòstic neurològic a llarg termini.(86–88) Aquestes troballes les explicaria el fet que, tot i un Doppler maternofetal normal, el PFE inferior al percentil 3 aconseguiria diagnosticar una proporció de fetus amb una insuficiència placentària de base (no detectada per Doppler) amb pitjors resultats perinatals.(87) Malgrat aquesta evidència, existeix un metaanàlisi recent que conclou que tot i que el PFE extrem comporta un risc 1.97 vegades superior de complicacions perinatals, la capacitat predictiva és moderada i, a més, és similar a la reportada per altres criteris emprats, com l'IPmAut i l'ICP.(89) De fet, en un

estudi que avalua els criteris diagnòstics Delphi, el criteri del pes com a criteri únic va ser el majoritari per al diagnòstic de CIR (un 56% dels casos) però únicament responsable del 5.8% dels esdeveniments adversos.(90) El metaanàlisi conclou que la probabilitat d'un esdeveniment perinatal advers tenint en compte el PFE com a criteri únic és baixa i que, de fet, el risc és superior en els fetus de PFE normal amb alguna alteració Doppler que en els CIR amb PFE inferior al percentil 3 amb Doppler normal. Posa en dubte, per tant, la utilització del PFE com a criteri únic dins de la definició de CIR.

#### **2.4.2. VELOCITAT DE CREIXEMENT**

La velocitat de creixement es defineix com el canvi en la mida fetal (ja sigui en el PFE o d'alguna biometria específica) en dos moments de la gestació. Normalment s'expressa com a la diferència per unitat de temps (per exemple, mm/setmana o g/dia) o en z-score.(91) Existeix heterogeneïtat respecte la valoració de la velocitat de creixement (ja sigui de la CA o del PFE) a les diferents guies i protocols, fet que reflexa l'evidència contradictòria existent.(2) Mentre alguns estudis han conclòs que la velocitat de creixement no millora la predicció d'esdeveniments adversos quan s'afegeix al Doppler maternofetal, (92–96) altres autors han arribat a conclusions oposades, indicant que la velocitat de creixement és un factor de risc independent als altres marcadors.(97–99)

La interpretació de la velocitat de creixement és més complexa que els càlculs de percentils de PFE i requereix informació sobre la mediana i la desviació estàndard per a l'edat gestacional en cada cas. A més, per a considerar l'ús de la velocitat de creixement cal tenir en compte certs aspectes logístics, metodològics i estadístics:

(91)

1. Implica un increment de les exploracions ecogràfiques amb les consegüents implicacions en temps i recursos.

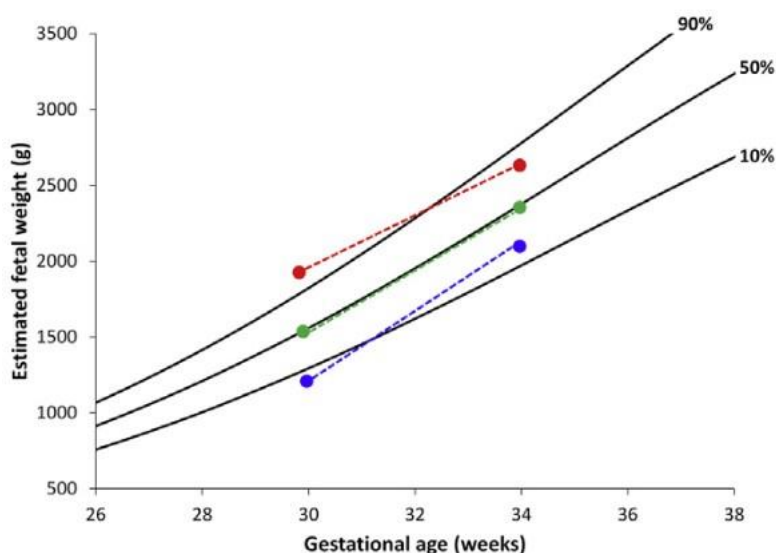
2. Cal tenir en compte l'interval entre ecografies. Un interval de temps curt pot tenir errors importants degut al propi error de la mesura.

3. Es desconeix quina és la millor edat gestacional per a iniciar el càlcul del PFE. Aquest és un fet rellevant, ja que reflectirà el potencial de creixement del fetus i, per tant, hauria de realitzar-se abans de l'inici de disminució del creixement tenint en compte els factors de risc subjacents que poden afectar aquest paràmetre. Si el primer control de PFE es realitza posteriorment a l'inici de l'afectació placentària, l'ús de la velocitat de creixement com a marcador pot infraestimar el veritable potencial de creixement i, per tant, disminuir la detecció del CIR amb risc d'esdeveniments adversos, i al contrari.

4. Cal tenir en compte també la variabilitat intra i interobservador, que s'estima al voltant del 5-11%.(100,101)

5. Finalment, cal prendre en consideració qüestions estadístiques que es produeixen quan es mesura una variable de manera repetida; com el principi de

regressió a la mitjana. Aquest fet descriu la tendència de valors extremadament alts o baixos d'una mesura a apropar-se a la mitjana amb les mesures subseqüents.(102) (Figura 6)



**Figura 6:** Principi de regressió a la mitjana. Quan la primera mesura del pes fetal estimat (PFE) és inferior a la mitjana (punt blau a les 30 setmanes), el percentil del mateix fetus a 34 setmanes tendirà a ser més alt i més proper a la mitjana. Aquesta tendència no s'observarà quan el primer PFE estigui proper a la mitjana (punts verds a 30 i 34 setmanes). De manera similar, quan el percentil és inicialment elevat (punt vermell), el percentil següent tendirà a ser més baix i més proper a la mitjana. Així, els fetus amb un PFE inicialment baix mostraran, de mitjana, una velocitat de creixement més alta en comparació amb els fetus amb PFE mitjà, mentre que els fetus amb un percentil alt mostraran, de mitjana, una velocitat de creixement més baixa.(91)

Per tots aquests motius i donada l'evidència contradictòria, les guies clíniques difereixen en la incorporació de la velocitat de creixement per al diagnòstic i el seguiment dels fetus de baix pes.(2)

### 2.4.3. CIRCUMFERÈNCIA ABDOMINAL

De manera similar a la velocitat de creixement, existeix evidència heterogènia en quant a la valoració de la CA de manera aïllada en els fetus de baix pes i també en el percentil considerat com a patològic.(2) Mentre que alguns autors han arribat a la conclusió que la CA augmenta la predicció dels fetus de baix pes,(103–105) existeix també evidència contrària.(106) Aquests resultats contradictoris es podrien explicar pel fet que la majoria d'estudis avaluen la capacitat predictiva de la CA per a diagnosticar PEG o CIR. Altres, en canvi, avaluen la capacitat de predir esdeveniments adversos, que sembla que és equiparable a la del PFE.

Degut a la manca d'evidència sòlida, les diferents guies també mostren diferències a l'hora d'incloure la CA com a criteri independent dins el diagnòstic i maneig de les gestacions amb fetus de baix pes.(2)

### 2.4.4. DOPPLER MATERNOFETAL

Les alteracions del Doppler poden traduir afectacions fetals cròniques o agudes. Mentre que en el primer cas els marcadors es tornen progressivament anormals a causa d'una hipoxèmia i/o hipòxia progressiva, en el segon cas, es correlacionen amb canvis aguts que es produeixen en fases avançades del compromís fetal, caracteritzades per una hipòxia severa i una acidosi metabòlica, i que habitualment precedeixen la mort fetal en pocs dies. Algunes de les mesures i índexs que es descriuen a continuació s'utilitzen principalment per a la

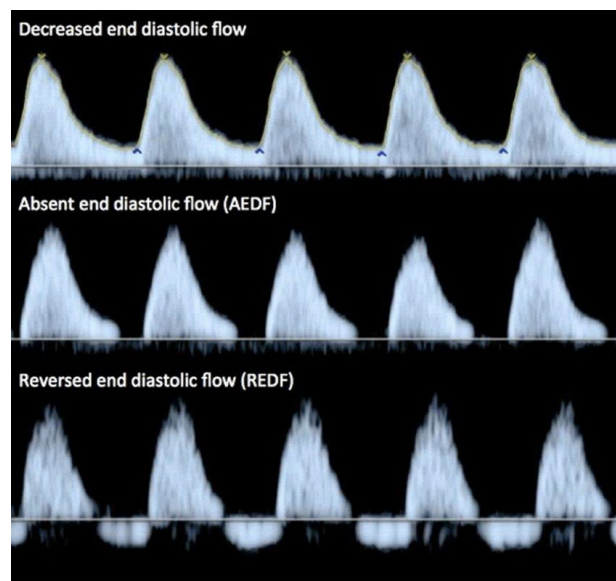
diferenciació del CIR enfront del PEG i, en conseqüència, són rellevants per al maneig. Altres paràmetres tenen, a més, valor pronòstic, ja que permeten determinar un alt risc de compromís fetal i, per tant, s'utilitzen per indicar el part abans del terme.(3)

#### 2.4.4.1. Artèria umbilical

El Doppler de l'AU tradueix de manera indirecta les resistències placentàries i és l'única mesura que proporciona valor diagnòstic i pronòstic en els fetus de baix pes. Històricament, ha estat considerat el paràmetre d'elecció per a identificar el CIR. No obstant, una proporció important de fetus petits amb un índex de pulsatilitat (IP) de l'AU normal (inferior al percentil 95) tenen pitjor pronòstic que els fetus amb PFE normal. Per aquest motiu, no pot ser emprat com a marcador únic i actualment s'ha de valorar conjuntament amb altres paràmetres del Doppler matern i fetal.(3)

S'ha demostrat que la utilització del Doppler de l'AU en gestacions de risc redueix fins el 29% les morts perinatales.(107) Aquest ús és especialment rellevant en el CIR precoç, ja que com s'ha explicat prèviament, té una insuficiència placentària subjacent més greu que el CIR tardà i forma part de la classificació per estadi emprada al nostre medi.(3,108) En aquests casos és necessària la valoració no únicament quantitativa (mitjançant l'IP) si no també qualitativa, valorant-ne el flux diastòlic. Els canvis en l'IP poden iniciar-se diverses setmanes abans de l'empitjorament hemodinàmic més greu.(109,110) En insuficiències placentàries

majors, aquest disminueix progressivament i pot arribar a negativitzar-se i, posteriorment a fer-se revers. (Figura 7) Aquestes alteracions es correlacionen directament amb un menor temps fins el part i amb el risc de dany cerebral i mort intrauterina i un pitjor pronòstic neurològic a llarg termini que els fetus amb diàstole positiva; sembla que independentment de la prematuritat.(3,110–115) A més, en molts casos el CIR precoç s'associa a PE, situació en la qual els canvis en l'AU poden ser més ràpids i imprevisibles.(116) A les 30 setmanes de gestació el risc de mort intrauterina d'un CIR precoç amb una diàstole reversa a l'AU és superior als riscos de la prematuritat. Per aquest motiu, la seva valoració també és útil per a decidir la finalització de la gestació.(117,118)



**Figura 6:** Progressió del Doppler anormal a l'artèria umbilical. Inicialment es produeix un augment de l'índex de pulsatilitat (rati entre la sístole i diàstole), a la imatge superior. Posteriorment la diàstole es torna absent i en fases avançades, reversa (imatge al mig i inferior).(119)

En el CIR tardà, en canvi, les alteracions en l'AU són poc freqüents i el seu ús de manera aïllada és poc útil, ja que no prediu esdeveniments adversos

acuradament.(6,27,120) Sí que ho és, en canvi, combinat amb l'ACM formant part de l'ICP, com es detallarà més endavant.

#### 2.4.4.2. Artèria cerebral mitja

L'ACM serveix com a indicador de vasodilatació cerebral, fet conegut com a "brain sparing". L'afectació de l'ACM es considera una manifestació més aviat tardana, amb una especificitat acceptable però una sensibilitat baixa, la qual es millora amb l'ús de l'ICP perquè és un marcador més precoç, com es discutirà a continuació.(1,3,29,36,121) Existeix associació entre un IP anormal (inferior al percentil 5) i un pitjor pronòstic perinatal i neurològic i és especialment útil per a identificar i predir resultats adversos en el CIR tardà, independentment del Doppler de l'AU, que sovint és normal en aquests fetus.(36,122,123) Els fetus amb vasodilatació cerebral tenen un risc sis vegades més elevat de cesària urgent per sospita de pèrdua de benestar fetal en comparació amb els fetus amb una IP normal.(124) A més, s'ha demostrat que els fetus amb CIR tardà i una ACM patològica mostren un pitjor neurodesenvolupament tant al naixement com als 2 anys d'edat.(122,125)

En el CIR precoç l'ACM té un paper encara no del tot establert, però segurament el seu valor pronòstic és escàs tenint en compte l'elevat valor per predir complicacions de l'AU i del DV.

### 2.4.4.3. Índex cerebroplacentari

L'ICP combina en un sol índex els IP de l'AU i de l'ACM i ha demostrat ser un paràmetre més sensible per a detectar hipòxia que els seus components de manera independent, a més de predir esdeveniments adversos i, especialment, mort perinatal.(29,126–129) Per tant, l'ICP es troba disminuït de manera més precoç, quan els valors de AU i ACM presenten canvis subtils i encara es troben dins dels límits de normalitat. Fisiològicament, l'ICP representa la interacció entre les alteracions en el flux sanguini cerebral, manifestades per un augment del flux diastòlic com a resultat de la vasodilatació cerebrovascular secundària a la hipòxia, i l'increment de la resistència placentària, que provoca una disminució del flux diastòlic a l'artèria umbilical.(128) L'evidència es focalitza principalment en el CIR tardà, però sembla que l'ICP podria predir també resultats perinatals adversos en el CIR precoç.(130) De fet, l'ICP sembla ser útil també en gestacions de baix risc i amb PFE normal, ja que un estudi recent ha demostrat una reducció del 50% en el risc de complicacions neonatals greus, tot i que sense disminuir-ne la mortalitat.(131) Aquest fet podria traduir la insuficiència placentària subjacent present també en alguns fetus amb PFE normal i la possibilitat de detectar-la mitjançant l'ICP per a finalitzar les gestacions a terme, encara que tinguin un PFE normal. Malgrat tot, no existeixen assaigs clínics randomitzats que avaluïn l'ús de l'ICP en fetus de baix pes i existeix també discrepàncies sobre el seu ús en les diferents guies clíniques.(2)

#### 2.4.4.4. Artèries uterines

A més dels paràmetres anteriorment descrits, la valoració del Doppler matern sembla ser també d'utilitat en la valoració del risc d'esdeveniments adversos en els fetus de baix pes. El Doppler anòmal de les artèries uterines s'ha associat amb un risc augmentat de patiment fetal intrapart, cesària urgent i ingrés a la unitat de cures intensives neonatal.(132–135) En el CIR precoç, la seva inclusió té l'avantatge de reflectir la insuficiència placentària des del costat matern i existeix consens entre els experts que un Doppler anòmal de les artèries uterines és un criteri diagnòstic. En canvi, per al CIR tardà, només el 55% dels experts hi van estar d'acord, i per aquest motiu no es va incloure com a criteri diagnòstic dins els criteris de la ISUOG.(32) Evidència recent mostra que els fetus de baix pes amb un IPmAut patològic tenen 2-3 vegades més de risc d'un resultat perinatal advers. Malgrat tot, aquesta capacitat predictiva és únicament moderada i similar a la resta de paràmetres emprats per a la diferenciació de PEG i CIR, principalment l'ICP.(136,137) Per tant, en presència d'un ICP patològic, les artèries uterines probablement no tinguin utilitat. En canvi, si ambdós paràmetres són normals, els "likelihood ratios" d'ambdós tests poden combinar-se per a calcular el risc d'esdeveniment advers. Per exemple, suposant que el risc de resultat advers d'un fetus PEG és del 28%, un Doppler d'uterines normal el disminuiria fins el 19.4% ("negative likelihood ratio" de 0.65). Aquesta disminució és similar a la calculada davant un ICP normal (18.2%, "likelihood ratio" de 0.60). Assumint la independència dels dos marcadors, si els dos són normals en una mateixa pacient,

el risc hauria de multiplicar-se per ambdós "likelihood ratios", disminuint fins el 13%. Els autors del metaanàlisi, per tant, aposten per incloure el Doppler de les artèries uterines dins els criteris diagnòstic de CIR.(136) No obstant, no existeix consens entre les diferents societats científiques per al seu ús en el maneig d'aquestes gestacions.(2)

#### 2.4.4.5. Ductus venós

El ductus venós és una estructura vascular essencial durant el desenvolupament fetal, que permet la desviació del 30% de la sang provinent de la placenta directament a la vena cava inferior, passant per sobre del fetge. Aquesta desviació és important perquè permet que la sang més oxigenada arribi de manera més eficient a la circulació sistèmica fetal i, en última instància, al cor.(138) El DV és el paràmetre Doppler més fiable per predir el risc de mort fetal a curt termini en el CIR precoç, ja que traduirà sobrecàrrega de cavitats dretes i disfunció diastòlica durant la contracció atrial.(139) Els estudis longitudinals han demostrat que l'ona de contracció atrial "a" del flux venós es torna anòmala només quan existeix compromís fetal, de manera que existeix una bona correlació entre aquesta i l'acidèmia mesurada en cordocentesi.(34,115,140–142) L'ona "a" absent o reversa durant la contracció atrial s'associa amb mortalitat perinatal independentment de l'edat gestacional, amb un risc del 40-100% en el CIR precoç.(118,143,144) Per tant, es considera suficient per a indicar la finalització de la gestació a qualsevol edat gestacional.(53) Cal tenir en compte que un IP del superior percentil 95 s'associa amb un risc més alt, tot i que no de manera tan consistent com quan el flux atrial

és revers. Malgrat tot, la sensibilitat per a la mort perinatal es manté entre el 40 i el 70%.(35,141,144). A més, en aproximadament el 50% dels casos, el DV anòmal precedeix la pèrdua de variabilitat a curt termini en la registre cardiotocogràfic computeritzat (RCTGc), i en el 90% dels casos s'altera entre 48 i 72 hores abans del perfil biofísic.(34,145) Així, es considera que ofereix una gran finestra d'oportunitat per a decidir la finalització de la gestació degut a la seva precisió.

#### 2.4.5. REGISTRE CARDIOTOCOGRÀFIC

Els primers estudis a la dècada dels 80 sobre gestacions d'alt risc van evidenciar que, malgrat la seva elevada sensibilitat, el RCTG presenta una taxa del 50% de falsos positius en la predicció de resultats adversos.(146) A més, un metaanàlisi va concloure que no té cap benefici en la reducció de la mortalitat perinatal.(147) Per tant, no hi ha proves que justifiquin l'ús del RCTG en els fetus de baix pes. Cal tenir en compte que aquests estudis fa més de 40 anys que es van realitzar, i el grup control no rebia cap avaluació del benestar fetal. Un patró silent de la freqüència cardíaca fetal o la presència de desacceleracions espontànies acostumen a ser indicadors molt tardans i previs a la mort fetal, motiu pel qual és essencial trobar actituds que permetin una detecció del risc de mort més precoç.

Una de les principals limitacions del RCTG convencional és que la interpretació de la freqüència cardíaca fetal és observador-depenent, fet que dificulta la seva aplicació en fetus extremadament prematurs, que tenen una variabilitat

fisiològicament reduïda. El RCTGc ha suposat un avenç significatiu, aportant nous coneixements sobre la fisiopatologia i el maneig del CIR. Aquest mètode permet quantificar la variabilitat a curt termini de la freqüència cardíaca, un aspecte que no es pot avaluar subjectivament. L'evidència actual indica que el RCTGc ofereix una capacitat predictiva de la mort fetal a curt termini equiparable a l'ona "a" reversa del DV. A més, la variabilitat disminuïda a curt termini es relaciona amb l'acidosi i la hipòxia severa, com s'ha demostrat en anàlisis de la sang del cordó umbilical obtinguda durant cesàries.(148,149) D'altra banda, estudis més recents suggereixen que podria actuar com un marcador agut,(34) ja que la disminució de la variabilitat esdevé anormal simultàniament amb el DV en molts casos. Malgrat tot, en aproximadament la meitat dels pacients, l'alteració del DV apareix abans de la pèrdua de variabilitat a curt termini, mentre que en la resta, aquesta és el primer signe de deteriorament.(34) L'aparició recent de la intel·ligència artificial i la seva aplicació amb èxit en àmbits similars, com l'anàlisi computacional d'electrocardiogrames o electroencefalogrames, ha proporcionat noves eines estadístiques eficients per ajudar en l'anàlisi del RCTG. No obstant, queden encara moltes preguntes per a resoldre abans de la seva implementació a la pràctica clínica.(150,151)

#### **2.4.6. PERFIL BIOFÍSIC**

El perfil biofísic es calcula combinant l'avaluació ecogràfica del to fetal, els moviments respiratoris i corporals, la quantitat de líquid amniòtic i el RCTG

convencional. Inicialment es va descriure per a millorar el rendiment de la valoració del RCTG. Existeixen estudis observacionals que mostren una associació entre un perfil biofísic anormal i la mortalitat perinatal, així com amb el risc de paràlisi cerebral.(152) Existeix una bona correlació també amb l'acidosi, sent el to fetal i els moviments motors els components amb millor correlació.(153) No obstant això, igual que succeeix amb la valoració del RCTG, l'elevada taxa de falsos positius (50%) limita la seva utilitat clínica.(154) A més, un metaanàlisi no va trobar cap benefici significatiu de la valoració del perfil biofísic en gestacions d'alt risc.(155) Recentment, estudis que utilitzen estratègies de vigilància integrades, que combinen el monitoratge de la freqüència cardíaca amb l'avaluació del perfil biofísic i el Doppler, han demostrat millors resultats i taxes de mort fetal compreses entre el 0% i el 4%, en comparació amb les taxes d'entre el 8% i l'11% observades amb una freqüència de vigilància determinada empíricament.(156) Degut als resultats discordants, l'evidència sobre l'ús del perfil biofísic encara és controvertida. (3)

#### 2.4.7. DISMINUCIÓ DE MOVIMENTS FETALS

La percepció materna d'una disminució dels moviments fetals s'ha associat a un augment del risc de mort fetal intrauterina.(157) No obstant això, la detecció dels moviments fetals és subjectiva, fet que suposa una limitació en la pràctica clínica. A més, les gestants amb un CIR sever tenen més dificultat per percebre la disminució dels moviments fetals en comparació amb les que no presenten CIR,

la qual cosa posa de manifest la necessitat d'una vigilància més estreta en aquests casos.(158) Existeix una associació entre la disminució de moviments fetals i anomalies en la morfologia i funció placentària, donant suport a la hipòtesi d'una relació causal entre insuficiència placentària i disminució de moviments fetals.(157) A més, el recompte de moviments fetals ha demostrat una millor identificació dels casos de CIR i una millora dels resultats perinatals, sense augmentar el nombre de consultes o intervencions innecessàries.(159) D'altra banda, la disminució de moviments fetals és un predictor significatiu i independent de pitjors resultats neonatals en el CIR, fet que suggereix una agressió aguda sobreafegida a una insuficiència placentària subjacent. Donada la seva rellevància clínica, la disminució de moviments fetals s'ha de considerar com un factor a considerar en la presa de decisions sobre la finalització de la gestació, conjuntament amb la resta de variables i sempre tenint en compte l'edat gestacional.(3,160)

#### 2.4.8. OLIGOAMNIS

La valoració de la quantitat de líquid amniòtic forma part del perfil biofísic, però és l'únic paràmetre de caràcter crònic. Un metaanàlisi de 18 estudis aleatoritzats va demostrar que l'oligoamnis s'associa amb una puntuació d'Apgar als 5 minuts més baixa, però no es va trobar cap associació amb acidosi o mort perinatal en els fetus PEG.(161) Posteriorment, estudis longitudinals en el CIR precoç han mostrat una reducció progressiva del volum de líquid amniòtic.(34,115) Una setmana abans del deteriorament agut, entre un 20-30% dels casos presenten

oligoamnis.(115,145) Recentment, s'ha descrit que la combinació d'oligoamnis amb l'ICP pot incrementar la taxa de detecció d'esdeveniments adversos en aquests pacients.(162) Degut a la poca evidència sobre el paper de l'oligoamnis en la predicció de complicacions perinatals en fetus amb CIR controlats mitjançant Doppler, no existeix un consens clar sobre la seva incorporació en el maneig dels fetus petits i és un paràmetre que ha de considerar-se per a la presa de decisions conjuntament amb la resta de variables.(3)

## 2.5. FINALITZACIÓ DE LA GESTACIÓ

Atès que no existeix cap tractament que hagi demostrat ser efectiu en el CIR, l'estratègia acceptada es basa en un maneig personalitzat, així com en la finalització de la gestació en el moment més oportú. Precisament, determinar aquest "moment òptim" continua sent, avui dia, un tema de debat i controvèrsia, ja que hi ha una manca gairebé absoluta d'assaigs clínics que en donin una resposta concloent. El maneig dels fetus amb restricció de creixement implica equilibrar els riscos de prolongar la gestació amb els de la prematuritat derivada d'una finalització precoç. Trobar el punt d'equilibri entre aquestes dues situacions continua sent un dels principals reptes en aquest àmbit.

### 2.5.1. FINALITZACIÓ DE LA GESTACIÓ EN EL CIR PRECOÇ

L'edat gestacional precoç en el moment del part i un pes neonatal baix són els principals factors que impacten negativament en el pronòstic neonatal dels fetus amb CIR precoç. De fet, per sota de les 27 setmanes i amb un PFE inferior als 600 grams, cada dia de prolongació de la gestació augmenta la supervivència neonatal en un 2%. A partir de les 27 setmanes, els paràmetres Doppler del ductus venós esdevenen el principal predictor de l'evolució neonatal.(35)

Existeixen dos assaigs clínics randomitzats sobre la finalització en el CIR precoç. El primer va ser el GRIT ("Growth Restriction Intervention Trial").(163) Aquest estudi va avaluar l'efecte de la finalització immediata en comparació amb un maneig expectant quan els clínics tenien dubtes sobre el millor moment per al part d'un fetus CIR en risc. El temps mitjà fins al part va ser de 4,9 dies en el grup de maneig expectant i de 0,9 dies en el grup de finalització immediata i no es van observar diferències significatives en el desenvolupament neurològic als 2 anys (tot i que una tendència a un pitjor desenvolupament en els finalitzats immediatament) ni en edat escolar entre els dos grups.(117)

El segon assaig clínic, el més gran realitzat en CIR precoç, és el "TRUFFLE".(164) En aquest estudi, totes les participants van rebre seguiment amb Doppler de l'AU i RCTGc i es van aleatoritzar a la finalització de la gestació segons tres estratègies de maneig: canvis "precoços" (IP del DV > percentil 95), canvis "tardans" (ona "a" del DV absent o reversa) i canvis en la variabilitat a curt termini en el RCTGc.

Una indicació absoluta de finalització, independentment del grup de randomització assignat, incloïa la presència de desacceleracions espontànies repetides i persistents en els tres grups i una disminució de la variabilitat  $<2,6\text{ms}$  entre les 26+0 i 28+6 setmanes de gestació i  $<3,0\text{ms}$  entre les 29+0 i 31+6 setmanes en els grups de DV. El protocol recomanava la finalització no més enllà de les 30 setmanes en cas de flux diastòlic revers a l'AU i no més enllà de les 32 setmanes en casos d'AU amb flux diastòlic absent. L'estudi TRUFFLE va concloure que la decisió de finalització basada en el DV combinat amb el RCTGc proporciona els millors resultats neurològics a llarg termini (als 2 anys) en els nounats supervivents.(165) En el nostre medi, seguim la proposta de finalització proposada per Figueras i Gratacós, basada en els diferents estadis que prèviament s'han detallat.(3)

## 2.5.2. FINALITZACIÓ DE LA GESTACIÓ EN EL CIR TARDÀ I A TERME

L'evidència és encara més escassa en els casos de CIR tardà, ja que únicament es disposa d'un assaig clínic randomitzat, el DIGITAT, sobre el CIR a terme.(164) Existeix controvèrsia entre diferents guies, però la majoria recomanen la finalització a les 37-38 setmanes basada en aquest estudi.(2) En aquest, els fetus amb un PFE inferior al percentil 10 es van aleatoritzar en dos grups: inducció del part en el terme precoç o maneig expectant fins a l'inici del treball de part espontani. La inducció sistemàtica del part a terme no va millorar els resultats

perinatals. Per contra, es va observar un augment significatiu en el nombre d'ingressos a la unitat de cures intensives neonatals i a la unitat de cures intermèdies en els nadons nascuts a terme precoç (51,1%) en comparació amb els nascuts a terme complet (39,8%).(166) Com que no es van trobar diferències en les característiques basals dels grups en el moment de la inclusió, es pot assumir que aquesta diferència del 11,3% en els ingressos neonatals es devia principalment a la diferència en l'edat gestacional en el moment del part entre els grups. Per aquest motiu, una revisió Cochrane de 2015 va concloure que no hi ha evidència que la finalització electiva a terme dels fetus petits (basada únicament en el PFE) hagi de ser recomanada per evitar resultats perinatals adversos.(167) Cal tenir en compte que en l'estudi DIGITAT no es van considerar altres factors predictius de mal pronòstic en fetus petits, com líquid amniòtic, el Doppler maternofetal o el perfil biofísic. Per tant, és possible que, amb una identificació més precisa dels fetus petits amb un risc realment elevat de complicacions perinatals (és a dir, aquells CIR), la finalització electiva a terme precoç hagués mostrat beneficis. De fet, existeixen estudis observacionals posteriors que demostren que els fetus de baix pes tenen un risc de mort intrauterina incrementat a partir de les 37 setmanes.(168)

Posteriorment altres estudis han provat d'identificar, mitjançant Doppler, en el subgrup de fetus PEG, aquells amb un pitjor pronòstic que es beneficiarien d'una inducció a terme, mostrant reduccions en els esdeveniments adversos. Per tant, sembla que l'estratègia d'identificar correctament els fetus amb un pitjor pronòstic

i finalitzar la gestació d'aquests de manera electiva al terme tindria beneficis respecte la conducta expectant.(121,169,170) Malgrat tot, no existeixen assajos clínics randomitzats que comparin aquestes estratègies i existeixen, per tant, discrepàncies entre les diferents guies de les societats científiques sobre el moment de finalització adequat del CIR tardà i a terme.

### 2.5.3. VIA DEL PART

La via del part dependrà de diferents factors, com les cirurgies maternes prèvies, la patologia materna de base o la presentació fetal, entre d'altres. Tenint en compte únicament el PFE i els diferents estadis anteriorment descrits, es considera que en els fetus PEG la via d'elecció és la vaginal donat que són fetus constitucionalment petits i sense un risc incrementat de manera significativa respecte la resta de gestacions. En quant els CIR, es prioritza la via vaginal en els de tipus 1, és a dir amb una diàstole a l'AU positiva.(3) Tot i així, aquests fetus tenen incrementat el risc de patiment durant el treball de part, traduint unes menors reserves placentàries, i cal monitoritzar-los de manera continuada durant el treball de part actiu.(2,124) Respecte els CIR tipus 2, 3 i 4 cal tenir en compte que en la immensa majoria de casos tradueixen insuficiències placentàries greus i, per tant un risc molt incrementat de patiment fetal intrapart i de cesària urgent (fins el 50% en el tipus 2). Tenint en compte les setmanes de gestació en les que cal finalitzar l'embaràs, la via d'elecció recomanada és la cesària.(3)

#### 2.5.4. MECANISME D'INDUCCIÓ

No existeix evidència sòlida sobre quin és el mètode de maduració cervical recomanable en els fetus amb CIR. Sembla que els mètodes mecànics (sonda de Foley i baló de Cook®) s'associen a una menor estimulació uterina i a una menor taxa de taquisistòlia en comparació amb les prostaglandines. Per aquest motiu s'han proposat com a opcions adequades per a la maduració cervical en el CIR, ja que podrien reduir el risc de patiment fetal.(25,171,172) Existeixen autors que, al contrari, no han trobat diferències entre ambdós mètodes.(173) Actualment s'està duent a terme un assaig clínic per a donar resposta a aquesta qüestió.(174)

#### 2.6. PRONÒSTIC

El diagnòstic d'un CIR durant la gestació condicionarà el pronòstic neonatal si no també de la gestació en si, a nivell fetal i perinatal i el pronòstic matern. A continuació es detallen aquests aspectes.

##### 2.6.1. PRONÒSTIC MATERN

El CIR s'associa a un augment del risc de complicacions maternes, especialment en els casos de presentació precoç, on la insuficiència placentària és més marcada.(175) El principal risc per a la gestant és el desenvolupament de PE, amb

un augment del risc de formes greus i de complicacions com la síndrome HELLP (hemòlisi, elevació d'enzims hepàtics i trombocitopènia).(176)

A més, les gestants amb CIR tenen un risc incrementat de despreniment de placenta i de cesària urgent, incloent-hi el risc d'hemorràgia massiva i coagulopatia.(177,178) D'altra banda, cada vegada hi ha més evidències que el fet de desenvolupar CIR durant la gestació també comporta una afectació cardiovascular materna. Aquesta és similar a l'observada en la PE, tot i que sembla ser menys greu. S'ha demostrat que dues tercers parts de les dones amb gestacions amb CIR i sense PE manifesten reserves diastòliques menors i un terç presenta disfunció diastòlica. Aquests resultats són coherents amb l'etiologia placentària comuna tant del CIR com de la PE i tenen una rellevància clínica important, atès l'elevat risc a llarg termini d'insuficiència cardíaca en pacients amb disfunció diastòlica del ventricle esquerre. Les alteracions cardiovasculars són més freqüents i més greus en les dones amb PE concomitant, que mostren signes de deteriorament de la contractilitat miocàrdica i disfunció sistòlica.(179) Aquestes alteracions podrien explicar, en part, la major incidència de malaltia hipertensiva en embarassos amb CIR, així com el risc elevat de patologia cardiovascular en el postpart i a llarg termini.(180–182)

### **2.6.2. PRONÒSTIC FETAL**

El CIR és la principal causa d'òbit fetal.(183) L'exemple més clar d'aquesta relació és que l'antecedent de CIR en una gestació prèvia és un dels factors de risc més

importants per a la mort fetal intraúter, fins i tot més que l'antecedent d'òbit en sí mateix.(184)

Durant la vida intrauterina, a més, els fetus CIR presenten alteracions cardíques i neurològiques detectables mitjançant ecocardiografia fetal i neurosonografia. A nivell cardiovascular, els estudis han demostrat un remodelatge cardíac amb cors més grans i ventricles més esfèrics (especialment el dret) i hipertròfics a més de disfunció sistòlica i diastòlica.(185,186) Aquests canvis són més evidents en els casos severos i precoços, però també es presenten en el CIR tardà.(187)

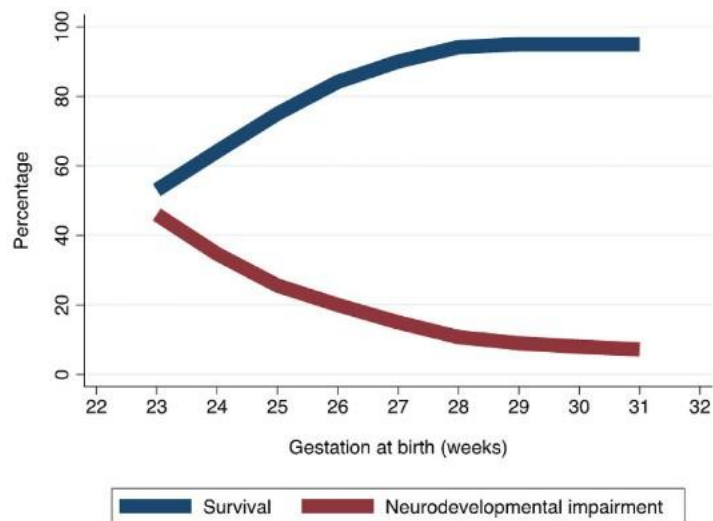
A nivell del sistema nerviós central, els fetus CIR mostren també alteracions detectades ja prenatalment. S'han descrit alteracions cerebrals, com una longitud més curta del cos callós i un retard en el desenvolupament cortical, especialment en aquells amb Doppler anòmal (tant fetal com matern), a més d'una redistribució de la matèria blanca i grisa.(188–190) Existeix evidència que aquestes troballes no desapareixen postnatalment.(191–193) Totes aquestes troballes suggereixen una adaptació fetal a l'entorn hipoxèmic i nutricionalment desfavorable, amb possibles conseqüències a llarg termini en la funció cardiovascular i el neurodesenvolupament.

### 2.6.3. PRONÒSTIC NEONATAL

#### 2.6.3.1. CIR precoç

El pronòstic neonatal ve condicionat per dos aspectes principalment: la prematuritat i el CIR en sí mateix. El cas del CIR precoç les setmanes de gestació

al part són el factor determinant ja que condicionaran no només la morbimortalitat a curt termini si no també del futur, ja que existeix una relació inversament proporcional entre l'edat gestacional i el neurodesenvolupament a llarg termini.(194,195) (Figura 7)



**Figura 7:** Probabilitat de supervivència i d'alteració del neurodesenvolupament en la prematuritat greu.(195)

El CIR mostra taxes més elevades de mortalitat i morbiditat en el període neonatal immediat, amb un risc més elevat d'asfíxia perinatal.(195) A més, s'ha demostrat que el percentil de pes juga un paper important en la morbimortalitat, principalment a edats gestacionals inferiors a les 32 setmanes i, especialment, en la prematuritat extrema.(196,197) A curt termini, durant l'ingrés a les unitats de cures intensives neonatals, els nadons CIR presenten complicacions freqüentment a nivell respiratori, gastrointestinal i hematològic. A nivell respiratori, és freqüent el distrés respiratori. Aquest, sembla que no es relaciona directament amb el CIR, si no que és conseqüència principalment de la prematuritat. Malgrat tot, el risc de

malaltia pulmonar crònica i displàsia broncopulmonar està incrementat més de 3 vegades en el CIR i es relaciona directament amb una menor edat gestacional i un menor pes al naixement.(198,199) Existeix també un major risc d'hipertensió pulmonar.(200) A nivell gastrointestinal el risc més important és el de problemes amb l'alimentació i d'enterocolitis necrotitzant, que contribueix de manera important a augmentar la mortalitat en aquests pacients.(201) Existeix evidència que relaciona l'anormalitat del Doppler fetal prenatal amb un risc incrementat de desenvolupar aquestes complicacions en període neonatal, multiplicant per 4 el risc d'enterocolitis necrotitzant.(202) La lactància materna té un paper preventiu important en aquests pacients disminuint el risc a la meitat.(203) A nivell hematològic és freqüent que desenvolupin policitèmia (predisposant al risc d'icterícia), trombopènia o neutropènia, en general com a mecanismes d'adaptació a la hipòxia.(195)

El CIR precoç també presenta un pitjor pronòstic de manera global a llarg termini. Aquest fet es coneix com a programació fetal o "fetal programming".(195) L'evidència indica que el remodelatge vascular i les alteracions metabòliques observades en el CIR s'associen a un major risc de patologia cardiovascular i metabòlica en l'edat adulta.(195) En el període neonatal, la provisió d'una nutrició adequada és un repte rellevant. No obstant això, la composició òptima de la nutrició parenteral i enteral, la fortificació de la llet i el ritme de guany ponderal per millorar els resultats a llarg termini després del CIR encara no estan ben establerts. De fet, existeix evidència que suggereix que el creixement accelerat

postnatal (“catch-up growth”) pot tenir conseqüències perjudicials en el futur, com un major risc d’obesitat, acumulació de greix visceral i síndrome metabòlica (hipertensió, dislipèmia i resistència a la insulina o diabetis tipus 2).(194)

Pel que fa al neurodesenvolupament, els infants amb CIR presenten un risc més alt d’alteracions motores, cognitives i conductuals en comparació amb els nounats de pes adequat per a l’edat gestacional. Aquest risc està relacionat amb alteracions en el creixement i la maduració cerebral que es manifesten intraúter i depenen tant de l’edat gestacional d’inici com de la severitat del CIR.(204) A més, el CIR s’associa a un augment de 15 a 30 vegades en el risc de paràlisi cerebral i és un factor de risc per a la retinopatia del prematur.(205) No obstant això, un curs postnatal sense complicacions greus es relaciona amb un menor risc d’alteracions neuroconductuals en el futur.(206)

### **2.6.3.2. CIR tardà**

En el CIR tardà, el pronòstic és més favorable, ja que la majoria de casos es finalitzen a terme o en el preterme tardà. El risc de mortalitat neonatal és molt baix, inferior a l’1% en països desenvolupats.(207) S’ha demostrat que predisposen a un pitjor pronòstic l’edat materna de més de 35 anys, la coexistència de PE, i les alteracions Doppler, especialment una vasodilatació cerebral així com una menor edat gestacional i un menor pes neonatal.(207) Els riscos principals a curt termini comprenen principalment la sèpsia, el destret respiratori, la taquipnea transitòria i la necessitat de ventilació invasiva així com el risc d’icterícia no immune. En aquests

casos, el risc d'enterocolitis és molt menor.(208) Existeix evidència també que relaciona el risc de complicacions amb el pes neonatal. D'aquesta manera, els nounats amb un pes inferior al néixer tenen pitjor pronòstic neonatal que els nounats amb un pes normal a les mateixes setmanes de gestació i el risc de mortalitat neonatal es multiplica per 2.(208–210)

Igual que el CIR precoç, el CIR tardà també presenta un pitjor pronòstic de manera global a llarg termini. Com s'ha comentat prèviament, degut a la programació fetal descrita en el CIR, el baix pes en néixer s'ha associat amb un augment del risc de mortalitat per malaltia coronària, ictus, hipertensió, intolerància a la glucosa i diabetis mellitus no insulino-dependent.(211–216) Aquestes associacions han estat descrites independentment de les diferències en l'esperança de vida o en el sistema sanitari.(217,218) Aquest fet s'explica per la presència de canvis estructurals, funcionals i metabòlics en el fetus com a resposta adaptativa a un ambient advers o subòptim. Aquest ambient desfavorable persisteix en la vida postnatal, fet que comporta un major risc de malaltia en l'edat adulta.(219)

El CIR tardà també presenta pitjor neurodesenvolupament a llarg termini.(220) Malgrat això, durant els darrers anys s'han publicat múltiples estudis amb resultats dispars que no donaven resposta a si aquest fet estava condicionat per la prematuritat o si, el CIR *per se* conferia un pitjor pronòstic. Recentment un metaanàlisi descriu que el baix pes es correlaciona amb un pitjor neurodesenvolupament a curt i a llarg termini en els nadons amb baix pes al néixer, i que aquest és independent de l'edat gestacional.(221)

#### 2.6.4. PRONÒSTIC A LLARG TERMINI DELS FETUS NASCUTS EN EL TERME PRECOÇ

Es defineix com a nònat a terme precoç aquell que neix entre les 37 i les 38+6 setmanes. Aquesta diferenciació resulta rellevant, ja que diversos estudis han demostrat, també en nadons amb pes normal, un augment de la morbiditat postnatal (com l'ingrés a les unitats de cures intensives neonatals per necessitat de suport respiratori) i uns resultats a llarg termini menys favorables; com un major risc de diabetis, obesitat i morbiditat respiratòria, en els nadons nascuts a terme precoç en comparació amb els nascuts a terme complet.(8,222,223) Existeix un estudi prospectiu realitzat en 232 infants, als 3, 6 i 12 mesos, mitjançant les escales de neurodesenvolupament de Bayley que conclou que en totes les edats de seguiment, el neurodesenvolupament (tant a nivell cognitiu com en psicomotricitat) és significativament superior en els infants nascuts en el terme complet o tardà en comparació amb aquells nascuts en el terme precoç. La principal conclusió d'aquest estudi, doncs, és que l'edat gestacional és un factor predictiu del desenvolupament cognitiu i psicomotor.(224) Així, hom pot pensar que una correcta identificació prenatal dels fetus petits amb risc d'esdeveniment perinatal advers (que actualment es finalitzen a les 37-38 setmanes) permetria allargar l'edat gestacional en els de baix risc i, per tant, incrementar també el pes al naixement. Aquest fet podria suposar, en última instància, una millora del pronòstic metabòlic, cardiovascular, respiratori i neurològic a llarg termini en aquests pacients, contribuint així a una millor salut general a escala global.



### 3. HIPÒTESIS



### 3. HIPÒTESIS

Aquesta tesi doctoral es planteja en base a les següents hipòtesis:

#### HIPÒTESIS PRINCIPALS

1. Els valors de sFlt-1/PIGF determinats al diagnòstic d'un PEG o CIR precoç mostren una bona correlació amb els estadis Doppler emprats a la pràctica clínica
2. La classificació dels fetus petits a terme en PEG/CIR mitjançant sFlt-1/PIGF és no inferior a la classificació habitual segons pes fetal estimat i Doppler per detectar els fetus amb risc d'acidosi neonatal o cesària per sospita de pèrdua de benestar fetal.

#### HIPÒTESIS SECUNDÀRIES

1. En el PEG/CIR precoç, els valors de sFlt-1/PIGF al diagnòstic es correlacionen de manera inversament proporcional amb l'edat gestacional al part, un menor temps fins el part, el pes al naixement i directament proporcional amb el temps d'ingrés a les unitats de cures intensives neonatals.
2. En el PEG/CIR a terme, el diagnòstic i maneig mitjançant sFlt-1/PIGF permet disminuir les induccions innecessàries, allargant l'edat gestacional al part i incrementant el pes neonatal respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.

3. En el PEG/CIR a terme, el diagnòstic i maneig mitjançant sFlt-1/PIGF disminueix les complicacions perinatals respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.

4. En el PEG/CIR a terme, el diagnòstic i maneig mitjançant sFlt-1/PIGF disminueix les complicacions neonatals respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.

5. En el PEG/CIR a terme, el diagnòstic i maneig mitjançant sFlt-1/PIGF disminueix les complicacions maternes respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.



## 4. OBJECTIUS



## 4. OBJECTIUS

### OBJECTIUS PRINCIPALS

1. Comparar els valors de sFlt-1/PIGF determinats al diagnòstic d'un PEG o CIR i correlacionar-los amb els estadis Doppler emprats a la pràctica clínica.
2. Analitzar si la classificació del PEG/CIR a terme mitjançant sFlt-1/PIGF és no inferior a la classificació segons pes fetal estimat i Doppler per a detectar els fetus amb risc d'acidosi neonatal o cesària per sospita de pèrdua de benestar fetal.

### OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Comparar els valors d'sFlt-1/PIGF en el PEG/CIR precoç, i correlacionar-los amb l'edat gestacional al part, el temps fins el part, el pes al naixement i el temps d'ingrés a les unitats de cures intensives neonatals.
2. Comparar, en el PEG/CIR a terme, l'efecte del maneig mitjançant sFlt-1/PIGF en les induccions del part, l'edat gestacional al part i el pes neonatal al naixement respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.
3. Comparar, en el PEG/CIR a terme, l'efecte del maneig mitjançant sFlt-1/PIGF en les complicacions perinatals respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.

4. Comparar, en el PEG/CIR a terme, l'efecte del maneig mitjançant sFlt-1/PIGF en les complicacions neonatals respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.

5. Comparar, en el PEG/CIR a terme, l'efecte del maneig mitjançant sFlt-1/PIGF en les complicacions maternes respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.



## 5. METODOLOGIA I RESULTATS



## **METODOLOGIA DEL PROJECTE D'INVESTIGACIÓ**

El disseny del treball, la població objecte d'estudi i la metodologia emprada es troba descrita als apartats "Methods" de cadascun dels articles publicats dels quals es compona aquesta tesi doctoral. Aquests es troben al final del present apartat. A més, per la complexitat i detall dels mètodes de l'estudi 2, en tractar-se d'un assaig clínic randomitzat multicèntric, s'adjunta a continuació el protocol publicat prèviament.

## **CONSIDERACIONS ÈTIQUES**

El projecte es basa en dos estudis independents que van ser aprovats pel Comitè d'Ètica i Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron el 2 de juny del 2017 i el 18 de febrer del 2020. Estan registrats amb el codi PR(AMI)349/2016 i PR(AMI)527/2019). Tots els participants van rebre el document d'informació en el moment de la inclusió y van signar el corresponent consentiment informat que es s'adjunta a l'annex.

## **PRESSUPOST I FINANÇAMENT**

- L'estudi no va rebre cap tipus de finançament per a la seva execució. Els reactius (sFlt-1 i PlGF) van ser proporcionats per Roche Diagnostics. Roche Diagnostics no va participar en la recollida de dades, l'anàlisi o la interpretació, el disseny de l'estudi, el reclutament de pacients ni en cap altre aspecte rellevant de l'estudi.

- Les participants van formar part dels estudis de manera voluntària i no van rebre compensació econòmica.
- El personal investigador no va rebre cap tipus de compensació econòmica per participar a l'estudi.
- No es preveu que de la informació obtinguda dels resultats dels estudis es pugui treure cap tipus de rendiment econòmic.

## ESTUDI 1

**“Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age”**

Pablo Garcia-Manau, Manel Mendoza, Erika Bonacina, Carmen Garrido-Gimenez, Antoni Fernandez-Oliva, Julia Zanini, Marina Catalan, Helena Tur, Berta Serrano, Elena Carreras

Acta Obstet Gynecol Scand. 2021; 100(1):119-128

DOI: 10.1111/aogs.13978

PMID: 32860218

Revista indexada a la categoria: Obstetrics and gynecology

Quartil: Q1

Ranking 15/85

Factor d'impacte (JIF 2021): 4.54



# Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age

Pablo Garcia-Manau  | Manel Mendoza  | Erika Bonacina |  
 Carmen Garrido-Gimenez | Antoni Fernandez-Oliva  | Julia Zanini  |  
 Marina Catalan | Helena Tur | Berta Serrano | Elena Carreras

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

## Correspondence

Manel Mendoza, 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: mmendoza@vhebron.net

## Abstract

**Introduction:** Increased soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio (sFlt-1/PIGF) has been demonstrated in early-onset fetal growth restriction (FGR) and small for gestational age (SGA). sFlt-1/PIGF cut-offs have been described to assess preeclampsia severity; however, sFlt-1/PIGF values present in early-onset SGA and different FGR severity stages remain unknown. Hence, the objective of this study was to describe and compare the sFlt-1/PIGF values and pregnancy outcomes among early-onset SGA/FGR stages.

**Material and methods:** This is a prospective case-control study conducted at Vall d'Hebron University Hospital. Singleton pregnancies with estimated fetal weight <10th centile and a control group of uncomplicated pregnancies between 20<sup>+0</sup> and 31<sup>+6</sup> weeks of gestation were enrolled. Study women were classified at diagnosis into different stages, according to estimated fetal weight centile and Doppler ultrasound. sFlt-1/PIGF serum concentrations were measured at diagnosis and, together with pregnancy outcomes, were compared among FGR severity stages, SGA, and controls. Finally, correlations between sFlt-1/PIGF values and time to delivery, gestational age at delivery, days of neonatal admission, and birthweight z-scores were investigated.

**Results:** Among the 207 women enrolled, 32 (15.4%) had uncomplicated pregnancies, 49 (23.7%) pregnancies showed SGA, and 126 (60.9%) involved FGR (92 being stage I, 17 stage II, and 17 stage III). SGA and controls had similar median sFlt-1/PIGF values (25.7 vs 27.1,  $P > .05$ ) and pregnancy outcomes. However, all FGR stages had significantly poorer outcomes and greater sFlt-1/PIGF values than those of SGA and controls. Furthermore, median values differed significantly among all FGR severity stages (9.76 for stage I; 284.3 for stage II, and 625.02 for stage III,  $P < .05$ ) increasing with FGR severity as well as the frequency of adverse pregnancy outcomes.

**Abbreviations:** AUC, area under the curve; CTG, cardiotocography; EFW, estimated fetal weight; FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit; PE, preeclampsia; PI, pulsatility index; PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; SGA, small for gestational age.

© 2020 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology

Additionally, a significant correlation was found between greater sFlt-1/PlGF ratio values and gestational age at delivery, time from diagnosis to delivery, birthweight z-scores, and time in neonatal intensive care unit ( $r = -.637$ ,  $r = -.576$ ,  $r = -.161$ , and  $r = .311$ , respectively).

**Conclusions:** Values of sFlt-1/PlGF at diagnosis permit early-onset FGR/SGA severity classification with good correlation with Doppler ultrasound findings and the occurrence of adverse outcomes. Thus, sFlt-1/PlGF could aid in early-onset FGR/SGA severity classification and clinical management when Doppler assessment is not feasible.

#### KEY WORDS

adverse pregnancy outcomes, angiogenic factors, fetal growth restriction, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, small for gestational age

## 1 | INTRODUCTION

Small-for-gestational-age (SGA) fetuses and fetal growth restriction (FGR) affect around 10% of pregnancies.<sup>1</sup> SGA are considered constitutionally small fetuses and are commonly defined as estimated fetal weight (EFW) between the 3rd and the 10th centiles with no abnormalities in fetal and/or uterine Doppler assessment, whereas FGR is described as EFW <3rd centile or EFW <10th centile with fetoplacental Doppler abnormalities.<sup>2</sup> Additionally, FGR and SGA fetuses can also be divided into two groups: early-onset and late-onset, depending on the gestational age (GA) at which diagnosis is made (before or after 32 weeks of gestation).<sup>3,4</sup> SGA and FGR, and especially early-onset FGR, increase the risk of adverse pregnancy outcomes and are known as major causes of morbidity and mortality.<sup>5</sup> Fetoplacental Doppler assessment has been widely studied and has been shown to predict adverse pregnancy outcomes;<sup>6</sup> thereby, different severity stages have been described and are frequently used to tailor follow-up.<sup>2,4</sup> However, accurate Doppler measurements require intensive training and may be influenced by mild-to-moderate intra- and inter-observer variability.<sup>7-9</sup> Additionally, approaches to surveillance and timing for delivery can vary considerably between countries.<sup>10</sup> In contrast, maternal serum concentrations of angiogenic factors, such as soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF), can be precisely measured in automated assay platforms.<sup>11</sup> These placental biomarkers have been consistently related to poorer outcomes in women with placental dysfunction such as preeclampsia (PE) and/or FGR. For this reason, different cut-off values (<38, 38-84, and ≥85) have been established in PE for their implementation in clinical practice as they have proved to be associated to disease severity and prognosis.<sup>12-15</sup> Increased sFlt-1/PlGF ratio in early-onset FGR has also been recently shown to be related to more severe forms of the disease and also to shorter time to delivery and other obstetric complications, such as placental abruption and fetal demise.<sup>14,16,17</sup> Although adverse pregnancy outcomes in early-onset FGR due to placental ischemia can be studied and predicted, either by fetoplacental Doppler or sFlt-1/

#### Key message

sFlt-1/PlGF ratio at the time of diagnosis allows classification fetal growth restriction/small for gestational age with good correlation with the severity of fetoplacental Doppler abnormalities. Angiogenic factors could be useful in clinical practice to classify fetal growth restriction severity when Doppler assessment is not feasible.

PlGF ratio, no previous studies have analyzed if an association exists between the degree of fetal circulation abnormalities and the maternal serum concentrations of angiogenic factors. Hence, the objective of this study was to describe and compare sFlt-1/PlGF ratio values and pregnancy outcomes among the different severity stages of early-onset SGA/FGR.

## 2 | MATERIAL AND METHODS

### 2.1 | Study design and participants

This was a prospective case-control study conducted at Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona (Spain), between July 2017 and July 2019. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement was followed for writing this report. The study population comprised women referred to the specialized clinic for fetal growth assessment and EFW <10th centile between 20<sup>+0</sup> and 31<sup>+6</sup> weeks of gestation. Exclusion criteria were: stillbirth, known fetal chromosomal abnormalities and/or congenital defects, and need for immediate delivery (ductus venosus a-wave reversal, non-reassuring cardiotocography [CTG] or placental abruption). After all the study women were recruited, a group of consecutive pregnancies with EFW >10th centile and not complicated with PE at diagnosis served as the control group,

in whom the following baseline characteristics were matched to the study women: maternal age, prepregnancy body mass index, smoking status, obstetric history, maternal history, ethnicity, mode of conception, and GA at enrollment. Matching was verified after each control participant was recruited. As controls were only included as a means of setting in context the sFlt-1/PIGF values in the FGR and SGA groups, the minimum number of cases were enrolled.

Gestational age was determined by the measurement of fetal crown-rump length at 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> weeks of gestation.<sup>18</sup> After EFW <10th centile was confirmed by customized birthweight standards for a Spanish population,<sup>19,20</sup> fetoplacental circulation was assessed by Doppler ultrasound consisting of the measurement of mean uterine artery pulsatility index (PI), umbilical artery PI, middle cerebral artery PI and ductus venosus PI and diastolic flow (a-wave present, absent, or reversed). Above 28 weeks of gestation, fetal wellbeing was also assessed by conventional CTG. Additionally, maternal serum concentrations of PIGF and sFlt-1 in pg/mL were analyzed at the time of diagnosis by means of the fully automated Elecsys assays for sFlt-1 and PIGF on an electrochemiluminescence immunoassay platform (cobas e analyzers; Roche Diagnostics). sFlt-1/PIGF ratio values were calculated and classified into three categories (<38, 38-84, and ≥85) in order to simplify its analysis. These cut-offs were selected because they are commonly used in PE.<sup>15</sup> Additionally, optimal cut-offs to distinguish between FGR stages were assessed and their sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated.

Small for gestational age was defined as EFW between the 3rd and 10th centiles with normal Doppler assessment. FGR was defined as EFW <3rd centile or between the 3rd and 10th centiles with fetomaternal Doppler abnormality.<sup>21</sup> FGR was classified into four stages according to the Doppler findings: stage I, umbilical artery PI >95th centile, cerebroplacental ratio <5th centile, middle cerebral artery PI <5th centile, and/or uterine artery PI >95th centile; stage II, umbilical artery absent end-diastolic flow; stage III, reversed end-diastolic flow and/or ductus venosus PI >95th centile; and stage IV, ductus venosus reversed a-wave.<sup>1</sup>

All cases were assessed and followed up until delivery at a specific Placental Insufficiency Unit by the same group of experienced obstetricians, accredited by the Fetal Medicine Foundation for Doppler assessment.

## 2.2 | Outcome measures

Adverse pregnancy outcomes were compared between groups. Adverse perinatal outcomes were defined as any adverse fetal outcome (stillbirth and cesarean for non-reassuring CTG) or any adverse neonatal outcome (neonatal death, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, neonatal sepsis, retinopathy of prematurity stage III-IV, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage grade III-IV, periventricular leukomalacia, 5-min Apgar score <5, or umbilical artery cord pH < 7). Adverse maternal outcome was defined as any of the following: placental abruption, PE, eclampsia, or admission to the obstetric intensive care unit for ≥48 hours. PE was defined as

new onset of high blood pressure (systolic blood pressure ≥140 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥90 mm Hg) or worsening of previous high blood pressure added to new-onset proteinuria (≥300 mg per 24-hour urine collection or protein/creatinine ≥0.3 or dipstick reading of 1+) or worsening of previous proteinuria, or to at least one of the following signs and symptoms: cerebral or visual symptoms, raised liver enzymes, low platelet count, renal insufficiency, or pulmonary edema. Women with PE and any of these signs and symptoms were classified as PE with severity features.<sup>22</sup> Birthweight z-scores were calculated according to local birthweight charts.<sup>23</sup>

## 2.3 | Indications for elective delivery

All cases were assessed by the same group of specialists who were not blinded to angiogenic factor levels as they are routinely measured in clinical practice at the time of early-onset FGR/SGA diagnosis to rule out PE.<sup>13</sup> Nevertheless, the mode and timing of delivery was made in all the cases according to GA, Doppler, and CTG findings and maternal signs and symptoms following the current hospital protocols and irrespective of the results of the sFlt-1/PIGF ratio.<sup>1</sup> 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 IV.<sup>2</sup> 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. Immediate delivery was also indicated in severe PE at 34<sup>+0</sup> weeks or later, whereas in non-severe forms of PE expectant management was recommended until 37<sup>+0</sup> weeks.<sup>24</sup>

## 2.4 | Statistical analyses

Categorical data are presented as frequency and percentage and continuous data as median and interquartile range. Comparisons between groups were estimated by chi-squared or Fisher's tests, as appropriate. Continuous variables were described as median and interquartile range and Mann-Whitney *U* test was used to assess differences between groups. Correlations between quantitative variables were assessed by Pearson's correlation coefficient. Receiver-operating characteristic curves were constructed and the resulting areas under the curve (AUC) were used to assess the optimal sFlt-1/PIGF cut-off to distinguish between FGR severity stages. The statistical software R COMMANDER, R package version 2.3-1 was used for all data analyses. Statistical significance level was set at  $P < .05$ . All *P* values are two-tailed and the Bonferroni correction method was used in multiple comparisons.

## 2.5 | Ethical approval

Approval for this study (PR(AMI)349/2016) was provided on 2 June 2017 by the Ethics Committee CEIC Vall d'Hebron Research

Institute, Barcelona, Spain. All women provided their written informed consent.

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Study population/baseline characteristics

A total of 207 women were included in the study: 32 women in the control group, 49 women with singleton pregnancies diagnosed with SGA, 92 pregnancies diagnosed with FGR stage I, 17 with FGR stage II, and 17 with FGR stage III. A recruitment flowchart is given in Figure 1. Demographic and clinical characteristics of the studied population are summarized in Table 1 with no significant differences observed among them.

#### 3.2 | sFlt-1/PIGF ratio values in different groups

Controls and SGA showed similar sFlt-1/PIGF values with no statistically significant differences between them (4.79 vs 4.14, respectively;  $P = .876$ ). Nevertheless, all forms of FGR had significantly greater values of sFlt-1/PIGF compared with both SGA and controls. In the cases with FGR, those with more severe forms showed higher sFlt-1/PIGF values, these differences being statistically significant among all FGR stages (stage I, 9.76; stage II, 284.30; stage III, 625.02).

The sFlt-1/PIGF cut-off categories were then compared among participants. Few cases showed ratio values between 38 and 84; so, no statistically significant differences were found between groups. By contrast, 93.8% of women in the control group and 98.0% of SGA showed an sFlt-1/PIGF ratio  $<38$ , these differences not being statistically significant. The majority (72.9%) of the stage I FGR showed

also an sFlt-1/PIGF  $<38$ ; however, the frequency was significantly lower than that of SGA. Only one case had an sFlt-1/PIGF ratio  $<38$  in stages II and III with a ratio  $\geq 85$  being the most frequent category present in these cases. No cases with a ratio  $\geq 85$  were present in either the control group or the SGA group; only being found in FGR (stage I, 21.7%; stage II, 88.2%; stage III, 100%). The proportions of women with a ratio  $\geq 85$  differed significantly among all groups except between stage II and III FGR. More details on ratio values and categories can be seen in Table 1 and Figure 2.

Optimal cut-offs and their respective AUC to distinguish between FGR severity stages were obtained from the receiver operating characteristic curves. Between stage I and stage II, the optimal sFlt-1/PIGF was 97.46 (AUC 0.852, 95% CI 0.772-0.932) and between stage II and III, the optimal sFlt-1/PIGF was 523.77 (AUC 0.751, 95% CI 0.578-0.924). The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of these cut-offs can be seen in Table 2.

#### 3.3 | Pregnancy outcomes

Birthweight in the control group was significantly greater than that of all the other groups; however, no differences were observed between controls and SGA regarding GA at delivery, days from diagnosis to delivery, adverse maternal outcome, or composite adverse perinatal outcome. By contrast, lower GA at delivery, shorter time from diagnosis to delivery, and poorer composite perinatal outcomes were found in all FGR stages compared with the control group and SGA. Additionally, stages II and III showed similar pregnancy outcomes as being overall significantly worse than those of the other groups. More details on pregnancy outcomes can be seen in Table 3.

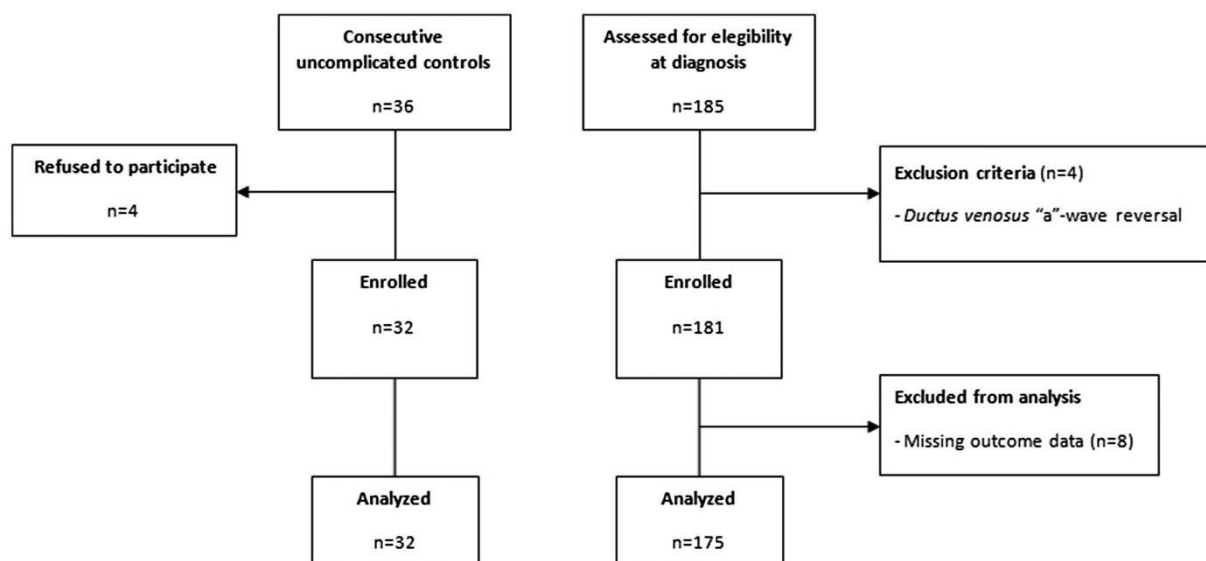


FIGURE 1 Recruitment flowchart

**TABLE 1** Baseline characteristics

	Uncomplicated (n = 32)	SGA (n = 49)	Stage I (n = 92)	Stage II (n = 17)	Stage III (n = 17)
Maternal age (y)	33.0 (32.0-36.3)	33.0 (30.0-35.0)	31.5 (27.0-36.0)	37.0 (31.0-39.0)	37.0 (32.0-39.0)
Prepregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 (23.3-29.8)	22.7 (20.5-25.2)	24.7 (22.1-28.6)	25.3 (22.4-26.9)	25.0 (22.6-26.3)
Smoking	5 (15.6%)	5 (10.2%)	15 (16.3%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)
<b>Obstetric history</b>					
FGR previous pregnancy	2 (6.2%)	9 (18.4%)	8 (8.7%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
SGA previous pregnancy	0	1 (2.0%)	3 (3.3%)	0	0
First pregnancy	12 (37.5%)	19 (38.8%)	55 (59.8%)	14 (82.4%)	11 (64.7%)
Previous preeclampsia	4 (12.5%)	4 (8.2%)	2 (2.2%)	0	1 (5.9%)
<b>Maternal history</b>					
Chronic hypertension	3 (9.4%)	1 (2.0%)	0	2 (11.8%)	1 (5.9%)
Prepregnancy diabetes	4 (12.5%)	2 (4.1%)	1 (1.1%)	0	0
Chronic kidney disease	0	1 (2.0%)	0	0	1 (5.9%)
SLE	0	0	1 (1.1%)	0	0
Antiphospholipid syndrome	2 (6.2%)	0	4 (4.3%)	1 (5.9%)	0
<b>Ethnicity</b>					
White	26 (81.3%)	41 (83.7%)	79 (85.9%)	13 (76.5%)	14 (82.4%)
Black	2 (6.2%)	4 (8.2%)	3 (3.3%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
Asian	2 (6.2%)	1 (2.0%)	1 (1.1%)	0	0
Southeast Asia	2 (6.2%)	3 (6.1%)	9 (9.8%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
Other	0	0	0	0	1 (5.9%)
<b>Mode of conception</b>					
Spontaneous	29 (90.6%)	48 (98.0%)	87 (94.6%)	13 (76.5%)	16 (94.1%)
IVF	3 (9.4%)	1 (2.0%)	4 (4.3%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)
Insemination	0	0	1 (1.1%)	0	0
Gestational age (wk) at diagnosis	25.7 (23.2-27.5)	27.1 (24.2-29.7)	25.8 (23.6-29.1)	26.0 (25.0-29.1)	25.0 (24.0-26.4)
PE at diagnosis	0 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	7 (7.6%)	3 (17.6%)	5 (29.4%) <sup>a,b</sup>
Ratio sFlt-1 to PlGF	4.79 (3.71-7.34) <sup>c,d,e</sup>	4.14 (2.12-7.42) <sup>c,d,e</sup>	9.76 (3.42-45.71) <sup>a,b,d,e</sup>	284.30 (119.11-550.40) <sup>a,b,c,e</sup>	625.02 (508.83-989.99) <sup>a,b,c,d</sup>
Ratio sFlt-1 to PlGF in cases without PE at diagnosis	4.79 (3.71-7.34) <sup>c,d,e</sup>	4.14 (2.12-7.42) <sup>c,d,e</sup>	7.80 (2.78-29.54) <sup>a,b,d,e</sup>	272.13 (118.78-461.47) <sup>a,b,c,e</sup>	591.42 (435.36-798.86) <sup>a,b,c,d</sup>
<b>Ratio sFlt-1 to PlGF categories</b>					
<38	30 (93.8%) <sup>d,e</sup>	48 (98.0%) <sup>c,d,e</sup>	67 (72.9%) <sup>b,d,e</sup>	1 (5.9%) <sup>a,b,c</sup>	0 <sup>a,b,c</sup>
38-84	2 (6.2%)	1 (2.0%)	5 (5.4%)	1 (5.9%)	0
≥85	0 <sup>b,c,d,e</sup>	0 <sup>a,c,d,e</sup>	20 (21.7%) <sup>a,b,d,e</sup>	15 (88.2%) <sup>a,b,c</sup>	17 (100.0%) <sup>a,b,c</sup>
Mean uterine artery Doppler >95th centile	4 (12.5%) <sup>c,d,e</sup>	0 <sup>c,d,e</sup>	64 (69.6%) <sup>a,b,e</sup>	13 (76.5%) <sup>a,b</sup>	17 (100.0%) <sup>a,b,c</sup>

Note: Continuous data are given as median and interquartile range. Categorical data are given as frequency and percentage.

Abbreviations: BMI, body mass index; FGR, fetal growth restriction; IVF, in vitro fertilization; PE, preeclampsia; PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine-kinase-1; SGA, small for gestational age; SLE, systemic lupus erythematosus.

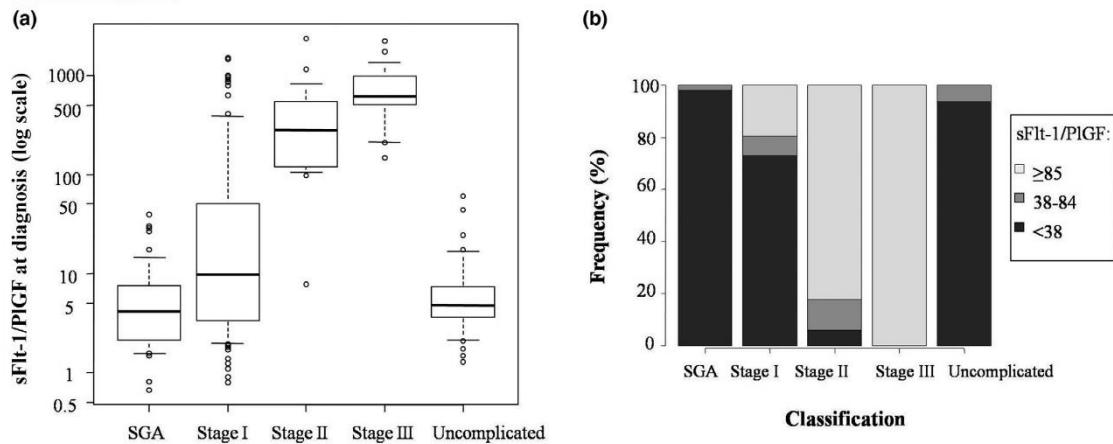
<sup>a</sup>P < .05 compared with controls;

<sup>b</sup>P < .05 compared with SGA;

<sup>c</sup>P < .05 compared with FGR I;

<sup>d</sup>P < .05 compared with FGR II;

<sup>e</sup>P < .05 compared with FGR III.



**FIGURE 2** Soluble fms-like tyrosine-kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) values (A) and frequency of sFlt-1/PlGF cut-offs (B) in small for gestational age (SGA), fetal growth restriction stage I, II, III, and reference women. The bottom and top edges of each box represent the first and third quartiles, respectively, the band within the box represents the median value and the whiskers represent values that are 1.5 times the interquartile range

**TABLE 2** Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of different sFlt-1/PlGF cut-offs to identify SGA and FGR stages

	sFlt-1/PlGF	Sn (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
FGR stage I	<97.46	78.3% (68.4-86.2)	97.1% (84.7-99.9)	98.6% (92.6-100)	62.3% (47.9-75.2)
FGR stage II	97.47-523.77	70.6% (44.0-89.7)	85.3% (77.3-91.4)	42.9% (24.5-62.8)	94.9% (88.5-98.3)
FGR stage III	$\ge 523.78$	70.6% (44.0-89.7)	87.2% (79.4-92.8)	46.2% (26.6-66.6)	95.0% (77.5-90.7)

Abbreviations: FGR, fetal growth restriction; NPV, negative predictive value; PlGF, placental growth factor; PPV, positive predictive value; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; SGA, small for gestational age; Sn, sensitivity; Sp, specificity.

Correlations between the sFlt-1/PlGF values and quantitative pregnancy outcomes were analyzed (Figure 3). A significant correlation was found with GA at delivery ( $r = -.637, -0.713$  to  $-0.546, P < .001$ ), time from diagnosis to delivery ( $r = -.576, -0.662$  to  $-0.475, P < .001$ ), birthweight z-score ( $r = -.161, -0.297$  to  $-0.020, P = .026$ ), and days in the neonatal intensive care unit (NICU) ( $r = .311, 0.095$  to  $0.499, P = .006$ ).

## 4 | DISCUSSION

This study provides evidence that early-onset FGR severity stages assessed by Doppler can be identified by the angiogenic profile at the time of diagnosis because they have significantly different sFlt-1/PlGF values, being greater in the more severe forms. We provide sFlt-1/PlGF cut-offs, which distinguish the different FGR severity stages with good sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value. We also show that more than 93% of SGA and uncomplicated pregnancies have sFlt-1/PlGF values  $< 38$ , whereas in FGR stage II-III it is  $\ge 85$  in more than 88% of the cases. Furthermore, a significant correlation was found between higher sFlt-1/PlGF values and a lower GA at delivery, a shorter time from diagnosis to delivery, a lower birthweight

z-score, and a longer stay in NICU. No differences were observed between controls and SGA regarding sFlt-1/PlGF or pregnancy outcomes.

Overall, SGA are more frequent than FGR; however, in this study 72.0% of the cases were FGR while only 28.0% were SGA. In Spain, the routine third-trimester ultrasound is performed after 32 weeks, and only in cases with lower fundal height or with maternal risk factors for FGR is it performed earlier. This, added to the fact that the participants of this study were recruited in a specialized clinic for fetal growth assessment, may explain why FGR are more frequent than SGA in this study.

Increased values of sFlt-1/PlGF are a consequence of placental insufficiency; which can be detected several weeks before the onset of clinical disease.<sup>11</sup> Greater values of sFlt-1/PlGF are not only present in PE, but they have also been found in FGR (with and without PE), preterm labor, stillbirth and placental abruption, among others.<sup>12,14,17,25-27</sup> Previous studies have shown that 63.3% of pregnancies involving FGR with severe Doppler abnormalities (Stage II and III) are highly likely to later develop PE.<sup>28</sup> As high sFlt-1/PlGF values and abnormal fetal Doppler are both a consequence of the underlying placental dysfunction, it was thought that the most severe stages of FGR had more severe Doppler abnormalities as well as higher sFlt-1/PlGF, which may explain why they are at increased risk of PE.

TABLE 3 Pregnancy outcomes

	Uncomplicated (n = 32)	SGA (n = 49)	Stage I (n = 92)	Stage II (n = 17)	Stage III (n = 17)
Neonatal weight (g)	3200 (2957.5-3397.5) <sup>b,c,d,e</sup>	2590 (2220-2937.5) <sup>a,c,d,e</sup>	2050 (1450-2492.5) <sup>a,b,d,e</sup>	960 (787.5-1018.8) <sup>a,b,c,e</sup>	500 (400-730) <sup>a,b,c,d</sup>
Birthweight z-score	-0.08 (-0.41 to 0.63) <sup>b,c,d,e</sup>	-1.35 (-1.72 to -0.74) <sup>a,c,d,e</sup>	-1.80 (-2.37 to -1.20) <sup>a,b,d,e</sup>	-2.75 (-0.31 to -1.70) <sup>a,b,c</sup>	-2.94 (-4.10 to -2.32) <sup>a,b,c</sup>
GA at delivery (wk)	38.9 (37.5-40.0) <sup>c,d,e</sup>	38.0 (37.1-39.4) <sup>c,d,e</sup>	37.0 (34.0-37.8) <sup>a,b,d,e</sup>	30.0 (28.7-31.4) <sup>a,b,c</sup>	27.1 (25.1-28.6) <sup>a,b,c</sup>
Delivery <37 wk	3 (9.4%) <sup>c,d,e</sup>	5 (10.2%) <sup>c,d,e</sup>	40 (43.5%) <sup>a,b,c,d</sup>	17 (100.0%) <sup>a,b,c</sup>	17 (100.0%) <sup>a,b,c</sup>
Delivery <34 wk	0 <sup>c,d,e</sup>	1 (2.0%) <sup>c,d,e</sup>	22 (23.9%) <sup>a,b,c,d</sup>	15 (88.2%) <sup>a,b,c</sup>	17 (100.0%) <sup>a,b,c</sup>
Delivery <30 wk	0 <sup>d,e</sup>	0 <sup>d,e</sup>	10 (10.9%) <sup>d,e</sup>	8 (47.1%) <sup>a,b,c</sup>	14 (82.4%) <sup>a,b,c</sup>
Days from diagnosis to delivery	91.0 (74.0-108.5) <sup>c,d,e</sup>	75.0 (65.0-97.0) <sup>c,d,e</sup>	54.0 (35.8-83.0) <sup>a,b,d,e</sup>	17.0 (6.0-25.0) <sup>a,b,c</sup>	7.0 (3.0-16.0) <sup>a,b,c</sup>
Adverse maternal outcomes					
Placental abruption	0	1 (2.0%)	4 (4.3%)	0	0
Preeclampsia	3 (9.4%) <sup>d,e</sup>	1 (2.0%) <sup>c,d,e</sup>	24 (26.0%) <sup>b,e</sup>	10 (58.8%) <sup>a</sup>	13 (76.5%) <sup>a,b,c</sup>
Without severity features	2 (6.2%)	1 (2.0%)	5 (5.4%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)
With severity features	1 (3.1%)	0	19 (20.7%)	9 (52.9%)	11 (64.7%)
HELLP syndrome	1 (3.1%)	0	2 (2.2%)	4 (23.5%)	3 (17.6%)
Eclampsia	0	0	1 (1.1%)	0	0
OBICU admission ≥48 h	1 (3.1%) <sup>d,e</sup>	1 (2.0%) <sup>d,e</sup>	19 (20.7%) <sup>e</sup>	10 (58.8%) <sup>a,b</sup>	14 (82.4%) <sup>a,b,c</sup>
Days in OBICU	4.0 (4.0-4.0)	2.0 (2.0-2.0)	6.0 (3.5-7.5)	5.5 (4.0-11.3)	4.0 (4.0-8.0)
Any adverse maternal outcome	3 (9.4%) <sup>d,e</sup>	3 (6.1%) <sup>d,e</sup>	22 (23.9%) <sup>d,e</sup>	11 (64.7%) <sup>a,b,c</sup>	14 (82.4%) <sup>a,b,c</sup>
Adverse fetal outcomes					
Stillbirth	0	0	0 <sup>e</sup>	1 (5.9%)	3 (17.6%) <sup>f</sup>
Cesarean for non-reassuring CTG	1 (3.1%)	3 (6.1%)	21 (22.8%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)
TOP	0	0	2 (2.2%)	1 (5.9%)	3 (17.6%)
Adverse neonatal outcomes					
NICU admission ≥48 h	3 (9.4%) <sup>c,d,e</sup>	9 (18.4%) <sup>c,d,e</sup>	41 (44.6%) <sup>a,b,d</sup>	14 (82.4%) <sup>a,b,c</sup>	12 (70.6%) <sup>a,b,c</sup>
Days in NICU	11.0 (9.5-12.5)	17.0 (8.0-46.0)	22.0 (11.0-42.0)	32.5 (13.5-42.5)	63.0 (32.3-103.8)
Neonatal death	0	0	2 (2.2%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
RDS	2 (6.2%) <sup>d,e</sup>	3 (6.1%) <sup>d,e</sup>	20 (21.7%) <sup>d,e</sup>	10 (58.8%) <sup>a,b,c</sup>	10 (58.8%) <sup>a,b,c</sup>
BPD	0 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	8 (8.7%)	2 (11.8%)	5 (29.4%) <sup>a,b</sup>
Sepsis	0 <sup>e</sup>	1 (2.0%) <sup>e</sup>	4 (4.3%) <sup>e</sup>	2 (11.8%)	6 (35.3%) <sup>a,b,c</sup>
Retinopathy (stage III-IV)	0	0	0	0	1 (5.9%)
NEC	0	1 (2.0%)	2 (2.2%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Intraventricular hemorrhage grade III or IV	0	1 (2.0%)	0	1 (5.9%)	0
Periventricular leukomalacia	0	0	1 (1.1%)	0	0
Apgar 5 min <7	1 (3.1%) <sup>e</sup>	2 (4.1%) <sup>e</sup>	11 (12.0%) <sup>c</sup>	2 (11.8%)	10 (58.8%) <sup>a,b,c</sup>
Artery pH ≤7.0	0	0	3 (3.3%)	0	1 (5.9%)
Composite adverse perinatal outcomes (any fetal or neonatal adverse outcome)	3 (9.4%) <sup>c,d,e</sup>	10 (20.4%) <sup>c,d,e</sup>	56 (60.9%) <sup>a,b,d,e</sup>	17 (100.0%) <sup>a,b,c</sup>	17 (100.0%) <sup>a,b,c</sup>
Stage FGR at delivery	b,c,d,e	a,c,d,e	a,b,d,e	a,b,c	a,b,c
SGA	2 (6.2%) <sup>b</sup>	42 (85.7%) <sup>a,c,d,e</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

	Uncomplicated (n = 32)	SGA (n = 49)	Stage I (n = 92)	Stage II (n = 17)	Stage III (n = 17)
Stage I	1 (3.1%) <sup>c</sup>	7 (14.3%) <sup>c</sup>	82 (89.1%) <sup>a,b,d,e</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
Stage II	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>	6 (6.5%) <sup>d</sup>	8 (47.1%) <sup>a,b,c</sup>	1 (5.9%)
Stage III	0	0 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	1 (5.9%)	4 (23.5%) <sup>b,c</sup>
Stage IV	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	4 (4.3%) <sup>d,e</sup>	8 (47.1%) <sup>a,b,c</sup>	12 (70.6%) <sup>a,b,c</sup>
Delivery indication					
Spontaneous	25 <sup>b,c,d,e</sup>	8 (16.3%) <sup>a</sup>	20 (21.7%) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
Preeclampsia	3 (9.4%)	0 <sup>c,d</sup>	14 (15.2%) <sup>b</sup>	6 (35.3%) <sup>b</sup>	3 (17.6%)
Fetal Doppler	0 <sup>d,e</sup>	1 (2.0%) <sup>d,e</sup>	9 (9.8%) <sup>d,e</sup>	7 (41.2%) <sup>a,b,c</sup>	7 (41.2%) <sup>a,b,c</sup>
CTG	1 (3.1%)	1 (2.0%)	6 (6.5%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)
Abruption	0	1 (2.0%)	3 (3.3%)	0	0
Stillbirth	0	0	1 (1.1%)	2 (11.8%)	4 (23.5%)
EFW	1 (3.1%) <sup>b,c</sup>	30 (61.2%) <sup>a,c,d,e</sup>	32 (34.8%) <sup>a,b,d,e</sup>	0 <sup>b,c</sup>	0 <sup>b,c</sup>
Other	2 (6.2%)	8 (16.3%)	7 (7.6%)	0	0

Note: Continuous data are given as median and interquartile range. Categorical data are given as frequency and percentage.

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; CTG, cardiotocography; EFW, estimated fetal weight; FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; NEC, necrotizing enterocolitis; NICU, neonatal intensive care unit; OBICU, obstetric intensive care unit; RDS, respiratory distress syndrome; SGA, small for gestational age; TOP, termination of pregnancy.

<sup>a</sup>P < .05 compared with controls;

<sup>b</sup>P < .05 compared with SGA;

<sup>c</sup>P < .05 compared with FGR I;

<sup>d</sup>P < .05 compared with FGR II;

<sup>e</sup>P < .05 compared with FGR III.

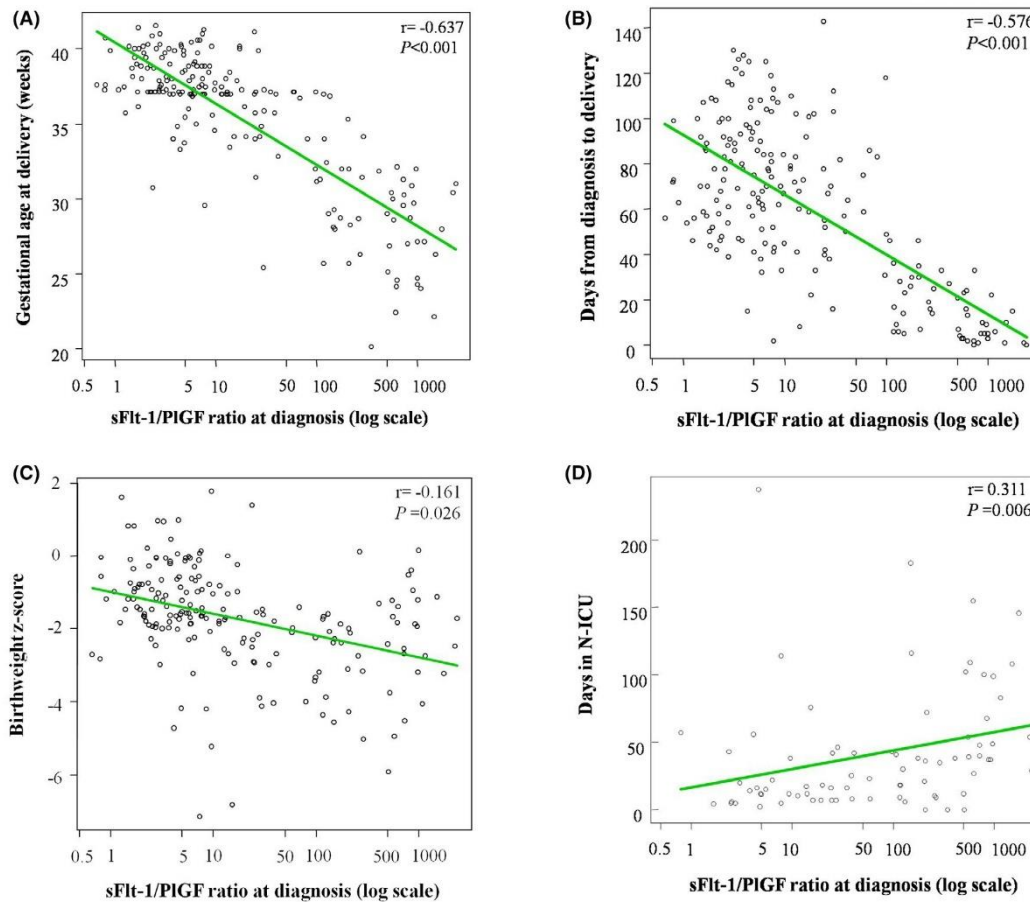
Several studies have investigated the role of angiogenic factors in the prognosis of pregnancies complicated by FGR. A previous study has analyzed the capacity of a single determination compared with multiple determinations of angiogenic factors to anticipate the need for elective delivery or the occurrence of adverse pregnancy outcomes in early-onset FGR. It showed that 73% and 75% of cases complicated by early-onset FGR without PE exceeded the cut-off points of 38 and 85, respectively, 4 weeks before delivery; nevertheless, multiple measurements showed no improvement in their predictive capacity.<sup>29</sup> A larger study showed that sFlt-1/PIGF <85 at diagnosis identifies pregnancies with early-onset FGR stage I at a lower risk of need to deliver.<sup>14</sup> Moreover, a secondary analysis of the STRIDER trial proved that the sFlt-1/PIGF ratio and EFW were independent predictors of poor pregnancy outcomes.<sup>12</sup> Additionally, Doppler ultrasound has been shown to predict short-term adverse pregnancy outcomes and the need for elective delivery.<sup>2,4,6</sup> However, no previous studies have analyzed if an association exists between the Doppler FGR stages and sFlt-1/PIGF ratio values or the correlation between angiogenic factors and specific pregnancy outcomes such as: birthweight z-scores, time to delivery, days at NICU, and GA at delivery.

Doppler is often used in clinical practice for fetal surveillance and for planning elective delivery; however, it requires longitudinal follow-up and intensive training; thus, even in skilled examiners, it has mild-to-moderate inter- and intra-observer variability. By contrast, angiogenic factors are objective markers with low

variability<sup>30</sup> and good correlation with adverse pregnancy outcomes and severity of disease. In addition, we have shown that the cut-offs of 97.47 and 523.77 are highly accurate to identify the current FGR severity, shedding some light on the relation between angiogenic factors and placental insufficiency that underlies early-onset FGR and SGA. Hence, angiogenic factors could aid in FGR classification when Doppler assessment or skilled examiners are not available. For these reasons, we believe that they will probably be incorporated into FGR management guidelines in the future; however, further research is still needed to better understand how sFlt-1/PIGF could be implemented in clinical practice.

The strengths of this study are the prospective design in a relatively large cohort of early-onset FGR and being the first study to demonstrate a correlation between sFlt-1/PIGF and FGR severity stages. Hence, angiogenic factors could aid in fetal surveillance because they can distinguish different profiles of FGR that correlate well with the severity of the disease. Therefore, the same cut-off would not be appropriate for all FGR stages. Our results could be considered for designing future studies focused on the incorporation of sFlt-1/PIGF in the management of each early-onset FGR stage.

Among the limitations, we acknowledge that a greater number of participants, especially with the two more severe forms of FGR, might have allowed us to identify some differences that could not be detected because of insufficient sample size. Furthermore, the angiogenic values were not blinded to practitioners as they are



**FIGURE 3** Correlation of soluble fms-like tyrosine-kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) to adverse pregnancy outcomes. Line and scatter plots displaying the correlation of the sFlt-1/PlGF ratio to gestational age at delivery (A), days from diagnosis to delivery (B), birthweight z-scores (C), and days in neonatal intensive care unit (NICU) (D). Dots indicate individual sFlt-1/PlGF ratios; line indicates regression line [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

routinely measured in FGR to rule out PE and this could have affected clinical decisions, although management was intended to be based on current protocols. Another important aspect is that our results could only be valid with the FGR classification used in our study and our findings might not be valid for other FGR severity classifications.<sup>1</sup> Finally, pregnancies involving congenital defects, chromosomal anomalies, or genetic syndromes were excluded from this study; so, our results might not be applicable to these conditions.

## 5 | CONCLUSION

In conclusion, sFlt-1/PlGF ratio values at the time of diagnosis permit early-onset FGR severity classification with good correlation with Doppler ultrasound findings. Hence, angiogenic factors could be useful in clinical management and may aid severity classification in settings where Doppler assessment is not feasible. As FGR stages have been shown to have different angiogenic profiles, further

research is needed to establish appropriate cut-offs for each FGR stage to permit their most likely incorporation to clinical management of early-onset FGR.

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to 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 has received lecture fees from Roche Diagnostics. The other authors report no conflicts of interest.

## ORCID

Pablo Garcia-Manau  <https://orcid.org/0000-0002-2415-1626>

Manel Mendoza  <https://orcid.org/0000-0002-3030-3833>

Antoni Fernandez-Oliva  <https://orcid.org/0000-0002-8610-2600>

[org/0000-0002-8610-2600](https://orcid.org/0000-0002-8610-2600)

Julia Zanini  <https://orcid.org/0000-0002-6006-7595>

## REFERENCES

1. 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.
2. Figueras F, Gratacós E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:48-58.
3. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortés 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.
4. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;49:53-65.
5. 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.
6. Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:160-167.
7. 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.
8. Bhide A, Badade A, Khatal K. Assessment of reproducibility and repeatability of cerebro-placental ratio. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;235:106-109.
9. Bhide A, Badade A, Khatal K. The effect of sampling site on the variability of umbilical artery PI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;235:102-105.
10. 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:S855-S868.
11. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in pre-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48:372-386.
12. 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.
13. 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.
14. Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalain 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*. 2019. <https://doi.org/10.1002/uog.21949>
15. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:241-246.
16. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):58.e1-58.e8.
17. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga P, et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. *Int J Mol Sci*. 2015;16:19009-19026.
18. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82:702-710.
19. 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.
20. 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.
21. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:333-339.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122-1131.
23. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Anthropometric growth patterns of preterm and full-term newborns (24–42 weeks' gestational age) at the Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron Barcelona 1997–2002. *An Pediatr Barc Spain*. 2004;60:406-416.
24. 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.
25. Signore C, Mills JL, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2006;108:338-344.
26. Bastek JA, Brown AG, Anton L, Srinivas SK, D'addio A, Elovitz MA. Biomarkers of inflammation and placental dysfunction are associated with subsequent preterm birth. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2011;24:600-605.
27. Sherrell H, Dunn L, Clifton V, Kumar S. Systematic review of maternal placental growth factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;225:26-34.
28. Ertan AK, He JP, Tanriverdi HA, Hendrik J, Limbach HG, Schmidt W. Comparison of perinatal outcome in fetuses with reverse or absent end diastolic flow in the umbilical artery and/or fetal descending aorta. *J Perinat Med*. 2003;31:307-312.
29. Herraiz I, Quezada MS, Rodríguez-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.
30. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem*. 2010;43:768-770.

**How to cite this article:** Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:119–128. <https://doi.org/10.1111/aogs.13978>

## PROTOCOL DE L'ESTUDI 2

### **"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"**

Pablo Garcia-Manau, Manel Mendoza, Erika Bonacina, Raquel Martin-Alonso, Lourdes Martin, Ana Palacios, Maria Luisa Sanchez, Cristina Lesmes, Ivan Hurtado, Esther Perez, Albert Tubau, Patricia Ibañez, Marina Alcoz, Nuria Valiño, Elena Moreno, Carlota Borrero, Esperanza Garcia, Eva Lopez-Quesada, Sonia Diaz, Jose Roman Broullon, Mireia Teixidor, Carolina Chulilla, Maria M Gil, Monica Lopez, Amparo Candela-Hidalgo, Andrea Salinas-Amoros, Anna Moreno, Francesca Morra, Oscar Vaquerizo, Beatriz Soriano, Marta Fabre, Elena Gomez-Valencia, Ana Cuiña, Nicolas Alayon, Jose Antonio Sainz, Angels Vives, Esther Esteve, Vanesa Ocaña, Miguel Ángel López, Anna Maroto, Elena Carreras

JMIR Res Protoc. 2022; 11(10):e37452

DOI: 10.2196/37452

PMID: 36222789

Revista indexada a la categoria: Public, Environmental & Occupational Health

Quartil: Q3

Ranking 248/400

Factor d'impacte (JIF 2022): 1.7



Protocol

# 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

Pablo Garcia-Manau<sup>1\*</sup>, MD; Manel Mendoza<sup>1\*</sup>, MD, PhD; Erika Bonacina<sup>1</sup>, MD; Raquel Martin-Alonso<sup>2,3</sup>, MD; Lourdes Martin<sup>4</sup>, MD; Ana Palacios<sup>5,6</sup>, MD, PhD; Maria Luisa Sanchez<sup>7</sup>, MD; Cristina Lesmes<sup>8</sup>, MD, PhD; Ivan Hurtado<sup>9</sup>, MD; Esther Perez<sup>10</sup>, MD; Albert Tubau<sup>11</sup>, MD; Patricia Ibañez<sup>12</sup>, MD; Marina Alcoz<sup>13</sup>, MD; Nuria Valiño<sup>14</sup>, MD, PhD; Elena Moreno<sup>15</sup>, MD; Carlota Borrero<sup>16</sup>, MD, PhD; Esperanza Garcia<sup>17</sup>, MD; Eva Lopez-Quesada<sup>18</sup>, MD, PhD; Sonia Diaz<sup>19</sup>, MD; Jose Roman Broullon<sup>20</sup>, MD, PhD; Mireia Teixidor<sup>21</sup>, MD; Carolina Chulilla<sup>22</sup>, MD; Maria M Gil<sup>2,3</sup>, MD, PhD; Monica Lopez<sup>4</sup>, MD; Amparo Candela-Hidalgo<sup>5,6</sup>, MD; Andrea Salinas-Amoros<sup>7</sup>, MD; Anna Moreno<sup>8</sup>, MD; Francesca Morra<sup>9</sup>, MD; Oscar Vaquerizo<sup>10</sup>, MD; Beatriz Soriano<sup>11</sup>, MD; Marta Fabre<sup>12</sup>, MD; Elena Gomez-Valencia<sup>13</sup>, MD; Ana Cuiña<sup>14</sup>, MD; Nicolas Alayon<sup>15</sup>, MD; Jose Antonio Sainz<sup>16</sup>, MD, PhD; Angels Vives<sup>17</sup>, MD; Esther Esteve<sup>18</sup>, MD; Vanesa Ocaña<sup>19</sup>, MD; Miguel Ángel López<sup>20</sup>, MD, PhD; Anna Maroto<sup>21</sup>, MD, PhD; Elena Carreras<sup>1</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, Spain

<sup>3</sup>School of Medicine, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain

<sup>4</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

<sup>5</sup>Department of Obstetrics, Alicante University General Hospital, Miguel Hernandez University, Alicante, Spain

<sup>6</sup>Alicante Institute for Health and Biomedical Research, Alicante, Spain

<sup>7</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, Spain

<sup>8</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Parc Taulí Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain

<sup>9</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

<sup>10</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Cabueñes, Universidad de Oviedo, Gijón, Spain

<sup>11</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Son Llàtzer, Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, Spain

<sup>12</sup>Aragon Institute for Health Research, Department of Obstetrics, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

<sup>13</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Fundació Althaia, Universitat de Vic, Manresa, Spain

<sup>14</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario de A Coruña, Universidade da Coruña, A Coruña, Spain

<sup>15</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain

<sup>16</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario Virgen de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

<sup>17</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Consorci Sanitari de Terrassa, Universitat Internacional de Catalunya, Terrassa, Spain

<sup>18</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Terrassa, Spain

<sup>19</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea de Madrid, Getafe, Spain

<sup>20</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario Puerta del Mar, Universidad de Cádiz, Cádiz, Spain

<sup>21</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Universitat de Girona, Girona, Spain

<sup>22</sup>Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

\*these authors contributed equally

**Corresponding Author:**

Manel Mendoza, MD, PhD

Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics

Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

Universitat Autònoma de Barcelona

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129  
Barcelona, 08035  
Spain  
Phone: 34 934893085  
Email: [manel.mendoza@vallhebron.cat](mailto:manel.mendoza@vallhebron.cat)

## Abstract

**Background:** Fetal smallness affects 10% of pregnancies. Small fetuses are at a higher risk of adverse outcomes. Their management using estimated fetal weight and fetomaternal Doppler has a high sensitivity for adverse outcomes; however, more than 60% of fetuses are electively delivered at 37 to 38 weeks. On the other hand, classification using angiogenic factors seems to have a lower false-positive rate. Here, we present a protocol for the Fetal Growth Restriction at Term Managed by Angiogenic Factors Versus Feto-Maternal Doppler (GRAFD) trial, which compares the use of angiogenic factors and Doppler to manage small fetuses at term.

**Objective:** The primary objective is to demonstrate that classification based on angiogenic factors is not inferior to estimated fetal weight and Doppler at detecting fetuses at risk of adverse perinatal outcomes.

**Methods:** This is a multicenter, open-label, randomized controlled trial conducted in 20 hospitals across Spain. A total of 1030 singleton pregnancies with an estimated fetal weight  $\leq 10$ th percentile at 36+0 to 37+6 weeks+days will be recruited and randomly allocated to either the control or the intervention group. In the control group, standard Doppler-based management will be used. In the intervention group, cases with a soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio  $\geq 38$  will be classified as having fetal growth restriction; otherwise, they will be classified as being small for gestational age. In both arms, the fetal growth restriction group will be delivered at  $\geq 37$  weeks and the small for gestational age group at  $\geq 40$  weeks. We will assess differences between the groups by calculating the relative risk, the absolute difference between incidences, and their 95% CIs.

**Results:** Recruitment for this study started on September 28, 2020. The study results are expected to be published in peer-reviewed journals and disseminated at international conferences in early 2023.

**Conclusions:** The angiogenic factor-based protocol may reduce the number of pregnancies classified as having fetal growth restriction without worsening perinatal outcomes. Moreover, reducing the number of unnecessary labor inductions would reduce costs and the risks derived from possible iatrogenic complications. Additionally, fewer inductions would lower the rate of early-term neonates, thus improving neonatal outcomes and potentially reducing long-term infant morbidities.

**Trial Registration:** ClinicalTrials.gov NCT04502823; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04502823>

**International Registered Report Identifier (IRRID):** DERR1-10.2196/37452

(*JMIR Res Protoc* 2022;11(10):e37452) doi: [10.2196/37452](https://doi.org/10.2196/37452)

## KEYWORDS

fetal growth restriction; small for gestational age; PIGF; sFlt-1; Doppler; angiogenic factors

## Introduction

### Background

Fetal smallness affects around 10% of pregnancies [1]. Small fetuses are at a higher risk of intrauterine death and adverse perinatal outcomes [2]. In order to prevent these adverse outcomes, identification and appropriate management of small fetuses are crucial [3,4]. Based on gestational age (<32 weeks of gestation versus  $\geq 32$  weeks of gestation) at the time of disease onset, 2 distinct patterns of severity are observed in small fetuses, with the more severe cases being those with onset early in pregnancy (<32 weeks of gestation) [5]. In these cases, management is mainly based on fetal Doppler and indications for delivery are quite consistent [2], generally resulting in preterm neonates. However, most cases are diagnosed at a later gestational age ( $\geq 32$  weeks) and, in this particular context, there is no clear consensus on the appropriate interventions to prevent adverse perinatal outcomes [6-8].

Moreover, the severity of fetal smallness is usually classified into 2 categories: fetal growth restriction (FGR), which is defined as a fetus failing to reach its genetically predetermined growth potential, and small for gestational age (SGA), which is defined as a fetus being small but without an increased risk of adverse perinatal outcomes. SGA fetuses are commonly referred to as constitutionally small fetuses [1,8]. Several criteria based on Doppler studies, growth velocity, and biometric percentiles are available to discriminate between SGA and FGR fetuses [2,8,9]. One of the most widely used classifications, as well as the one used in most maternity wards in Spain, is the one proposed by Figueras and Gratacós [8]. This classification, based on estimated fetal weight (EFW) and fetomaternal Doppler, allows the identification of the subset of small fetuses at a greater risk of perinatal complications (ie, true FGR fetuses) and the subset of small fetuses with a risk of perinatal complications similar to that of a normally growing fetus (ie, constitutionally small or SGA fetuses). According to several guidelines, FGR fetuses may benefit from early-term elective delivery (at 37-38 weeks), while SGA fetuses require closer

monitoring, but not elective delivery until full term (39-40 weeks). FGR/SGA classification based on Doppler and EFW percentiles has a high sensitivity for adverse perinatal outcomes; nevertheless, more than 60% of fetuses with an EFW below the 10th percentile are classified as FGR and, therefore, will be delivered at 37 to 38 weeks [8]. Neonates delivered at 37+0 to 38+6 weeks+days of gestation are considered early-term and have poorer neonatal outcomes than full-term neonates ( $\geq 39$  weeks of gestation) [10-12]. For this reason, early-term elective delivery should be restricted to FGR fetuses at an actual risk for adverse outcomes.

### Placental Insufficiency and SGA/FGR

The precise pathophysiology of SGA/FGR is unknown, but placental insufficiency is a common finding [13,14]. Several studies have reported histopathological findings related to placental malperfusion in SGA and FGR pregnancies [15,16]. The severity of the underlying placental insufficiency can be assessed by Doppler of the fetomaternal circulation [15,17]. Some studies have also shown an association between placental findings consistent with maternal vascular malperfusion and angiogenic imbalance involving a decrease of placental growth factor (PlGF), a proangiogenic factor, and an increase in soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), an antiangiogenic factor, resulting in an increased sFlt-1/PlGF ratio [18-20].

### Management of SGA/FGR Pregnancies: EFW

As is widely known, there is an inversely proportional relationship between EFW and the risk of adverse perinatal outcomes [21-23]. For this reason, in DIGITAT (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term), the only clinical trial ever conducted to evaluate the role of early-term elective delivery in improving perinatal outcomes of small fetuses, the only inclusion criterion was an EFW below the 10th percentile [24]. In that study, fetuses with an EFW below the 10th percentile were randomized into two groups: (1) early-term induction of labor and (2) expectant management until the onset of spontaneous labor. Perinatal outcomes were compared between the groups, showing that systematic early-term labor induction in pregnancies with small fetuses did not improve perinatal outcomes. By contrast, there was a significant increase in the number of admissions to the neonatal intensive care unit (NICU) and intermediate care unit for early-term neonates (51.1%) as compared to full-term neonates (39.8%). Since no differences were found in the baseline characteristics of the groups at enrollment, it is fair to assume that this 11.3% difference in neonatal admissions was mainly due to differences in gestational age at delivery between the groups. For this reason, a Cochrane review in 2015 [7] concluded that there is no evidence suggesting that early-term elective delivery of small fetuses (based only on EFW) should be recommended to avoid adverse perinatal outcomes. It must be noted that in DIGITAT, other factors predictive of poor prognosis in small fetuses, such as the amount of amniotic fluid, fetomaternal Doppler, or biophysical profile score, were not taken into account. Therefore, it might be possible that with more accurate identification of small fetuses who are actually at a higher risk of perinatal complications (ie, those with FGR), early-term elective delivery would have been found to improve

perinatal outcomes as compared to the expectant management group.

### Management of SGA: Feto-Maternal Doppler

In recent years, and after the publication of DIGITAT, several studies have evaluated the role of fetomaternal circulation assessment by Doppler ultrasound in small fetuses [25-28]. These studies have shown that Doppler assessment allows identifying the subset of small fetuses at a higher risk of adverse perinatal outcomes (ie, those with FGR). Historically, umbilical artery (UA) pulsatility index (PI) assessed with Doppler has been considered the standard parameter to identify FGR. However, a large proportion of small fetuses with normal UA PI (ie,  $< 95$ th percentile) have poorer perinatal outcomes than normally growing fetuses [21,29,30]. Thus, UA PI alone cannot be used to discriminate SGA from FGR fetuses [1,29]. Further studies showed that other Doppler parameters might have a greater predictive ability for adverse outcomes in late-onset SGA and FGR: cerebroplacental ratio (CPR), middle cerebral artery (MCA) PI, and uterine artery (UtA) PI [1,26,31,32]. According to these studies, abnormal CPR (ie,  $< 5$ th percentile), MCA PI (ie,  $< 5$ th percentile), or UtA PI (ie,  $> 95$ th percentile) may be able to identify small fetuses at a higher risk of adverse outcomes (ie, FGR). A study including these criteria showed that small fetuses with abnormal Doppler parameters accounted for 60% of all small fetuses, indicating that more than half of fetuses with an EFW below the 10th percentile would be classified as FGR and that according to our current protocol, early-term induction of labor would therefore be recommended [25]. In the earlier study, induction of labor was recommended at 37 weeks of gestation in FGR fetuses (small fetuses with an EFW below the 3rd percentile or with an EFW below the 10th percentile accompanied by the presence of any abnormal Doppler parameter), while for other pregnancies with an EFW below the 10th percentile (ie, SGA fetuses) induction of labor was recommended at 40 weeks. Following that protocol, 134 cases (26.3%) had an adverse outcome, including, nonexclusively, 46 cases of neonatal acidosis and 106 cases of emergency cesarean delivery due to nonreassuring cardiotocography (CTG). Neonatal acidosis in that study was defined as a UA pH below 7.15 and a base excess greater than  $-12$  mEq/L.

### Management of SGA: Angiogenic Factors

To date, few studies have evaluated the usefulness of angiogenic factors (AFs) in the management of late-onset or term SGA/FGR pregnancies. These studies show that the higher the sFlt-1/PlGF ratio, the worse the prognosis for small fetuses and the greater the risk of developing preeclampsia (PE), which in turn worsens maternal prognosis [19,33-35]. Recently, a large observational study compared the identification of term (36+0 to 37+6 weeks+days) small fetuses (EFW below the 10th percentile) at a higher risk of adverse outcomes using the standard Doppler assessment versus a new approach based on AFs [36]. In that study, 521 fetuses were identified as small, of which 102 had abnormal AF values (sFlt-1/PlGF ratio  $\geq 38$ ), whereas 412 had normal Doppler parameters. Therefore, according to the Doppler-based protocol, 79.1% (412/521) of small fetuses would have been classified as FGR, whereas according to the new

AF-based approach, only 19.6% (102/521) of small fetuses would have been classified as FGR. By contrast, both approaches had a similar negative predictive value for adverse perinatal outcomes (99.3% and 99%, respectively), indicating a good, similar prognosis for those pregnancies not classified as FGR regardless of the classification used. Therefore, classification based on AFs seems more accurate and may have a lower rate of false positives than the Doppler-based protocol for the identification of small fetuses at a higher risk of adverse outcomes.

### **Early-term Delivery: Short-term and Long-term Consequences**

It might seem that whether a delivery is early term (<39 weeks) or full term ( $\geq 39$  weeks) is not very relevant in terms of postnatal prognosis. However, several studies have found increased immediate postnatal morbidity (such as admission to the NICU due to a need for respiratory support) [10] and poorer long-term outcomes, such as the development of diabetes, obesity, and respiratory morbidity, in infants born early term as compared to full term [11,12]. Thus, a reduction in the number of elective early-term deliveries due to FGR overdiagnosis would certainly lead to improved short-term and long-term postnatal outcomes, ultimately resulting in healthier infants and adults.

### **Rationale for the Study**

The most common protocols used worldwide for the management of late-onset SGA/FGR are based on Doppler assessment, which recommends elective delivery at 37 weeks (or even earlier) in FGR pregnancies [25,37,38]. According to a classification based on Doppler parameters and EFW percentiles, up to 79.1% of small fetuses would be classified as FGR. By contrast, when using the AF-based approach (sFlt-1/PIGF  $\geq 38$ ), only 19.6% of small fetuses would be classified as FGR [36]. Additionally, both approaches seem to have a similar ability to identify small fetuses at risk (ie, those with FGR), which may benefit from an earlier elective delivery. Therefore, the AF-based protocol may potentially reduce by up to 75.2% (from 79.1% to 19.6%) the number of pregnancies classified as FGR (in which labor would be induced at 37 weeks) without worsening perinatal outcomes. Moreover, reducing the number of unnecessary labor inductions would not only improve patients' perception of medical attention, but also would reduce the costs and risks derived from possible iatrogenic complications, which in turn would reduce the rate of cesarean deliveries. Additionally, fewer inductions would lower the rate of early-term neonates, thus improving neonatal outcomes and potentially reducing long-term infant metabolic, endocrine, and respiratory morbidities.

The sFlt-1/PIGF ratio has been shown to accurately predict PE and associated complications several weeks before onset [39-42]. Therefore, a management protocol based on AFs may potentially reduce the rate of PE and other maternal complications associated with PE, such as placental abruption or eclampsia.

## **Objectives**

### **Primary Objective**

To determine whether the classification of small fetuses as FGR or SGA based on AFs is not inferior to the standard clinical approach (based on EFW and Doppler percentiles) for the identification of fetuses at a higher risk of adverse perinatal outcomes (neonatal acidosis and cesarean section due to nonreassuring CTG).

### **Secondary Objectives**

To determine whether (1) the lower false-positive rate using AFs instead of Doppler to identify small fetuses as FGR results in a reduced number of elective deliveries before 38, 39, and 40 weeks, (2) a lower rate of early-term elective deliveries results in a reduced number of deliveries (elective and spontaneous) before 38, 39, and 40 weeks, (3) a lower rate of early-term elective deliveries results in a reduced number of cesarean deliveries, (4) a lower rate of early-term elective deliveries results in a reduced number of neonatal admissions to the NICU and a lower rate of adverse perinatal outcomes, (5) the AF-based approach reduces PE incidence in pregnancies with small fetuses, and (6) the AF-based classification reduces the incidence of placental-related complications.

## **Methods**

### **Study Setting**

The study will be conducted in 20 hospitals across Spain with experience in managing term SGA/FGR pregnancies: Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus (Barcelona), Hospital Universitario de Torrejón (Torrejón de Ardoz), Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII (Tarragona), Hospital General Universitario de Alicante (Alicante), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Parc Taulí Hospital Universitari (Sabadell), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón), Hospital Universitari Son Llàtzer (Palma de Mallorca), Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), Fundació Althaia (Manresa), Hospital Universitario de A Coruña (A Coruña), Hospital General Universitario de Elche (Elche), Hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla), Consorci Sanitari de Terrassa (Terrassa), Hospital Universitari Mútua Terrassa (Terrassa), Hospital Universitario de Getafe (Getafe), Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta (Girona), and Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Santa Cruz de Tenerife).

### **Trial Design**

This is a multicenter, open-label, randomized clinical trial. The study design adheres to the SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) quality standard criteria for randomized trials [43]. A pragmatic approach will be adopted in order to evaluate the effectiveness of the intervention in real-life, routine practice conditions. Therefore, each participating site will use the fetal growth charts, Doppler reference values, and methods for cervical ripening and labor induction usually applied in their clinical practice.

The clinical trial was entered in the ClinicalTrials.org registry on August 6, 2020 (NCT04502823).

### Inclusion Criteria

Inclusion criteria at the time of enrollment are as follows: (1) age at least 16 years, (2) singleton pregnancy, (3) ultrasonographic EFW  $\leq$ 10th percentile between 36+0 and 37+6 weeks+days of gestation, (4) sFlt-1/PlGF ratio measured between 36+0 and 37+6 weeks+days of gestation, (5) randomization between 36+0 and 37+6 weeks+days of gestation, and (6) gestational age confirmed by fetal crown-rump length measurement during the first trimester scan (from 11+0 to 13+6 weeks+days of gestation) or by in vitro fertilization dates.

### Exclusion Criteria

Exclusion criteria at the time of enrollment are as follows: (1) major fetal malformations or genetic disorders, (2) fetal death, (3) absent or reversed end-diastolic flow in UA Doppler, (4) nonreassuring CTG, (5) preeclampsia, (6) diminished fetal movements, (7) biophysical profile score  $\leq$ 6, (8) oligohydramnios, and (9) refusal to give informed consent.

### Intervention

First, gestational age (by fetal crown-rump length measurement at 11+0 to 13+6 weeks+days) [44] and EFW  $\leq$ 10th percentile will be confirmed [45-49]. After giving their written informed consent, trial participants will be randomized into 2 groups: intervention and control.

In the intervention group, the sFlt-1/PlGF ratio will be revealed to investigators so they can act according to the results. When the sFlt-1/PlGF ratio is  $\geq$ 38, the fetus will be classified as FGR.

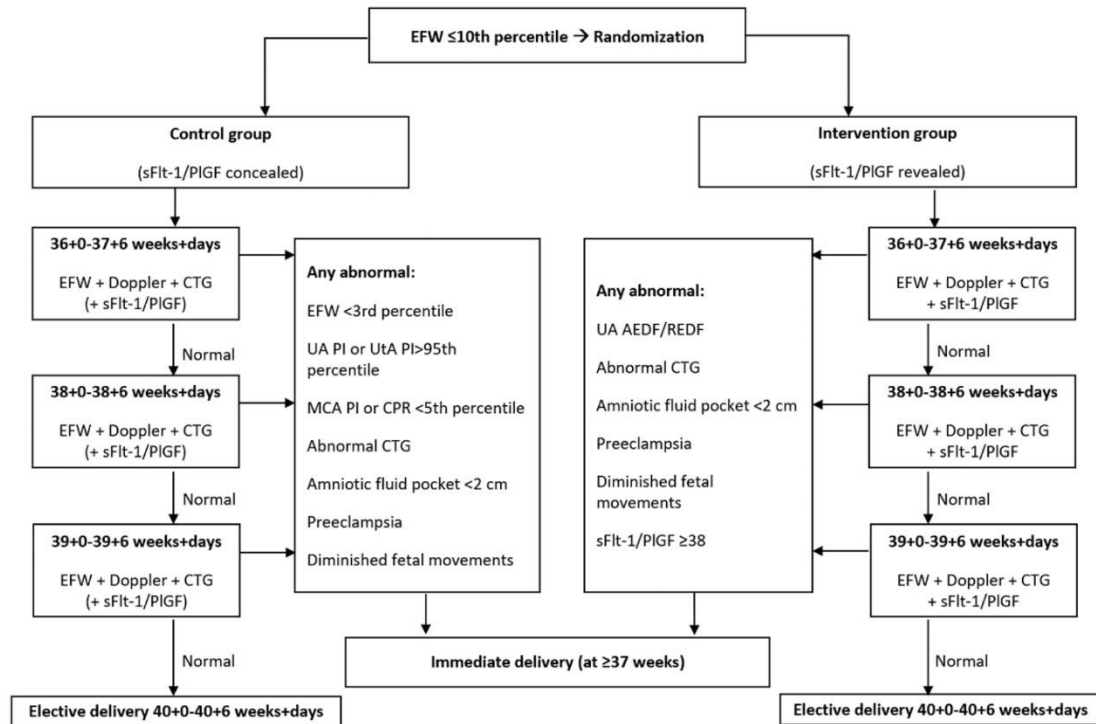
The remaining cases will be classified as SGA. In the intervention group, the UA PI, MCA PI, CPR, and UTA PI percentiles will be concealed to obstetricians in order to avoid any influence that this information might have on their interpretation of fetal movements or CTG.

In the control group, the sFlt-1/PlGF ratio will be concealed to investigators and the standard Doppler-based approach will be used for fetal monitoring [1]. Thus, fetuses with an EFW  $<$ 3rd percentile or  $\leq$ 10th percentile accompanied by an abnormal fetomaternal Doppler (UA PI  $>$ 95th percentile, MCA PI  $<$ 5th percentile, CPR  $<$ 5th percentile, UTA PI  $>$ 95th percentile, or a combination of these markers) [50-53] will be classified as FGR. The remaining cases will be classified as SGA.

In both groups, when a fetus is classified as FGR, immediate (within 24 hours) elective delivery at  $\geq$ 37 weeks of gestation will be recommended; when a fetus is classified as SGA, elective delivery will be delayed until 40 weeks of gestation. From randomization to delivery, all SGA pregnancies in both groups will receive weekly follow-ups consisting of fetal ultrasound (including fetal growth, amniotic fluid deepest vertical pocket, fetal movements, and fetomaternal Doppler), conventional CTG, and measurement of the sFlt-1/PlGF ratio (which will be concealed or revealed depending on the allocated group).

In both groups, if at any time after enrollment any of the following is present, immediate (within 24 hours) delivery will be recommended: UA with absent or reversed end-diastolic flow, nonreassuring CTG, PE, diminished fetal movements, biophysical profile score  $\leq$ 6, or oligohydramnios (largest vertical pocket  $<$ 2 cm). The flow chart in Figure 1 illustrates the management of participants from consent through follow-up.

**Figure 1.** Flow chart of study intervention and management. AEDF: absent end-diastolic flow; CPR: cerebroplacental ratio; CTG: cardiotocography; EFW: estimated fetal weight; MCA: middle cerebral artery; PI: pulsatility index; PIGF: placental growth factor; REDF: reversed end-diastolic flow; sFlt-1: soluble fms-like tyrosine kinase-1; UA: umbilical artery.



According to recommendations of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [54], labor will be induced in pregnancies with a Bishop score [55]  $\leq 6$  by promoting cervical ripening with vaginal administration of dinoprostone or misoprostol or with a cervical balloon, as per each site’s usual protocols (Table 1).

In pregnancies with a Bishop score  $>6$ , labor will be induced by amniotomy, intravenous oxytocin infusion, or both in all participating sites. Indications for elective cesarean delivery will be as follows: at least 2 previous cesarean deliveries, UA with absent or reversed end-diastolic flow, nonreassuring CTG, abnormal fetal presentation (breech or transverse lie position), placental abruption, PE with severe features requiring immediate delivery (pulmonary edema, serum creatinine  $>1.1$  mg/dL, oliguria [ $\leq 500$  ml in 24 h or  $<20$  ml/h], persistent hypertension despite appropriate antihypertensive therapy, persistent cerebral or visual disturbances, or eclampsia), and participants refusing induction of labor. Other less frequent indications may occur and will be classified as “other.” Indications for intrapartum

cesarean delivery will be as follows: prolonged labor, failed induction of labor, nonreassuring CTG, placental abruption, and PE with severe features requiring immediate delivery. Other less frequent indications may occur and will be classified as “other.”

Prolonged labor will be defined according to the NICE guidelines for intrapartum care of healthy women and babies [56]. According to these guidelines, a delay in the first stage of labor is suspected if cervical dilatation is  $<2$  cm after 4 hours. After 2 hours, delay will be confirmed if progress is  $<1$  cm, and oxytocin will be offered. Prolonged labor will be confirmed if dilatation has increased  $<2$  cm after 4 hours of oxytocin infusion. The maximum duration of cervical ripening treatment will vary depending on the method, with 12 hours for the cervical balloon, 16 hours for misoprostol, and 24 hours for dinoprostone. Failed induction of labor will be defined as not entering the active phase of labor after cervical ripening along with 6 to 8 hours of oxytocin infusion.

**Table 1.** Cervical ripening mechanisms used at each participating site. For labor induction, classification of fetuses as being small for gestational age or having fetal growth restriction will be based on the Doppler criteria, as in the control group [1]. Dinoprostone (Propress; Ferring Pharmaceuticals Ltd) was administered at a 10-mg dose with a vaginal delivery system. Misoprostol (Misofar; Exeltis Healthcare SL) was administered at a 25- $\mu$ g dose with a vaginal tablet. Cervical balloons used a double-balloon catheter plus stylet (Cook Medical).

Hospital	Fetal growth restriction	Small for gestational age
Vall d'Hebron	Dinoprostone	Dinoprostone
Torrejón	Cervical balloon	Dinoprostone
Joan XXIII	Misoprostol	Misoprostol
Alicante	Dinoprostone	Dinoprostone
Arrixaca	Dinoprostone	Dinoprostone
Parc Taulí	Dinoprostone	Dinoprostone
Cabueñes	Dinoprostone	Dinoprostone
Germans Trias	Dinoprostone	Dinoprostone
Son Llàtzer	Dinoprostone	Dinoprostone
Lozano Blesa	Cervical balloon	Dinoprostone
Althaia	Dinoprostone	Dinoprostone
A Coruña	Dinoprostone	Dinoprostone
Elche	Cervical balloon	Dinoprostone
Valme	Cervical balloon	Cervical balloon
Hospital Terrassa	Dinoprostone	Misoprostol
Mutua Terrassa	Dinoprostone	Misoprostol
Getafe	Cervical balloon	Cervical balloon
Puerta del Mar	Cervical balloon	Misoprostol
Josep Trueta	Misoprostol	Misoprostol
Candelaria	Dinoprostone	Dinoprostone

### Predictive Variables

Predictive variables include maternal sFlt1 and PlGF plasma levels (pg/ml), fetal EFW, results of a Doppler assessment (UA PI, MCA PI, CPR, and UtA PI percentiles), amniotic fluid vertical pocket, fetal movement and biophysical profile score, and conventional CTG interpretation. PlGF and sFlt-1 levels will be measured using the automated Elecsys electrochemiluminescence immunoassay platform (Cobas Analyzers; Roche Diagnostics).

Nonreassuring CTG before and during labor will be defined as sinusoidal fetal heart rate tracing or absent fetal heart rate variability accompanied by recurrent late decelerations, recurrent variable decelerations, or bradycardia [57].

In all settings, EFW will be calculated using the Hadlock formula [49]. EFW percentiles will be calculated using the reference charts of each site's protocol. Fetuses with an EFW  $\leq$ 10th percentile will be classified as small [45-48]. Doppler assessments will be performed following the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Practice Guidelines [58]. All participating sites will use the same reference values for calculating UtA PI percentiles [51]. Doppler percentiles for UA PI, MCA PI, and CPR will be calculated according to gestational age using the charts of each site's protocol (Table 2). Gestational age will be determined by fetal crown-rump length measurement at 11+0 to 13+6 weeks+days of gestation [44] or in vitro fertilization date.

**Table 2.** Reference charts at each participating site.

Hospital	Estimated fetal weight percentile	Umbilical artery pulsatility index percentile	Middle cerebral artery pulsatility index percentile	Cerebroplacental ratio percentile
Vall d'Hebron	Mikolajczyk RT et al [47]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]
Torrejón	Marsál K et al [48]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Joan XXIII	Hadlock FP et al [49]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Alicante	Mikolajczyk et al [47]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]
Arrixaca	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Parc Taulí	Hadlock FP et al [49]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Cabuñes	Hadlock FP et al [49]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Germans Trias	Hadlock FP et al [49]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Son Llàtzer	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Lozano Blesa	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Althaia	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
A Coruña	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Elche	Papageorgiou AT et al [46]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]
Valme	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Hospital Terrassa	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Mutua Terrassa	Hadlock FP et al [49]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Getafe	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]
Puerta del Mar	Mikolajczyk et al [47]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]
Josep Trueta	Mikolajczyk et al [47]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]	Ciobanu A et al [50]
Candelaria	Figueras F et al [45]	Arduini D and Rizzo G [52]	Baschat AA and Gembruch U [53]	Baschat AA and Gembruch U [53]

Amniotic fluid volume will be determined measuring the deepest vertical pocket and oligohydramnios will be considered when depth is  $<2$  cm [59]. Depending on each site's protocol, fetal movement will be assessed subjectively or based on biophysical profile score, as described by Manning [60]. PE will be defined as new-onset high blood pressure (systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg), worsening of previous high blood pressure in addition to new-onset proteinuria ( $\geq 300$  mg protein in a 24-hour urine collection, protein/creatinine  $\geq 0.3$ , or a dipstick reading of 1+), worsening of previous proteinuria, or according to at least one of the following signs and symptoms: cerebral or visual symptoms, raised liver enzymes, low platelet count, renal insufficiency, and pulmonary edema. PE with severe features will be defined as either systolic blood pressure  $\geq 160$  mm Hg or diastolic blood

pressure  $\geq 110$  mm Hg, or PE with any of the following signs and symptoms: cerebral or visual symptoms, raised liver enzymes, low platelet count, renal insufficiency, and pulmonary edema [61].

## Outcomes

### Primary Outcome

The primary outcome is the prevalence of cesarean delivery due to nonreassuring fetal status or the prevalence of neonatal acidosis. Neonatal acidosis will be defined as a UA pH  $<7.15$  and a base excess greater than  $-12$  mEq/L.

### Secondary Outcomes

Composite adverse perinatal outcome will be defined as the presence of at least one of the following: fetal death, Apgar

score  $<7$  at 5 minutes, UA pH  $<7.05$ , admission to the NICU or a transitional care unit within 48 hours, birthweight  $<2000$  grams, maternal admission to the obstetric intensive care unit within 48 hours (before or after delivery), and PE.

Composite adverse neonatal outcomes will be defined as the presence of at least one of the following: respiratory distress syndrome (respiratory rate  $>60$  or  $<30$  breaths/min, grunting on expiration, chest indrawing, central cyanosis, apnea, or the need for surfactant therapy in the neonatal period) [62], transient tachypnea, required ventilatory support, grade III or IV intraventricular hemorrhage, neonatal sepsis, hypoglycemia, necrotizing enterocolitis, neonatal jaundice (treated with phototherapy), neonatal seizures, pneumonia, meningitis, and neonatal death.

Other secondary outcomes will include the following: rates of elective delivery before 38, 39, and 40 weeks of gestation; rates of deliveries (elective and spontaneous) before 38, 39, and 40 weeks of gestation; rate of birthweight  $<2500$  grams; rate of UA pH  $<7.10$ ; rate of elective cesarean delivery; rate of cesarean delivery due to failed labor induction; rate of emergency operative vaginal delivery; and rate of placental-related complications, such as placental abruption, pregnancy hypertension, severe PE, eclampsia, stroke, maternal death, and postpartum hemorrhage.

### Statistical Analysis

Statistical analysis will be performed based on the intention-to-treat approach, considering all randomized women. A sensitivity analysis will be carried out to take into account the effect of withdrawal of consent and loss to follow-up. Outcomes and covariates will be imputed by multiple imputation chain equations. Patients deemed ineligible after randomization (eg, due to identification of congenital defects or EFW  $>10$ th percentile) will be excluded in the per-protocol analysis.

Univariate descriptive analysis will be used for the study variables. We will assess differences between the groups for the primary and secondary outcomes, calculating differences in the incidence and relative risks with their respective 95% CIs. Type I errors will be set at  $P<.05$ . The statistical software packages R and R Studio (R Foundation) will be used for statistical analyses. An interim analysis will be performed by an independent statistician once 50% of the sample size has been recruited. This analysis will ascertain the safety of the new approach with the O'Brien-Fleming boundary [63]. As FGR pregnancies have a higher risk of stillbirth and other adverse outcomes compared to SGA pregnancies, women with SGA fetuses will probably be more willing to participate. Enrollment of a greater proportion of SGA pregnancies might hinder identification of differences between groups. For this reason, a subgroup analysis will be performed for FGR and SGA pregnancies according to the Doppler classification at enrollment. Categorical variables will be reported as frequencies, normally distributed continuous variables will be reported as means and standard deviations, and continuous variables that do not follow a normal distribution will be reported as medians and interquartile ranges. The Fisher exact test or chi-square test, as appropriate, will be used to assess differences in categorical variables between groups. The Student  $t$  test (2-tailed) or

Mann-Whitney  $U$  test, as appropriate, will be used for continuous variables.

During the design stage of the trial, no financial support was available. Nevertheless, if this trial receives a specific grant from a funding agency, monitoring by the Academic Research Organization of the Vall d'Hebron Research Institute will be contracted.

### Sample Size

A management protocol based on EFW and Doppler assessment has shown a prevalence of adverse perinatal outcomes of 26%, meaning that there is a prevalence of 74% of pregnancies with no complications [25]. The estimated rate of pregnancies with no complications in the intervention group has been set at 74%, with a lower limit of 65.5% (a maximum achievable difference of 8.5%). Based on these considerations and an estimated dropout rate of 3%, the sample size needed for a noninferiority design with a power of 80% and a significance level of 5% is 1030 participants, that is, 515 in each group. Noninferiority will be demonstrated if the lower limit of the 95% CI of the difference between incidences of pregnancies without neonatal acidosis is less than  $-8.5\%$ . If the dropout rate is greater than 3%, the number of participants will be increased so as to achieve 1000 participants with complete data for the primary outcome.

### Randomization, Masking, and Data Collection

Participants will be randomly assigned to the intervention or control group in a 1:1 ratio using variable-size block randomization. The randomization sequence will be centralized and generated by the web-based system Sealed Envelope (Sealed Envelope Ltd) and will be concealed to investigators. Owing to the nature of the intervention, it will not be possible to conceal the study group to the participants, investigators, or outcome assessors.

A RedCap (Research Electronic Data Capture; Vanderbilt University) electronic database has been specifically designed for this study [64]. The electronic database has a randomization module that will allow allocation of participants to the study groups. Data will be entered prospectively during the study. Access to this database will be restricted to the investigators involved in each participating site.

### Ethics Approval

The current version (version 3.0) of the study protocol was approved by the Vall d'Hebron Ethics Committee (PR[AMI]527/2019) on February 18, 2020. Subsequent approval by individual ethical committees has been granted. Written informed consent will be obtained from all participants before randomization.

## Results

The first patient was recruited on September 28, 2020, and at the time of submitting this manuscript, the study was in the recruitment and data collection phase. The study results are expected to be published in peer-reviewed journals and disseminated at international conferences in early 2023. No funding has been obtained for this trial.

## Discussion

Newborns under 39 weeks have poorer perinatal outcomes than full-term newborns [10]. After classification with EFW and Doppler, more than 60% of small fetuses are delivered at 37 to 38 weeks of gestation [8]. However, classification with AF seems to have a lower false-positive rate [36]. In this trial, we aim to assess whether the classification of small fetuses as FGR or SGA based on AF is not inferior to the standard clinical approach (EFW and Doppler percentiles) for the identification of fetuses at a higher risk of adverse perinatal outcomes (neonatal acidosis and cesarean section due to nonreassuring CTG). This is the first trial that includes term pregnancies with an EFW below the 10th percentile and is designed to compare perinatal outcomes with a management protocol based on the sFlt-1/PlGF ratio and the standard management protocol, based on fetomaternal Doppler assessment. The main strength of this study is the comparison of 2 randomized groups and the large size of the study population. A pragmatic and multicenter design

will evaluate the effectiveness of both interventions in the conditions of real-life routine practice, which will allow extrapolating the results to other settings. On the other hand, the sample size will not allow assessment of the effect of the management protocol on the incidence of rare adverse outcomes, such as stillbirth, placental abruption, or eclampsia. All pregnant women with fetuses having an EFW  $\leq$ 10th percentile at 36+0 to 37+6 weeks+days of gestation will be invited to participate; however, since FGR pregnancies are at a higher risk of stillbirth and other adverse outcomes, women with FGR pregnancies might be more reluctant to participate than women with SGA, which could introduce a selection bias.

The AF-based protocol may reduce the number of pregnancies classified as FGR without worsening perinatal outcomes, improve patients' medical attention perception, reduce the rate of cesarean deliveries, and reduce the rate of placental complications, such as PE, placental abruption, or eclampsia. Moreover, the rate of early-term neonates may be reduced, improving neonatal outcomes and long-term morbidity.

## Acknowledgments

Roche Diagnostics provided the reagents used for the placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 measurements. Roche Diagnostics had no influence on the study design, data collection, or analysis or interpretation of the results.

## Data Availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, MM, upon reasonable request.

## Authors' Contributions

MM and EC were involved in the conception and design of the study. PGM and MM drafted the manuscript. All authors have read and given approval of the final manuscript.

## Conflicts of Interest

MM, LM, and AP received lecture fees from Roche Diagnostics. MMG has received reagents in kind contribution from Roche. The other authors have no conflicts of interest to declare.

## References

1. 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 [FREE Full text] [doi: [10.1159/000357592](https://doi.org/10.1159/000357592)] [Medline: [24457811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24457811/)]
2. 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 Feb;218(2S):S855-S868. [doi: [10.1016/j.ajog.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004)] [Medline: [29422214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422214/)]
3. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015 May 30;385(9983):2162-2172. [doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)62049-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62049-3)] [Medline: [25747582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747582/)]
4. Meler E, Mazarico E, Eixarch E, Gonzalez A, Peguero A, Martinez J, et al. Ten-year experience of protocol-based management of small-for-gestational-age fetuses: perinatal outcome in late-pregnancy cases diagnosed after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021 Jan;57(1):62-69 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.23537](https://doi.org/10.1002/uog.23537)] [Medline: [33159370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159370/)]
5. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014;36(2):99-105. [doi: [10.1159/000355525](https://doi.org/10.1159/000355525)] [Medline: [24217372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217372/)]
6. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 May;49:53-65. [doi: [10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009)] [Medline: [29606482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606482/)]
7. Bond DM, Gordon A, Hyett J, de Vries B, Carberry AE, Morris J. Planned early delivery versus expectant management of the term suspected compromised baby for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Nov 24(11):CD009433 [FREE Full text] [doi: [10.1002/14651858.CD009433.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009433.pub2)] [Medline: [26599471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599471/)]

8. Figueras F, Gratacós E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017 Jan;38:48-58. [doi: [10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006)] [Medline: [27940123](#)]
9. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 Sep;48(3):333-339 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.15884](https://doi.org/10.1002/uog.15884)] [Medline: [26909664](#)]
10. Sengupta S, Carrion V, Shelton J, Wynn RJ, Ryan RM, Singhal K, et al. Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr* 2013 Nov;167(11):1053-1059. [doi: [10.1001/jamapediatrics.2013.2581](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2581)] [Medline: [24080985](#)]
11. Paz Levy D, Sheiner E, Wainstock T, Sergienko R, Landau D, Walfisch A. Evidence that children born at early term (37-38 6/7 weeks) are at increased risk for diabetes and obesity-related disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2017 Nov;217(5):588.e1-588.e11. [doi: [10.1016/j.ajog.2017.07.015](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.015)] [Medline: [28729012](#)]
12. Walfisch A, Beharier O, Wainstock T, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. Early-term deliveries as an independent risk factor for long-term respiratory morbidity of the offspring. *Pediatr Pulmonol* 2017 Feb;52(2):198-204. [doi: [10.1002/ppul.23529](https://doi.org/10.1002/ppul.23529)] [Medline: [27458900](#)]
13. Altshuler G, Russell P, Ermocilla R. The placental pathology of small-for-gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol* 1975 Feb 01;121(3):351-359. [doi: [10.1016/0002-9378\(75\)90011-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(75)90011-3)] [Medline: [1115149](#)]
14. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The placental basis of fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2020 Mar;47(1):81-98. [doi: [10.1016/j.ogc.2019.10.008](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.008)] [Medline: [32008673](#)]
15. Paules C, Youssef L, Rovira C, Crovetto F, Nadal A, Peguero A, et al. Distinctive patterns of placental lesions in pre-eclampsia vs small-for-gestational age and their association with fetoplacental Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019 Nov 14;54(5):609-616 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.20350](https://doi.org/10.1002/uog.20350)] [Medline: [31115105](#)]
16. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol* 2008 Dec;61(12):1254-1260. [doi: [10.1136/jcp.2008.055236](https://doi.org/10.1136/jcp.2008.055236)] [Medline: [18641412](#)]
17. Ganer Herman H, Barber E, Gasnier R, Gindes L, Bar J, Schreiber L, et al. Placental pathology and neonatal outcome in small for gestational age pregnancies with and without abnormal umbilical artery Doppler flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018 Mar;222:52-56. [doi: [10.1016/j.ejogrb.2018.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.009)] [Medline: [29408751](#)]
18. Shinar S, Tigert M, Agrawal S, Parks WA, Kingdom JC. Placental growth factor as a diagnostic tool for placental mediated fetal growth restriction. *Pregnancy Hypertens* 2021 Aug;25:123-128. [doi: [10.1016/j.preghy.2021.05.023](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.023)] [Medline: [34119877](#)]
19. Triunfo S, Lobmaier S, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Peguero A, Nadal A, et al. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta* 2014 Jun;35(6):398-403. [doi: [10.1016/j.placenta.2014.03.021](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.03.021)] [Medline: [24746262](#)]
20. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Garrido-Gimenez C, Fernandez-Oliva A, Zanini J, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021 Jan;100(1):119-128 [FREE Full text] [doi: [10.1111/aogs.13978](https://doi.org/10.1111/aogs.13978)] [Medline: [32860218](#)]
21. 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 Mar;39(3):299-303 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.10150](https://doi.org/10.1002/uog.10150)] [Medline: [22102177](#)]
22. NIETO A. Neonatal morbidity associated with disproportionate intrauterine growth retardation at term. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009 Jul 02;18(6):540-543. [doi: [10.1080/01443619866282](https://doi.org/10.1080/01443619866282)]
23. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012 Oct;207(4):318.e1-318.e6. [doi: [10.1016/j.ajog.2012.06.039](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.039)]
24. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010 Dec 21;341(dec21 1):c7087-c7087. [doi: [10.1136/bmj.c7087](https://doi.org/10.1136/bmj.c7087)]
25. 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 Jan 27;45(3):279-285. [doi: [10.1002/uog.14714](https://doi.org/10.1002/uog.14714)]
26. 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 Jan 27;45(3):273-278. [doi: [10.1002/uog.14706](https://doi.org/10.1002/uog.14706)]
27. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015 Jul;213(1):5-15. [doi: [10.1016/j.ajog.2015.05.024](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.024)]
28. 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 May;55(5):575-585 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.21940](https://doi.org/10.1002/uog.21940)] [Medline: [31785172](#)]

29. Mure an 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 Mar;18(1):103-109 [FREE Full text] [doi: [10.11152/mu.2013.2066.181.dop](https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.181.dop)] [Medline: [26962562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962562/)]
30. Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner H, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Sep;185(3):652-659. [doi: [10.1067/mob.2001.116749](https://doi.org/10.1067/mob.2001.116749)] [Medline: [11568794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568794/)]
31. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Slodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, et al. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020 Jun;55(6):793-798 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.20406](https://doi.org/10.1002/uog.20406)] [Medline: [31343783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31343783/)]
32. Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017 Jan;38:38-47. [doi: [10.1016/j.bpobgyn.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.003)] [Medline: [27720309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720309/)]
33. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillo A, López-Jiménez EA, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PIGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2018 Jul;13:279-285. [doi: [10.1016/j.preghy.2018.06.017](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.017)] [Medline: [30177066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177066/)]
34. 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 Nov;52(5):631-638 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.18894](https://doi.org/10.1002/uog.18894)] [Medline: [28876491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28876491/)]
35. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, et al. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens* 2018 Oct;14:79-85. [doi: [10.1016/j.preghy.2018.08.448](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.448)] [Medline: [30527123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527123/)]
36. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones D, Smith G. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018 Aug;2(8):569-581 [FREE Full text] [doi: [10.1016/S2352-4642\(18\)30129-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30129-9)] [Medline: [30119716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119716/)]
37. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020 Aug;56(2):298-312 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.22134](https://doi.org/10.1002/uog.22134)] [Medline: [32738107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738107/)]
38. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2021 Mar;152 Suppl 1:3-57 [FREE Full text] [doi: [10.1002/ijgo.13522](https://doi.org/10.1002/ijgo.13522)] [Medline: [33740264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33740264/)]
39. Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016 Jan 07;374(1):13-22. [doi: [10.1056/NEJMoa1414838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838)] [Medline: [26735990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735990/)]
40. Zeisler H, Llorca E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019 Mar;53(3):367-375 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.19178](https://doi.org/10.1002/uog.19178)] [Medline: [30014562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014562/)]
41. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 Feb 12;350(7):672-683. [doi: [10.1056/NEJMoa031884](https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884)] [Medline: [14764923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764923/)]
42. Signore C, Mills JL, Qian C, Yu K, Lam C, Epstein FH, et al. Circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006 Aug;108(2):338-344. [doi: [10.1097/01.AOG.0000216014.72503.09](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216014.72503.09)] [Medline: [16880304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880304/)]
43. Chan A, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013 Feb 05;158(3):200-207 [FREE Full text] [doi: [10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583)] [Medline: [23295957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23295957/)]
44. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975 Sep;82(9):702-710. [doi: [10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x)] [Medline: [1182090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1182090/)]
45. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Jan;136(1):20-24. [doi: [10.1016/j.ejogrb.2006.12.015](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.12.015)] [Medline: [17287065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287065/)]
46. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014 Sep 06;384(9946):869-879. [doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61490-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61490-2)] [Medline: [25209488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25209488/)]
47. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gülmezoglu AM, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet* 2011 May 28;377(9780):1855-1861. [doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60364-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60364-4)] [Medline: [21621717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621717/)]
48. Marsál K, Persson P, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996 Jul;85(7):843-848. [doi: [10.1111/j.1651-2227.1996.tb14164.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14164.x)] [Medline: [8819552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8819552/)]
49. Hadlock FP, Harrist R, 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 Feb 01;151(3):333-337. [doi: [10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4)] [Medline: [3881966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3881966/)]

50. 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 Apr 13;53(4):465-472 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.20157](https://doi.org/10.1002/uog.20157)] [Medline: [30353583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353583/)]
51. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Aug;32(2):128-132 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.5315](https://doi.org/10.1002/uog.5315)] [Medline: [18457355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18457355/)]
52. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990;18(3):165-172. [doi: [10.1515/jpme.1990.18.3.165](https://doi.org/10.1515/jpme.1990.18.3.165)] [Medline: [2200862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2200862/)]
53. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Feb 13;21(2):124-127 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.20](https://doi.org/10.1002/uog.20)] [Medline: [12601831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601831/)]
54. Overview | Inducing labour | Guidance | NICE. National Institute for Health and Care Excellence. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng207> [accessed 2022-09-30]
55. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964 Aug;24:266-268. [Medline: [14199536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14199536/)]
56. Overview | Intrapartum care for healthy women and babies | Guidance | NICE. National Institute for Health and Care Excellence. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190/> [accessed 2022-09-30]
57. 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. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008;37(5):510-515. [doi: [10.1111/j.1552-6909.2008.00284.x](https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2008.00284.x)] [Medline: [18761565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18761565/)]
58. Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021 Aug;58(2):331-339 [FREE Full text] [doi: [10.1002/uog.23698](https://doi.org/10.1002/uog.23698)] [Medline: [34278615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34278615/)]
59. Shrem G, Nagawkar SS, Hallak M, Walfisch A. Isolated oligohydramnios at term as an indication for labor induction: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2016;40(3):161-173 [FREE Full text] [doi: [10.1159/000445948](https://doi.org/10.1159/000445948)] [Medline: [27160748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160748/)]
60. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999 Dec;26(4):557-77, v. [doi: [10.1016/s0889-8545\(05\)70099-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70099-1)] [Medline: [10587955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10587955/)]
61. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013 Nov;122(5):1122-1131. [doi: [10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88)] [Medline: [24150027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24150027/)]
62. Sweet LR, Keech C, Klein NP, Marshall HS, Tagbo BN, Quine D, Brighton Collaboration Respiratory Distress in the Neonate Working Group. *Vaccine* 2017 Dec 04;35(48 Pt A):6506-6517 [FREE Full text] [doi: [10.1016/j.vaccine.2017.01.046](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.046)] [Medline: [29150056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150056/)]
63. Kumar A, Chakraborty B. Interim analysis: A rational approach of decision making in clinical trial. *J Adv Pharm Technol Res* 2016;7(4):118-122 [FREE Full text] [doi: [10.4103/2231-4040.191414](https://doi.org/10.4103/2231-4040.191414)] [Medline: [27833889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27833889/)]
64. Vall d'Hebron Research Institute (VHIR) Redcap installation. Vanderbilt University. URL: <https://servirredcap.vhir.org/redcap/index.php?> [accessed 2022-09-30]

## Abbreviations

- AF:** angiogenic factors
- CPR:** cerebroplacental ratio
- CTG:** cardiotocography
- EFW:** estimated fetal weight
- FGR:** fetal growth restriction
- MCA:** middle cerebral artery
- NICE:** National Institute for Health and Care Excellence
- NICU:** neonatal intensive care unit
- PE:** preeclampsia
- PI:** pulsatility index
- PIGF:** placental growth factor
- sFlt-1:** soluble fms-like tyrosine kinase-1
- SGA:** small for gestational age
- SPIRIT:** Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials
- UA:** umbilical artery
- UtA:** uterine artery

*Edited by T Leung; submitted 22.02.22; peer-reviewed by S Ouyang; comments to author 01.08.22; revised version received 20.09.22; accepted 20.09.22; published 11.10.22*

*Please cite as:*

*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, Broullon 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 MA, 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*

*URL: <https://www.researchprotocols.org/2022/10/e37452>*

*doi: [10.2196/37452](https://doi.org/10.2196/37452)*

*PMID:*

©Pablo Garcia-Manau, Manel Mendoza, Erika Bonacina, Raquel Martin-Alonso, Lourdes Martin, Ana Palacios, Maria Luisa Sanchez, Cristina Lesmes, Ivan Hurtado, Esther Perez, Albert Tubau, Patricia Ibañez, Marina Alcoz, Nuria Valiño, Elena Moreno, Carlota Borrero, Esperanza Garcia, Eva Lopez-Quesada, Sonia Diaz, Jose Roman Broullon, Mireia Teixidor, Carolina Chulilla, Maria M Gil, Monica Lopez, Amparo Candela-Hidalgo, Andrea Salinas-Amoros, Anna Moreno, Francesca Morra, Oscar Vaquerizo, Beatriz Soriano, Marta Fabre, Elena Gomez-Valencia, Ana Cuiña, Nicolas Alayon, Jose Antonio Sainz, Angels Vives, Esther Esteve, Vanesa Ocaña, Miguel Ángel López, Anna Maroto, Elena Carreras. Originally published in JMIR Research Protocols (<https://www.researchprotocols.org>), 11.10.2022. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in JMIR Research Protocols, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <https://www.researchprotocols.org>, as well as this copyright and license information must be included.

## ESTUDI 2

### **“Angiogenic factors versus fetomaternal Doppler for fetal growth restriction at term: an open-label, randomized controlled trial”**

Pablo Garcia-Manau, Erika Bonacina, Raquel Martin-Alonso, Lourdes Martin, Ana Palacios, Maria Luisa Sanchez-Camps, Cristina Lesmes, Ivan Hurtado, Esther Perez, Albert Tubau, Patricia Ibañez, Marina Alcoz, Nuria Valiño, Elena Moreno, Carlota Borrero, Esperanza Garcia, Eva Lopez-Quesada, Sonia Diaz, Jose Roman Broullon, Mireia Teixidor, Carolina Chulilla, Roser Ferrer-Costa, Maria M Gil, Monica Lopez, Gemma M Ramos-Forner, José Eliseo Blanco, Anna Moreno, Marta Lázaro-Rodríguez, Oscar Vaquerizo, Beatriz Soriano, Marta Fabre, Elena Gomez-Valencia, Ana Cuiña, Nicolas Alayon, Jose Antonio Sainz-Bueno, Angels Vives, Esther Esteve, Vanesa Ocaña, Miguel Ángel López, Anna Maroto, Elena Carreras, Manel Mendoza

Nat Med. 2025;31(3):1008-1015.

DOI: 10.1038/s41591-024-03421-9

PMID: 39775039

Revista indexada a la categoria: Medicine, Research & Experimental

Quartil: Q1 (2023)

Ranking 1/189 Factor d'impacte (JIF 2023): 58.7




# Angiogenic factors versus fetomaternal Doppler for fetal growth restriction at term: an open-label, randomized controlled trial

Received: 23 July 2024

Accepted: 14 November 2024

Published online: 07 January 2025

 Check for updates

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

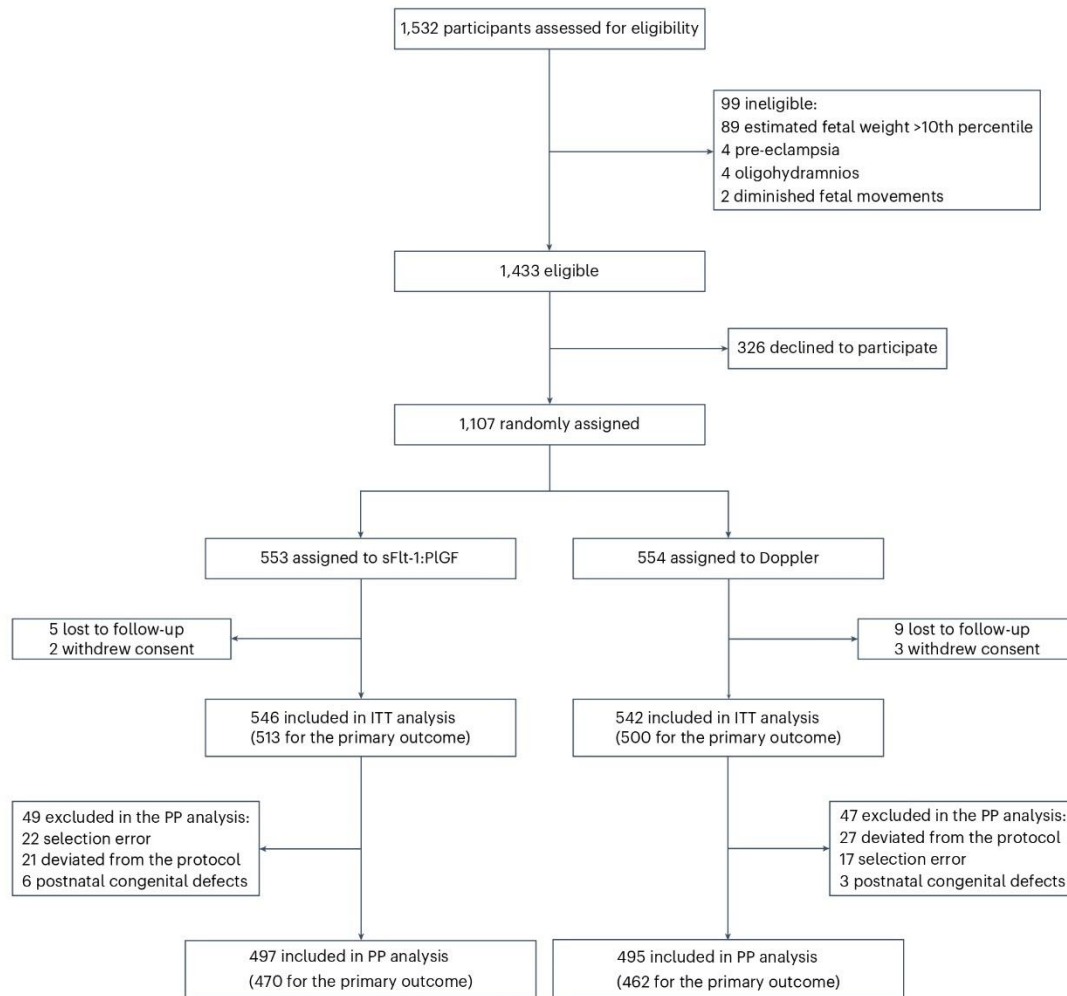
Small fetuses, with estimated fetal weight (EFW) below the tenth percentile, are classified as fetal growth restriction (FGR) or small for gestational age (SGA) based on prenatal ultrasound. FGR fetuses have a greater risk of stillbirth and perinatal complications and may benefit from serial ultrasound scans to guide early delivery. Abnormal serum angiogenic factors, such as the soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1):placental growth factor (PlGF) ratio, have shown potential to more accurately distinguish FGR from SGA, with fewer false positives. This randomized controlled trial compared a management protocol based on the sFlt-1:PlGF with EFW and Doppler ultrasound in avoiding adverse perinatal outcomes in small fetuses after 36 weeks of gestation. A total of 1,088 pregnant women with singleton pregnancies were randomized to either the Doppler-based (control) or the sFlt-1:PlGF-based (intervention) protocol. The primary outcome, neonatal acidosis or Cesarean delivery as a result of abnormal cardiotocography, was assessed in 1,013 participants. The incidence was 10.5% in the intervention group and 10.0% in the control group (absolute difference, 0.53 (−3.21 to 4.26)), with the upper limit of the confidence interval <8.5%, confirming noninferiority. Thus, the sFlt-1:PlGF was noninferior to EFW and Doppler ultrasound in avoiding neonatal acidosis or Cesarean delivery owing to nonreassuring fetal status in small fetuses after 36 weeks (ClinicalTrials.gov registration: [NCT04502823](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04502823)).

Fetal smallness occurs in approximately 10% of pregnancies<sup>1</sup> and is a major cause of perinatal, neonatal and maternal morbidity and mortality<sup>2</sup>. Most cases are diagnosed after 32 weeks of gestation and there is no clear consensus about the appropriate management and delivery timing for these late-onset cases<sup>3,4</sup>.

Based on the severity of the smallness, two conditions can be identified by prenatal ultrasound: fetal growth restriction (FGR) and small for gestational age (SGA). FGR is defined as the fetus failing to reach its genetically determined growth potential and has a greater risk of fetal demise and other perinatal complications<sup>5</sup>. By contrast, SGA is defined as the fetus being constitutionally small, usually with normal pregnancy outcomes<sup>1</sup>. To prevent adverse perinatal outcomes,

most guidelines recommend delivery for FGR cases at 37–38 weeks of gestation and, for SGA cases, at 39–40 weeks of gestation<sup>2</sup>. SGA and FGR can be discriminated based on ultrasound parameters, such as estimated fetal weight (EFW) percentile, fetal growth velocity and Doppler studies<sup>3,6</sup>. However, this classification requires experienced sonographers and 60% of fetuses will be classified as FGR and, subsequently, will be electively delivered at 37–38 weeks of gestation<sup>3,7</sup>. Recently, abnormal maternal serum concentrations of angiogenic factors (AFs), such as an increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1):placental growth factor (PlGF) ratio, have been shown to be associated with a poorer prognosis for small fetuses and a higher risk of developing pre-eclampsia<sup>8–11</sup>. A large observational study compared

✉ e-mail: [manel.mendoza@uab.cat](mailto:manel.mendoza@uab.cat)



**Fig. 1 | Trial flowchart.** Screening, randomization and follow-up in the GRAFD trial. ITT, intention to treat; PP, per protocol.

Doppler assessment with an approach based on the sFlt-1:PIGF ratio to identify FGR cases among all small fetuses<sup>12</sup>. In that study, 521 fetuses had an ultrasonographic EFW below the tenth percentile. Among these, 412 exhibited abnormal Doppler parameters, whereas only 102 had abnormal sFlt-1:PIGF ratio values ( $\geq 38$ ). Despite this, both approaches demonstrated similar negative predictive values for excluding adverse perinatal outcomes (99.3% and 99.0%, respectively). Therefore, the Doppler-based protocol would have identified 79.1% (412 of 521) of the small fetuses as FGR, whereas, according to the AF approach, only 19.6% (102 of 521) of the small fetuses would have been classified as FGR. That study concluded that the classification of small fetuses based on AFs seemed to be more accurate and may result in a lower false-positive rate than the Doppler-based protocol. Reducing the number of pregnancies classified as FGR by up to 75.2% (from 79.1% to 19.6%) is not only statistically significant, but also noteworthy, because these pregnancies would undergo unnecessary early induction of labor, resulting in a greater proportion of early term newborns (born between 37 weeks and 0 d and 38 weeks and 6 d of gestation). These infants have an increased risk of immediate postnatal morbidity, such as admission to the neonatal intensive care unit (NICU) for respiratory support, and poorer long-term outcomes, mainly as the result of cardiovascular, metabolic and respiratory conditions<sup>13–15</sup>. Thus, a reduction in the number of cases classified as FGR may decrease hospital length of stay

by reducing the number of inductions and may also improve short- and long-term postnatal outcomes by delaying elective deliveries until reaching full term ( $\geq 39$  weeks of gestation).

The GRAFD (Fetal Growth Restriction at Term Managed by Angiogenic Factors Versus Feto-Maternal Doppler) trial was designed to test the hypothesis that classification of small fetuses as SGA or FGR based on AFs is noninferior to the standard clinical approach (based on EFW and Doppler percentiles) for the identification of fetuses at a higher risk of neonatal acidosis or Cesarean delivery as a result of nonreassuring fetal status.

## Results

### Patient disposition

Recruitment commenced on 28 September 2020 and the last participant was enrolled on 30 November 2022. Out of 1,107 participants, 553 were allocated to the intervention group and 554 to the control group. Seven participants were excluded from the intervention group (two were excluded owing to withdrawal of consent and five were lost to follow-up) and twelve were excluded from the control group (three were excluded owing to withdrawal of consent and nine were lost to follow-up). The reasons for withdrawing consent in all participants were being dissatisfied with the assigned group. Finally, 1,088 (98.3%) pregnant women were included in the intention-to-treat

**Table 1 | Baseline characteristics of participants at trial entry (intention to treat)**

Characteristic	Intervention group (n=546)	Control group (n=542)
Gestational age at randomization (weeks)	36.7 (36.3–37.1)	36.7 (36.3–37.1)
Age (years)	32.9 (28.1–36.2)	32.8 (28.4–36.2)
Body mass index (kg m <sup>-2</sup> )	22.9 (20.4–26.1)	22.9 (20.5–25.8)
Race or ethnic group, no. (%) <sup>a</sup>		
Black	20 (3.7)	16 (3.0)
East Asian	4 (0.7)	6 (1.1)
Latin American	59 (10.8)	43 (7.9)
Mixed race	14 (2.6)	13 (2.4)
South Asian	18 (3.3)	19 (3.5)
White	431 (78.9)	445 (82.1)
Method of conception, no. (%)		
Natural	514 (94.1)	508 (93.7)
Assisted by use of ovulation drugs	3 (0.6)	5 (0.9)
In vitro fertilization	29 (5.3)	29 (5.4)
Current cigarette smoking	102 (18.7)	108 (19.9)
Medical history, no. (%)		
Type 1 or 2 diabetes mellitus	2 (0.4)	0
Chronic hypertension	8 (1.5)	1 (0.2)
Systemic lupus erythematosus	2 (0.4)	7 (1.3)
Antiphospholipid syndrome	3 (0.5)	6 (1.1)
Obstetric history		
Multiparous, no. (%)	216 (39.6)	216 (39.9)
Nulliparous, no. (%)	330 (60.4)	326 (60.1)
sFlt-1:PIGF at randomization	15.1 (5.6–37.4)	16.2 (6.6–37.2)
sFlt-1:PIGF ≥38 at randomization, no. (%)	132 (24.2)	128 (23.6%)
EFW at randomization, g	2,387 (2,293–2,468)	2,374 (2,262–2,464)
Fetal growth restriction at randomization (nonexclusively), no. (%) <sup>b</sup>	211 (38.6)	222 (41.0)
Estimated fetal weight <3rd percentile at randomization, no. (%)	112 (20.5)	118 (21.8)
Cerebroplacental ratio <5th percentile at randomization, no. (%)	78 (14.3)	74 (13.7)
MCA <5th percentile at randomization, no. (%)	38 (7.0)	40 (7.4)
Mean UA PI >95th percentile at randomization, no. (%)	74 (13.6)	85 (15.7)
UA PI >95th percentile at randomization, no. (%)	29 (5.3)	25 (4.6)

Data are reported as the number of events (%) or the median (IQR). <sup>a</sup>Race or ethnic group was reported by the participant. <sup>b</sup>FGR was determined based on the usual Doppler classification. Percentiles for EFW and Doppler studies were assessed using the reference charts of each participating site.

analysis: 546 (50.2%) from the intervention group and 542 (49.8%) from the control group. Of those, 1,013 (91.5%) participants had available data to assess the primary outcome (neonatal acidosis or Cesarean delivery resulting from nonreassuring fetal status): 513 (50.6%) were from the intervention group and 500 (49.4%) were from the control group (Fig. 1). Baseline characteristics did not differ

between groups (Table 1). In February 2022, 522 pregnant women met the inclusion criteria for the interim analysis. The incidence of the primary outcome in the intervention group was 9.2% and 10.7% in the control group (absolute difference, -1.46 (-6.69 to 3.77)). With these results, the Independent Data Monitoring Committee concluded that noninferiority was confirmed and suggested stopping the trial. However, they noted that the observed event rate was lower than expected. For this reason, the trial promoter decided to continue recruiting participants to achieve the originally planned sample size.

### Primary outcome

Among the 1,088 participants included in the intention-to-treat analysis, the incidence of the primary outcome was 10.5% (54 of 513 participants) in the intervention group and 10.0% (50 of 500 participants) in the control group (absolute difference, 0.53 (-3.25 to 4.29)) (Fig. 2 and Table 2).

### Secondary outcomes

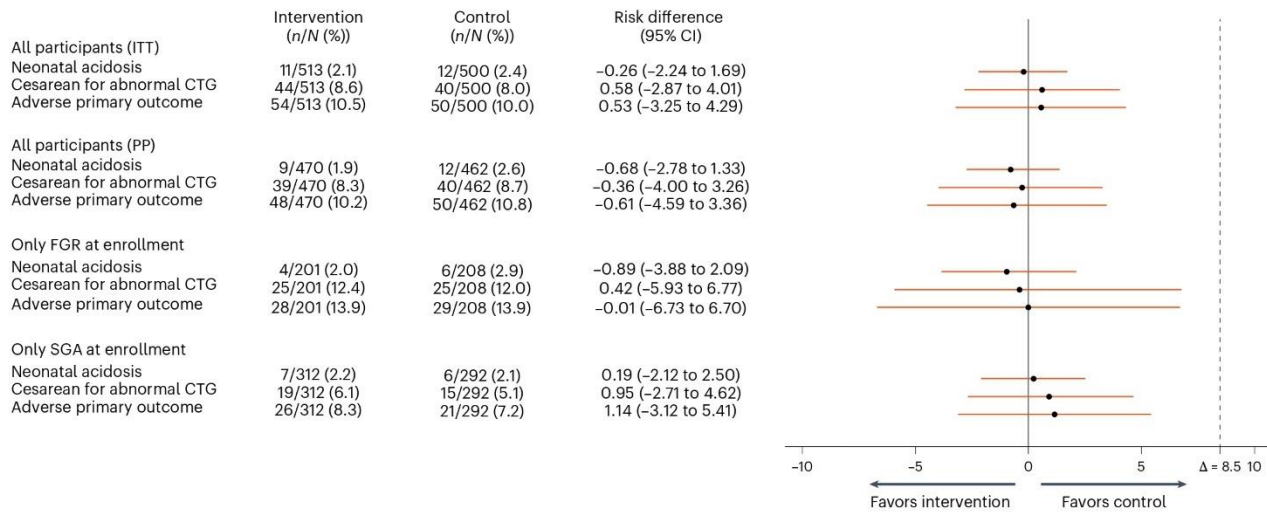
For the secondary outcomes, the incidence of composite adverse perinatal outcomes was 8.1% in the intervention group and 11.8% in the control group, this difference being statistically significant (absolute difference, -3.75% (95% confidence interval (CI), -7.35% to -0.19%). The reduction of adverse perinatal outcomes was mainly the result of a lower incidence of pre-eclampsia (absolute difference, -1.66% (95% CI, -3.25% to -0.35%). With regard to the composite adverse neonatal outcomes, no differences were found between groups (absolute difference, -1.95% (95% CI, -6.19% to 2.29%). However, in the control group, 5 (0.9%) neonates required ventilatory support, whereas no neonates required such support in the intervention group (absolute difference, -0.92% (95% CI, -2.14% to -0.05%), this difference being statistically significant. When analyzing placenta-related complications, postpartum hemorrhage was significantly less frequent in the intervention group (0.6% (3 of 546)) than in the control group (2.0% (11 of 542)) (absolute difference, -1.48% (95% CI, -3.09% to -0.10%). Moreover, at least one adverse maternal outcome occurred in 11 (2.0%) participants in the intervention group versus 23 (4.2%) in the control group (absolute difference, -2.23% (95% CI, -4.46% to -0.14%). With regard to other secondary outcomes, median gestational age at delivery was significantly greater in the intervention group (39.0 weeks (interquartile range (IQR), 37.9–40.0 weeks)) than in the control group (38.4 weeks (IQR, 37.6–39.7 weeks);  $P < 0.001$ ). The rates of delivery below 38, 39 and 40 weeks of gestation were significantly lower in the intervention group by 11.04% (-16.53 to -5.45), 10.97% (-16.79 to -5.03) and 5.76% (-10.74 to -0.74), respectively (Fig. 3 and Table 3). Median birthweight was 2,540 g (IQR, 2,330–2,770 g) in the control group and 2,615 g (2,390–2,870 g) in the intervention group ( $P = 0.002$ ), and the rate of cases with a birthweight <2,500 g was significantly reduced by -6.54% (95% CI, -12.30% to -0.73%). There were no statistically significant differences between the rates of spontaneous and Cesarean deliveries between groups. More details about other perinatal, neonatal and maternal outcomes are provided in Tables 2 and 3.

### Per-protocol analysis

Among the 992 participants included in the per-protocol analysis, the incidence of the primary outcome was 10.2% (48 of 470 participants) in the intervention group and 10.8% (50 of 462 participants) in the control group (absolute difference, -0.61 (-4.59 to 3.36)). With regard to baseline characteristics and secondary outcomes, similar findings to those of the intention-to-treat analysis were found. More details of the per-protocol analysis can be found in Fig. 2, Supplementary Tables 1 and 2 and Extended Data Fig. 2.

### Subgroup analyses

According to Doppler classification at enrollment, there were 433 pregnancies classified as FGR (211 (48.7%) in the intervention group and



**Fig. 2 | Primary adverse outcome in the population included in the intention-to-treat analysis and the subanalysis by Doppler classification at enrollment.**

The Forest plot shows the risk difference for each outcome (indicated by a point) between the intervention and control groups. Horizontal lines represent the 95% CIs for these risk differences.  $\Delta$ , noninferiority margin.

222 (51.3%) in the control group). Of those, the prevalence of the primary outcome did not differ significantly between the intervention group (13.9%) and the control group (13.9%) (absolute difference, -0.01% (95% CI, -6.73% to 6.70)). The reasons for indicating elective delivery in FGR cases from both groups are detailed in Supplementary Tables 3 and 4.

For the subanalysis conducted for the 655 SGA cases (335 in the intervention group (51.1%) and 320 in the control group (48.9%)), there was no statistically significant difference in the prevalence of the primary outcome between the intervention group (8.3%) and the control group (7.2%) (absolute difference, 1.14% (95% CI, -3.12% to 5.41%)).

More details about the FGR and SGA subgroup characteristics and pregnancy outcomes can be seen in Supplementary Tables 5, 6, 7 and 8.

The subgroup analysis included a treatment-by-subgroup interaction for the primary outcome and each of the three composite outcomes<sup>16</sup>. The interaction *P* values for the primary adverse outcome, perinatal outcomes, neonatal outcomes and placenta-related outcomes were 0.711, 0.596, 0.955 and 0.743, respectively, all  $>0.10$ . This indicates that the noninferiority of the sFlt-1:PIGF protocol is consistent across the FGR and SGA subgroups, because there were no significant treatment-by-subgroup interactions for any of the outcomes analyzed (Supplementary Table 9).

## Discussion

This trial showed that a classification of fetuses with an ultrasonographic EFW  $\leq 10$ th percentile after 36 weeks of gestation based on AFs is noninferior to fetomaternal Doppler and EFW to avoid neonatal acidosis or Cesarean delivery owing to nonreassuring fetal status. In addition, elective delivery according to AFs instead of EFW and Doppler may improve neonatal, maternal and perinatal outcomes, as well as reduce the rate of unnecessary inductions of labor and, therefore, the rate of deliveries below 38, 39 and 40 weeks of gestation. In addition, the noninferiority of the management based on AF was confirmed after analyzing the primary outcome by per-protocol analysis and in FGR and SGA cases separately.

There were several strengths of the present study. First, this is one of the first randomized clinical trials to assess the role of Doppler and AFs for identifying FGR and avoiding adverse outcomes in small fetuses. Second, the sample size was considerably larger than in any previous study conducted in pregnancies with small fetuses, which provides enough statistical power for performing analyses for a range

of clinically relevant maternal and neonatal outcomes. Third, our trial has a robust randomized controlled design with prior publication of the study protocol. The trial was rigorously conducted according to that protocol, without any changes, in 20 maternity units across Spain. In addition, follow-up was conducted under real-life routine practice conditions, thereby reinforcing the external validity of the results. Finally, this trial provided results that may be readily applicable to pregnancies with FGR and SGA at term, especially in settings where Doppler or experienced sonographers are not readily available.

There were several limitations in this study. First, it was not possible to conceal group allocation to participants and investigators. Second, the rate of the primary adverse outcome in the control group was 10.0%, which is lower than the expected 26.0%. Despite this being a common issue for clinical trials, this result was unexpected because the reference data used for sample size estimation were derived from pregnancies within the same region and following identical management protocols<sup>7</sup>. Given that the reference study was published in 2015, the observed lower rate of complications could reflect the current event rate, probably as a result of improvements in intrapartum care or new methods used for induction of labor in recent years. This lower rate may challenge the noninferiority margin of 8.5%; however, despite the lower observed event rates, the large sample size of this trial and the almost identical rates of the primary outcome in both groups support the noninferiority of the sFlt-1:PIGF approach. In addition, beyond demonstrating the noninferiority of the primary outcome, the use of sFlt-1:PIGF did not worsen any pregnancy outcome and, on the contrary, resulted in multiple improved perinatal outcomes for both mother and fetus. Some of these benefits could extend beyond the perinatal period, including reductions in the long-term cardiovascular and neurological consequences of pre-eclampsia and early term births. Last, although the EFW and Doppler ultrasound protocol is the current standard of care, its validity is uncertain because it has not been previously confirmed in a clinical trial. This is the largest clinical trial conducted in term FGR or SGA and we believe that all the aforementioned points support the validity of the trial results, confirming the noninferiority of the sFlt-1:PIGF protocol. Third, ~80% of participants were of white origin, which may reduce the external validity of our findings. Nevertheless, a previous study showed that sFlt-1:PIGF values between 35 and 37 weeks of gestation ranged from 6.54 to 8.51 among different ethnicities<sup>17</sup>. Therefore, a cutoff of 38 may probably be suitable for different

**Table 2 | Pregnancy outcomes in trial participants (intention to treat)**

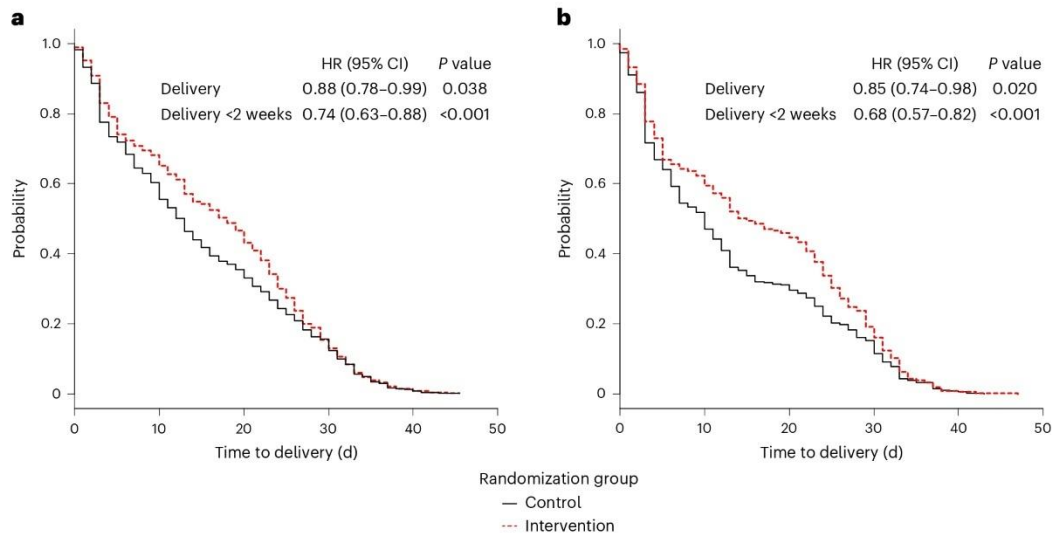
Outcomes	Intervention group (n=546), no. (%)	Control group (n=542), no. (%)	Incidence difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)
Adverse primary outcome				
Neonatal acidosis <sup>a</sup>	11 of 513 (2.1)	12 of 500 (2.4)	-0.26 (-2.24 to 1.69)	0.89 (0.40–2.01)
Cesarean for abnormal CTG	44 of 513 (8.6)	40 of 500 (8.0)	0.58 (-2.87 to 4.01)	1.07 (0.71–1.62)
Any	54 of 513 (10.5)	50 of 500 (10.0)	0.53 (-3.25 to 4.29)	1.05 (0.73–1.52)
Adverse perinatal outcome				
Stillbirth	0	1 (0.2)	-0.18 (-1.04 to 0.53)	-
5-min Apgar score <7	4 (0.7)	2 (0.4)	0.36 (-0.70 to 1.53)	1.99 (0.37–10.81)
UA pH <7.05	6 of 508 (1.2)	14 of 500 (2.8)	-1.62 (-3.57 to 0.15)	0.42 (0.16–1.09)
Admission to the NICU >48 h	39 (7.2)	45 (8.3)	-1.15 (-4.38 to 2.06)	0.86 (0.57–1.30)
Birthweight <2,000 g	15 (2.7)	15 (2.8)	-0.02 (-2.07 to 2.03)	0.99 (0.49–2.01)
Maternal admission to the ICU >48 h	1 (0.2)	1 (0.2)	-0.00 (-0.87 to 0.86)	0.99 (0.03–15.86)
Pre-eclampsia	2 (0.4)	11 (2.0)	-1.66 (-3.25 to -0.35)	0.18 (0.04–0.81)
Any	44 (8.1)	64 (11.8)	-3.75 (-7.35 to -0.19)	0.68 (0.47–0.98)
Adverse neonatal outcome				
Respiratory distress syndrome	5 (0.9)	9 (1.7)	-0.74 (-2.30 to 0.70)	0.55 (0.19–1.64)
Transient tachypnea	12 (2.2)	13 (2.4)	-0.20 (-2.10 to 1.69)	0.92 (0.42–1.99)
Invasive ventilatory support	0	5 (0.9)	-0.92 (-2.14 to -0.05)	-
Intraventricular hemorrhage III–IV	0	1 (0.2)	-0.18 (-1.04 to 0.53)	-
Sepsis	2 (0.4)	1 (0.2)	0.18 (-0.71 to 1.16)	1.99 (0.18–21.87)
Hypoglycemia	19 (3.5)	24 (4.4)	-0.94 (-3.36 to 1.43)	0.79 (0.44–1.42)
Necrotizing enterocolitis	0	0	0	-
Jaundice treated with phototherapy	44 (8.1)	50 (9.2)	-1.17 (-4.55 to 2.20)	0.87 (0.59–1.29)
Seizures	0	0	0	-
Pneumonia	0	1 (0.2)	-0.18 (-1.04 to 0.53)	-
Meningitis	0	0	0	-
Neonatal death	1 (0.2)	0	0.18 (-0.54 to 1.03)	-
Any	76 (13.9)	86 (15.9)	-1.95 (-6.19 to 2.29)	0.88 (0.66–1.17)
Placenta-related complications				
Placental abruption	2 (0.4)	1 (0.2)	0.18 (-0.71 to 1.16)	1.99 (0.18–21.87)
Gestational hypertension	7 (1.3)	2 (0.4)	0.92 (-0.26 to 2.28)	3.48 (0.73–16.68)
Pre-eclampsia with severity features	0	3 (0.6)	-0.55 (-1.61 to 0.23)	-
Eclampsia	0	0	0	-
Stroke	0	0	0	-
Maternal death	0	0	0	-
Postpartum hemorrhage	3 (0.6)	11 (2.0)	-1.48 (-3.09 to -0.10)	0.27 (0.08–0.97)
Any	11 (2.0)	23 (4.2)	-2.23 (-4.46 to -0.14)	0.47 (0.23–0.96)

Data are n (%) or n/N (%) where data are missing. <sup>a</sup>Neonatal acidosis was defined as a UA pH <7.15 and a base excess >-12 mequiv l<sup>-1</sup>.

ethnicities. Finally, these results may apply only to sites that follow a Doppler-based protocol akin to the one used in the control group of this trial. However, it is worth noting that most international guidelines recommend management protocols similar to the one used in this trial.

Only one previous randomized clinical trial has compared the pregnancy outcomes of two management protocols (induction of labor versus expectant management) in 650 pregnancies with poor fetal growth at term. The DIGITAT study concluded that there were no differences in pregnancy outcomes between groups and that both approaches were reasonable options for small fetuses at term<sup>18</sup>. However, the DIGITAT study, published in 2010, did not evaluate fetomaternal Doppler or AFs as methods to differentiate between FGR and SGA. Consequently, some cases delivered at 37 weeks of gestation were

probably SGA, which have a risk of complications to normally grown fetuses. This may partly explain why that study failed to demonstrate a benefit of labor induction compared with expectant management. In the subsequent years, several observational studies demonstrated that the addition of fetomaternal Doppler to EFW may improve identification of a specific subset of small fetuses who are at a higher risk of experiencing adverse perinatal outcomes (that is, FGR), for whom induction of labor after 37 weeks of gestation may be beneficial<sup>1,7,19–21</sup>. Based on these findings, numerous scientific societies endorsed in their guidelines the management approach consisting of fetomaternal Doppler with EFW, which became the prevailing accepted standard of care for small fetuses at term<sup>2</sup>. With regard to the use of AF in late-onset FGR and SGA, several observational studies have shown that these are



**Fig. 3 | Kaplan–Meier curves for time to delivery in the intention-to-treat analysis.** **a, b**, Kaplan–Meier curves for time to delivery in the intention-to-treat analysis, for all participants **(a)** and for participants electively delivered **(b)**. HR, hazard ratio. The analysis used Cox’s proportional hazards model and the *P* values were two sided. No adjustments were made for multiple comparisons.

**Table 3 | Other secondary adverse outcomes in trial participants (intention to treat)**

Other secondary outcomes	Intervention group (n=546), no. (%)	Control group (n=542), no. (%)	Incidence difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)
Delivery <38 weeks	150 (27.5)	209 (38.6)	-11.04 (-16.53 to -5.45)	0.71 (0.60–0.85)
Delivery <39 weeks	260 (47.7)	318 (58.7)	-10.97 (-16.79 to -5.03)	0.81 (0.73–0.91)
Delivery <40 weeks	403 (73.9)	432 (79.7)	-5.76 (-10.74 to -0.74)	0.93 (0.87–0.99)
Elective delivery <38 weeks	103 (18.9)	159 (29.3)	-10.44 (-15.45 to -5.36)	0.64 (0.52–0.80)
Elective delivery <39 weeks	158 (29.0)	221 (40.8)	-11.78 (-17.34 to -6.12)	0.71 (0.60–0.84)
Elective delivery <40 weeks	208 (38.2)	256 (47.2)	-9.07 (-14.86 to -3.19)	0.81 (0.70–0.93)
Spontaneous onset of labor	137 (25.1)	128 (23.7)	1.48 (-3.63 to 6.57)	1.06 (0.86–1.31)
Birthweight <2,500g	199 (36.4)	233 (43.0)	-6.54 (-12.30 to -0.73)	0.85 (0.73–0.98)
UA pH<7.10	21 (4.1)	28 (5.6)	-1.47 (-4.23 to 1.24)	0.74 (0.42–1.28)
Cesarean delivery owing to failed induction of labor	30 (5.5)	29 (5.4)	0.14 (-2.61 to 2.90)	1.03 (0.63–1.69)
Cesarean delivery	118 (21.7)	106 (19.6)	2.06 (-2.76 to 6.86)	1.11 (0.87–1.40)
Operative vaginal delivery	42 (7.7)	47 (8.7)	-0.98 (-4.29 to 2.31)	0.89 (0.60–1.32)

good predictors of adverse perinatal outcomes<sup>10,12,22</sup>. However, neither the performance of Doppler studies nor AFs had been previously evaluated in a clinical trial.

Our study demonstrates that using AFs may result in fewer cases being misclassified as FGR, thereby reducing the rate of labor inductions and unnecessary early term deliveries. This approach led to increased gestational age and birthweight and avoided pregnancy complications such as pre-eclampsia, postpartum hemorrhage and the need for neonatal invasive ventilatory support. It might seem contradictory that a higher gestational age at delivery is associated with a reduction in the rate of pre-eclampsia in the intervention group. However, previous studies have shown that pregnancies with elevated sFlt-1:PIGF levels are at higher risk of developing pre-eclampsia. Consequently, induction of labor only for cases with sFlt-1:PIGF ≥38 allows for the extension of gestation while also reducing pre-eclampsia rates. Medical care is progressively shifting toward personalized

approaches. The approach based on AF facilitates the provision of personalized and less invasive care for patients, reducing interventions and safely extending gestational age at birth. Moreover, Doppler criteria for indicating elective delivery vary among guidelines and Doppler parameters have inter- and intraobserver variability, requiring experienced sonographers<sup>23–25</sup>. To reduce these limitations, the approach based on AF may be used as an alternative to Doppler, potentially standardizing protocols across diverse scientific societies.

Future studies should compare the performance of the sFlt-1:PIGF protocol with other protocols for managing FGR and SGA at term. In addition, further research should investigate whether PIGF alone can achieve results similar to those observed with sFlt-1:PIGF in this trial, or whether combining AFs with Doppler ultrasound could improve accuracy in identifying cases that would benefit from earlier elective delivery. Finally, in this trial, the use of AF led to an increase in

gestational age at birth by delaying elective delivery; therefore, future research could investigate the long-term neurodevelopmental impact on children born to participants of this trial.

To conclude, the present study confirmed that the sFlt-1:PlGF ratio is noninferior to EFW and fetomaternal Doppler ultrasound for avoiding neonatal acidosis or Cesarean delivery owing to nonreassuring fetal status in small fetuses after 36 weeks of gestation.

### Online content

Any methods, additional references, Nature Portfolio reporting summaries, source data, extended data, supplementary information, acknowledgements, peer review information; details of author contributions and competing interests; and statements of data and code availability are available at <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03421-9>.

### 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.* **36**, 86–98 (2014).
- McCowan, L. M., Figueras, F. & Anderson, N. H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **218**, S855–S868 (2018).
- Figueras, F. & Gratacós, E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best. Pr. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **38**, 48–58 (2017).
- Bond, D. M. et al. Planned early delivery versus expectant management of the term suspected compromised baby for improving outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* **24**, CD009433 (2015).
- Page, J. M., Blue, N. R. & Silver, R. M. Fetal growth and stillbirth. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **48**, 297–310 (2021).
- Gordijn, S. J. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **48**, 333–339 (2016).
- 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.* **45**, 279–285 (2015).
- Kwiatkowski, S. et al. sFlt-1/PlGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens.* **14**, 79–85 (2018).
- Triunfo, S. et al. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta* **35**, 398–403 (2014).
- Hurtado, I. et al. Usefulness of angiogenic factors in prenatal counseling of late-onset fetal growth-restricted and small-for-gestational-age gestations: a prospective observational study. *Arch. Gynecol. Obstet.* <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06833-5> (2022).
- Levine, R. J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* **350**, 672–683 (2004).
- Gaccioli, F. et al. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PlGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health* **2**, 569–581 (2018).
- Sengupta, S. et al. Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr.* **167**, 1053–1059 (2013).
- Paz Levy, D. et al. Evidence that children born at early term (37–38 6/7 weeks) are at increased risk for diabetes and obesity-related disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **217**, 588.e1–588.e11 (2017).
- Walfisch, A. et al. Early-term deliveries as an independent risk factor for long-term respiratory morbidity of the offspring. *Pediatr. Pulmonol.* **52**, 198–204 (2017).
- Middleton, L. & Sitch, A. How to determine if a treatment works for some people but not for others?: testing for sub-group effects. *BJOG* **127**, 1015 (2020).
- Wright, A. et al. Effect of race on the measurement of angiogenic factors for prediction and diagnosis of pre-eclampsia. *BJOG* **130**, 78–87 (2023).
- Boers, K. E. et al. DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *Br. Med. J.* **341**, c7087 (2010).
- Savchev, S. et al. 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**, 299–303 (2012).
- Cruz-Martinez, R. et al. 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.* **45**, 273–278 (2015).
- Triunfo, S., Crispi, F., Gratacós, E. & Figueras, F. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **49**, 364–371 (2017).
- Lobmaier, S. M. et al. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **43**, 533–540 (2014).
- Marchi, L., Zwertbroek, E., Snelder, J., Kloosterman, M. & Bilardo, C. M. Intra- and inter-observer reproducibility and generalizability of first trimester uterine artery pulsatility index by transabdominal and transvaginal ultrasound. *Prenat. Diagn.* **36**, 1261–1269 (2016).
- Bhide, A., Badade, A. & Khatal, K. The effect of sampling site on the variability of umbilical artery PI. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **235**, 102–105 (2019).
- Bhide, A., Badade, A. & Khatal, K. Assessment of reproducibility and repeatability of cerebro-placental ratio. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **235**, 106–109 (2019).

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

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.

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature America, Inc. 2025

Pablo Garcia-Manau<sup>1,2</sup>, Erika Bonacina<sup>1,2</sup>, Raquel Martin-Alonso<sup>3,4</sup>, Lourdes Martin<sup>5</sup>, Ana Palacios<sup>6,7,8</sup>, Maria Luisa Sanchez-Camps<sup>9,10</sup>, Cristina Lesmes<sup>1,11</sup>, Ivan Hurtado<sup>1,12,13</sup>, Esther Perez<sup>14,15</sup>, Albert Tubau<sup>16,17</sup>, Patricia Ibañez<sup>18,19</sup>, Marina Alcoz<sup>20</sup>, Nuria Valiño<sup>21,22</sup>, Elena Moreno<sup>23</sup>, Carlota Borrero<sup>24,25</sup>, Esperanza Garcia<sup>26,27</sup>, Eva Lopez-Quesada<sup>28</sup>, Sonia Diaz<sup>29</sup>, Jose Roman Broullon<sup>30,31</sup>, Mireia Teixidor<sup>32,33</sup>, Carolina Chulilla<sup>34</sup>, Roser Ferrer-Costa<sup>35</sup>, Maria M. Gil<sup>3,4</sup>, Monica Lopez<sup>5</sup>, Gemma M. Ramos-Forner<sup>6,8</sup>, José Eliseo Blanco<sup>9,10</sup>

**Anna Moreno<sup>11</sup>, Marta Lázaro-Rodríguez<sup>12</sup>, Oscar Vaquerizo<sup>14,15</sup>, Beatriz Soriano<sup>16,17</sup>, Marta Fabre<sup>19,36</sup>,  
Elena Gomez-Valencia<sup>20</sup>, Ana Cuiña<sup>21,22</sup>, Nicolas Alayon<sup>23,37</sup>, Jose Antonio Sainz-Bueno<sup>24,25</sup>, Angels Vives<sup>26,27</sup>,  
Esther Esteve<sup>28</sup>, Vanesa Ocaña<sup>29</sup>, Miguel Ángel López<sup>30</sup>, Anna Maroto<sup>32,33</sup>, Elena Carreras<sup>1,2,38</sup> & Manel Mendoza<sup>1,2,38</sup>** ✉

<sup>1</sup>Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain.

<sup>2</sup>Department of Obstetrics, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, Spain. <sup>4</sup>School of Medicine, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain. <sup>5</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain. <sup>6</sup>Department of Obstetrics, Hospital General Universitari Dr. Balmis, Alicante, Spain. <sup>7</sup>Miguel Hernandez University, Alicante, Spain. <sup>8</sup>Alicante Institute for Health and Biomedical Research, Alicante, Spain. <sup>9</sup>Department of Obstetrics, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain. <sup>10</sup>Universidad de Murcia, Murcia, Spain. <sup>11</sup>Department of Obstetrics, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Spain. <sup>12</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain. <sup>13</sup>Germans Trias i Pujol Research Institute, Badalona, Spain. <sup>14</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Spain. <sup>15</sup>Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain. <sup>16</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Spain. <sup>17</sup>Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, Spain. <sup>18</sup>Department of Obstetrics, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain. <sup>19</sup>Aragon Institute for Health Research, Zaragoza, Spain. <sup>20</sup>Department of Obstetrics, Fundació Althaia, Manresa, Spain. <sup>21</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain. <sup>22</sup>Universidade da Coruña, A Coruña, Spain. <sup>23</sup>Department of Obstetrics, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Spain. <sup>24</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitario Virgen de Valme, Seville, Spain. <sup>25</sup>Universidad de Sevilla, Seville, Spain. <sup>26</sup>Department of Obstetrics, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain. <sup>27</sup>Universitat Internacional de Catalunya, Terrassa, Spain. <sup>28</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain. <sup>29</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Spain. <sup>30</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain. <sup>31</sup>Universidad de Cádiz, Cádiz, Spain. <sup>32</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, Spain. <sup>33</sup>Universitat de Girona, Girona, Spain. <sup>34</sup>Department of Obstetrics, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain. <sup>35</sup>Department of Clinical Biochemistry, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. <sup>36</sup>Department of Clinical Biochemistry, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain. <sup>37</sup>Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain. <sup>38</sup>These authors contributed equally: Elena Carreras, Manel Mendoza. ✉ e-mail: [manel.mendoza@uab.cat](mailto:manel.mendoza@uab.cat)

## Methods

### Trial design

The GRAFD trial was a multicenter, open-label, randomized, noninferiority, controlled trial conducted at 20 Spanish maternity units. The trial was approved by the Vall d'Hebron Ethics Committee (protocol no. PR(AMI)527/2019) on 18 February 2020 and subsequent approval by individual ethical committees was granted. The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04502823) and the protocol was published on 11 October 2022 (ref. 26). No substantial changes were made to the study design or methods after starting the trial. We used the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) checklist when writing this report<sup>27</sup>.

### Participants

Inclusion criteria at enrollment were: aged at least 16 years, singleton pregnancy, ultrasonographic EFW  $\leq$  10th percentile and sFlt-1:PIGF ratio measured between 36 weeks and 0 d and 37 weeks and 6 d of gestation. Exclusion criteria were: fetal death, major malformations or genetic disorders, absent or reversed end-diastolic flow in UA Doppler, nonreassuring cardiotocography (CTG), pre-eclampsia, reduced fetal movements and oligohydramnios<sup>16</sup>. All participants provided individual written consent before randomization and did not receive any compensation for their involvement in the study. All participants in the study were identified as female, although their gender identity was not recorded.

### Randomization and trial procedures

Participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, either to the control group, where the standard Doppler-based protocol was followed, or to the intervention group, where the sFlt-1:PIGF ratio was used. Randomization and data collection were managed using the REDCap (Research Electronic Data Capture) platform, hosted at Vall d'Hebron Institut de Recerca<sup>28</sup>. The randomization sequence was centralized and entered into REDCap by an independent statistician. An independent researcher generated the block randomization sequence using the web-based Sealed Envelope (Sealed Envelope Ltd) system<sup>29</sup>, which was concealed from the investigators. As a result of the nature of the intervention, the GRAFD trial was an open-label study.

In pregnant women from the intervention group, the fetus was classified as FGR when the sFlt-1:PIGF ratio was  $\geq 38$  and as SGA when it was  $< 38$ . In that group, EFW, UA, pulsatility index (PI), middle cerebral artery (MCA) PI, cerebroplacental ratio PI and mean UA PI percentiles were hidden from investigators to avoid any influence on the management. In the control group, the sFlt-1:PIGF ratio was hidden from investigators and standard Doppler-based fetal monitoring was used<sup>3</sup>. In that group, fetuses with an EFW  $< 3$ rd percentile or  $\leq 10$ th percentile, accompanied by any abnormal fetomaternal Doppler parameter, were classified as FGR, whereas the remaining cases were classified as SGA. In both groups, elective delivery at  $\geq 37$  weeks of gestation was recommended for fetuses classified as FGR and at 40 weeks of gestation for fetuses classified as SGA. All participants in both groups underwent weekly follow-up from randomization to delivery, including fetal ultrasound, conventional CTG and sFlt-1:PIGF ratio (Extended Data Fig. 1). The assessment in both groups differed only in fetomaternal Doppler and sFlt-1:PIGF ratio values, which were concealed from or revealed to clinicians, depending on the allocated group. Consequently, the groups essentially compared the effectiveness of fetomaternal Doppler and sFlt-1:PIGF ratio in identifying FGR among all small fetuses. AF levels were measured using the automated Elecsys electrochemiluminescence immunoassay platform (Cobas Analyzers, Roche Diagnostics).

### Outcomes

The primary outcome was the prevalence of neonatal acidosis or Caesarean delivery resulting from nonreassuring fetal status. Neonatal acidosis was defined as a UA pH  $< 7.15$  and a base excess  $> -12$  mequiv l<sup>-1</sup>,

consistent with the reference study used for sample size calculation<sup>7</sup>. This definition has been associated with neonatal morbidity at term<sup>30</sup>. The prespecified secondary outcomes were a set of perinatal, neonatal and placenta-related adverse events. They are listed and described in the study protocol<sup>26</sup>.

### Sample size

According to a previous study<sup>7</sup>, 26% of cases following the control group protocol would present the primary outcome (neonatal acidosis or Caesarean delivery as a result of nonreassuring fetal status). Therefore, when calculating the sample size, we assumed a 26% rate of pregnancies with the primary outcome and set the noninferiority margin at 8.5%. This margin was agreed on by all the investigators involved in this trial, comprising 20 maternity units in Spain with highly experienced clinicians in the field. Assuming a statistical power of 80% and a two-sided significance level of 5%, the required sample size for a noninferiority design was 1,000 participants (500 in each group). A dropout rate of 3% was anticipated (1,030 participants); however, if the dropout rate were greater, the number of participants would be increased so as to achieve 1,000 participants with complete data for the primary outcome. Noninferiority was demonstrated if the upper limit of the 95% CI for the difference between incidences of pregnancies with the primary outcome was  $< 8.5\%$ .

### Statistical analysis

Analysis was done according to a prespecified statistical analysis plan. Data were analyzed based on an intention-to-treat principle, including all randomized participants. Patients deemed ineligible after randomization (for example, as a result of postnatal identification of congenital defects, EFW  $> 10$ th percentile or selection errors) were excluded in the additional per-protocol analysis. Univariate descriptive analysis was performed on study variables and differences between groups were assessed for primary and secondary outcomes by calculating incidence differences with a 95% CI, setting the type I error at 0.05. Furthermore, relative risks with a 95% CI were computed to offer an alternative measure of the impact and aid in the interpretation of the results. One interim analysis was performed by an independent statistician once 50% of the sample size had been recruited following the O'Brien Fleming method, with a two-sided type I error of 0.0031.

As FGR pregnancies have a higher risk of adverse outcomes, participants with SGA were expected to be more inclined to participate than those with FGR. For this reason, a prespecified subgroup analysis was performed separately for FGR and SGA pregnancies according to Doppler classification at enrollment.

Categorical variables were reported as frequency, normally distributed continuous variables were reported as the mean and s.d. and non-normally distributed continuous variables were reported as the median and IQR. Fisher's exact test or  $\chi^2$  test was used for categorical variables and the Student's *t*-test or Mann-Whitney *U*-test was used for continuous variables. Statistical analysis was performed using the Stata Statistical Software (release 15, StataCorp LLC). The command `artbin` of the StataCorp (2017) Stata Statistical Software: release 15 was used for sample size estimation.

### Patient and public involvement

Patients were not directly involved in setting the objectives of the trial; however, various patient associations, such as the International Alliance of Patients' Organizations and El Parto es Nuestro, have expressed concerns about the rising rate of labor inductions and emphasized the need for personalized selection methods in cases where induction offers benefits over expectant management. Although there was no direct patient participation in the study design, the Vall d'Hebron Ethics Committee included patient representatives who provided valuable perspectives and contributions to the study design and the participant information sheet.

### Ethical approval

Ethical approval was obtained from the Vall d'Hebron Ethics Committee (protocol no. PR(AMI)527/2019) and subsequent approval by the individual ethical committees was granted.

### Reporting summary

Further information on research design is available in the Nature Portfolio Reporting Summary linked to this article.

### Data availability

External researchers can make written requests for data sharing. Requests will be assessed on a case-by-case basis in consultation with the lead and coinvestigators. A brief analysis plan and data request will be required and reviewed by the investigators and the Vall d'Hebron Ethics Committee to approve data sharing. In all cases, a data transfer agreement (DTA) will have to be signed through our Data Protection and Legal Office before any data can be shared. After signing the DTA, data will be sent electronically as password-protected files. Overall, the entire process from request submission to data transfer may take around 2–3 months. All data sharing will abide by the rules and policies defined by the sponsor, relevant institutional review boards and local, state and federal laws and regulations. The data-sharing mechanisms will ensure that the rights and privacy of individuals participating in this research will be protected at all times.

### Code availability

The scripts for the statistical analysis are freely available at <https://github.com/manelmendoza/GRAFD/tree/main>.

### References

26. Garcia-Manau, P. et al. 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.* **11**, e37452 (2022).
27. Schulz, K. F., Altman, D. G. & Moher, D. for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Br. Med. J.* **340**, c332 (2010).
28. Harris, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap)-a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* **42**, 377–381 (2009).
29. Create a blocked randomisation list. *Sealed Envelope Ltd.* <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> (2015; retrieved 2020).
30. Bailey, E. J. et al. Mild neonatal acidemia is associated with neonatal morbidity at term. *Am. J. Perinatol.* **38**, e155–e161 (2021).

### Acknowledgements

No funding was received for the present study. Reagents (sFlt-1 and PlGF) were provided by Roche Diagnostics. Roche Diagnostics had no involvement in data collection, analysis or interpretation, trial design, patient recruitment or any other aspect pertinent to the study. We thank all the physicians who recruited individuals for the GRAFD trial,

all participants who agreed to take part in the study, M. Mota for the interim analysis, S. Perez-Hoyos for the final statistical analysis, the members of the Independent Data Monitoring Committee (I. Fuentes, N. Maiz and C. Rodó) and V. Rolle and J. Rios Guillermo for methodological assessment.

### Author contributions

M.M. conceived and designed the study. M.M., P.G.-M., E.B., R.M.-A., L.M., A.P., M.L.S.-C., C.L., I.H., E.P., A.T., P.I., M.A., N.V., E.M., C.B., E.G., E.L.-Q., S.D., J.R.B., M.T., C.C., R.F.-C., M.M.G., M.L., G.M.R.-F., J.E.B., A. Moreno, M.L.-R., O.V., B.S., M.F., E.G.-V., A.C., N.A., J.A.S.-B., A.V., E.E., V.O., M.A.L. and A. Maroto acquired, analyzed and interpreted the data. M.M. and P.G.-M. drafted the paper. M.M., P.G.-M., E.B., R.M.-A., L.M., A.P., M.L.S.-C., C.L., I.H., E.P., A.T., P.I., M.A., N.V., E.M., C.B., E.G., E.L.-Q., S.D., J.R.B., M.T., C.C., R.F.-C., M.M.G., M.L., G.M.R.-F., J.E.B., A. Moreno, M.L.-R., O.V., B.S., M.F., E.G.-V., A.C., N.A., J.A.S.-B., A.V., E.E., V.O., M.A.L., A. Maroto and E.C. critically revised the paper for important intellectual content. M.M. did the statistical analysis. M.M., P.G.-M., E.B., R.M.-A., L.M., A.P., M.L.S.-C., C.L., I.H., E.P., A.T., P.I., M.A., N.V., E.M., C.B., E.G., E.L.-Q., S.D., J.R.B., M.T., C.C., R.F.-C., M.M.G., A. Moreno, M.L.-R., O.V., B.S., M.F., E.G.-V., N.A., J.A.S.-B., A.V., E.E., V.O., M.A.L., A. Maroto and E.C. supplied administrative, technical or material support. E.C. and M.M. supervised the study.

### Competing interests

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at <https://www.icmje.org/disclosure-of-interest> and declare that all have received reagents from Roche Diagnostics for the submitted work. M.M. and A.P. declared receipt of lecture fees and fees from Roche Diagnostics. M.M. declared receipt of consulting fees from Roche Diagnostics. M.M.G. declared receipt of travel support for attending conferences from Thermo Fisher and Perkin Elmer. M.M.G. declared receipt of lecture fees from Thermo Fisher. M.M., E.B., E.G., E.L.-Q., J.R.B., P.G.-M. and A.V. declared receipt of travel support for attending conferences from Roche Diagnostics. The other authors declare no competing interests.

### Additional information

**Extended data** is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03421-9>.

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03421-9>.

**Correspondence and requests for materials** should be addressed to Manel Mendoza.

**Peer review information** *Nature Medicine* thanks Lina Bergman, Lee Middleton, Joshua Vogel and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work. Primary Handling Editor: Sonia Muliyil, in collaboration with the *Nature Medicine* team.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Supplementary Table 1. Baseline characteristics of participants at trial entry (per protocol)**

<b>Characteristic</b>	<b>Intervention group (n=497)</b>	<b>Control group (n=495)</b>
Gestational age at randomization, weeks	36.9 (36.4-37.1)	36.7 (36.3-37.1)
Age, years	33.0 (28.1-36.3)	32.5 (28.3-36.2)
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.9 (20.4-26.1)	22.9 (20.5-25.9)
Race or ethnic group*		
Black	16 (3.2%)	15 (3.0%)
East Asian	3 (0.6%)	5 (1.0%)
Latin American	54 (10.9%)	39 (7.9%)
Mixed race	13 (2.6%)	11 (2.2%)
South Asian	18 (3.6%)	18 (3.6%)
White	393 (79.1%)	407 (82.2%)
Method of conception		
Natural	467 (94.0%)	464 (93.7%)
Assisted by use of ovulation drugs	2 (0.4%)	4 (0.8%)
In vitro fertilization	28 (5.6%)	27 (5.4%)
Current cigarette smoking	93 (18.7%)	105 (21.2%)
Medical history		
Type 1 or 2 diabetes mellitus	2 (0.4%)	0
Chronic hypertension	7 (1.4%)	1 (0.2%)
Systemic lupus erythematosus	2 (0.4%)	7 (1.4%)
Antiphospholipid syndrome	3 (0.6%)	6 (1.2%)
Obstetrical history		
Nulliparous	297 (59.8%)	296 (59.8%)
Multiparous	200 (40.2%)	199 (40.2%)
sFlt-1/PlGF at randomization	16.3 (5.8-39.6)	15.5 (6.6-34.5)
Estimated fetal weight at randomization, grams	2388 (2300-2467)	2374 (2262-2464)
Fetal growth restriction at randomization (non-exclusively) <sup>†</sup>	185 (37.2%)	201 (40.6%)
Estimated fetal weight <3rd percentile at randomization	94 (18.9%)	109 (22.0%)
Cerebroplacental ratio <5th percentile at randomization	72 (14.5%)	64 (12.9%)
Middle cerebral artery <5th percentile at randomization	34 (6.8%)	38 (7.7%)
Mean uterine artery pulsatility index >95 <sup>th</sup> percentile at randomization	66 (13.2%)	81 (16.4%)
Umbilical artery pulsatility index >95 <sup>th</sup> percentile at randomization	23 (4.6%)	24 (4.8%)

Data is reported as the number of events (%) or the median (IQR).

\*Race or ethnic group was reported by the participant. †Fetal growth restriction was determined based on the usual Doppler classification. Percentiles for estimated fetal weight and Doppler studies were assessed using the reference charts of each participating site.  
PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

**Supplementary Table 2. Pregnancy outcomes in trial participants (per protocol)**

	<b>Intervention group (n=497)</b>	<b>Control group (n=495)</b>	<b>Incidence difference 95%CI</b>	<b>Relative risk (95%CI)</b>
<b>Adverse primary outcome</b>				
Neonatal acidosis*	9/470 (1.9%)	12/462 (2.6%)	-0.68 (-2.78 to 1.33)	0.74 (0.31-1.73)
Cesarean for abnormal CTG	39/470 (8.3)	40/462 (8.7%)	-0.36 (-4.00 to 3.26)	0.96 (0.63-1.46)
Any	48/470 (10.2%)	50/462 (10.8%)	-0.61 (-4.59 to 3.36)	0.94 (0.65-1.37)
<b>Adverse perinatal outcome</b>				
Stillbirth	0	0	0	--
5-min Apgar score <7	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0.20 (-0.78 to 1.27)	1.99 (0.18-21.90)
Umbilical artery pH <7.05	5/466 (1.1%)	14/462 (3.0%)	-1.96 (-4.04 to -0.09)	0.35 (0.13-0.98)
Admission to the NICU >48 h	33 (6.6%)	42 (8.5%)	-1.85 (-5.20 to 1.48)	0.78 (0.50-1.21)
Birthweight <2000 g	11 (2.2%)	14 (2.8%)	-0.62 (-2.72 to 1.43)	0.78 (0.36-1.71)
Maternal admission to the ICU >48 h	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0.00 (-0.95 to 0.94)	1.00 (0.06-15.88)
Preeclampsia	2 (0.4%)	11 (2.2%)	-1.82 (-3.56 to -0.38)	0.18 (0.04-0.81)
Any	34 (6.8%)	62 (12.5%)	-5.68 (-9.41 to -2.01)	0.55 (0.37-0.81)
<b>Adverse neonatal outcome</b>				
Respiratory distress syndrome	4 (0.8%)	8 (1.6%)	-0.81 (-2.43 to 0.67)	0.50 (0.15-1.64)
Transient tachypnea	10 (2.0%)	13 (2.6%)	-0.61 (-2.65 to 1.36)	0.77 (0.34-1.73)
Invasive ventilatory support	0	5 (1.0%)	-1.01 (-2.34 to -0.05)	--
Intraventricular hemorrhage III-IV	0	1 (0.2%)	-0.20 (-1.14 to 0.58)	--
Sepsis	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0.20 (-0.78 to 1.27)	1.99 (0.18-21.90)

Hypoglycemia	17 (3.4%)	21 (4.2%)	-0.82 (-3.33 to 1.64)	0.81 (0.43-1.51)
Necrotizing enterocolitis	0	0	0	--
Jaundice treated with phototherapy	39 (7.8%)	48 (9.7%)	-1.85 (-5.42 to 1.70)	0.81 (0.54-1.21)
Seizures	0	0	0	--
Pneumonia	0	1 (0.2%)	-0.20 (-1.14 to 0.58)	--
Meningitis	0	0	0	--
Neonatal death	1 (0.2%)	0	0.20 (-0.59 to 1.13)	--
Any	66 (13.3%)	81 (16.4%)	-3.08 (-7.52 to 1.35)	0.81 (0.60-1.10)
<b>Placental-related complications</b>				
Placental abruption	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0.20 (-0.78 to 1.27)	1.99 (0.18-21.90)
Gestational hypertension	7 (1.4%)	2 (0.4%)	1.00 (-0.28 to 2.50)	3.49 (0.73-16.70)
Preeclampsia with severity features	0	3 (0.6%)	-0.61 (-1.77 to 0.26)	--
Eclampsia	0	0	0	--
Stroke	0	0	0	--
Maternal death	0	0	0	--
Postpartum hemorrhage	3 (0.6%)	11 (2.2%)	-1.62 (-3.38 to -0.11)	0.27 (0.08-0.97)
Any	10 (2.0%)	23 (4.6%)	-2.63 (-5.04 to -0.38)	0.43 (0.21-0.90)
<b>Other secondary outcomes</b>				
Delivery <38 weeks	134 (27.0%)	199 (40.2%)	-13.24 (-18.98 to -7.37)	0.67 (0.56-0.80)
Delivery <39 weeks	237 (47.7%)	298 (60.2%)	-12.52 (-18.58 to -6.32)	0.79 (0.70-0.89)
Delivery <40 weeks	370 (74.4%)	399 (80.6%)	-6.16 (-11.32 to -0.96)	0.92 (0.86-0.99)
Elective delivery <38 weeks	90 (19.3%)	154 (31.1%)	-11.80 (-17.10 to -6.40)	0.62 (0.50-0.78)
Elective delivery <39 weeks	149 (30.0%)	213 (43.0%)	-13.05 (-18.90 to -7.07)	0.70 (0.59-0.82)

Elective delivery <40 weeks	198 (39.8%)	243 (49.1%)	-9.25 (-15.34 to -3.07)	0.81 (0.71-0.93)
Spontaneous onset of labor	125 (25.2%)	117 (23.7%)	1.47 (-3.88 to 6.80)	1.06 (0.85-1.32)
Birthweight <2500 g	182 (36.6%)	220 (44.4%)	-7.82 (-13.85 to -1.71)	0.82 (0.71-0.96)
Umbilical artery pH <7.10	17 (3.6%)	28 (6.1%)	-2.41 (-5.31 to 0.39)	0.60 (0.33-1.08)
Cesarean delivery due to failed induction of labor	30 (6.0%)	27 (5.5%)	0.57 (-2.39 to 3.54)	1.10 (0.67-1.83)
Cesarean delivery	107 (21.5%)	100 (20.2%)	1.29 (-3.78 to 6.34)	1.06 (0.83-1.36)
Emergency operative vaginal delivery	37 (7.4%)	44 (8.9%)	-1.44 (-4.91 to 2.00)	0.84 (0.55-1.27)

\*Neonatal acidosis was defined as a UA pH <7.15 and a base excess greater than -12 mEq/L.

Data are n (%) or n/N (%) where data are missing. CTG, cardiotocography; ICU, intensive care unit; NICU, neonatal intensive care unit.

**Supplementary Table 3. Reasons for indicated elective delivery in each group of FGR cases (intention to treat)**

	<b>Intervention group (n=211)</b>	<b>Control group (n=222)</b>
Expectant management	106 (50.2%) [43.3-57.2]	18 (8.1%) [4.9-12.5]
sFlt-1/PlGF $\geq 38$	90 (42.7%) [35.9-49.6]	0
EFW <3rd percentile*	1 (0.5%) [0.0-2.6]	116 (52.3%) [45.5-59.0]
UA PI >95th percentile*	1 (0.5%) [0.0-2.6]	23 (10.4%) [6.7-15.1]
MCA PI <5th percentile*	0	40 (18.0%) [13.2-23.7]
CPR <5th percentile*	0	65 (29.3%) [23.4-35.7]
UtA PI >95th percentile*	0	72 (32.4%) [26.3-39.0]
AEDF/REDF in UA*	0	0
DV PI >95th percentile*	0	0
Abnormal CTG	1 (0.5%) [0.0-2.6]	1 (0.5%) [0.0-2.5]
Diminished fetal movements	4 (1.9%) [0.5-4.8]	1 (0.5%) [0.0-2.5]
Biophysical profile $\leq 6$	0	0
Oligohydramnios	10 (4.7%) [2.3-8.5]	4 (1.8%) [0.5-4.6]
Preeclampsia	0	2 (0.9%) [0.1-3.2]
Maternal decision	12 (5.7%) [3.0-9.7]	1 (0.5%) [0.0-2.5]
Reaching 40 weeks of gestation (39 weeks for Cesarean)	31 (14.7%) [10.2-20.2]	4 (1.8%) [0.5-4.6]
Other	11 (5.2%) [2.6-9.1]	4 (1.8%) [0.5-4.6]

Data is reported as n (%) [95% CI].

\*Percentiles for estimated fetal weight and Doppler studies were assessed using the reference charts of each participating site.

AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; CTG, cardiotocography; DV, *ductus venosus*; EFW, estimated fetal weight; MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index; PlGF, placental growth factor; REDF, reversed end-diastolic flow; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; UA, umbilical artery; UtA, uterine arteries.

**Supplementary Table 4. Reasons for indicated elective delivery in each group of FGR cases (per protocol)**

	<b>Intervention group (n=185)</b>	<b>Control group (n=201)</b>
Expectant management	95 (51.4%) [43.9-58.8]	0
sFlt-1/PlGF $\geq 38$	103 (55.7%) [48.2-63.0]	0
EFW <3rd percentile*	0	110 (54.7%) [47.6-61.7]
UA PI >95th percentile*	0	22 (11.0%) [7.0-16.1]
MCA PI <5th percentile*	0	37 (18.4%) [13.3-24.5]
CPR <5th percentile*	0	58 (28.9%) [22.7-35.7]
UtA PI >95th percentile*	0	71 (35.3%) [28.7-42.4]
AEDF/REDF in UA*	0	0
DV PI >95th percentile*	0	0
Abnormal CTG	0	1 (0.5%) [0.0-2.7]
Diminished fetal movements	3 (1.6%) [0.3-4.7]	1 (0.5%) [0.0-2.7]
Biophysical profile $\leq 6$	0	0
Oligohydramnios	9 (4.9%) [2.3-9.0]	3 (1.5%) [0.3-4.3]
Preeclampsia	0	2 (1.0%)
Maternal decision	1 (0.5%) [0.0-3.0]	1 (0.5%) [0.0-2.7]
Reaching 40 weeks of gestation (39 weeks for Cesarean)	30 (16.2%) [11.2-22.3]	0
Other	8 (4.3%) [1.9-8.3]	3 (1.5%) [0.3-4.3]

Data is reported as n (%) [95% CI].

\*Percentiles for estimated fetal weight and Doppler studies were assessed using the reference charts of each participating site.

AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; CTG, cardiotocography; DV, *ductus venosus*; EFW, estimated fetal weight; MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index; PlGF, placental growth factor; REDF, reversed end-diastolic flow; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; UA, umbilical artery; UtA, uterine arteries.

**Supplementary Table 5. Baseline characteristics of FGR cases at trial entry (intention to treat)**

<b>Characteristic</b>	<b>Intervention group (n=211)</b>	<b>Control group (n=222)</b>
Gestational age at randomization, weeks	36.7 (36.7-37.0)	36.7 (36.3-37.0)
Age, years	33.6 (29.0-36.6)	33.0 (28.7-36.5)
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.2 (20.5-26.8)	22.9 (20.4-26.6)
Race or ethnic group*		
Black	8 (3.8%)	4 (1.8%)
East Asian	2 (1.0%)	4 (1.8%)
Latin American	25 (11.8%)	16 (7.2%)
Mixed race	4 (1.9%)	6 (2.7%)
South Asian	8 (3.8%)	11 (5.0%)
White	164 (77.7%)	181 (81.5%)
Method of conception		
Natural	192 (91.0%)	206 (92.8%)
Assisted by use of ovulation drugs	2 (0.9%)	4 (1.8%)
In vitro fertilization	17 (8.1%)	12 (5.4%)
Currently smokes		
Medical history		
Type 1 or 2 diabetes mellitus	1 (0.5%)	0
Chronic hypertension	5 (2.4%)	1 (0.5%)
Systemic lupus erythematosus	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Antiphospholipid syndrome	1 (0.5%)	4 (1.8%)
Obstetrical history		
Multiparous	69 (29.7%)	81 (36.5%)
Nulliparous	142 (67.3%)	141 (63.5%)
sFlt-1/PlGF at randomization	28.9 (12.8-63.2)	20.0 (8.1-49.4)
Estimated fetal weight at randomization, grams	2292 (2156-2430)	2270 (2158-2384)

Data is reported as the number of events (%) or the median (IQR).

\*Race or ethnic group was reported by the participant.

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

**Supplementary Table 6. Pregnancy outcomes in FGR cases (intention to treat)**

	<b>Intervention group (n=211)</b>	<b>Control group (n=222)</b>	<b>Incidence difference (95%CI)</b>	<b>Relative risk (95%CI)</b>
<b>Adverse primary outcome</b>				
Neonatal acidosis*	4/201 (2.0%)	6/208 (2.9%)	-0.89 (-3.88 to 2.09)	0.69 (0.20-2.41)
Cesarean for abnormal CTG	25/201 (12.4%)	25/208 (12.0%)	0.42 (-5.93 to 6.77)	1.03 (0.62-1.74)
Any	28/201 (13.9%)	29/208 (13.9%)	-0.01 (-6.73 to 6.70)	1.00 (0.62-1.62)
<b>Adverse perinatal outcome</b>				
Stillbirth	0	1 (0.5%)	-0.45 (-1.33 to 0.43)	--
5-min Apgar score <7	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0.50 (-1.08 to 2.08)	2.11 (0.19-23.14)
Umbilical artery pH <7.05	3/197 (1.5%)	7/207 (3.4%)	-1.86 (-4.86 to 1.14)	0.45 (0.12-1.72)
Admission to the NICU >48 h	26 (12.4%)	30 (13.5%)	-1.13 (-7.46 to 5.20)	0.92 (0.56-1.50)
Birthweight <2000 g	15 (7.1%)	15 (6.8%)	0.35 (-4.44 to 5.14)	1.05 (0.53-2.10)
Maternal admission to the ICU >48 h	0	1 (0.5%)	0.45 (-1.33 to 0.43)	--
Preeclampsia	2 (1.0%)	5 (2.3%)	-1.30 (-3.65 to 1.05)	0.42 (0.08-2.16)
Any	31 (14.7%)	43 (19.4%)	-4.68 (-11.74 to 2.38)	0.76 (0.50-1.16)
<b>Adverse neonatal outcome</b>				
Respiratory distress syndrome	4 (1.9%)	6 (2.7%)	-0.80 (-3.62 to 2.02)	0.70 (0.20-2.46)
Transient tachypnea	6 (2.9%)	8 (3.6%)	-0.75 (-4.08 to 2.58)	0.79 (0.28-2.25)
Invasive ventilatory support,	0	3 (1.4%)	-1.35 (-2.87 to 0.17)	--
Intraventricular hemorrhage III-IV	0	0	0	--

Sepsis	0	0	0	--
Hypoglycemia	14 (6.7%)	19 (8.6%)	-1.89 (-6.88 to 3.10)	0.78 (0.40-1.51)
Necrotizing enterocolitis	0	0	0	--
Jaundice treated with phototherapy	32 (15.2%)	33 (14.9%)	0.30 (-6.43 to 7.03)	1.02 (0.65-1.60)
Seizures	0	0	0	--
Pneumonia	0	0	0	--
Meningitis	0	0	0	--
Neonatal death	1 (0.5%)	0	0.48 (-0.45 to 1.41)	--
Any	48 (22.7%)	57 (25.7%)	-2.93 (-10.99 to 5.14)	0.89 (0.63-1.24)
<b>Placental-related complications</b>				
Placental abruption	1 (0.5%)	0	0.48 (-0.45 to 1.41)	--
Gestational hypertension	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0.98 (-0.85 to 2.81)	3.17 (0.33-30.25)
Preeclampsia with severity features	0	2 (0.9%)	-0.90 (-2.14 to 0.34)	--
Eclampsia	0	0	0	--
Stroke	0	0	0	--
Maternal death	0	0	0	--
Postpartum hemorrhage	0	5 (2.3%)	-2.25 (-4.20 to -0.30)	--
Any	4 (1.9%)	13 (5.9%)	-3.96 (-7.56 to -0.36)	0.32 (0.11-0.98)
<b>Other secondary outcomes</b>				
Delivery <38 weeks	104 (49.5%)	182 (82.0%)	-32.46 (-40.90 to -24.01)	0.60 (0.52-0.70)
Delivery <39 weeks	147 (70.0%)	211 (95.0%)	-25.05 (-31.87 to -18.22)	0.74 (0.67-0.81)
Delivery <40 weeks	184 (87.6%)	217 (97.7%)	-10.13 (-14.99 to -5.27)	0.90 (0.85-0.95)
Elective delivery <38 weeks	76 (36.2%)	150 (67.6%)	-31.38 (-40.33 to -22.42)	0.54 (0.44-0.66)
Elective delivery <39 weeks	98 (46.7%)	176 (79.3%)	-32.61 (-41.21 to -24.01)	0.59 (0.50-0.69)

Elective delivery <40 weeks	113 (53.8%)	179 (80.6%)	-26.82 (-35.34 to -18.31)	0.67 (0.58-0.77)
Spontaneous onset of labor	41 (19.5%)	11 (5.0%)	14.55 (8.47 to 20.63)	3.92 (2.07-7.43)
Birthweight <2500 g	126 (59.7%)	164 (73.9%)	-14.16 (-22.94 to -5.37)	0.81 (0.71-0.93)
Umbilical artery pH <7.10	8 (4.1%)	12 (5.8%)	-1.74 (-5.95 to 2.47)	0.70 (0.29-1.68)
Cesarean delivery due to failed induction of labor	13 (6.2%)	19 (8.6%)	-2.41 (-7.33 to 2.52)	0.72 (0.36-1.42)
Cesarean delivery	55 (26.2%)	65 (29.4%)	-3.22 (-11.67 to 5.23)	0.89 (0.66-1.21)
Emergency operative vaginal delivery	17 (8.1%)	15 (6.8%)	1.30 (-3.64 to 6.24)	1.19 (0.61-2.33)

\*Neonatal acidosis was defined as a UA pH <7.15 and a base excess greater than -12 mEq/L.

Data are n (%) or n/N (%) where data are missing. CTG, cardiotocography; ICU, intensive care unit; NICU, neonatal intensive care unit.

**Supplementary Table 7. Baseline characteristics of SGA cases at trial entry (intention to treat)**

<b>Characteristic</b>	<b>Intervention group (n=335)</b>	<b>Control group (n=320)</b>
Gestational age at randomization, weeks	36.9 (36.4-37.3)	36.7 (36.3-37.1)
Age, years	32.4 (27.5-36.0)	32.6 (28.3-36.2)
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.7 (20.4-25.7)	22.9 (20.6-25.3)
Race or ethnic group*		
Black	12 (3.6%)	12 (3.8%)
East Asian	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Latin American	34 (10.1%)	27 (8.4%)
Mixed race	10 (3.0%)	7 (2.2%)
South Asian	10 (3.0%)	8 (2.5%)
White	267 (79.7%)	264 (82.5%)
Method of conception		
Natural	322 (96.1%)	302 (94.4%)
Assisted by use of ovulation drugs	1 (0.3%)	1 (0.3%)
In vitro fertilization	12 (3.6%)	17 (5.3%)
Currently smokes	68 (20.3%)	64 (20.0%)
Medical history		
Type 1 or 2 diabetes mellitus	1 (0.3%)	0
Chronic hypertension	3 (0.9%)	0
Systemic lupus erythematosus	1 (0.3%)	4 (1.3%)
Antiphospholipid syndrome	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Obstetrical history		
Multiparous	135 (40.3%)	123 (38.4)
Nulliparous	200 (59.7%)	197 (61.6)
sFlt-1/PlGF at randomization	9.5 (4.3-23.0)	12.2 (5.4-25.7)
Estimated fetal weight at randomization, grams	2418 (2358-2479)	2413 (2350-2489)

Data is reported as the number of events (%) or the median (IQR).

\*Race or ethnic group was reported by the participant.

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

**Supplementary Table 8. Pregnancy outcomes in SGA cases (intention to treat)**

	<b>Intervention group (n=335)</b>	<b>Control group (n=320)</b>	<b>Incidence difference (95%CI)</b>	<b>Relative risk (95%CI)</b>
<b>Adverse primary outcome</b>				
Neonatal acidosis*	7/312 (2.2%)	6/292 (2.1%)	0.19 (-2.12 to 2.50)	1.09 (0.37-3.21)
Cesarean for abnormal CTG	19/312 (6.1%)	15/292 (5.1%)	0.95 (-2.71 to 4.62)	1.19 (0.61-2.29)
Any	26/312 (8.3%)	21/292 (7.2%)	1.14 (-3.12 to 5.41)	1.16 (0.67-2.01)
<b>Adverse perinatal outcome</b>				
Stillbirth	0	0	0	--
5-min Apgar score <7	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0.28 (-0.74 to 1.31)	1.91 (0.17-20.97)
Umbilical artery pH <7.05	3/311 (1.0%)	7/293 (2.4%)	-1.42 (-3.48 to 0.63)	0.40 (0.11-1.55)
Admission to the NICU >48 h	13 (3.9%)	15 (4.7%)	-0.81 (-3.91 to 2.30)	0.83 (0.40-1.71)
Birthweight <2000 g	0	0	0	--
Maternal admission to the ICU >48 h	1 (0.3%)	0	0.30 (-0.9 to 0.88)	--
Preeclampsia	0	6 (1.9%)	-1.88 (-3.36 to -0.39)	--
Any	13 (3.9%)	21 (6.6%)	-2.68 (-6.09 to 0.73)	0.59 (0.30-1.16)
<b>Adverse neonatal outcome</b>				
Respiratory distress syndrome	1 (0.3%)	3 (0.9%)	-0.64 (-1.85 to 0.57)	0.32 (0.03-3.05)
Transient tachypnea	6 (1.8%)	5 (1.6%)	0.23 (-1.74 to 2.19)	1.15 (0.35-3.72)
Invasive ventilatory support,	0	2 (0.6%)	-0.63 (-1.49 to 0.24)	--
Intraventricular hemorrhage III-IV	0	1 (0.3%)	-0.31 (-0.92 to 0.30)	--

Sepsis	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0.28 (-0.74 to 1.31)	1.91 (0.17-20.97)
Hypoglycemia	5 (1.5%)	5 (1.6%)	-0.07 (-1.95 to 1.81)	0.96 (0.28-3.27)
Necrotizing enterocolitis	0	0	0	--
Jaundice treated with phototherapy	12 (3.6%)	17 (5.3%)	-1.73 (-4.89 to 1.43)	0.67 (0.33-1.39)
Seizures	0	0	0	--
Pneumonia	0	1 (0.3%)	-0.31 (-0.92 to 0.30)	--
Meningitis	0	0	0	--
Neonatal death	0	0	0	--
Any	28 (8.4%)	29 (9.1%)	-0.70 (-5.03 to 3.62)	0.92 (0.56-1.51)
<b>Placental-related complications</b>				
Placental abruption	1 (0.3%)	1 (0.3%)	-0.01 (-0.86 to 0.83)	0.96 (0.06-15.21)
Gestational hypertension	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0.88 (-0.43 to 2.20)	3.82 (0.43-34.00)
Preeclampsia with severity features	0	1 (0.3%)	-0.31 (-0.92 to 0.30)	--
Eclampsia	0	0	0	--
Stroke	0	0	0	--
Maternal death	0	0	0	--
Postpartum hemorrhage	3 (0.9%)	6 (1.9%)	-0.98 (-2.78 to 0.82)	0.48 (0.12-1.89)
Any	7 (2.1%)	10 (3.1%)	-1.04 (-3.48 to 1.41)	0.67 (0.26-1.74)
<b>Other secondary outcomes</b>				
Delivery <38 weeks	46 (13.7%)	27 (8.4%)	5.29 (0.51 to 10.07)	1.63 (1.04-2.55)
Delivery <39 weeks	113 (33.7%)	107 (33.4%)	0.29 (-6.94 to 7.53)	1.01 (0.81-1.25)
Delivery <40 weeks	219 (65.4%)	215 (67.2%)	-1.81 (-9.05 to 5.43)	0.97 (0.87-1.09)
Elective delivery <38 weeks	27 (8.1%)	9 (2.8%)	5.25 (1.82-8.68)	2.87 (1.37-6.00)

Elective delivery <39 weeks	60 (17.9%)	45 (14.1%)	3.85 (-1.75 to 9.45)	1.27 (0.89-1.82)
Elective delivery <40 weeks	95 (28.4%)	77 (24.1%)	4.30 (-2.43 to 11.02)	1.18 (0.91-1.53)
Spontaneous onset of labor	96 (28.7%)	117 (36.6%)	-7.91 (-15.07 to -0.74)	0.78 (0.63-0.98)
Birthweight <2500 g	73 (21.8%)	69 (21.6%)	0.23 (-6.08 to 6.54)	1.01 (0.76-1.35)
Umbilical artery pH <7.10	13 (4.2%)	16 (5.5%)	-1.28 (-4.70 to 2.14)	0.77 (0.37-1.56)
Cesarean delivery due to failed induction of labor	17 (5.1%)	10 (3.1%)	1.95 (-1.08 to 4.98)	1.62 (0.75-3.49)
Cesarean delivery	63 (18.8%)	41 (12.8%)	5.99 (0.43 to 11.55)	1.47 (1.02-2.11)
Emergency operative vaginal delivery	25 (7.5%)	32 (10.0%)	-2.54 (-6.86 to 1.79)	0.75 (0.45-1.23)

\*Neonatal acidosis was defined as a UA pH <7.15 and a base excess greater than -12 mEq/L.

Data are n (%) or n/N (%) where data are missing. CTG, cardiotocography; ICU, intensive care unit; NICU, neonatal intensive care unit.

**Supplementary Table 9. Treatment-by-subgroup interaction**

		<b>Risk difference (95%CI)</b>	<b>p-value for interaction</b>
<b>Primary outcome</b>	<b>All</b>	0.53 (-3.25 to 4.29)	
	<b>SGA</b>	1.14 (-3.12 to 5.41)	0.711
	<b>FGR</b>	-0.01 (-6.73 to 6.70)	
<b>Composite perinatal</b>	<b>All</b>	-3.75 (-7.35 to -0.19)	
	<b>SGA</b>	-2.68 (-6.09 to 0.73)	0.596
	<b>FGR</b>	-4.68 (-11.74 to 2.38)	
<b>Composite neonatal</b>	<b>All</b>	-1.95 (-6.19 to 2.29)	
	<b>SGA</b>	-0.70 (-5.03 to 3.62)	0.955
	<b>FGR</b>	-2.93 (-10.99 to 5.14)	
<b>Composite placental-related</b>	<b>All</b>	-2.23 (-4.46 to -0.14)	
	<b>SGA</b>	-1.04 (-3.48 to 1.41)	0.743
	<b>FGR</b>	-3.96 (-7.56 to -0.36)	

CI, confidence interval; FGR, fetal growth restriction; SGA, small for gestational age

The reported p-values for treatment-by-subgroup interaction were calculated by a two-sided test of the significance of the interaction term in a logistic regression model.



## 6. DISCUSSIÓ



## 6. DISCUSSIÓ

### 6.1. ESTUDI 1

“Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age”

#### Troballes principals

El primer estudi, enfocat al CIR precoç, proporciona evidència que els estadis de gravetat del CIR precoç, avaluats segons el criteri Doppler, es poden identificar mitjançant la determinació dels biomarcadors sFlt-1/PIGF en el moment del diagnòstic, ja que presenten valors significativament diferents, sent més elevats en les formes més greus. Així, en contextos on la realització del Doppler no sigui possible, aquests marcadors es podrien fer servir per a diferenciar els diferents estadis de CIR. A més, es descriuen punts de tall de sFlt-1/PIGF que distingeixen els diferents estadis de gravetat de la CIR amb bona sensibilitat, especificitat, VPP i VPN. D'altra banda, l'estudi demostra que més del 93% dels casos de PEG i de les gestacions no complicades (controls) presenten valors de sFlt-1/PIGF normals ( $<38$ ), mentre que en el CIR estadi II-III aquests valors són  $\geq 85$  en més del 88% dels casos i que existeix una correlació significativa entre valors més elevats de sFlt-1/PIGF al diagnòstic i una edat gestacional menor en el moment del part, un menor temps entre el diagnòstic i el part, així com un percentil de pes neonatal més baix i un ingrés més perllongat a les unitats de cures intensives neonatals. En

canvi, les gestacions no complicades i els fetus PEG no mostren diferències estadísticament significatives en els valors de sFlt-1/PIGF i els resultats perinatals.

### **Comparació amb estudis previs**

L'augment dels valors de sFlt-1/PIGF és conseqüència de la insuficiència placentària subjacent, que pot ser detectada diverses setmanes abans de l'aparició de la clínica.(10) Aquests valors no només es relacionen amb PE, sinó que també s'han observat en totes aquelles patologies que cursen amb més o menys grau d'insuficiència placentària, com el CIR (associat o no a PE), el part prematur, la mort fetal intraúter i el despreniment prematur de placenta, entre d'altres.(12,76,225–228)

Estudis previs han mostrat que el 63,3% dels embarassos amb CIR i alteracions greus del Doppler (estadis II i III) tenen una alta probabilitat de desenvolupar PE durant el seguiment.(229) Donat que tant els valors elevats d'sFlt-1/PIGF, com les alteracions del Doppler, són conseqüència de la disfunció placentària subjacent, succeeix el mateix amb els valors més alts d'sFlt-1/PIGF; ja que aquests també s'associen a més probabilitat de desenvolupar PE, perquè tradueixen una insuficiència placentària més greu.

Diversos estudis han investigat el paper dels factors angiogènics en el pronòstic de les gestacions que cursen amb CIR. Un estudi previ va analitzar la capacitat d'una única determinació en comparació amb múltiples determinacions de factors angiogènics per anticipar la necessitat de part o la presència de resultats adversos

en el CIR precoç. Es va observar que el 73% i el 75% dels casos de CIR d'inici precoç sense PE superaven els punts de tall de 38 i 85, respectivament, quatre setmanes abans del part. No obstant, les determinacions repetides no van millorar la seva capacitat predictiva respecte una única determinació.(75)

Un estudi amb una mostra més gran va demostrar que un valor de sFlt-1/PIGF <85 en el moment del diagnòstic identifica els embarassos amb CIR precoç d'estadi I amb menor risc de finalització.(76) A més, una anàlisi secundària de l'assaig STRIDER va demostrar que la ràtio sFlt-1/PIGF i l'estimació ecogràfica del PFE són predictors independents de resultats adversos.(225) Així mateix, s'ha demostrat que l'ecografia Doppler prediu els resultats adversos a curt termini i la necessitat de part electiu.(1,7,111) Tanmateix, fins ara no s'havia analitzat si existeix una associació entre els estadis de CIR basats en el Doppler i els valors de la ràtio sFlt-1/PIGF, ni la correlació entre els factors angiogènics i resultats obstètrics específics, com ara el pes neonatal, el temps fins al part, els dies d'estada a la unitat de cures intensives neonatals i l'edat gestacional en el moment del part.

El Doppler s'utilitza sovint en la pràctica clínica per a la monitorització en el CIR i la decisió de finalització electiva. No obstant, requereix d'un seguiment longitudinal i una formació específica. De fet, fins i tot en professionals experimentats, presenta una variabilitat inter i intraobservador inherent a la tècnica.(230–232) En canvi, els factors angiogènics són biomarcadors objectius amb baixa variabilitat i una bona correlació amb els resultats adversos de l'embaràs i la gravetat del CIR.(233) A més, l'estudi mostra que els punts de tall de

97,47 i 523,77 són altament precisos per identificar els diferents estadis emprats en la pràctica clínica, aportant més informació sobre la relació entre els factors angiogènics i la insuficiència placentària subjacent en el CIR d'inici precoç.

### **Fortaleses i limitacions**

Els punts forts d'aquest estudi són el seu disseny prospectiu en una cohort relativament gran de CIR precoços i el fet de ser el primer estudi que demostra una correlació entre l'sFlt-1/PIGF i els estadis de gravetat del CIR.

Pel que fa a les limitacions, reconeixem que un nombre més gran de participants, especialment en els dos estadis més greus de CIR, podria haver permès identificar algunes diferències que probablement no s'han pogut detectar per una mida mostral insuficient. A més, cal destacar que els investigadors coneixien el resultat de l'sFlt-1/PIGF, ja que es determina de manera rutinària en la CIR per descartar la PE, fet que podria haver influït en les decisions clíniques. No obstant, el maneig es va basar sempre en el protocol vigent, que no té en compte els valors dels biomarcadors per a prendre decisions clíniques. Un altre aspecte important és que els resultats només serien aplicables dins del sistema de classificació emprat en aquest estudi i podrien no ser equiparables a altres classificacions del CIR.(2,3) Finalment, es van excloure de l'estudi les gestacions amb defectes congènits, anomalies cromosòmiques o síndromes genètiques, de manera que els resultats podrien no ser extrapolables a aquestes condicions.

## 6.2. ESTUDI 2

“Angiogenic factors versus fetomaternal Doppler for fetal growth restriction at term: an open-label, randomized controlled trial”

### Troballes principals

Aquest assaig clínic ha demostrat que la classificació dels fetus petits (amb un PFE inferior al percentil 10) després de les 36 setmanes mitjançant factors angiogènics és no inferior a la classificació habitual basada en el Doppler maternofetal per a evitar resultats perinatals adversos. De fet, el maneig segons l'sFlt-1/PIGF podria millorar els resultats neonatals, materns i perinatals i reduir la taxa d'induccions innecessàries, així com la taxa de parts abans de les 38, 39 i 40 setmanes de gestació. A més, la no inferioritat del maneig basat en factors angiogènics es va confirmar també analitzant el resultat en els casos de CIR i PEG per separat.

Pel que fa als resultats secundaris en l'anàlisi realitzada per als casos de CIR, no es van trobar diferències significatives en els resultats perinatals o neonatals entre ambdós grups. No obstant això, la classificació basada en sFlt-1/PIGF podria reduir la taxa d'esdeveniments adversos relacionats amb la insuficiència placentària, disminuir la taxa de parts abans de les 38, 39 i 40 setmanes de gestació, augmentar l'edat gestacional al part, incrementar la taxa d'inici espontani del part i augmentar el pes neonatal. Aquests resultats no haurien de ser utilitzats per extreure conclusions sòlides, ja que són resultats secundaris d'una anàlisi per subgrups per a la qual l'estudi no tenia prou potència estadística. A l'estudi només es va produir

una mort, en un cas de CIR del grup control. Aquest cas es va incloure a les 37+0 setmanes de gestació i l'òbit es va diagnosticar a les 37+3 setmanes, quan la participant va ser ingressada per a la inducció. Aquest cas de CIR tenia un valor d'sFlt-1/PIGF de 20,26 i, per tant, l'ús dels factors angiogènics no hauria evitat el resultat advers.

Es va produir un cas de mort neonatal en el grup d'intervenció. Es tracta d'un fetus CIR inclòs a l'estudi a les 37+0 setmanes i la participant va ser ingressada per a la finalització a les 37+3 setmanes. Durant el part, es va realitzar una cesària urgent a causa d'un RCTG patològic, que va resultar en una mort neonatal per asfíxia perinatal. El valor d'sFlt-1/PIGF en el moment de la inclusió era de 242,70, demostrant una insuficiència placentària més greu i, per tant, més risc de patiment fetal durant el procés de part. Estudis posteriors hauran d'investigar el possible benefici d'una cesària electiva en casos de valors d'sFlt-1/PIGF molt elevats.

Aquest és el primer assaig clínic que aporta evidència a favor d'un nou protocol basat en factors angiogènics per al maneig dels fetus de baix pes a terme. L'estudi demostra que l'sFlt-1/PIGF i el Doppler poden detectar una proporció similar de casos amb resultats perinatals adversos. Tanmateix, l'ús dels factors angiogènics va permetre disminuir els falsos positius del Doppler (és a dir, casos classificats erròniament com a CIR), reduint així la taxa d'induccions del part i allargant les setmanes de gestació al part. Aquest fet, va resultar en un major pes neonatal i una reducció dels casos de PE, de la necessitat de suport ventilatori invasiu i altres complicacions obstètriques, sense empitjorar altres resultats neonatals.

L'atenció mèdica està evolucionant progressivament cap a un enfocament més personalitzat. Aquest nou abordatge basat en factors angiogènics permet una atenció més individualitzada i menys invasiva, permetent allargar de manera segura l'edat gestacional. A més, cal tenir en compte que els criteris Doppler per a indicar la finalització varien entre les diferents guies, presenten variabilitat inter i intraobservador i la seva valoració requereix ecografistes experimentats.(100,232) Per tal de reduir aquestes limitacions, aquest nou protocol es podria utilitzar com una alternativa al Doppler i permetria estandarditzar i unificar els protocols vigents de les diferents societats científiques.

### **Comparació amb estudis previs**

Només un assaig clínic aleatoritzat previ ha comparat els resultats obstètrics de dos protocols de maneig (inducció del part versus maneig expectant) en 650 embarassos amb fetus de baix pes a terme, definint el baix pes com un PFE o una CA fetal < percentil 10 i/o una disminució de la corba de creixement durant el tercer trimestre.(164) L'estudi DIGITAT va concloure que no hi havia diferències en els resultats fetals o materns entre els grups i que ambdues actituds eren opcions raonables per al maneig dels defectes de creixement fetal. No obstant això, l'estudi DIGITAT es va publicar el 2010 i no va avaluar el Doppler maternofetal ni els factors angiogènics per a discriminar entre CIR i PEG. Per tant, alguns dels casos que es van induir a les 37 setmanes probablement es tractaven de fetus PEG, fet que podria explicar parcialment per què l'estudi no va demostrar un benefici clar de la inducció del part en comparació amb el maneig expectant.

En els anys posteriors, diversos estudis observacionals van demostrar que la combinació del Doppler maternofetal amb el PFE podria millorar la identificació d'un subgrup específic de fetus petits amb un risc més alt de resultats perinatals adversos (és a dir, CIR), per als quals la inducció del part després de les 37 setmanes de gestació podria ser beneficiosa.(3,87,121,135,234) Basant-se en aquests resultats, nombroses societats científiques van incorporar en les seves guies clíniques l'estratègia de maneig basada en el Doppler combinat amb el PFE, que es va convertir en l'estàndard de cura acceptat per als fetus petits a terme.(2) Pel que fa a l'ús dels factors angiogènics en el CIR tardà, diversos estudis observacionals han demostrat que són bons predictors de resultats perinatals adversos.(13,63,73,74,79,84) No obstant això, ni el Doppler ni els factors angiogènics havien estat avaluats prèviament en un assaig clínic.

### **Fortaleses i limitacions**

Aquest estudi presenta diverses fortaleses. En primer lloc, és un dels primers assaigs clínics aleatoritzats que avalua el paper del Doppler i dels factors angiogènics en la identificació del CIR i la prevenció de resultats adversos. En segon lloc, la mida de la mostra és considerablement més gran que en qualsevol estudi previ realitzat en embarassos amb fetus petits, fet que proporciona suficient potència estadística per analitzar una àmplia varietat de resultats clínicament rellevants tant materns com neonatals. En tercer lloc, l'assaig compta amb un disseny robust, aleatoritzat i controlat, amb un protocol publicat i sense modificacions.(235) L'assaig es va dur a terme rigorosament segons aquest

protocol en 20 maternitats de tota Espanya. A més, el seguiment es va realitzar segons la pràctica clínica habitual de cada centre, cosa que reforça la validesa externa dels resultats. Finalment, aquest estudi ha proporcionat resultats que poden ser fàcilment aplicables als embarassos amb CIR i PEG a terme, especialment en contextos on el Doppler o els ecografistes amb experiència no estiguin disponibles.

L'estudi també presenta algunes limitacions. En primer lloc, per la naturalesa de l'estudi, no va ser possible ocultar la distribució dels grups als participants i investigadors. En segon lloc, la taxa de la variable resultat primària en el grup control va ser del 10,0%, (inferior al 26,0% esperat). Tot i que aquest fenomen és freqüent en assaigs clínics, aquest resultat va ser inesperat, ja que les dades de referència utilitzades per estimar la mida de la mostra provenien d'embarassos de la mateixa regió i amb un protocol de maneig idèntic.<sup>(121)</sup> Atès que l'estudi de referència es va publicar el 2015, la menor taxa de complicacions observada podria reflectir una menor taxa actual d'esdeveniments adversos, probablement com a conseqüència de millores en l'atenció intrapart i de la incorporació de noves tècniques d'inducció del part en els últims anys. Aquesta reducció de la taxa d'esdeveniments podria posar en qüestió el marge de no-inferioritat del 8,5%; tanmateix, malgrat aquestes taxes d'esdeveniments més baixes, la gran mida de la mostra d'aquest assaig i la gairebé idèntica taxa de l'esdeveniment primari en ambdós grups donen suport a la no-inferioritat de l'estratègia basada en l'sFlt-1/PIGF. A més, més enllà de demostrar la no inferioritat, l'ús de l'sFlt-1/PIGF no va

empitjorar cap resultat obstètric i, al contrari, va comportar múltiples beneficis perinatals tant materns com fetals. Alguns d'aquests beneficis podrien estendre's més enllà del període perinatal, incloent-hi una reducció de comorbiditats cardiovasculars i neurològiques a llarg termini com a conseqüència de la PE i dels parts en el terme precoç. Finalment, encara que el protocol basat en el PFE i el Doppler és l'estàndard actual de maneig a la majoria de centres, la seva validesa és incerta, ja que no ha estat prèviament confirmat en un assaig clínic. Aquest és el major assaig clínic realitzat en CIR o PEG a terme, i creiem que tots els punts esmentats anteriorment avalen la validesa dels resultats de l'estudi, confirmant la no-inferioritat del protocol basat en el sFlt-1/PIGF. En tercer lloc, aproximadament el 80% dels participants eren d'origen caucàsic, fet que podria disminuir la validesa externa dels nostres resultats. No obstant això, un estudi previ va mostrar que els valors del sFlt-1/PIGF entre les 35 i 37 setmanes de gestació oscil·laven entre 6,54 i 8,51 segons diferents grups ètnics. Per tant, és probable que un punt de tall de 38 sigui adequat per a diferents ètnies.(236) Finalment, aquests resultats poden ser aplicables únicament a centres que segueixen un protocol basat en el Doppler semblant al del grup control d'aquest assaig. No obstant, cal destacar que la majoria de guies clíniques internacionals recomanen protocols de maneig similars al que es va utilitzar en aquest estudi. Per aquest motiu, probablement els resultats puguin ser aplicables en aquests contextos.

### **Projectes futurs i continuïtat de la línia d'investigació**

Els resultats del projecte de recerca són prometedors i obren noves línies d'investigació en aquest camp. Per una banda, el fet que els valors d'sFlt-1/PIGF en el CIR precoç tinguin una bona correlació amb els estadis per Doppler, permet que es pugui dissenyar un assaig clínic per a implementar el seu ús en el maneig d'aquesta condició i per establir també el moment de finalització, de la mateixa manera que en l'estudi 2 d'aquesta tesi. Aquest projecte s'està duent a terme actualment (early-GRAFD, NCT05284474, PI22/00051) i en forma part com a investigador col·laborador des de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Per altra banda, els resultats de l'assaig clínic en el CIR tardà permetrien la homogeneïtzació de les diferents guies i protocols assistencials, donat que és l'assaig clínic més gran realitzat en el CIR a terme. Els seus resultats caldria validar-los externament per a garantir-ne la robustesa, sobretot en altres entorns clínics diferents.

Una de les qüestions que futures investigacions hauran de resoldre és si la combinació de diverses variables conjuntament amb l'sFlt-1/PIGF permet incrementar la detecció d'efectes adversos en els fetus CIR. Si fos així, es podrien dissenyar algoritmes basats en factors angiogènics, característiques maternes i Doppler matern i fetal per a millorar la detecció dels fetus petits amb resultats perinatals adversos. Per altra banda, atès que el nou protocol de maneig basat en el factors angiogènics va reduir significativament la proporció de casos nascuts en el terme precoç, caldria avaluar si aquest maneig té algun impacte en el neurodesenvolupament infantil postnatal. A més, els resultats d'aquesta tesi proporcionen dades útils per a futures anàlisis de cost-efectivitat, que podrien

justificar la implementació d'aquests protocols en la pràctica clínica habitual i orientar les polítiques sanitàries cap a una medicina més personalitzada i eficient en el maneig d'aquesta patologia.

## 7. CONCLUSIONS

## 7. CONCLUSIONS

1. Els valors de sFlt-1/PIGF al diagnòstic d'un PEG o CIR precoç tenen una bona correlació amb els estadis Doppler emprats a la pràctica clínica.
2. En el PEG/CIR precoç, valors augmentats sFlt-1/PIGF al diagnòstic impliquen una menor l'edat gestacional al part, un menor temps fins el part, i menor pes al naixement i un major temps d'ingrés a les unitats de cures intensives neonatals.
3. La classificació del PEG/CIR a terme mitjançant sFlt-1/PIGF és no inferior a la classificació segons pes fetal estimat i Doppler per a detectar els fetus amb risc d'acidosi neonatal o cesària per sospita de pèrdua de benestar fetal.
4. El maneig del PEG/CIR a terme mitjançant sFlt-1/PIGF, disminueix les induccions innecessàries, allargant l'edat gestacional al part i incrementant el pes neonatal respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.
5. El maneig del PEG/CIR a terme mitjançant sFlt-1/PIGF disminueix les complicacions perinatals respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.

6. El maneig del PEG/CIR a terme mitjançant sFlt-1/PlGF disminueix les complicacions neonatals respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.

7. El maneig del PEG/CIR a terme mitjançant sFlt-1/PlGF disminueix les complicacions maternes respecte el maneig habitual amb pes fetal estimat i Doppler.

## 8. BIBLIOGRAFIA



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:48–58.
2. 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 Feb;218(2S):S855–68.
3. 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.
4. Altshuler G, Russell P, Ermocilla R. The placental pathology of small-for-gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 Feb 1;121(3):351–9.
5. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Mar;47(1):81–98.
6. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):99–105.
7. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 May;49:53–65.
8. Sengupta S, Carrion V, Shelton J, Wynn RJ, Ryan RM, Singhal K, et al. Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr.* 2013 Nov;167(11):1053–9.
9. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 7;374(1):13–22.
10. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):672–83.

11. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2 Suppl):S1019–34.
12. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EAL, et al. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci.* 2015 Aug 13;16(8):19009–26.
13. Triunfo S, Lobmaier S, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Peguero A, Nadal A, et al. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta.* 2014 Jun;35(6):398–403.
14. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021 Jun;48(2):267–79.
15. Warkany J, Monroe BB, Sutherland BS. Intrauterine growth retardation. *Am J Dis Child.* 1961 Aug;102:249–79.
16. Campbell S, Dewhurst CJ. Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet.* 1971 Nov;2(7732):1002–6.
17. Grennert L, Persson PH, Gennser G. Benefits of ultrasonic screening of a pregnant population. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1978;78:5–14.
18. 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 Feb 1;151(3):333–7.
19. 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 May;220(5):449–459.e19.
20. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009 Feb;6 Suppl 3:332–6.

21. Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K, Kotanidou S, Kritsotaki N, Bothou A, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR). *J Pers Med*. 2024 Jun 28;14(7):698.
22. Lackman F, Capewell V, Gagnon R, Richardson B. Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Sep;185(3):674–82.
23. Chew LC, Osuchukwu OO, Reed DJ, Verma RP. Fetal Growth Restriction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Mar 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>
24. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol*. 2021 Feb 1;137(2):e16–28.
25. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Mar;152 Suppl 1(Suppl 1):3–57.
26. Steller JG, Gumina D, Driver C, Peek E, Galan HL, Reeves S, et al. Patterns of Brain Sparing in a Fetal Growth Restriction Cohort. *J Clin Med*. 2022 Aug 1;11(15):4480.
27. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Mar;226(3):366–78.
28. Lausman A, Kingdom J, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Aug;35(8):741–8.
29. Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorgiou A, et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):54.e1-54.e10.
30. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Aug;56(2):298–312.

31. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):B2–17.
32. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):333–9.
33. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jan;43(1):34–40.
34. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Dec;18(6):564–70.
35. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt 1):253–61.
36. 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 Feb;37(2):191–5.
37. 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 Oct;38(4):400–5.
38. Perinatal mortality and fetal growth restriction - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15183135/>
39. Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal

and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jan;136(1):34–8.

40. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013 Jan 24;346:f108.

41. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):747–55.

42. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651899/>

43. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May;43(5):500–7.

44. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S745–61.

45. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaithong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S844–66.

46. Barden A. Pre-eclampsia: contribution of maternal constitutional factors and the consequences for cardiovascular health. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 Sep;33(9):826–30.

47. Masini G, Foo LF, Tay J, Wilkinson IB, Valensise H, Gyselaers W, et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1006–18.

48. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S954–62.

49. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul;195(1):40–9.

50. Farah O, Nguyen C, Tekkotte C, Parast MM. Trophoblast lineage-specific differentiation and associated alterations in preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2020 Dec;102:4–9.

51. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Slowing of fetal growth and elevated maternal serum sFLT1:PIGF are associated with early term spontaneous labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Apr 24;S0002-9378(21)00462-2.
52. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305662/>
53. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(2):81–9.
54. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):992–1005.
55. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PIGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Feb;61(2):168–80.
56. Guía de Asistencia Práctica SEGO: Trastornos hipertensivos en la gestación [Internet]. Available from: <https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n4/GAP-Trastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf>
57. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24–43.
58. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 17;377(7):613–22.
59. Clinical effectiveness of routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia in Spain with the addition of placental growth factor - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814344/>

60. Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, Hurtado I, Serrano B, Lopez-Martinez RM, et al. Cut-off values for Gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery Doppler. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Jan;50(1):101827.
61. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014 Feb;63(2):346–52.
62. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012 Feb 21;125(7):911–9.
63. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Perello M, Peguero A, Crovetto F, et al. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May;43(5):533–40.
64. Saleh L, Vergouwe Y, van den Meiracker AH, Verdonk K, Russcher H, Bremer HA, et al. Angiogenic Markers Predict Pregnancy Complications and Prolongation in Preeclampsia: Continuous Versus Cutoff Values. *Hypertension.* 2017 Nov;70(5):1025–33.
65. Circulating angiogenic factors and placental abruption - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880304/>
66. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 May 4;393(10183):1807–18.
67. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401877/>
68. Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, et al. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Sep;225(3):308.e1-308.e14.

69. Azzi M, Silasi M, Potchileev S, Woodham PC, Brawley A, Mueller A, et al. Neonatal cost savings in hypertensive disorders of pregnancy: Economic evaluation of the sFlt-1/PlGF test with real world implementation of biomarkers. *Pregnancy Hypertens.* 2025 Mar;39:101190.
70. Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC Health Serv Res.* 2018 Aug 6;18(1):603.
71. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillo A, López-Jiménez EA, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul;13:279–85.
72. Alahakoon TI, Zhang W, Trudinger BJ, Lee VW. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Dec;27(18):1854–9.
73. Hurtado I, Bonacina E, Garcia-Manau P, Serrano B, Armengol-Alsina M, Mendoza M, et al. Usefulness of angiogenic factors in prenatal counseling of late-onset fetal growth-restricted and small-for-gestational-age gestations: a prospective observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Nov 19;
74. Mendoza M, Hurtado I, Bonacina E, Garcia-Manau P, Serrano B, Tur H, et al. Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Oct 23;
75. Herraiz I, Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Nov;52(5):631–8.
76. Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Galindo A, Herraiz I. sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Dec 16;
77. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr 7;9(7):e015548.

78. Prediction of perinatal survival in early-onset fetal growth restriction: role of placental growth factor - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36370447/>
79. Bonacina E, Mendoza M, Farràs A, Garcia-Manau P, Serrano B, Hurtado I, et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. *BJOG*. 2022 Oct;129(11):1870–7.
80. Bonacina E, Armengol-Alsina M, Hurtado I, Garcia-Manau P, Ferrer-Oliveras R, Monreal S, et al. 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*. 2022 Oct;42(7):2840–5.
81. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, et al. sFlt-1/PlGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Oct;14:79–85.
82. Shim SH, Jeon HJ, Ryu HJ, Kim SH, Min SG, Kang MK, et al. Prenatal serum sFlt-1/PlGF ratio predicts the adverse neonatal outcomes among small-for-gestational-age fetuses in normotensive pregnant women: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 26;100(8):e24681.
83. Witwicki J, Chaberek K, Szymecka-Samaha N, Krysiak A, Pietruski P, Kosińska-Kaczyńska K. sFlt-1/PlGF Ratio in Prediction of Short-Term Neonatal Outcome of Small for Gestational Age Neonates. *Children (Basel)*. 2021 Aug 23;8(8):718.
84. Youssef L, Crispi F, Paolucci S, Miranda J, Lobmaier S, Crovetto F, et al. Angiogenic factors alone or in combination with ultrasound Doppler criteria for risk classification among late-onset small fetuses with or without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025 Jan 30;
85. 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 Aug;2(8):569–81.

86. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):318.e1-6.
87. 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 Mar;39(3):299–303.
88. van Wyk L, Boers KE, van der Post JAM, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, et al. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 May;206(5):406.e1-7.
89. Meler E, Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Mazarico E, Gil-Armas C, Boada D, et al. 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 Sep;60(3):328–37.
90. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Običan SG, Rodriguez A, Stout M, et al. Validation of the Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Sep 14;
91. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S700-S711.e1.
92. Caradeux J, Eixarch E, Mazarico E, Basuki TR, Gratacos E, Figueras F. Longitudinal growth assessment for prediction of adverse perinatal outcome in fetuses suspected to be small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Sep;52(3):325–31.
93. 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 Nov 21;386(10008):2089–97.
94. Ciobanu A, Anthoulakis C, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates at 35-37 weeks' gestation: contribution of maternal

factors and growth velocity between 32 and 36 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 May;53(5):630–7.

95. Price CR, Roeckner J, Odibo L, Odibo A. Comparing fetal biometric growth velocity versus estimated fetal weight for prediction of neonatal small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Oct;35(20):3931–6.

96. Basuki TR, Caradeux J, Eixarch E, Gratacós E, Figueras F. Longitudinal Assessment of Abdominal Circumference versus Estimated Fetal Weight in the Detection of Late Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(4):230–7.

97. Cavallaro A, Veglia M, Svirko E, Vannuccini S, Volpe G, Impey L. Using fetal abdominal circumference growth velocity in the prediction of adverse outcome in near-term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):494–500.

98. Stampalija T, Wolf H, Mylrea-Foley B, Marlow N, Stephens KJ, Shaw CJ, et al. Reduced fetal growth velocity and weight loss are associated with adverse perinatal outcome in fetuses at risk of growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jan;228(1):71.e1-71.e10.

99. Larsen ML, Krebs L, Høei-Hansen CE, Kumar S. Assessment of fetal growth trajectory identifies infants at high risk of perinatal mortality. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024 Jun;63(6):764–71.

100. Sarris I, Ioannou C, Chamberlain P, Ohuma E, Roseman F, Hoch L, et al. Intra- and interobserver variability in fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Mar;39(3):266–73.

101. Økland I, Bjåstad TG, Johansen TF, Gjessing HK, Grøttum P, Eik-Nes SH. Narrowed beam width in newer ultrasound machines shortens measurements in the lateral direction: fetal measurement charts may be obsolete. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jul;38(1):82–7.

102. Davis CE. The effect of regression to the mean in epidemiologic and clinical studies. *Am J Epidemiol.* 1976 Nov;104(5):493–8.

103. Rad S, Beauchamp S, Morales C, Mirocha J, Esakoff TF. Defining fetal growth restriction: abdominal circumference as an alternative criterion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec;31(23):3089–94.
104. Combs CA, Castillo R, Webb GW, Del Rosario A. Impact of adding abdominal circumference to the definition of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021 Jul;3(4):100382.
105. Pressman K, Odibo L, Duncan JR, Odibo AO. Impact of Using Abdominal Circumference Independently in the Diagnosis of Fetal Growth Restriction. *J Ultrasound Med.* 2022 Jan;41(1):157–62.
106. Whitham MD, Reynolds DM, Urban AR, Ennen CS, Dudley DJ. Comparative Diagnostic Performance of Estimated Fetal Weight and Isolated Abdominal Circumference for the Detection of Fetal Growth Restriction. *J Ultrasound Med.* 2023 Feb;42(2):477–85.
107. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007529.
108. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG.* 2000 Jul;107(7):916–25.
109. Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16(5):449–58.
110. Martins JG, Kawakita T, Barake C, Gould L, Baraki D, Connell P, et al. Rate of deterioration of umbilical artery Doppler indices in fetuses with severe early-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024 Mar;6(3):101283.
111. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):160–7.
112. Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, et al. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar;170(3):796–801.

113. Gairabekova D, van Rosmalen J, Duvekot JJ. Outcome of early-onset fetal growth restriction with or without abnormal umbilical artery Doppler flow. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Aug;100(8):1430–8.
114. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet*. 1994 Dec 17;344(8938):1664–8.
115. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol*. 2005 Dec;106(6):1240–5.
116. Mari G, Hanif F, Kruger M. Sequence of cardiovascular changes in IUGR in pregnancies with and without preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2008 May;28(5):377–83.
117. 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 Aug 7;364(9433):513–20.
118. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, et al. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(1–2):116–22.
119. ResearchGate [Internet]. [cited 2025 Mar 15]. Progression of abnormal umbilical artery Doppler flow. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Progression-of-abnormal-umbilical-artery-Doppler-flow\\_fig2\\_348654883](https://www.researchgate.net/figure/Progression-of-abnormal-umbilical-artery-Doppler-flow_fig2_348654883)
120. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, et al. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol*. 2017 Apr;34(5):451–7.
121. 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 Mar;45(3):279–85.
122. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age

term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Dec;32(7):894–9.

123. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Mar;15(3):209–12.

124. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):618–26.

125. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Apr;35(4):456–61.

126. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, et al. Assessment of the fetal PO<sub>2</sub> changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21(7):861–70.

127. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar;180(3 Pt 1):750–6.

128. 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 Oct;52(4):430–41.

129. Kahramanoglu O, Demirci O, Eric Ozdemir M, Rapisarda AMC, Akalin M, Sahap Odacilar A, et al. Cerebroplacental doppler ratio and perinatal outcome in late-onset foetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jul;42(5):894–9.

130. Choudhary P, Malik A, Batra A. Cerebroplacental ratio and aortic isthmus Doppler in early fetal growth restriction. *J Clin Ultrasound.* 2021 Sep;49(7):754–61.

131. Rial-Crestelo M, Lubusky M, Parra-Cordero M, Krofta L, Kajdy A, Zohav E, et al. Term planned delivery based on fetal growth assessment with or without the

cerebroplacental ratio in low-risk pregnancies (RATIO37): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024 Feb 10;403(10426):545–53.

132. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, et al. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct;187(4):932–6.

133. Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG*. 2009 Feb;116(3):424–30.

134. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, et al. 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 Mar;19(3):225–8.

135. 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 Mar;45(3):273–8.

136. 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 May;55(5):575–85.

137. Morales-Roselló J, Buongiorno S, Loscalzo G, Abad García C, Cañada Martínez AJ, Perales Marín A. Does Uterine Doppler Add Information to the Cerebroplacental Ratio for the Prediction of Adverse Perinatal Outcome at the End of Pregnancy? *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(1):34–44.

138. Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenat Diagn*. 2004 Sep;24(9):688–92.

139. Borrell A, Grande M, Bennasar M, Borobio V, Jimenez JM, Stergiotou I, et al. First-trimester detection of major cardiac defects with the use of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul;42(1):51–7.

140. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Feb;19(2):140–6.
141. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Feb;23(2):119–25.
142. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jul;173(1):10–5.
143. 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 Sep;22(3):240–5.
144. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery--correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Jun;25(6):573–9.
145. 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 Dec;18(6):571–7.
146. Antepartum fetal heart rate testing. I. Evolution of the nonstress test - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/760532/>
147. Cardiotocography for antepartum fetal assessment - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796239/>
148. Dawes GS, Redman CW. Automated analysis of the FHR: evaluation? *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Dec;167(6):1912–4.
149. Bracero LA, Morgan S, Byrne DW. Comparison of visual and computerized interpretation of nonstress test results in a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1254–8.

150. Ben M'Barek I, Jauvion G, Ceccaldi PF. Computerized cardiotocography analysis during labor - A state-of-the-art review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023 Feb;102(2):130–7.
151. Challenges of Developing Robust AI for Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34765970/>
152. Manning FA, Bondaji N, Harman CR, Casiro O, Menticoglou S, Morrison I, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. VIII. The incidence of cerebral palsy in tested and untested perinates. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Apr;178(4):696–706.
153. 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 Oct;169(4):755–63.
154. Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Mar;174(3):812–7.
155. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):264.e1-4.
156. Baschat AA, Galan HL, Lee W, DeVore GR, Mari G, Hobbins J, et al. The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Apr;226(4):475–86.
157. Warrander LK, Batra G, Bernatavicius G, Greenwood SL, Dutton P, Jones RL, et al. Maternal perception of reduced fetal movements is associated with altered placental structure and function. *PLoS One*. 2012;7(4):e34851.
158. Tokoro S, Koshida S, Tsuji S, Katsura D, Ono T, Murakami T, et al. Increased Difficulties in Maternal Perception of Decreased Fetal Movement in Cases of Severe Fetal Growth Restriction: A Population-Based Study in Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2022 May 14;257(1):17–22.

159. Saastad E, Winje BA, Stray Pedersen B, Frøen JF. Fetal movement counting improved identification of fetal growth restriction and perinatal outcomes--a multi-centre, randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2011;6(12):e28482.
160. Mor L, Rabinovitch T, Schreiber L, Paz YG, Barda G, Kleiner I, et al. Pregnancy outcomes in correlation with placental histopathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction with vs. without reduced fetal movements. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Sep;310(3):1631–7.
161. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10601931/>
162. Besimoglu B, Uyan Hendem D, Atalay A, Göncü Ayhan Ş, Sınacı S, Tanaçan A, et al. Combination of Doppler measurements with amniotic fluid volume for the prediction of perinatal outcomes in fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Apr;161(1):190–7.
163. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG*. 2003 Jan;110(1):27–32.
164. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post J a. M, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*. 2010 Dec 21;341:c7087.
165. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2162–72.
166. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22342897/>
167. Bond DM, Gordon A, Hyett J, de Vries B, Carberry AE, Morris J. Planned early delivery versus expectant management of the term suspected compromised baby for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 24;(11):CD009433.

168. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 May;208(5):376.e1-7.
169. Peasley R, Rangel LAA, Casagrandi D, Donadono V, Willinger M, Conti G, et al. Management of late-onset fetal growth restriction: pragmatic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Jul;62(1):106–14.
170. 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 Feb;218(2S):S790-S802.e1.
171. Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, Klauser CK, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG*. 2011 May;118(6):647–54.
172. Villalain C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez Arriaga P, Simón E, Gómez-Montes E, et al. Labor Induction in Late-Onset Fetal Growth Restriction: Foley Balloon versus Vaginal Dinoprostone. *Fetal Diagn Ther*. 2019;46(1):67–74.
173. Hochberg A, Amikam U, Krispin E, Wiznitzer A, Hadar E, Salman L. Maternal and neonatal outcomes following induction of labor for fetal growth restriction: Extra-amniotic balloon versus prostaglandins. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Feb;160(2):678–84.
174. Herraiz I, Meler E, Mazarico E, Bonacina E, Blanco JE, Villalain C, et al. Cook's balloon versus dinoprostone for Labour induction of term pregnancies with fetal GROWth restriction: study protocol for a randomised controlled trial in tertiary maternity hospitals in Spain (COLIGROW study). *BMJ Open*. 2024 Sep 30;14(9):e089628.
175. Lesser HT, D'Adamo C, O'Reilly G, Arrabal P, Ehsanipoor RM. Diagnosis of mid-second trimester fetal growth restriction and associated outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec;35(25):10168–72.
176. Hung TH, Hsieh TT, Chen SF. Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Apr;12:201–6.
177. Cluver CA, Bergman L, Bergkvist J, Imberg H, Geerts L, Hall DR, et al. Impact of fetal growth restriction on pregnancy outcome in women undergoing expectant

management for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Nov;62(5):660–7.

178. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review. *Am J Perinatol.* 2017 Aug;34(10):935–57.

179. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension.* 2012 Aug;60(2):437–43.

180. Benschop L, Schalekamp-Timmermans S, Broere-Brown ZA, Roeters van Lennep JE, Jaddoe VWV, Roos-Hesselink JW, et al. Placental Growth Factor as an Indicator of Maternal Cardiovascular Risk After Pregnancy. *Circulation.* 2019 Apr 2;139(14):1698–709.

181. Park K, Minissian MB, Wei J, Saade GR, Smith GN. Contemporary clinical updates on the prevention of future cardiovascular disease in women who experience adverse pregnancy outcomes. *Clin Cardiol.* 2020 Jun;43(6):553–9.

182. Staff AC, Costa ML, Dechend R, Jacobsen DP, Sugulle M. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term maternal cardiovascular risk: Bridging epidemiological knowledge into personalized postpartum care and follow-up. *Pregnancy Hypertens.* 2024 Jun;36:101127.

183. Bukowski R. Stillbirth and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Sep;53(3):673–80.

184. Smith GCS, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet.* 2007 Nov 17;370(9600):1715–25.

185. Mappa I, Maqina P, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsarya A, Arduini D, et al. Cardiac function in fetal growth restriction. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021 Aug;73(4):423–34.

186. Youssef L, Miranda J, Paules C, Garcia-Otero L, Vellvé K, Kalapotharakos G, et al. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jan;222(1):79.e1-79.e9.

187. Crispi F, Crovetto F, Rodriguez-López M, Sepúlveda-Martinez Á, Miranda J, Gratacós E. Postnatal persistence of cardiac remodeling and dysfunction in late fetal growth restriction. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021 Aug;73(4):471–81.

188. Paules C, Miranda J, Policiano C, Crovetto F, Youssef L, Hahner N, et al. Fetal neurosonography detects differences in cortical development and corpus callosum in late-onset small fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jul;58(1):42–7.
189. Mappa I, Marra MC, Patelli C, Lu JLA, D'Antonio F, Rizzo G. Effects of uterine Doppler on midbrain growth and cortical development in late onset fetal growth restricted fetuses: a prospective cross-sectional study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024 Dec;37(1):2318604.
190. Mappa I, Marra MC, Pietrolucci ME, Lu JLA, D'Antonio F, Rizzo G. Midline structures and cortical development in late-onset fetal growth restriction according to Doppler status: prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024 Aug;64(2):228–35.
191. Simões RV, Muñoz-Moreno E, Cruz-Lemini M, Eixarch E, Bargallo N, Sanz-Cortés M, et al. Brain metabolite alterations in infants born preterm with intrauterine growth restriction: association with structural changes and neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jan;216(1):62.e1-62.e14.
192. Batalle D, Eixarch E, Figueras F, Muñoz-Moreno E, Bargallo N, Illa M, et al. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *Neuroimage.* 2012 Apr 2;60(2):1352–66.
193. Padilla N, Falcón C, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011 Mar 25;1382:98–108.
194. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990 Nov 17;301(6761):1111.
195. Unterscheider J, Cuzzilla R. Severe early-onset fetal growth restriction: What do we tell the prospective parents? *Prenat Diagn.* 2021 Oct;41(11):1363–71.
196. Mazarico E, Meler E, Mendoza M, Herraiz I, Llurba E, De Diego R, et al. Mortality and severe neurological morbidity in extremely preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Dec;62(6):788–95.

197. Minor KC, Bianco K, Sie L, Druzin ML, Lee HC, Leonard SA. Severity of small-for-gestational-age and morbidity and mortality among very preterm neonates. *J Perinatol*. 2023 Apr;43(4):437–44.
198. Gagliardi L, Rusconi F, Da Frè M, Mello G, Carnielli V, Di Lallo D, et al. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res*. 2013 Jun;73(6):794–801.
199. Sasi A, Abraham V, Davies-Tuck M, Polglase GR, Jenkin G, Miller SL, et al. Impact of intrauterine growth restriction on preterm lung disease. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(12):e552-556.
200. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics*. 2017 Jan;139(1):e20161165.
201. Ahamed MF, Dar P, Vega M, Kim M, Gao Q, Havranek T. Early feeding tolerance in small for gestational age infants with normal versus abnormal antenatal Doppler characteristics. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(1):43–8.
202. Kempley S, Gupta N, Linsell L, Dorling J, McCormick K, Mannix P, et al. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: analysis from a randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jan;99(1):F6–11.
203. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013 Dec;132(6):1055–62.
204. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. 2016 Feb 15;594(4):807–23.
205. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Dec;213(6):779–88.
206. Cheong JLY, Lee KJ, Boland RA, Spittle AJ, Opie GF, Burnett AC, et al. Changes in long-term prognosis with increasing postnatal survival and the occurrence of postnatal morbidities in extremely preterm infants offered intensive care: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Dec;2(12):872–9.

207. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhide A, Pickles T, et al. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):173–81.
208. Mendez-Figueroa H, Truong VTT, Pedroza C, Khan AM, Chauhan SP. Small-for-gestational-age infants among uncomplicated pregnancies at term: a secondary analysis of 9 Maternal-Fetal Medicine Units Network studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Nov;215(5):628.e1-628.e7.
209. Triggs T, Crawford K, Hong J, Clifton V, Kumar S. The influence of birthweight on mortality and severe neonatal morbidity in late preterm and term infants: an Australian cohort study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2024 Apr;45:101054.
210. Dall'Asta A, Stampalija T, Mecacci F, Minopoli M, Schera GBL, Cagninelli G, et al. Ultrasound prediction of adverse perinatal outcome at diagnosis of late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Mar;59(3):342–9.
211. 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 Feb;218(2S):S869–79.
212. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2008 Dec 24;300(24):2886–97.
213. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989 Sep 9;2(8663):577–80.
214. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 1996 Aug;14(8):935–41.
215. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991 Oct 26;303(6809):1019–22.
216. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ.* 1994 Apr 9;308(6934):942–5.

217. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet*. 1996 Nov 9;348(9037):1269–73.
218. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation*. 2005 Sep 6;112(10):1414–8.
219. Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med*. 1999 Apr;31 Suppl 1:3–6.
220. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG*. 2015 Jul;122(8):1062–72.
221. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020 Aug 1;174(8):772–81.
222. Paz Levy D, Sheiner E, Wainstock T, Sergienko R, Landau D, Walfisch A. Evidence that children born at early term (37–38 6/7 weeks) are at increased risk for diabetes and obesity-related disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Nov;217(5):588.e1–588.e11.
223. Walfisch A, Beharier O, Wainstock T, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. Early-term deliveries as an independent risk factor for long-term respiratory morbidity of the offspring. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Feb;52(2):198–204.
224. Espel EV, Glynn LM, Sandman CA, Davis EP. Longer gestation among children born full term influences cognitive and motor development. *PLoS One*. 2014;9(11):e113758.
225. Sharp A, Jackson R, Cornforth C, Harrold J, Turner MA, Kenny L, et al. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Oct;241:109–18.
226. Signore C, Mills JL, Qian C, Yu K, Lam C, Epstein FH, et al. Circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):338–44.

227. Bastek JA, Brown AG, Anton L, Srinivas SK, D'addio A, Elovitz MA. Biomarkers of inflammation and placental dysfunction are associated with subsequent preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Apr;24(4):600–5.
228. Sherrell H, Dunn L, Clifton V, Kumar S. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jun;225:26–34.
229. Ertan AK, He JP, Tanriverdi HA, Hendrik J, Limbach HG, Schmidt W. Comparison of perinatal outcome in fetuses with reverse or absent enddiastolic flow in the umbilical artery and/or fetal descending aorta. *J Perinat Med.* 2003;31(4):307–12.
230. 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(12):1198–202.
231. Bhide A, Badade A, Khatal K. Assessment of reproducibility and repeatability of cerebro-placental ratio. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Apr;235:106–9.
232. Bhide A, Badade A, Khatal K. The effect of sampling site on the variability of Umbilical artery PI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Apr;235:102–5.
233. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Leeser B, Tirelli AS, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem.* 2010 Jun;43(9):768–70.
234. Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, Figueras F. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Mar;49(3):364–71.
235. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Martin-Alonso R, Martin L, Palacios A, et al. 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 Oct 11;11(10):e37452.
236. Wright A, von Dadelszen P, Magee LA, Syngelaki A, Akolekar R, Wright D, et al. Effect of race on the measurement of angiogenic factors for prediction and diagnosis of pre-eclampsia. *BJOG.* 2023 Jan;130(1):78–87.

