

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Crecimiento intrauterino restringido tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Cecilia Villalaín González**

**Directores**

**Alberto Galindo Izquierdo**  
**Ignacio Herraiz García**

**Madrid**

**© Cecilia Villalaín González, 2019**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Obstetricia y Ginecología**



**CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO TARDÍO:  
OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

**Memoria para optar al grado de doctor presentada por:**

**Cecilia Villalaín González**

Bajo la dirección de los doctores:

Alberto Galindo Izquierdo

Ignacio Herraiz García

**Madrid, 2019**

CIR tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento



## Informe de los Directores de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	<i>Cecilia Villalaín González</i>
<b>Título de la Tesis</b>	<i>Crecimiento intrauterino restringido tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento.</i>
<b>Facultad o Centro</b>	<i>Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.</i>

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	<i>Alberto Galindo Izquierdo/ Ignacio Herraiz García</i>
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	<i>Hospital Universitario "12 de Octubre". Universidad Complutense de Madrid.</i>

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de una Tesis Doctoral presentada en formato de compendio de tres publicaciones, todas ellas en revistas indexadas en MEDLINE/PubMed. Lo que da muestra de su calidad científica. Al haber sido sometida a una revisión por pares de expertos en la materia. A través de estos tres artículos se abordan algunos de los aspectos más controvertidos en el diagnóstico y tratamiento de una patología de frecuente presentación en el ámbito de la medicina perinatal, como es la restricción del crecimiento intrauterino de presentación tardía. Los resultados y las conclusiones a las que se llegan en cada uno de los tres artículos son de gran interés dentro del ámbito de estudio y relevantes para la práctica clínica. Por todo ello, como directores de esta Tesis Doctoral, consideramos que cumple

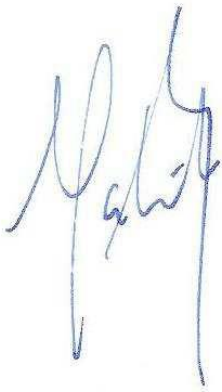
CIR tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento

con todos los criterios de idoneidad para ser presentada y defendida.

Madrid, a 14 de febrero de 2019

***Fdo.: Alberto Galindo Izquierdo***

***Ignacio Herraiz García***

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Galindo Izquierdo', with a stylized, cursive script.A handwritten signature in black ink, appearing to read 'I. Herraiz García', with a stylized, cursive script.

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión Académica del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

CIR tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento

Alberto Galindo Izquierdo, Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre

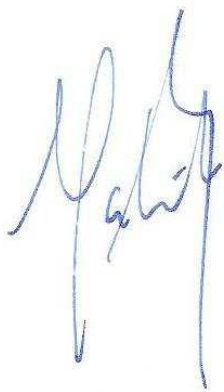
e

Ignacio Herraiz García, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Obstetricia y Ginecología en la Universidad Complutense de Madrid y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre,

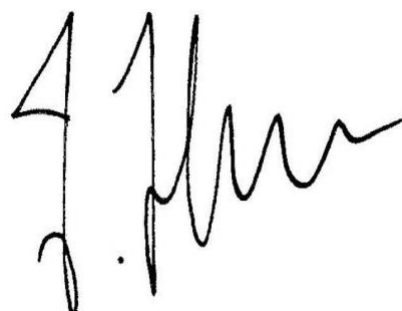
**CERTIFICAN:**

que el presente trabajo titulado: "Crecimiento intrauterino restringido tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento", que presenta Dña. Cecilia Villalaín González para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión, y reúne los requisitos necesarios en cuanto a forma y contenido para ser expuesta y posteriormente defendida como Tesis Doctoral por Compendio de Publicaciones.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Madrid a catorce de febrero de dos mil diecinueve.



Alberto Galindo Izquierdo



Ignacio Herraiz García

## **PRESENTACIÓN**

La presente Tesis Doctoral se estructura siguiendo las directrices de la normativa para la presentación de Tesis Doctorales como un compendio de publicaciones, aprobada por la Comisión de Doctorado de la Facultad de Medicina. Los tres artículos incluidos en esta Tesis están encuadrados en una misma unidad temática y han sido publicados en revistas indexadas en bases de datos internacionales de reconocido prestigio:

### **ARTÍCULO 1**

**Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Gómez-Montes E, Galindo A. Fetal Biometry and Doppler Study for the Assessment of Perinatal Outcome in Stage I Late-Onset Fetal Growth Restriction. Fetal Diagn Ther. 2018 May 4:1-7. DOI: 10.1159/000485124**

Estado: Publicado. Factor de impacto: 1,813 (Journal Citation Report). Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics & Gynecology): 49/83

Calidad: 1<sup>er</sup> autor

### **ARTÍCULO 2**

**Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Simón E, Gómez-Montes E, Galindo A. Prognostic value of the aortic isthmus Doppler assessment on late onset fetal growth restriction. J Perinat Med. 2018 Sep 13. DOI: 10.1515/jpm-2018-0185**

Estado: Publicado. Factor de impacto: 1,558 (Journal Citation Report). Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics & Gynecology): 59/83

Calidad: 1<sup>er</sup> autor

CIR tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento

### ARTÍCULO 3

**Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Simón E, Gómez-Montes E, Galindo A. Labor induction on late-onset fetal growth restriction: Foley balloon vs. Vaginal dinoprostone. Fetal Diagn Ther. 2018 Sep 24:1-8. DOI: 10.1159/000491784**

Estado: Publicado. Factor de impacto: 1,813 (Journal Citation Report). Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics & Gynecology): 49/83

Calidad: 1<sup>er</sup> autor

*A mis padres, Cristina y Manuel,  
a mi hermano, Manuel,  
a mi marido, Claudio.*

*Gracias a todos por vuestro apoyo y cariño incondicional.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis doctoral es el resultado de un viaje a Ítaca: un desafío apasionante imposible de completar sin la ayuda de todas las personas que me han acompañado por el camino. A todas ellas quiero agradecerles enormemente su apoyo y lo enseñado.

En primer lugar, quiero agradecer el trabajo de mis directores de tesis, el Profesor Alberto Galindo y el Doctor Ignacio Herraiz. Gracias por todas las horas extra dedicadas, por todo lo enseñado. Gracias por haber avivado mi interés por la Medicina Fetal y haberme abierto las puertas del mundo de la investigación. Gracias por su confianza en mi, incluso antes de empezar esta tesis, por brindarme oportunidades únicas.

A Eney Gómez, que ha sido mi brújula desde el inicio de la residencia. Una referencia tanto en lo profesional como en lo personal. Gracias por haber estado para resolver mis dudas más sencillas y para apoyarme en mis decisiones más complejas. Gracias por lo enseñado. Gracias por lo compartido dentro y fuera del hospital.

A los integrantes de la Consulta de Placentación (Soledad Quezada, Paula Arriaga y mi director, Ignacio Herraiz). Gracias a su excelente trabajo, como clínicos y como investigadores, he podido realizar esta tesis doctoral.

A todos mis compañeros de la Unidad de Medicina Fetal (Juan Arbues, Paula Arriaga, David Escribano, Eney Gómez, Ignacio Herraiz, José Manuel Puente, Soledad Quezada, Jesús Rodríguez, Elisa Simón), por su paciencia infinita y el tiempo que dedican a mi formación. Gracias también a todas las auxiliares, que me han cuidado en este tiempo.

A mis residentes, mayores y pequeños. Por todo lo que hemos compartido juntos, por lo que me han enseñado dentro y fuera del hospital. Gracias a mis “co-erres” Laura y Rocío, con las que he vivido tanto en los últimos años, estando tanto para celebrar las alegrías como para disipar las penas.

A Reyes Oliver, por ser la primera en abrirme las puertas al mundo de la investigación, por su apoyo desde que empecé la residencia. Al resto de compañeros del

CIR tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento

servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital 12 de Octubre, por todo lo enseñado tanto a nivel científico como humano.

A mis padres, Manuel y Cristina, a los que les debo todo lo que soy. Tengo el privilegio y el orgullo de ser su hija. Estoy eternamente agradecida por todos los sacrificios que han hecho por mi, por todo su apoyo, por su ejemplo como profesionales, como padres, como personas. A mi hermano, Manuel, por enseñarme desde muy pequeño las prioridades de la vida. Gracias a los tres por entenderme, por tener paciencia en mis malos momentos y por acompañarme siempre a celebrar los buenos. Si he llegado a ver tan lejos, es porque me he subido a hombros de gigantes.

Finalmente, quería dar las gracias a Claudio, mi marido, que empezó este viaje como novio. Gracias por tu apoyo incondicional todos estos años, por enseñarme a creer en mi, por seguirme al fin del mundo. Gracias por no haber puesto jamás limitaciones a mi pasión por el trabajo, por entender todas las horas robadas. Gracias por quererme como soy.

## **ABREVIATURAS**

**ACM;** arteria cerebral media

**AU;** arteria umbilical

**AUt;** arterias uterinas

**CA;** circunferencia abdominal

**CIR;** crecimiento intrauterino restringido

**DE;** desviación estándar

**DV;** ductus venoso

**EG;** edad gestacional

**FI;** fracaso de inducción

**IAo;** istmo aórtico

**IC;** intervalo de confianza

**ICP;** índice cerebro-placentario

**IFI;** índice de flujo ístmico

**ILA;** índice de líquido amniótico

**IMC;** índice de masa corporal

**IP;** índice de pulsatilidad

**OR;** Odds Ratio

**P;** percentil

**PEG;** pequeño para la edad gestacional

**PBF;** perfil biofísico fetal

**PFE;** peso fetal estimado

**RCTG;** registro cardiotocográfico

**RIC;** rango intercuartílico

CIR tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento

**RR;** riesgo relativo

**SPBF;** sospecha de pérdida de bienestar fetal

**UCIN;** unidad de cuidados intensivos neonatal

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>13</b>
<b>1. SUMMARY .....</b>	<b>19</b>
<b>2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>25</b>
2.1 Aspectos generales .....	25
2.1.1 Definición: evolución histórica y concepto actual. ....	25
2.2.2 Epidemiología.....	28
2.2 Estudio prenatal del CIR.....	29
2.2.1 Importancia .....	29
2.2.2 Situación actual: cribado y métodos diagnósticos .....	30
2.2.2.1 Biometría fetal: estimación del peso fetal .....	31
2.2.2.2 Estudio Doppler materno .....	35
2.2.2.3 Estudio Doppler fetal.....	36
2.2.2.4 Otros parámetros de bienestar fetal .....	44
2.2.3 Clasificación .....	46
2.3 Actitud terapéutica.....	48
2.3.1 Cuándo finalizar la gestación .....	48
2.3.2 Vía del parto .....	51
2.3.3 Método de inducción .....	52
2.4 Manejo posnatal. Pronóstico.....	53
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>55</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>56</b>
<b>5. DEFINICIONES PARA EL CONJUNTO DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>57</b>
<b>6. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS.....</b>	<b>58</b>
6.1 Primer artículo (A1).....	59
6.2 Segundo artículo (A2) .....	79
6.3 Tercer artículo (A3) .....	96
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>117</b>
<b>8. ANEXO.....</b>	<b>119</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>121</b>

## 1. RESUMEN

### **Crecimiento intrauterino restringido tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento.**

#### **Introducción:**

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) constituye una entidad en la que el feto no alcanza su potencial intrínseco de crecimiento<sup>1</sup>. Si bien puede deberse a cromosopatías (5-20%), infecciones congénitas (5-10%) o malformaciones (1-2%), el CIR en más de dos terceras partes de los casos es el resultado de un desajuste entre el aporte placentario y las necesidades nutricionales fetales<sup>2,3</sup>. Es el denominado CIR de causa placentaria (CIRp).

El CIRp tardío (aquel diagnosticado a partir de la semana 32), afecta a un 3-5% de todos los embarazos<sup>4</sup> y se asocia a un mayor riesgo de morbilidad perinatal y mortalidad, así como comorbilidades a largo plazo tanto a nivel de desarrollo neurológico, como cardiovascular o metabólicos<sup>5</sup>. Su correcta identificación y evaluación son claves para un manejo adecuado, resultando además fundamental diferenciar a aquellos fetos constitucionalmente pequeños de los que realmente tienen un CIRp, ya que su evolución y pronóstico serán distintos. Para ello se han identificado una serie de marcadores prenatales ecográficos, como la estimación del peso fetal o la evaluación de la hemodinámica materno-fetal mediante el estudio Doppler. En el caso de los primeros, el estudio hemodinámico será normal y el pronóstico bueno, con una adecuada tolerancia al parto. En el de los segundos, el peso fetal estimado (PFE) se sitúa por debajo del percentil (p) 3 o bien, sin llegar a caer hasta percentiles tan bajos, aparecen alteraciones hemodinámicas y el pronóstico, aunque favorable, será algo peor, con aumento de la mortalidad intrauterina a partir de la semana 37-38<sup>6</sup>, menor tolerancia al parto y peor evolución posnatal<sup>7</sup>.

Investigaciones clínicas y experimentales han demostrado que la insuficiencia placentaria produce una disminución del flujo sanguíneo hacia el feto<sup>8</sup>. La hipoxia relativa cerebral genera un fenómeno de centralización sanguínea que conlleva un efecto protector cardiaco y cerebral con el objetivo de mantener una oxigenación adecuada en

ambos órganos<sup>9</sup>. La identificación de marcadores que detecten esta redistribución del flujo sanguíneo es esencial, especialmente en las formas tardías dado que, contrariamente a lo que sucede en el CIR precoz, la limitación del flujo placentario no se suele reflejar en el estudio Doppler de la arteria umbilical (AU), que es en muchas ocasiones normal<sup>10</sup>. Por ello, la mayoría de los expertos recomiendan incorporar el estudio Doppler de la arteria cerebral media (ACM) y del índice cerebro-placentario (ICP) a la evaluación del CIRp tardío<sup>11</sup>. La valoración del flujo en el istmo aórtico (IAo), aunque menos extendida en la práctica clínica habitual, también ha sido propuesta para demostrar el fenómeno de redistribución del flujo sanguíneo en el feto CIRp<sup>12</sup>.

En definitiva, se debe establecer una clara diferenciación de acuerdo a los conocimientos actuales entre los fetos pequeños constitucionales, de los reales CIRp, con peores resultados perinatales. Los CIRp estarán conformados, por tanto, por un grupo heterogéneo de fetos que engloban a aquellos en los que se objetivan alteraciones de la hemodinámica fetal, del Doppler materno o con percentiles del PFE extremadamente bajos (inferiores al p3). Además, en la clasificación por estadios más extendida en nuestro medio (Tabla 1) se incluirá también la valoración del registro cardiotocográfico, tanto convencional como computerizado.

Tabla 1. Clasificación en estadios de los fetos con crecimiento intrauterino restringido de origen placentario<sup>4</sup>.

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

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

Actualmente no existe ningún tratamiento para el CIR y la principal medida terapéutica de la que disponemos es la finalización del embarazo, siendo el cuándo y cómo, algunos de los aspectos más debatidos<sup>13,14</sup>.

En las formas más leves de CIRp, con menor alteración hemodinámica, el intento de un parto vaginal mediante la inducción de parto en el periodo término precoz es la opción más aceptada por las distintas sociedades<sup>15,16</sup>.

En cuanto al proceso de inducción de parto, los principales retos a los que nos enfrentamos son la potencial peor tolerancia fetal a las contracciones uterinas y la presencia de un cérvix desfavorable, que requiere métodos de maduración<sup>17</sup>. Dentro de los distintos métodos de maduración cervical se encuentran los mecánicos, como la sonda de Foley o el balón de Cook, y los farmacológicos como es el caso de los análogos de las prostaglandinas: dinoprostona o misoprostol<sup>18</sup>. Se han realizado múltiples estudios comparando la efectividad y la seguridad de los distintos métodos de maduración cervical, con resultados muy dispares que hacen que a día de hoy siga sin estar claro cuál es el óptimo<sup>19</sup>. Además, esta evidencia es aún más reducida cuando nos centramos en el CIRp, donde prácticamente no se han realizado estudios específicos para ello. Recientemente, se ha propuesto a la sonda de Foley como un método adecuado para la maduración cervical en el CIRp, ya que se asocia a menor estimulación uterina con menor tasa de taquisistolia que con el uso de las prostaglandinas<sup>20</sup>.

**Objetivos:**

Los objetivos de las publicaciones que componen esta Tesis Doctoral son:

- **Primer artículo (A1):** Evaluar si todos los fetos categorizados como CIRp estadio I según los criterios más aceptados en nuestro medio tienen resultados perinatales equiparables, una vez estratificados por PFE, percentil de peso customizado y perfil Doppler materno y fetal.
- **Segundo artículo (A2):** Determinar la utilidad de la evaluación del IAo en el CIRp tardío, comparando los resultados perinatales de fetos con diagnóstico de CIRp estadio I con alteraciones leves en el estudio hemodinámico fetal y flujo anterógrado en el IAo con aquellos en los que este flujo sea reverso.
- **Tercer artículo (A3):** Determinar si la sonda de Foley supone un método de maduración cervical superior a la dinoprostona en el CIRp tardío, cuando se requiere la inducción de parto en gestaciones que parten de un índice de Bishop desfavorable.

**Material y métodos:**

- **Primer artículo (A1):** Realizamos un estudio retrospectivo de cohortes sobre todos los casos diagnosticados de CIRp estadio I en nuestro centro entre enero de 2014 y enero de 2017 (n=131). Se compararon los resultados perinatales mediante estudio univariante en tres grupos de estudio: (G1) aquellos fetos con PFE < p3 y Doppler fetal normal; (G2) aquellos con PFE < p10, índice de pulsatilidad (IP) de arterias uterinas (AUt) > p95 y Doppler fetal normal y (G3) los PFE < p10 e IP de la ACM < p5 o IP AU > p95 o ICP < p5. Asimismo, valoramos la precisión en la estimación del peso prenatal, estimando el porcentaje de fetos de cada grupo en los que habíamos sobreestimado el diagnóstico de CIRp. Realizamos de nuevo una comparación de los resultados perinatales dentro de los fetos con sobrediagnóstico de CIRp de cada grupo.

- **Segundo artículo (A2):** Seleccionamos todos los casos diagnosticados de CIRp tardío estadio I con alteraciones del estudio Doppler fetal en nuestro centro entre enero de 2014 y diciembre de 2017 (n=148). Realizamos un estudio retrospectivo de cohortes, una conformada por fetos con flujo anterógrado en el IAo (n=79) y otra con flujo revertido (n=69). Se compararon ambos grupos en sus resultados perinatales mediante análisis univariante.
- **Tercer artículo (A3):** Seleccionamos todos los casos diagnosticados de CIRp tardío estadio I en nuestro centro en los que se indicó una inducción de parto a partir de la semana 37 y precisaron maduración cervical (n=148). Entre enero 2014 y diciembre 2015 se utilizó como método de inducción dinoprostona vaginal y entre enero 2016 y diciembre 2017 la sonda de Foley. Comparamos de forma univariante las cinco principales variables recomendadas por la Cochrane para la valoración de un método de inducción: vía del parto, tasa de parto vaginal en 24 horas, tasa de taquisistolia con repercusión fetal, morbimortalidad neonatal y morbimortalidad materna. Estudiamos las variables temporales mediante análisis de supervivencia y para comparar la vía del parto entre los dos métodos realizamos un modelo de regresión logística para ajustar los posibles factores confusores.

## Resultados:

- **Primer artículo (A1):** Se clasificaron 37 (28,2%) fetos como G1, 30 (23,0%) como G2 y 64 (48,8%) como G3. Los porcentajes de cesárea en G1 y G2 fueron menores que en G3: 18,4%, 22,5% y 45,3% respectivamente ( $p < 0,01$ ), siendo atribuible el exceso de cesáreas en G3 a las realizadas por SPBF. Estas diferencias se mantuvieron incluso en los casos sobrediagnosticados de CIRp (cuando el peso al nacer se encontraba en un percentil superior al requerido para considerarse como tal), siendo del 5,9%, 12,5% y 41,8%, respectivamente ( $p < 0,01$ ). No se encontraron diferencias entre los grupos en el resto de resultados perinatales. No hubo ningún caso de morbilidad severa o mortalidad en el estudio.

- **Segundo artículo (A2):** El porcentaje de parto vaginal en fetos con flujo anterógrado y reverso en el IAo fue del 55,7% vs. 66,7% ( $p = 0,18$ ) y el de cesárea por SPBF del 12,7% vs. 15,9% ( $p = 0,29$ ), respectivamente. Evaluando aquellos en los que se indicó una inducción de parto, el porcentaje de parto vaginal fue del 67,9% vs. 77,2% ( $p = 0,17$ ), respectivamente. Tampoco se encontraron diferencias significativas en ninguna de las otras variables perinatales evaluadas.
- **Tercer artículo (A3):** La sonda de Foley, en comparación con la dinoprostona, se asocia a menores tasas de taquisistolia uterina con repercusión fetal (4,2% vs. 16,9%,  $p = 0,01$ ) y cesáreas por SPBF (7,0% vs. 26,0%,  $p < 0,01$ ). Asimismo, se asocia a una menor tasa global de cesárea (15,5% vs. 37,7%,  $p < 0,01$ ). Tras un análisis de regresión, el único factor confusor encontrado fue el IP AU  $> p95$ . La odds ratio (OR) y la OR ajustada de cesárea con uso de dinoprostona fueron e 3,3 (IC95% 1,49 – 6,27) y 4,4 (IC95% 1,84 – 10,62), respectivamente. Los resultados perinatales fueron favorables en ambos grupos.

### Conclusiones:

- **Primer artículo (A1):** El CIRp estadio I es un grupo poco homogéneo en el que la alteración del Doppler fetal es el factor que tiene mayor relación con el pronóstico fetal, por delante del PFE, asociándose a un menor porcentaje de parto vaginal. Este hecho se mantiene también en fetos cuyo peso al nacimiento se encuentra por encima del p10 customizado.
- **Segundo artículo (A2):** El estudio del IAo en el CIRp tardío tiene una utilidad clínica limitada. La presencia de flujo reverso en el IAo no se asocia a peores resultados perinatales en el CIRp tardío con alteraciones leves del Doppler fetal. La inducción de parto es un procedimiento seguro que se puede intentar en estos casos, independientemente del sentido del flujo en el IAo.
- **Tercer artículo (A3):** La sonda de Foley es un método de inducción seguro, con menor porcentaje de taquisistolia y mayor de parto vaginal cuando se compara con la dinoprostona vaginal.

## 1. SUMMARY

### **Late-onset fetal growth restriction: optimizing diagnosis and management**

#### **Introduction:**

Fetal growth restriction (FGR) refers to a situation in which a fetus is not able to fully reach its growth potential<sup>1</sup>. Although it can be the result of chromosomal anomalies (5-20%), congenital infection (5-10%) or other major malformations (1-2%), more than two thirds of IUGR cases are caused by a mismatch between placental supply and the fetuses' nutritional demands<sup>2,3</sup>. This is the so called placental-related fetal growth restriction (pFGR)

Late-onset pFGR (diagnosed after 32 weeks), affects 3-5% of all pregnancies<sup>4</sup> and is associated to higher rates of perinatal morbidity and mortality, as well as long term neurological, cardiovascular or metabolic comorbidities<sup>5</sup>. Their correct diagnosis and evaluation are key for an appropriate management as well as for differentiating them from constitutionally small fetuses, given that their evolution and prognosis will be different. In order to differentiate these entities, a series of sonographic prenatal markers have been identified such as the estimation of fetal weight or the evaluation of maternal-fetal hemodynamics through Doppler study. In the case of the constitutionally small fetuses, the hemodynamic study will be normal and the prognosis good, with an adequate fetal tolerance to labor. In FGR, the estimated fetal weight (EFW) will be below the third centile or, in cases where it is not as extremely low (<10<sup>th</sup> centile), it will be accompanied by slight hemodynamic alterations and prognosis, although favorable, will be somewhat worse, with an increase in stillbirth from 37-38 weeks<sup>5</sup>, lower tolerance to labor and worse postnatal development<sup>6</sup>.

Clinical and experimental research have demonstrated that placental insufficiency causes lower blood-flow towards the fetus<sup>7</sup>. Relative brain hypoxia generates a brain-sparing phenomenon that entails a protective effect on the brain and heart with the aim to keep adequate oxygenation on both organs<sup>8</sup>. The identification of markers that detect blood-flow redistribution is essential, especially on the late-onset forms given that,

contrarily to the early-onset ones, the limitation to the placental blood-flow is not usually reflected on the umbilical artery Doppler, which is in most cases normal<sup>9</sup>. Most experts recommend including the Doppler study of the middle cerebral artery (MCA) and the cerebro-placental ratio (CPR) to the late-onset IUGR assessment<sup>10,11</sup>. The evaluation of blood flow through the aortic isthmus (AoI) is not usually included on clinical practice. Nonetheless, it has also been proposed as a way of demonstrating the brain sparing effect on pFGR<sup>12</sup>.

Therefore, we must establish a clear difference, according to current knowledge, between small for gestational age fetuses and the real pFGR, with poorer perinatal results. pFGR are a heterogeneous group of fetuses that encompass those with fetal hemodynamic alterations, maternal Doppler alterations or extremely low EFW centiles (< 3<sup>rd</sup> centile). Furthermore, the most extended classification used in our setting (Table 1) includes the use of cardiotocography both conventional as well as computerized.

Table 2. Stage-based classification of placental related fetal growth restriction<sup>4</sup>.

Stage	Diagnostic criteria
I	EFW < p3 EFW < p10 + UtA PI > p95 EFW < p10 + UA > p95 or MCA PI < p5 or CPR < p5
II	TDF AoI reversed TDF UA abstent
III	TDF AU reversed DV PI > p95
IV	TDF DV reversed CTGc variability <3ms CTG with decelerations

AoI, aortic isthmus; CPR, cerebro placental ratio; CTG, cardiotocogram; cCTG, computerized cardiotocogram; DV, ductus venous; EFW, estimated fetal weight; MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index; TDF, telediastolic flow; UA, umbilical artery; UtA; uterine arteries.

To date, there is no treatment for FGR and the only therapeutic option available is timely delivery, being the when and how some of the most debated aspects<sup>13,14</sup>.

In milder forms of IUGR, with slight hemodynamic alterations, attempting to achieve vaginal delivery through labor induction in the early term period is the most accepted option by most scientific societies<sup>15,16</sup>.

Regarding the labor induction process, the main challenges clinicians face are a potential poorer fetal tolerance to uterine contractions as well as the presence of an unfavorable cervix that requires ripening methods<sup>17</sup>. Among the different cervical ripening methods, there are mechanical ones such as the Foley balloon or pharmacological ones such as prostaglandins like dinoprostone or misoprostol<sup>18</sup>.

There are multiple studies comparing the effectiveness and security of the different cervical ripening methods, with conflicting results that make it difficult to determine which is the optimal one<sup>19</sup>. The scientific evidence is even more scarce when it comes to IUGR. Recently, the Foley balloon has been proposed as a potentially good cervical ripening method on IUGR cases as it is associated to lower uterine tachysystole rates when compared to the use of prostaglandins<sup>20</sup>.

## Objectives

The objectives of the publications that compose this Doctoral Thesis are:

- **First article (A1):** To evaluate if all fetuses classified as stage I IUGR according to the most accepted criteria in our setting have the same perinatal results if stratified by EFW, customized EFW percentile (p) and maternal and fetal Doppler study.
- **Second article (A2):** To determine the utility of the AoI evaluation in late-onset IUGR, comparing perinatal results of fetuses with a diagnosis of stage I IUGR with mild alterations on the hemodynamic fetal Doppler study and antegrade flow on the AoI with those with a reversed one.
- **Third article (A2):** To determine if the Foley Balloon is a superior method to vaginal dinoprostone in late-onset IUGR fetuses that require labor induction with an unfavorable Bishop's index at admission.

## Materials and methods:

- **First article (A1):** We performed an observational retrospective cohort study on 131 consecutive cases diagnosed of stage I FGR in our center between January 2014 and January 2017 (n=131). EFW < 3rd centile and normal fetal Doppler (Group 1 – G1) or EFW < 10th centile and mean uterine artery (mUtA) pulsatility index (PI) > 95th centile (Group 2 – G2) or EFW < 10th centile and mild fetal Doppler alteration: umbilical artery (UA)-PI > 95th centile, middle cerebral artery (MCA) PI < 5th centile or cerebral-placental ratio (CPR) < 5th centile (Group 3 – G3). We evaluated the accuracy estimating fetal weight, comparing neonatal weight with the estimated one, defining cases of IUGR that were overdiagnosed. We also compared perinatal results on the overdiagnosed IUGR cases of each group.

- **Second article (A2):** We performed a retrospective cohort study including all cases diagnosed of late-onset stage I IUGR with mild fetal Doppler alterations in our center between January 2014 and December 2017 (n=148). We performed a retrospective cohort study with one group conformed by fetuses with antegrade flow on the AoI (n=79) and another one by those with a reversed one (n=69). Both groups were compared on their perinatal results with survival analysis.
- **Third article (A3):** We performed a retrospective cohort study on cases diagnosed of late-onset stage I IUGR in which labor induction was indicated from 37 weeks and required cervical ripening (n=148). Between January 2014 and December 2015 the labor induction method was vaginal dinoprostone and between January 2016 and December 2017, a Foley balloon. We compared both methods with a univariate analysis on the main five recommended variables by the Cochrane Collaboration for the study of any labor induction method: mode of delivery, vaginal delivery rate on 24 hours, tachysystole with fetal repercussion rate, neonatal morbidity and mortality and maternal morbidity and mortality. We evaluated temporal variables with a survival analysis. In order to compare mode of delivery between the two methods we performed a logistic regression model to adjust for possible confounding variables.

## Results

- **First article (A1):** There were 37 (28.2%) cases were in G1, 30 (23.0%) in G2 and 64 (48,8%) in G3. G1 and G2 showed lower percentages of C-section when compared to G3: 18.4%, 22.5% and 45.3% ( $p < 0.01$ ), respectively, being attributable to an excess of C-sections for non-reassuring fetal status. These differences remained when definitive birthweight centile was above the one considered to define FGR, being 5.9%, 12.5% and 41.8% ( $p < 0.01$ ), respectively. There were no differences among groups on the rest of perinatal results. There were no cases of severe morbidity on mortality on the study.
- **Second article (A2):** Vaginal delivery rate on fetuses with antegrade and reverse flow on the AoI was of 55.7% and 66.7% ( $p = 0.18$ ), respectively.

Evaluating those in which labor induction was indicated, vaginal delivery rate was of 67.9% vs. 77.2% ( $p = 0.17$ ), respectively. We did not find any differences regarding any of the perinatal result variables at study.

- **Third article (A3):** Foley balloon was associated with lower percentages of uterine tachysystole with fetal repercussion (4.2% vs. 16.9%,  $p = 0.01$ ) and cesarean sections for non-reassuring fetal status (7.0% vs. 26.0%,  $p < 0.01$ ) when compared to Dinoprostone. There was a lower rate of cesarean sections (15.5% vs. 37.7%,  $p < 0.01$ ) as well. After performing a regression analysis, the only confounding factor was UA PI  $> p95$ . The Odds Ratio (OR) and the adjusted OR for cesarean section with the use of dinoprostone was of 3.3 (CI 95 % 1.49 – 6.27) and 4.4 (CI 95% 1.84 – 10.62), respectively. Perinatal results were favorable on both groups.

## Conclusions:

- **First article (A1):** Stage I IUGR is a heterogeneous group in which pathological fetal Doppler is associated to poorer tolerance to vaginal delivery, even in cases with a birthweight  $> 10^{\text{th}}$  centile.
- **Second article (A2):** The Doppler study of the flow at the AoI does not provide any clinical useful information for predicting the tolerance to labor nor the perinatal outcome in late-onset growth restricted fetuses with mild Doppler alterations. Labor induction is feasible and should be considered when indicating delivering these pregnancies.
- **Third article (A3):** The use of a Foley balloon results in lower tachysystole with fetal repercussion rates and higher percentage of vaginal delivery compared to Dinoprostone, with favorable safety profile in both groups

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Aspectos generales

#### 2.1.1 Definición: evolución histórica y concepto actual.

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) se refiere a una situación en la cual el feto no es capaz de alcanzar el potencial intrínseco de crecimiento que tiene determinado genéticamente. El ritmo de crecimiento normal, modulado por factores maternos, fetales, placentarios y extrínsecos<sup>21</sup>, puede verse alterado debido a una alteración genética, a una noxa externa como una infección o, en la mayoría de los casos, a una alteración en el desarrollo de la unidad feto-placentaria que no es capaz de adecuar el aporte nutricional a la demanda. Este último es el llamado CIR de causa placentaria (CIRp). Se han propuesto varias teorías sobre el origen de esta insuficiencia placentaria, siendo la preponderante la que propone que se debe a un cúmulo de factores que conllevan fallos en la invasión placentaria<sup>22</sup>. Sin embargo, a pesar de haberse descrito hace décadas y del gran impacto del CIRp sobre la morbilidad perinatal<sup>23</sup>, a día de hoy no se ha establecido un mecanismo etiopatogénico bien definido y sigue siendo una entidad sin una definición estandarizada.

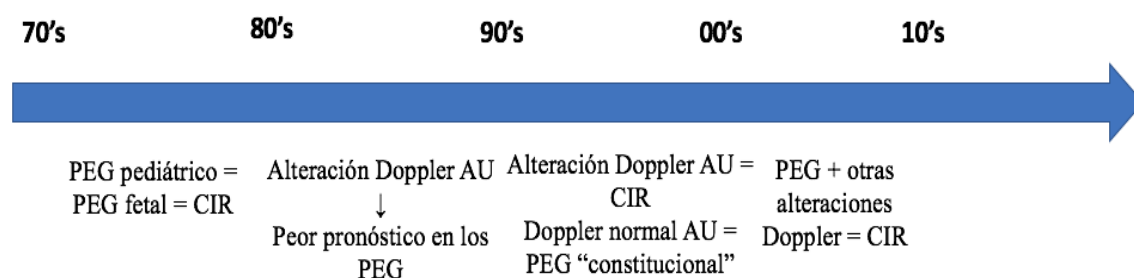
La asociación de los conceptos de bajo peso al nacer y de trastornos del crecimiento fue evidenciada por primera vez por los pediatras, quienes a principios del siglo XX describieron a los recién nacidos con bajo peso al nacimiento y los equipararon a los prematuros. Posteriormente, en 1940, Arvo Ylppö planteó que el bajo peso al nacimiento además de poder implicar prematuridad, también podría asociarse a un crecimiento insuficiente, restringido<sup>24</sup>. Además, evaluando las muertes fetales intrauterinas, se observó también que una gran proporción de los fetos tenían un peso muy bajo en comparación al esperado para un neonato de la misma edad gestacional (EG). Es por este origen conceptual que, aún a día de hoy, la mayoría de estudios sobre CIRp toman como referencia para su definición el peso neonatal y no parámetros evaluados durante la gestación.

A raíz de los hallazgos de los pediatras, los obstetras iniciaron la búsqueda de marcadores que permitieran la detección prenatal del CIR y con la introducción de la

ecografía en la práctica clínica se estableció su primera definición, siendo “aquel feto con un peso fetal estimado (PFE) inferior al p10”<sup>25</sup>.

La incorporación posterior del estudio Doppler, que evalúa la hemodinámica fetal, añadió un aspecto funcional que permitió estadificar la severidad del CIRp y separó conceptualmente por primera vez los diagnósticos de CIRp y feto pequeño para la edad gestacional (PEG). Así, de forma clásica se considera que todos los fetos CIRp son PEG pero no todos los PEG son CIRp. El primer parámetro hemodinámico evaluado fue la arteria umbilical (AU), el cual se mostró como una herramienta eficaz a la hora de determinar qué fetos PEG presentan mayor riesgo de desarrollar un evento perinatal adverso<sup>26</sup>. Posteriormente se incorporaron en la evaluación fetal nuevos parámetros como el índice de pulsatilidad (IP) en la arteria cerebral media (ACM) o el índice cerebro placentario (ICP), que resulta de dividir el IP en la ACM por el IP en la AU, con el fin de identificar los fenómenos de redistribución vascular, característicos de los CIRp. De esta forma, los PEG pasaron a ser aquellos considerados como fetos constitucionalmente pequeños (con un PFE < p10), que no han visto restringido su crecimiento, con parámetros hemodinámicos en rangos normales, dado que no precisan adaptarse a una situación de insuficiencia placentaria (Figura 1).

Figura 1. Evolución histórica del concepto de CIR



AU, arteria umbilical; CIR, crecimiento intrauterino restringido; PEG, pequeño para la edad gestacional

Además de la diferenciación en estadios funcionales fetales, a la definición del CIRp también se le ha añadido el concepto de temporalidad en función el momento del diagnóstico, diferenciando al CIRp de aparición temprana del que se detecta al final de la gestación. Si bien las características principales, la evolución y los resultados perinatales

difieren globalmente entre los grupos precoz y tardío, resulta evidente que la EG es un continuo y que situaciones en los rangos más extremos de ambos grupos pueden comportarse de forma similar. El punto de corte para separar al CIRp precoz del tardío también ha sido discutido ampliamente en la literatura, siendo actualmente el más aceptado la semana 32<sup>27</sup> (Tabla 2).

Tabla 3. Diferencias entre el CIRp precoz y el CIRp tardío

CIRp precoz (diagnóstico <32 semanas)	CIRp tardío (diagnóstico ≥ 32 semanas)
Menor prevalencia (<1%)	Mayor prevalencia (5% - 8%)
Mayor enfermedad placentaria (mayor alteración del Doppler en arteria umbilical, mayor tasa de preeclampsia)	Menor enfermedad placentaria (menor alteración del Doppler en arteria umbilical, menor tasa de preeclampsia)
Mayor tolerancia a la hipoxia (hipoxia crónica, historia natural)	Menor tolerancia a la hipoxia (menor tolerancia a eventos agudos, no hipoxia crónica)
Alta morbilidad y mortalidad perinatal	Alta morbilidad y mortalidad perinatal. Consecuencias a largo plazo.

En definitiva, el concepto y la definición de CIRp han evolucionado con el tiempo y la incorporación de distintos métodos diagnósticos en la práctica clínica. De hecho, si se revisan las publicaciones en la literatura sobre restricción del crecimiento fetal, se podrán encontrar más de 50 definiciones de la misma y aunque la tendencia actual es de homogeneizar criterios, en los últimos 5 años se han descrito más de 40 definiciones<sup>1</sup>. Esta heterogeneidad conceptual dificulta enormemente la interpretación clínica de los estudios, la comparación de resultados y el establecimiento de guías clínicas de manejo, ya que cada autor se refiere a una entidad diferente. Resulta primordial establecer un consenso internacional y para ello, se han elaborado grupos de trabajo para la elaboración de una definición común de CIRp así como de los parámetros necesarios a evaluar en cualquier estudio a su respecto<sup>28</sup>. Así, se pone de manifiesto que actualmente existe un amplio consenso entre los expertos en la necesidad de utilizar percentiles de peso fetal y neonatal, tener en cuenta las características maternas e incorporar el estudio Doppler de AU y ACM en la valoración y definición del CIRp. Todo ello redundará en una mayor precisión diagnóstica, pero también en un aumento de la complejidad y en la necesidad

de una adecuada formación en diagnóstico prenatal para el diagnóstico y manejo de la gestación complicada con un CIRp.

### 2.2.2 Epidemiología

La prevalencia del CIRp tardío varía en función del medio en el que nos encontremos, así como de la definición utilizada para el mismo.

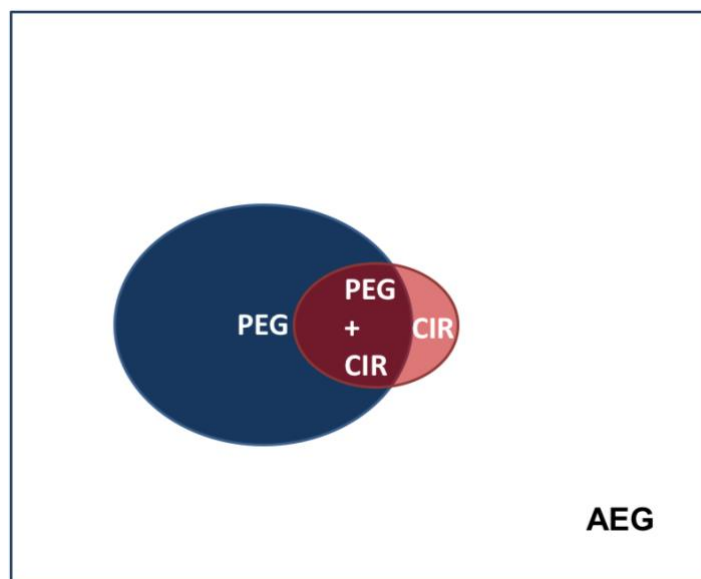
En países en vías de desarrollo es hasta 5-6 veces superior a la de países desarrollados, encontrándose las incidencias más altas en el sudeste asiático (hasta del 30%)<sup>29,30</sup>.

Al no existir una definición estandarizada del CIRp, cualquier estimación de su prevalencia resulta imperfecta. Si se equipara la definición de CIRp con la de PEG, se incluirán a todos aquellos recién nacidos con un peso < p10, lo cual supondrá el 10% de la población. En España, esto representa 40.000 de los 400.000 partos anuales<sup>31</sup>. El principal problema de esta definición es que sobrediagnostica los casos de CIRp, dado que se estima que el 50-70% de los fetos con un peso al nacimiento < p10 son pequeños constitucionales, es decir, que conforman el espectro inferior de peso de fetos con un desarrollo normal. Por otra parte, impide detectar aquellos casos de fetos que ven restringida su velocidad de crecimiento pero que mantienen un peso por encima del p10<sup>32</sup>.

Si consideramos la definición de CIRp más aceptada en nuestro medio, que es un PFE < p3 o un PFE < p10 asociado a una alteración del Doppler materno o fetal, la prevalencia de CIRp tardío se encuentra en torno al 5% de los partos anuales<sup>4</sup>. Esta definición es más precisa y específica que la anterior, pero puede infradiagnosticar el número de casos reales, ya que tampoco tiene en cuenta a aquellos casos de CIRp con PFE  $\geq$  p10. Como se puede observar en la Figura 2, la gran mayoría de los CIRp se enmarcan dentro de los PEG. No obstante, cada vez está más aceptado que existe un pequeño porcentaje de los mismos que tienen un crecimiento por debajo de su potencial, sin llegar a caer a pesos inferiores al percentil 10<sup>33</sup>.

Un problema común relacionado con este concepto ocurre cuando la ecografía del tercer trimestre se realiza muy tempranamente y el feto CIRp puede no cumplir aún criterios de PEG. Sin embargo, en las semanas restantes hasta el parto desarrolla una restricción del crecimiento solo reconocida al nacimiento por un bajo percentil del peso neonatal<sup>34</sup>.

Figura 2. Representación esquemática de la relación del crecimiento intrauterino restringido con el peso al nacimiento: pequeño y adecuado para la edad gestacional



AEG, adecuado para la edad gestacional; CIR, crecimiento intrauterino restringido; PEG, pequeño para la edad gestacional.

Independientemente de la definición o el medio evaluado, el CIRp tardío es una entidad con una importante incidencia e impacto socio-sanitario y las medidas encaminadas a su detección precoz merecen su inclusión en los programas de salud pública.

## 2.2 Estudio prenatal del CIR

### 2.2.1 Importancia

El CIRp se asocia a un riesgo aumentado de morbimortalidad perinatal<sup>35</sup>. Aunque a día de hoy no existen estrategias eficaces para su prevención ni tratamiento, su identificación y seguimiento han demostrado disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad perinatal<sup>26</sup>. Existen múltiples estudios vinculando el CIRp tanto precoz como tardío con un aumento de la mortalidad perinatal.

Respecto a la mortalidad, se presentó un estudio a nivel europeo sobre muerte perinatal en fetos >28 semanas que reveló que la ausencia de identificación del CIRp de forma prenatal con un manejo inadecuado de estos fetos podría suponer hasta un 10% de los casos prevenibles de mortalidad (si bien no estratificaron en CIRp precoz y tardío)<sup>36</sup>.

Posteriormente, en 2005, Gardosi *et al.* plantearon una nueva clasificación para las muertes intrauterinas y observaron que el 43% de las mismas se debían al CIR y que de un 62% en las que inicialmente la causa no se había esclarecido, el 57,7% podrían deberse al CIR, manteniéndose tan sólo un 15,2% de causa incierta<sup>37</sup>. En una revisión sistemática de la literatura sobre las muertes intrauterinas, se estableció que el principal factor de riesgo atribuible gestacional en las poblaciones de países desarrollados fue la presencia de un feto PEG, siendo este de hasta un 23%<sup>38</sup>. Posteriormente, en una revisión de la mortalidad antenatal en un centro en Inglaterra, se encontró también que el principal factor de riesgo para una muerte fetal intrauterina era el CIR, observándose además un marcado aumento de la mortalidad en los casos de CIR no diagnosticados respecto a los identificados prenatalmente (32,0% vs. 6,2% sobre su cohorte de estudio), en los cuales el parto se producía unos 10 días después<sup>39</sup>. Estos datos orientaron al efecto protector de la finalización precoz del CIR sobre la muerte fetal anteparto. Ese mismo año, Trudell *et al.* describieron un incremento significativo de la mortalidad fetal en aquellos PEG con parto más allá de la semana 37, en comparación con los que la finalización era previa a esta semana, con un riesgo relativo (RR) de 2,2 e [índice de confianza (IC) al 95%, 1,3 - 3,7<sup>6</sup>].

En relación a morbilidad asociada al parto, el CIRp se ha asociado a una mayor proporción de cesáreas por SPBF e ingresos en UCI neonatal, así como a un menor pH en arteria umbilical y Apgar a los 5 minutos<sup>40,41,42</sup>.

Las alteraciones en el crecimiento fetal se han asociado también a problemas en el neurodesarrollo infantil, especialmente a trastornos conductuales como los del espectro de atención-hiperactividad<sup>43,44</sup>.

Asimismo, se han vinculado a otras complicaciones en la vida adulta, como pueden ser la hipertensión, dislipemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y otras alteraciones endocrinas<sup>45,16</sup>.

Todo ello hace que la identificación prenatal del CIRp suponga una parte fundamental de cualquier programa de seguimiento obstétrico.

## 2.2.2 Situación actual: cribado y métodos diagnósticos

Existe discordancia entre las distintas guías internacionales respecto a cómo detectar antenatalmente y realizar el seguimiento del CIRp tardío<sup>46</sup>.

Respecto al cribado, se ha dedicado mucho esfuerzo a la detección de marcadores de CIRp en primer trimestre, pero no ha tenido éxito<sup>47,48</sup>. La medición del IP en AUt en segundo trimestre en gestaciones no seleccionadas tampoco parece aportar ningún beneficio ni materno ni fetal a corto plazo<sup>49</sup>. La mayoría de guías proponen estratificar grupos de riesgo al inicio del embarazo para identificar a aquellas gestantes que se beneficiarán de un seguimiento más estrecho, así como la medición sistemática de la altura del fondo uterino a partir de las semanas 24-26<sup>16</sup>. En aquellos casos en los que la altura se encuentra por debajo del percentil 10 o de tres centímetros respecto a lo esperado, se recomienda la realización de una ecografía<sup>46</sup>. Sin embargo, la última revisión elaborada por la *Cochrane Collaboration* no aconseja la medición de la altura uterina ya que, a día de hoy, no existe suficiente evidencia que avale su utilidad para la detección del CIRp<sup>38</sup>. En cuanto a la realización de ecografía de tercer trimestre en gestantes de bajo riesgo, las discrepancias son aún mayores respecto a su utilidad y, en caso de realizarse, tampoco está claro el momento óptimo para ello. Al igual que con la medición de la altura uterina, los resultados de la última revisión Cochrane al respecto tampoco avalan la realización de ecografía de tercer trimestre en gestantes de bajo riesgo<sup>50</sup>. Los grupos que se encuentran a favor de su realización<sup>51,52</sup> optan por recomendar una ecografía más temprana en caso de presentar la gestante factores de riesgo para el desarrollo de CIRp precoz mientras que en las gestantes de bajo riesgo sería preferible demorarla hasta la semana 35-36 para incrementar la tasa de detección del CIRp tardío<sup>53</sup>. Entre los partidarios de esta estrategia se ha sumado recientemente nuestra sociedad científica<sup>54</sup>.

Si bien no existe un consenso sobre qué parámetros han de ser evaluados ni de cómo se ha de monitorizar el bienestar fetal en el CIRp tardío, tanto la biometría fetal como la evaluación del Doppler fetal (AU y ACM) se incluyen en la mayoría de los protocolos. La evaluación de las AUt es defendida por algunos expertos<sup>55</sup>, pero no por otros<sup>56</sup>.

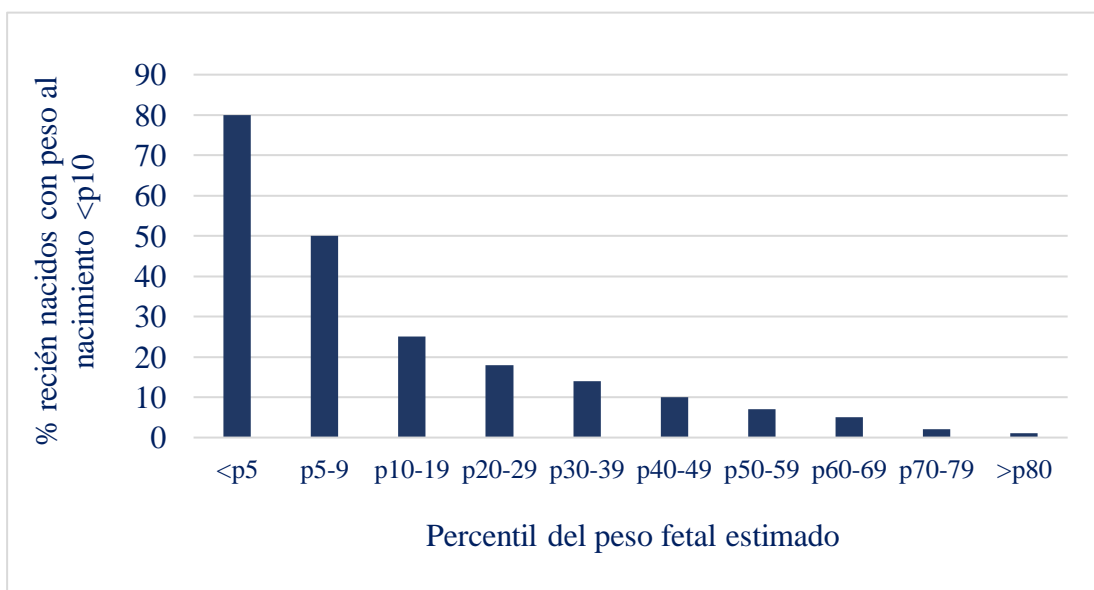
#### 2.2.2.1 Biometría fetal: estimación del peso fetal

La biometría fetal supone una pieza fundamental en la detección antenatal del CIRp. La estimación del peso fetal es el parámetro ecográfico más utilizado para su definición, seguido de la medición de la circunferencia abdominal (CA) y, recientemente, la velocidad de crecimiento fetal<sup>28</sup>.

El cálculo del PFE es imperfecto, con un error descrito en la literatura del +/- 15% sobre el peso real<sup>57</sup>. Aunque se han destinado muchos esfuerzos al desarrollo de nuevos modelos para la estimación del peso, el establecido por Hadlock en 1984 basando en la medición de la circunferencia cefálica, abdominal y longitud femoral<sup>58</sup>, sigue siendo el más preciso independientemente del perfil de crecimiento fetal (grande, adecuado o pequeño para la EG)<sup>59</sup>.

Las desviaciones en la estimación del peso fetal se traducen en cambios de percentil e implicaciones clínicas, que serán mayores cuanto más extremo sea el valor. Tal y como presentan Lappen y Myers, el error sistemático producido en la estimación del peso es un factor fundamental en la infraestimación del CIR, resultando en un incremento del riesgo de fallos diagnósticos a medida que el PFE disminuye. Aun así, se ha de tener en cuenta que este error es continuo tal y como se muestra en la Figura 3, encontrando que hasta un 10% de los fetos considerados en un p50, realmente estarán por debajo del p10 al nacimiento. Esto implica que fetos clasificados como “normales”, se encuentran en realidad en riesgo de un resultado perinatal adverso. Por ello, proponen incorporar el dato del margen de error en el cálculo del PFE para que se tenga en consideración, junto a otras variables que complementen el estudio, en los modelos de evaluación del CIR<sup>60</sup>.

Figura 3. Porcentaje de recién nacidos con peso inferior al percentil 10 en función del percentil del peso fetal estimado



Al igual que resulta indispensable una adecuada estimación del peso fetal, también lo es la utilización de estándares de crecimiento validados para la detección y seguimiento del CIR. Se han propuesto múltiples modelos basados en distintos parámetros siendo los más extendidos los del grupo GROW (Customized Gestation-Related Optimal Weight), el del grupo INTERGROWTH-21st, el de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y el del NICHD (National Institute of Child Health and Human Development). En concreto el del grupo GROW<sup>61</sup> establece sus estándares de crecimiento diferentes para cada población, basándose en el sexo fetal, la etnia, peso y altura maternas, así como la paridad. El del grupo INTERGROWTH-21st<sup>62</sup>, propone un modelo único universal, elaborado a partir de una cohorte internacional de mujeres sanas con bajo riesgo de evento adverso perinatal en el que la etnia materna no fue considerada como factor influyente en el patrón de crecimiento fetal, con el planteamiento de que es la nutrición y no la etnia materna la que influye en el desarrollo fetal. El modelo propuesto por la OMS<sup>63</sup>, fue desarrollado a partir de un grupo internacional de mujeres en las que, de todos los factores considerados, solo el sexo fetal influía en el patrón de crecimiento fetal. En el elaborado por el NICHD no se utilizó la etnia para ajustar el peso fetal sino que se establecieron distintas tablas de referencia para cada grupo étnico materno. Ninguno de los modelos previamente mencionados se ha mostrado claramente superior a los demás<sup>64</sup>. En la Tabla 2, se expone un resumen de las principales características de cada uno de los modelos propuestos por las distintas organizaciones.

Tabla 4. Comparación de las principales curvas de referencia de crecimiento fetal: GROW, INTERGROWTH-21st, OMS e NICHD

	GROW	INTERGROWTH-21st	OMS	NICHD
Cohorte de estudio	Mujeres internacionales sanas (exclusión fumadoras, patología materna o fetal)	Mujeres internacionales sanas de bajo riesgo	Mujeres internacionales sanas. No se excluyeron gestaciones complicadas.	Mujeres de EEUU. Excluidos partos pretérmino y anomalías fetales.

Variables de ajuste	Sexo fetal, etnia materna, IMC pregestacional, paridad	Ninguna, todos los casos se ajustan a un mismo modelo	Sexo fetal	Desarrollo de distintos estándares para cada etnia/raza
Estimación del peso fetal	Fórmula de Hadlock	Fórmula propia basada en perímetro cefálico y abdominal	Fórmula de Hadlock	Fórmula de Hadlock

GROW, Gestation Related Optimal Weight; IMC, índice de masa corporal; NICHD, the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development; OMS, Organización Mundial de la Salud

La *customización* o personalización del percentil del PFE en función de los parámetros previamente descritos (características maternas, sexo fetal...) ha demostrado su capacidad de clasificar algunos fetos PEG que se hubiesen perdido si se hubieran utilizado exclusivamente tablas poblacionales convencionales<sup>65,39</sup>. Algunos estudios avalan que aquellos fetos identificados como PEG o CIR exclusivamente por curvas customizadas (y no por las poblacionales), tienen mayor riesgo de evento adverso perinatal que aquellos clasificados como tales exclusivamente por curvas poblacionales, en los que además se encuentran resultados similares a los de fetos con un crecimiento adecuado<sup>66</sup>. Sin embargo, el concepto de personalización sigue siendo controvertido, entre otros motivos porque algunos elementos que influyen en el tamaño fetal (como la edad materna avanzada, la obesidad o la etnia) pueden tener un efecto fisiopatológico en el desarrollo del CIR, actuando como confusores dado que a su vez son factores de riesgo conocidos para el desencadenamiento de eventos perinatales adversos y hasta de muerte perinatal<sup>67,68</sup>.

Si bien la estimación del peso fetal prenatalmente ha resultado fundamental a la hora de detectar el CIRp, el estudio POP reveló que su utilización también implica una gran tasa de falsos positivos (2 por cada caso adicional de PEG detectado)<sup>33</sup>. Resulta por tanto evidente que para optimizar el diagnóstico de CIRp se deben asociar parámetros adicionales a la biometría, como el Doppler fetal o, incluso, marcadores bioquímicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF)<sup>69</sup>.

### 2.2.2.2 Estudio Doppler materno

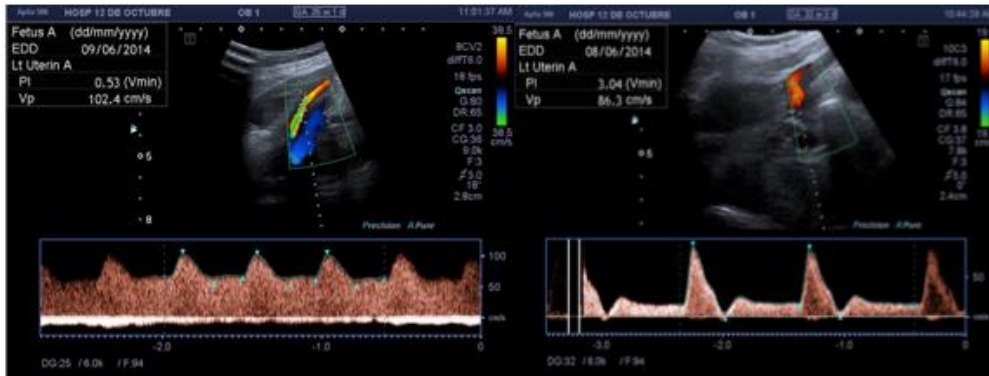
El estudio Doppler de las AUt se ha utilizado en las últimas tres décadas como un método tanto predictor como de evaluación de alteraciones de la función placentaria<sup>70</sup>.

Estas arterias (originalmente de alta resistencia) sufren un remodelado debido a la invasión trofoblástica de las arterias espirales en el primer trimestre, a través del cual aumenta su distensibilidad, permitiendo un flujo continuo de elevadas velocidades durante la diástole, que optimiza el paso de oxígeno y nutrientes a la placenta y al feto (Figura 4). Estos cambios se reflejan fundamentalmente en una disminución del IP arterial y se hacen más evidentes según avanza la EG<sup>71</sup>. Aquellos casos en los que se observan resistencias elevadas de forma mantenida desde un inicio se relacionan con situaciones de disfunción placentaria<sup>72</sup> traducida en trastornos hipertensivos del embarazo<sup>73</sup>, en CIRp<sup>74</sup>, *abruptio placentae* o muerte fetal intrauterina<sup>75</sup>. Se cree que la persistencia de esta elevación de las resistencias en las AUt se debe a un error en la invasión trofoblástica.

Se han observado también situaciones en las que estas resistencias aumentan *de novo* en el tercer trimestre. En estos casos, se cree que el mecanismo fisiopatológico subyacente es distinto, reflejando una mala adaptación cardiovascular materna a la gestación. Sin embargo, las consecuencias son las mismas en cuanto a trastornos hipertensivos y CIRp. Algunos autores proponen que en estas últimas pacientes se deberá realizar una evaluación cardiológica posparto por un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares<sup>76</sup>.

En el caso de los fetos PEG, la asociación con una elevación de las resistencias en las AUt se ha asociado a menor peso del recién nacido, así como a un incremento del riesgo de alteraciones del Doppler fetal, como un menor ICP<sup>77</sup>. Además, también puede actuar como un marcador independiente de riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto, cesárea urgente o ingreso en UCI neonatal, por lo que se ha incluido como marcador diferenciador de CIRp<sup>78,4</sup>. Algunos grupos han determinado incluso, que el estudio de las AUt en tercer trimestre en fetos PEG tiene una capacidad predictiva de resultado perinatal adverso equiparable al estudio Doppler de la AU<sup>79,80</sup>. Por el contrario, existen autores que defienden que la utilidad de la evaluación de la AUt pasa a ser marginal cuando se tiene en cuenta el ICP<sup>81</sup>. Asimismo, su evaluación seriada a lo largo de la gestación no ha demostrado mejorar los resultados perinatales por lo que su utilidad como herramienta de seguimiento se mantiene en cuestión<sup>10</sup>.

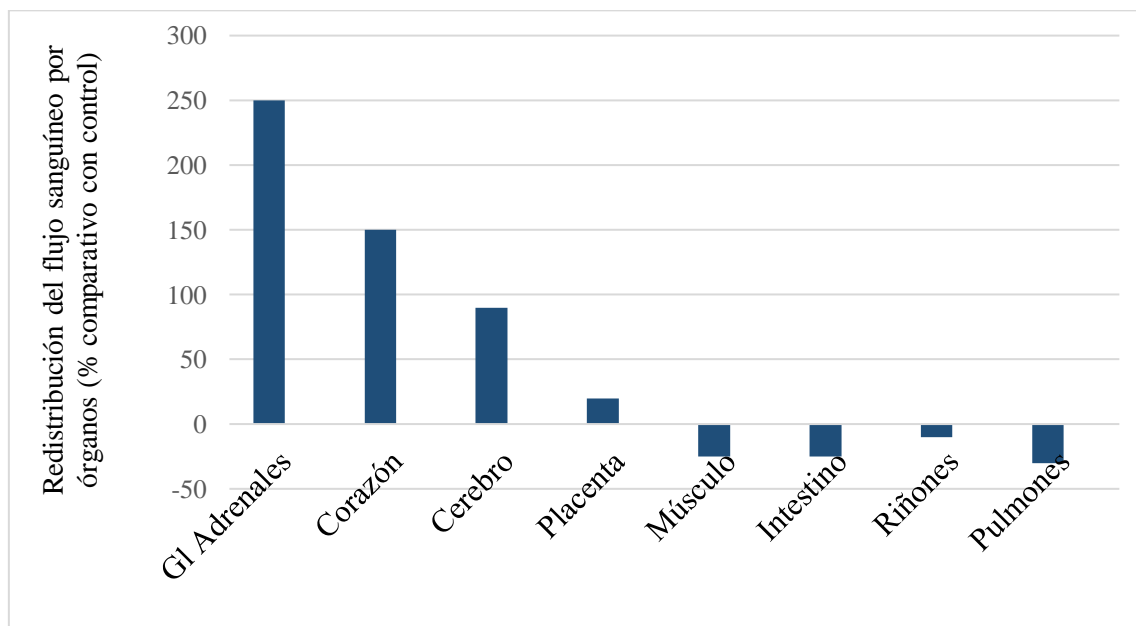
Figura 4. Imagen de la onda Doppler normal (izquierda) y patológica (derecha) en la arteria uterina en el tercer trimestre .



### 2.2.2.3 Estudio Doppler fetal

La insuficiencia placentaria supone una limitación del aporte de oxígeno y nutrientes al feto, el cual se adapta progresivamente desarrollando mecanismos compensatorios como la redistribución del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales en detrimento de otros periféricos (Figura 5).

Figura 5. Patrón de redistribución del flujo sanguíneo en el feto con crecimiento intrauterino restringido. Adaptación de Jensen A *et al*<sup>82</sup>



La perfusión sanguínea en situaciones de hipoxia aumenta en el cerebro, corazón y glándulas adrenales mientras que se mantiene constante en prácticamente todos los

demás (riñón, bazo, páncreas, intestino, músculo...). Sin embargo, cuando las concentraciones de oxígeno caen por debajo del 50% de los niveles normales, el flujo sanguíneo disminuye de forma significativa a todos los órganos salvo en las glándulas adrenales, corazón, cerebro y placenta<sup>83</sup>. Estudios sobre perfusión sanguínea en el pulmón fetal demostraron que, en situaciones de hipoxemia, el flujo sanguíneo disminuía rápidamente mientras que este no se modificaba a nivel feto-placentario<sup>82</sup>. Estos cambios son los que constituyen el conocido fenómeno de redistribución vascular.

El estudio del Doppler fetal permite evaluar la situación hemodinámica del mismo y ha demostrado inequívocamente su utilidad en el diagnóstico y seguimiento del CIRp.

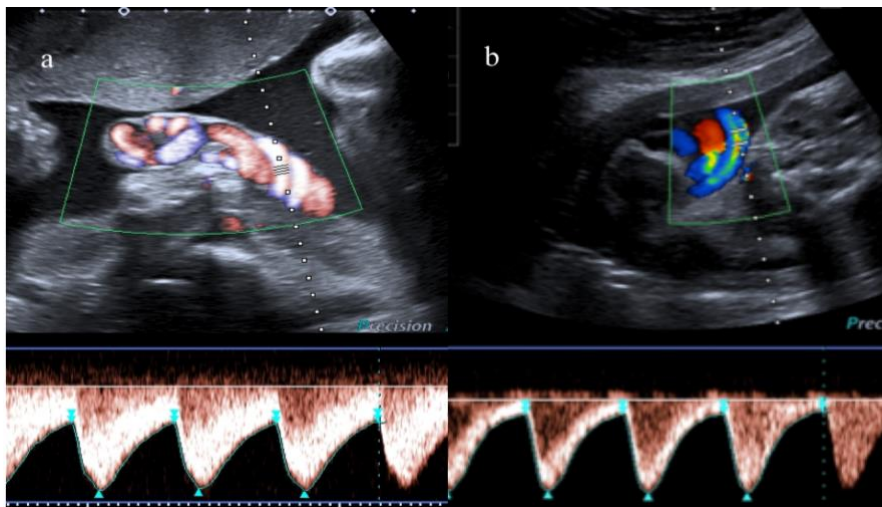
### Arteria umbilical

La evaluación del flujo sanguíneo en la AU permite inferir las resistencias que encuentra el flujo sanguíneo en la unidad fetoplacentaria (Figura 6). Las resistencias en la AU, descritas en los años 70, fueron el primer parámetro hemodinámico evaluado en los fetos PEG<sup>84</sup> y durante más de una década se utilizó como criterio necesario para el diagnóstico del CIRp. Asimismo, fue el primer indicador en demostrar que su aplicación en la práctica clínica en gestaciones de alto riesgo complicadas con CIRp supone una disminución significativa en la mortalidad perinatal, porcentaje de cesáreas e inducción de parto<sup>26</sup>.

El incremento de las resistencias a este nivel indica una situación de disfunción placentaria que puede observarse desde el inicio de las adaptaciones hemodinámicas del CIRp, especialmente en los casos precoces y más severos. Resulta llamativo que en el CIRp tardío no sea este el caso, ya que a pesar de encontrar con frecuencia signos de hipoperfusión placentaria (fundamentalmente oclusión vascular e hipoplasia vellositaria)<sup>85</sup>, esta no se refleja en el estudio Doppler de la AU. Mientras que en el CIRp precoz es relativamente frecuente encontrar situaciones en las que el flujo telediastólico en la AU está ausente o revertido, en el CIRp tardío este suele ser mantenerse anterógrado e incluso es poco frecuente encontrar un aumento patológico de las resistencias ( $IP > p95$ )<sup>10</sup>. Esto se cree que se debe a que la afectación placentaria necesaria para que se altere el Doppler AU es superior a la que se suele observar en el CIRp tardío.

Resulta importante remarcar que, si bien un aumento de la impedancia en AU se asocia a peores resultados perinatales, no se debe extrapolar que la normalidad de la misma resulta tranquilizadora. Múltiples estudios han establecido que la evaluación del CIRp tardío debe incluir también el estudio de la ACM, dado que su combinación resulta más sensible en la detección de eventos adversos<sup>86,87</sup>.

Figura 6. Imagen de la onda Doppler normal (izquierda) y con aumento de resistencias  $>p95$  (derecha) en la arteria umbilical



### Arteria cerebral media

Las arterias cerebrales medias llevan el 80% del aporte sanguíneo al cerebro fetal y son los vasos más accesibles para una exploración ecográfica de la hemodinámica en esta localización<sup>88</sup>. En condiciones normales, la circulación cerebral se caracteriza por tener alta impedancia con un flujo continuo presente durante todo el ciclo cardíaco<sup>89</sup> (Figura 7).

El IP en la ACM ha demostrado su utilidad en la valoración de los fetos PEG, especialmente aquellos de inicio tardío en los que el estudio Doppler de la AU no se suele ver alterado. Estudios longitudinales realizados en PEG tardíos han demostrado que la ACM se altera hasta en el 15% de los casos<sup>80</sup>. A diferencia de los fetos constitucionalmente pequeños, aquellos sometidos a situaciones de insuficiencia placentaria, pueden desarrollar el fenómeno conocido como “*brain sparing*” o redistribución vascular desencadenado por la hipoxia cerebral, en el que disminuyen las

resistencias en la ACM para aumentar el transporte de oxígeno y nutrientes hacia el cerebro<sup>90</sup>.

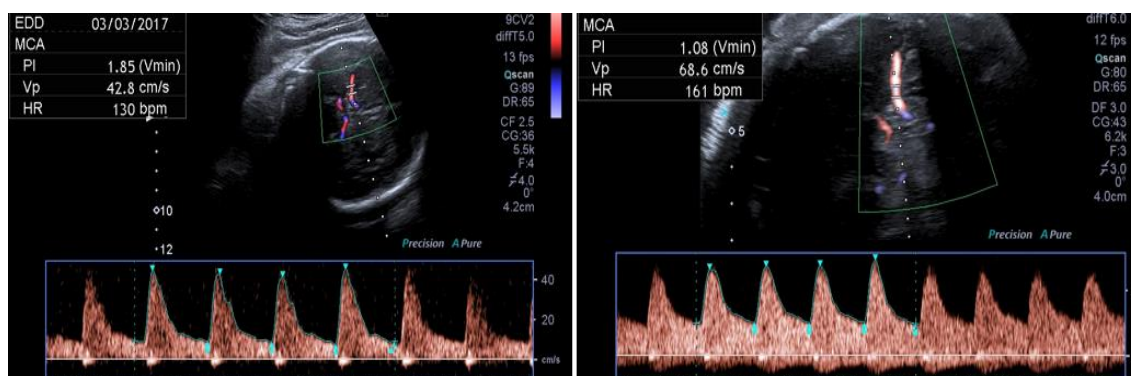
La disminución de la impedancia Doppler en el territorio de la ACM, incluso en fetos con resistencias normales en AU, es un signo que se ha asociado tanto a peores resultados perinatales (incluyendo peor Apgar, pH al nacimiento o un mayor riesgo de complicaciones como el *abruptio placentae*<sup>91</sup>) como a limitación en el neurodesarrollo, objetivado en pruebas realizadas al nacimiento y a los dos años de edad<sup>86</sup>. Se ha observado además que, en fetos pequeños con estudio Doppler materno-fetal inicialmente normal es el único parámetro que progresa, continuando su deterioro más allá de la semana 37, lo cual nos permite identificar aquellos fetos que se encuentran en una situación de riesgo.

Si bien la vasodilatación en la ACM se ha demostrado asociada a eventos perinatales adversos, existe una gran variabilidad en la literatura acerca de la precisión que tiene para predecirlos. Muchos autores defienden que si bien se trata de una herramienta con una buena especificidad, su sensibilidad es limitada y, por tanto, también lo es su aplicabilidad clínica<sup>90</sup>. En una revisión sistemática, se reportó una limitada capacidad predictiva de evento adverso, con una razón de verosimilitud positiva para evento adverso compuesto de 2,77 (1,93 – 3,96) y negativa de 0,58 (0,48 – 0,69)<sup>92</sup>. Posteriormente, en otro metanálisis, se compararon la ACM con AU en 38 estudios y con el ICP en 23, determinando que la sensibilidad de la ACM era menor que la de la AU y el ICP para la detección de eventos perinatales adversos. Los autores encontraron pocos estudios de buena calidad, con gran variabilidad en los cortes establecidos para definir buena y mala sensibilidad y especificidad. En las comparaciones directas, los resultados de la ACM fueron significativamente peores que la AU para la predicción de Apgar <7 ( $p = 0,017$ ) y parto urgente por SPBF ( $p = 0,034$ ) y peores que los del ICP para la predicción de evento adverso compuesto ( $p < 0,001$ ) y parto urgente por SPBF ( $p = 0,013$ )<sup>93</sup>.

Recientemente, un metanálisis sobre rangos de referencia para AU, ACM e ICP, encontró una gran heterogeneidad de tablas de referencia, muchas de ellas con serias limitaciones metodológicas. Esto podría justificar la diversidad de resultados encontrados, especialmente en ACM e ICP. Por ello, a la hora de evaluar cualquier resultado en el que se utilice Doppler fetal, también se habrá de tener en cuenta qué referencia se utiliza y si esta ha sido desarrollada bajo una metodología adecuada<sup>94</sup>.

En definitiva, si bien la evaluación de la ACM ha demostrado su utilidad en el CIRp tardío, su sensibilidad para la detección de eventos adversos es limitada, por lo que su uso suele verse complementado con el de otro parámetro aún más sensible, el ICP, que aúna el estudio de ACM y AU.

Figura 7. Imagen de la onda Doppler normal (izquierda) y patológica (derecha) en la arteria cerebral media.



### Índice cerebro-placentario

El ICP es un parámetro que evalúa simultáneamente las resistencias cerebrales y sistémicas ya que es el producto de dividir los índices de la ACM entre los de la AU. Alrededor del 20 - 25% de los PEG tardíos tendrán una disminución del ICP<sup>95</sup>, resultado de las alteraciones del flujo sanguíneo en el territorio cerebral manifestadas mediante la vasodilatación cerebral que implica un incremento del flujo diastólico, así como del incremento de las resistencias placentarias que conducen a un aumento del IP de la AU.

Si bien puede calcularse a partir de los índices de pulsatilidad, resistencia o del cociente sistólico/diastólico, la opción más extendida actualmente es la del IP<sup>96</sup>. El punto de corte establecido para la alteración del ICP depende de si se utiliza su valor absoluto o su percentil. En el primer caso se ha establecido como umbral un ICP < 1 y en el segundo un p < 5, teniendo mayor sensibilidad el uso del percentil, pero mayor especificidad el valor absoluto<sup>97</sup>. Recientemente, Conde Agudelo *et al.* han presentado un metaanálisis que evalúa la capacidad predictiva del ICP para predecir eventos adversos, encontrándola de moderada a alta a la hora de predecir muerte perinatal, el evento más importante asociado al CIRp y que ésta es mayor cuando se utiliza como definición de ICP patológico el ICP < 1<sup>98</sup>. En concreto, un resultado normal resultaría muy

tranquilizador dada su alto valor predictivo negativo de muerte perinatal en fetos con sospecha de CIRp, disminuyendo la probabilidad pre-test del 2% al 0,2%. Sin embargo, la capacidad predictiva del ICP para otros eventos adversos perinatales (muchos de ellos menos correlacionados con la insuficiencia placentaria y más con la prematuridad), resultó ser baja.

Ya en 1987 se propuso que este parámetro de centralización sanguínea podría ser superior a la evaluación Doppler de la ACM o de la AU en la predicción del PEG en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo<sup>99</sup>. La integración del ICP en la práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento del CIRp fue algo posterior, con mayor énfasis en las dos últimas décadas<sup>100,101</sup>. En un estudio sobre 2485 gestantes en las que se realizó la ecografía de tercer trimestre entre las semanas 34 y 36, Khalil *et al.* demostraron mediante un modelo de regresión logística que la asociación entre PEG y la alteración del ICP incrementaba el riesgo de admisión en UCIN<sup>42</sup>. En un estudio posterior, evaluaron la utilidad del ICP más allá de la semana 37, encontrando también que la asociación entre PEG y alteración del ICP implicaba un aumento significativo de la tasa de cesárea por SPBF e ingreso en UCIN<sup>102</sup>. Recientemente el mismo grupo evaluó su asociación con el crecimiento fetal, revisando de forma retrospectiva 7944 gestaciones con evaluación de la circunferencia abdominal en semana 20-24 y de nuevo más allá de la 35 y siempre un máximo de 2 semanas separadas del parto. En las gestaciones con ICP con menores múltiplos de la mediana se observó una mayor proporción de fetos con disminución de la velocidad de crecimiento<sup>103</sup>.

Al igual que con la ACM, las diferencias encontradas entre estudios respecto a la capacidad predictiva de resultado adverso del ICP, pueden deberse, entre otros motivos, a la heterogeneidad existente en las tablas de referencia utilizadas para el Doppler fetal<sup>94</sup>. Asimismo, los valores obtenidos tanto de AU, ACM o ICP varían en función de ciertos parámetros como la EG, índice de masa corporal (IMC) materno, etnia o método de concepción<sup>104</sup>, por lo que se deberá evaluar adecuadamente qué referencias se utilizan a la hora de establecer un diagnóstico.

En comparación con la ACM, parece ser más sensible aunque menos específica para eventos adversos, habiéndose propuesto que, además, estos eventos a los que se asocia son menos graves dado que suele traducir un menor grado de hipoxia crónica fetal (definida como una disminución de la presión parcial de oxígeno en el sistema arterial)<sup>105</sup>. En una meta-regresión que comparaba estadísticamente la capacidad predictiva de ICP,

AU y ACM, el ICP se mostró superior a la ACM y a la AU en prácticamente todos los eventos adversos perinatales. En concreto, mejor que la AU en la predicción de evento adverso compuesto ( $p < 0,001$ ) y cesárea urgente por SPBF ( $p = 0,003$ ) pero comparable en cuanto a su capacidad predictiva de muerte perinatal, Apgar a los 5 minutos  $< 7$  o ingreso en UCI neonatal. En cuanto a su capacidad predictiva de evento adverso respecto a la ACM, se detallan los resultados obtenidos en el apartado anterior sobre ACM<sup>93</sup>. En definitiva, el valor predictivo del ICP a partir de la semana 32 resulta prometedor. No obstante, la evidencia actual no es suficiente para demostrar su utilidad para el diagnóstico de CIRp de forma aislada. La inclusión del ICP en la práctica clínica puede ser de utilidad para identificar a aquellos fetos en riesgo de un evento adverso, si bien aún están pendientes los resultados de ensayos clínicos controlados que lo avalen<sup>106</sup>.

### Istmo aórtico

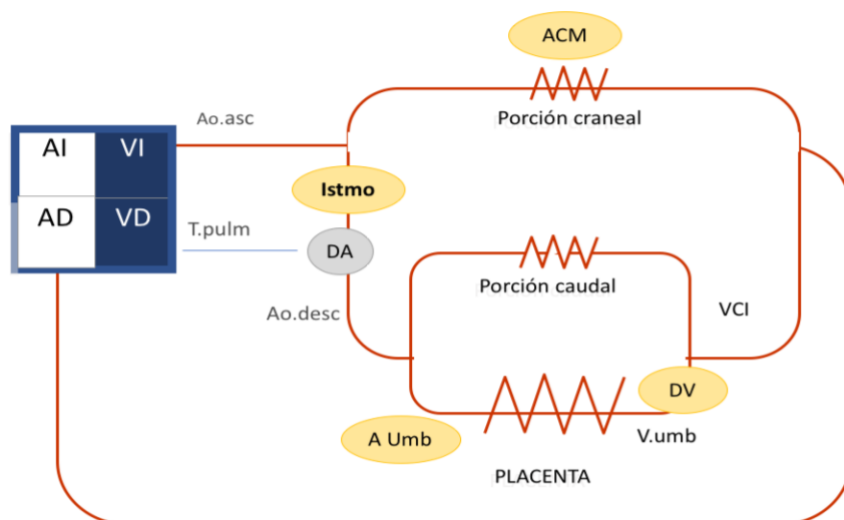
El IAo tiene una ubicación única en la circulación (Figura 8), representando su componente sistólico la eyección de ambos ventrículos y el diastólico tanto las resistencias más allá del tronco braquiocefálico, como las sistémicas subdiafragmáticas. Es este último componente el que le otorga una cualidad similar a la de un shunt, ya que el flujo sanguíneo puede dirigirse en mayor proporción hacia la circulación cerebral o la sistémica en función de las resistencias vasculares. En condiciones normales, su flujo presenta un sentido anterógrado, hacia la aorta descendente. Sin embargo, en una situación de insuficiencia placentaria, el incremento de las resistencias placentarias y la disminución de las cerebrales puede producir un cambio del mismo, revirtiéndolo<sup>107</sup> y actuando secundariamente como marcador de la redistribución vascular.

Existen múltiples parámetros propuestos para su evaluación: cuantitativos (IP, volumen sistólico), semi-cualitativos [índice del flujo ístmico (IFI)] y cuantitativos (anterógrado vs revertido), siendo la última forma la de uso más extendido, dado que ningún registro ha demostrado beneficio sobre los demás y este se trata del de más fácil evaluación.

El estudio del IAo ha demostrado su utilidad en el CIRp precoz, donde el flujo revertido se asocia a peores resultados perinatales, mayores tasas de daño neurológico o de enterocolitis necrotizante<sup>108</sup>. Sin embargo, en el caso del CIRp tardío siguen existiendo dudas sobre su utilidad en la práctica clínica ya que grandes estudios multicéntricos como el PORTO no han encontrado diferencias en los resultados perinatales en función del

Doppler en IAo. Esto podría deberse a que de forma fisiológica existe una tendencia fetal a la disminución de las resistencias cerebrales y aumento de las placentarias, sin implicar necesariamente un retraso del crecimiento<sup>4,12</sup>.

Figura 8. Esquema de la localización del istmo aórtico.



A. Umb, arteria umbilical; ACM, arteria cerebral media; AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao. asc, aorta ascendente; Ao. desc, aorta descendente; DA, ductus arterioso; T. Pulm, tronco pulmonar; V. Umb, vena umbilical; VCI, vena cava inferior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo

### Ductus venoso

El estudio Doppler del ductus venoso (DV) refleja los cambios en la presión y volumen atrial durante el ciclo cardiaco (Figura 9). A medida que se deteriora el estado fetal, se reduce la velocidad en la onda a del DV (debido a un aumento tanto de la postcarga como de la precarga) y un aumento de la presión telediastólica, resultado de los efectos directos de la hipoxemia y al aumento del estímulo adrenérgico<sup>109</sup>.

Su utilidad es limitada en el CIRp tardío dado que raramente se ve afectado. En un estudio realizado sobre una cohorte de 78 gestante con fetos PEG y 178 controles emparejados para la EG, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los IP en el DV<sup>110</sup>. Se postula que la ausencia de hallazgos a nivel del DV se debe a que, en estas edades gestacionales, la resistencia cerebral a la hipoxia es menor que la cardiaca por lo que es más probable que estos fetos desarrollen complicaciones severas antes de que se observen alteraciones compatibles con una disfunción cardiaca<sup>111</sup>.

Figura 9. Imagen de la onda Doppler normal en el ductus venoso



#### 2.2.2.4 Otros parámetros de bienestar fetal

Otros parámetros menos utilizados para la evaluación del bienestar fetal son la velocidad de crecimiento fetal, la valoración del líquido amniótico (columna vertical mayor de líquido amniótico, índice de líquido amniótico), los movimientos fetales, el perfil biofísico fetal (PBF) o el registro cardiotocográfico (RCTG)<sup>112</sup>.

- La **velocidad de crecimiento** es uno de los parámetros más en auge en la evaluación del CIRp. Su interés radica en que se trata una medida temporal, en la que se valora realmente el crecimiento, al contrario de lo que ocurre en los estudios tradicionales, que dan una imagen estática del tamaño fetal, en un momento puntual. En concreto, la velocidad de crecimiento de la circunferencia abdominal ha demostrado asociarse a morbilidad perinatal tanto en fetos PEG como grandes para la EG<sup>33,69</sup>. Los resultados del estudio prospectivo POP parecen indicar que la velocidad de crecimiento de la circunferencia abdominal podría incluso predecir mejor los resultados perinatales adversos que un percentil bajo para la EG<sup>Error! Bookmark not defined.</sup>. Se han desarrollado, además, modelos matemáticos que estiman el potencial de crecimiento de cada feto y que elaboran curvas personalizadas de crecimiento para cada individuo, haciendo pues que la comparación sea del feto consigo mismo y no con una referencia poblacional<sup>113</sup>. Sus principales limitaciones se encuentran en la necesidad de realizar mayor número de exploraciones, muchas fuera del alcance de los medios disponibles por los distintos sistemas sanitarios, así como la variabilidad de las mediciones inter / intra observador<sup>114</sup>. Además de la evaluación de la velocidad en si misma, algunos autores proponen el estudio

de la evolución temporal de los percentiles del PFE o de la circunferencia abdominal, como posible herramienta de detección del CIRp. Basándose en esto, se clasificarían como CIRp aquellos fetos en los que se detecte un descenso del percentil del PFE o la circunferencia abdominal de más de dos cuartiles entre exploraciones que además asocie alguna alteración del estudio Doppler fetal<sup>115,1</sup>.

- En cuanto a la valoración del **líquido amniótico**, su uso puede ser de forma aislada o en el contexto del PBF. Asimismo, se puede optar por realizar una valoración de la columna vertical mayor o el índice de líquido amniótico, si bien con el empleo del segundo método se observa una tendencia hacia el sobrediagnóstico de oligohidramnios<sup>116</sup>. A diferencia del resto de elementos evaluados en el PBF se considera un parámetro de evaluación de eventos crónicos y no agudos. En el CIRp precoz se ha observado que el líquido amniótico disminuye con el deterioro de la situación fetal, hasta llegar al punto en que, una semana antes del deterioro agudo, el 20-30% de los fetos se encuentran en una situación de oligohidramnios. Un metaanálisis de 18 estudios encontró una asociación estadísticamente significativa entre un ILA disminuido y un test de Apgar a los 5 minutos  $<7$  si bien no se pudo comprobar la asociación con la acidosis neonatal o muerte perinatal en los PEG. Su inclusión en los protocolos de manejo prenatal del CIR está puesta en duda ya que a día de hoy no hay estudios que demuestren que añade algún beneficio al uso de la biometría fetal asociada al Doppler. Únicamente se contempla su uso en las guías americanas, en el contexto del PBF y como dato complementario al Doppler fetal<sup>46</sup>.

- El **PFB** es una prueba de bienestar que combina la valoración de cinco parámetros: la percepción ecográfica del tono fetal, los movimientos respiratorios y corporales, el ILA y el RCTG convencional. Los distintos ítems se puntúan de 0 a 2 y valores globales inferiores a 6 se consideran como una situación de riesgo de hipoxia fetal. Distintos estudios observacionales han demostrado una asociación entre un PBF alterado y un aumento de la mortalidad perinatal así como de daño neurológico. En uno presentado por Manning *et al.* en el que realizaron una cordocentesis, se demostró una buena correlación con la acidosis fetal, especialmente en aquellos casos en los que se objetivó una disminución del tono fetal o una disminución de los movimientos fetales<sup>117</sup>. El principal inconveniente del PBF supone su alta tasa de falsos positivos, cercana al 50%<sup>118</sup>. Asimismo, existe una tasa no desdeñable de falsos negativos, especialmente en el CIRp precoz, donde se encuentran tasas de muerte fetal de hasta el 23% en fetos con un PBF  $>6$

y del 11% con un PBF $>8$ <sup>119</sup>. Además, su realización es costosa en tiempo (ya que al menos se deben observar los movimientos fetales durante 30 minutos), por lo que se ha propuesto una versión modificada del PBF en la cual sólo se tienen en cuenta la columna máxima de líquido amniótico y el RCTG, con un valor predictivo negativo similar al PBF original. La utilización del PBF no ha demostrado a día de hoy un beneficio claro en el manejo de las gestaciones de alto riesgo y de la misma forma que el ILA, no parece añadir ningún beneficio al uso del Doppler o el registro cardiotocográfico (RCTG) computerizado. Su uso está contemplado en las guías americanas mientras que las inglesas, recomiendan su no utilización, dada la falta de evidencia a favor de su uso. En nuestro medio su utilización no es habitual dada la ausencia de evidencia encontrada a favor de su uso<sup>120</sup>.

- El **RCTG** es una prueba no invasiva que evalúa la frecuencia cardiaca fetal a lo largo del tiempo. Su uso está recomendado en las principales guías de práctica clínica, aunque siempre como prueba complementaria a la valoración ecográfica fetal<sup>46</sup>. El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el CIRp permite excluir estados de hipoxemia si presenta un patrón reactivo mientras que patrones de baja variabilidad se asocian a acidemia con pH  $<7,20$ <sup>117</sup>. El RCTG computerizado permite evaluar estos mismos desenlaces aunque con mayor precisión si la variabilidad es inferior a 3,5 ms<sup>121</sup>. Algunos autores proponen que el RCTG computerizado es el único método válido para valorar el bienestar fetal en el CIR, basándose en una revisión Cochrane en la cual se observó una reducción de la mortalidad perinatal con el uso del computerizado respecto al convencional (4.2% versus 0.9%, RR 0,20, 95% CI 0,04–0,88). Sin embargo, estas diferencias dejaron de ser significativas una vez excluidos los casos con anomalías congénitas<sup>122</sup>. Dados los resultados poco concluyentes en la literatura, su implantación es escasa en nuestro medio, manteniéndose más extendido el uso del RCTG convencional.

### 2.2.3 Clasificación

Existen muchas formas de clasificar al CIRp, bien por su etiología (placentario o extrínseco), la EG al diagnóstico (precoz o tardío) o el grado de severidad (estadios I-IV).

El manejo por estadios en función del grado de afectación fetal es probablemente el más apropiado y extendido, ya que disminuye la variabilidad en el manejo clínico. Esta clasificación es independiente de la EG al diagnóstico, evitando así que fetos con un inicio de CIRp en la misma EG pero diagnosticados en momentos distintos, puedan tener

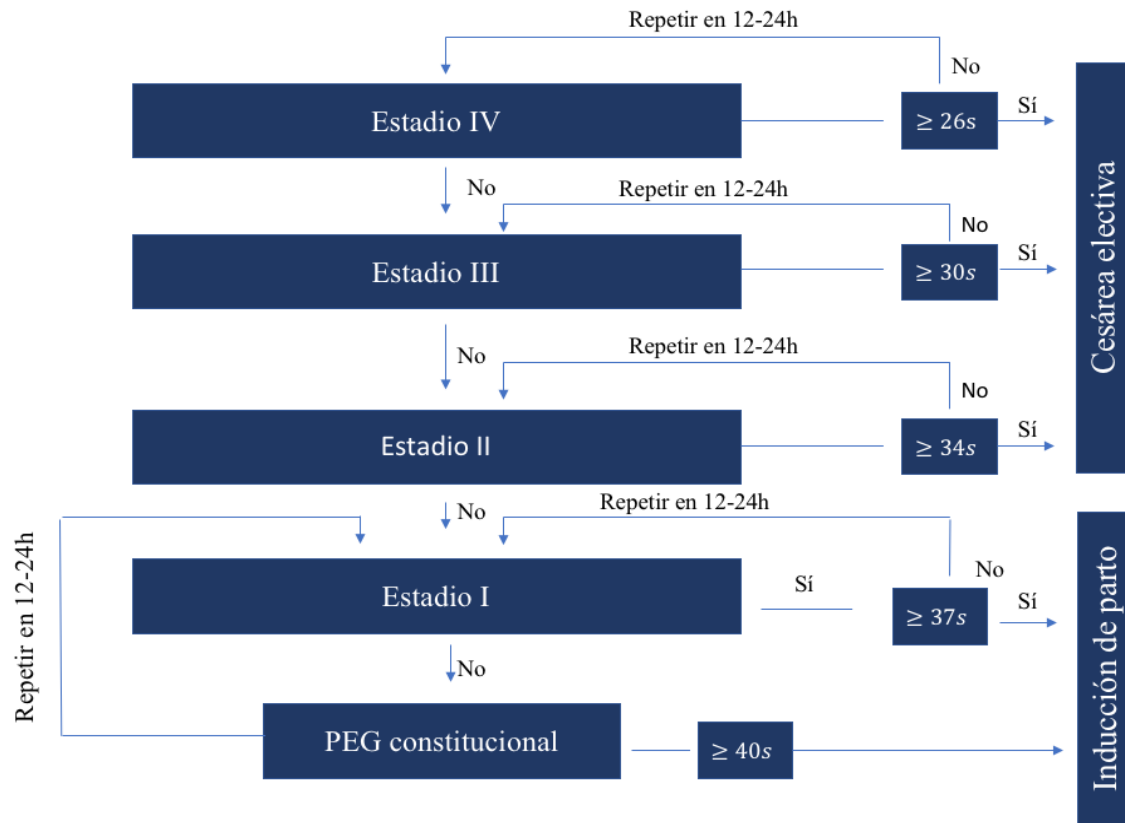
diferentes seguimientos y momentos de finalización de la gestación. La clasificación mediante estadios más empleada en nuestro medio es la propuesta por Figueras *et al.*<sup>4</sup>, basada en el percentil de la estimación del peso fetal, la evaluación del Doppler materno, el Doppler fetal y el RCTG, que se muestra en la Figura 10. También es en la que basamos las actuaciones en nuestro centro.

El **estadio I** supone la forma más incipiente y leve, con mejores resultados perinatales. En nuestro medio, la clasificación más aceptada lo define como un grupo heterogéneo que está compuesto por aquellos fetos extremadamente PEG (< p3) independientemente del Doppler materno o fetal, fetos PEG (<p10) con alteraciones del Doppler materno en AUt (IP AUt > p95), o alteraciones leves del Doppler fetal que reflejan una insuficiencia placentaria leve (IP AU > p95, IP ACM < p5, ICP <p5). Inicialmente este grupo estaba constituido solo por los PEG con alteraciones del Doppler fetal como factor diferenciador de los pequeños constitucionales. Posteriormente, se añadieron a este grupo también aquellos pequeños con alteración en el Doppler de AUt, marcador de insuficiencia placentaria y factor asociado a peores resultados perinatales<sup>77</sup> y aquellos extremadamente PEG, ya que también han demostrado peores resultados obstétricos que aquellos con un PFE < p10 pero > p3<sup>123</sup>.

El **estadio II** implica un mayor grado de insuficiencia placentaria, objetivándose un flujo telediastólico ausente en AU. Durante la elaboración de esta tesis doctoral, también se incluía en este estadio la presencia de un flujo revertido en el IAo<sup>4</sup>. No obstante, dada la limitada evidencia científica que avalase su uso en el CIR tardío, en nuestro centro no incluimos la evaluación del IAo como parte del estadificación del CIR. Adicionalmente, en una reciente revisión del grupo de Figueras *et al.* se ha excluido la evaluación del istmo aórtico para la clasificación del CIR en estadios<sup>124</sup>.

Estadios más avanzados (**III** y **IV**) se alcanzan de forma excepcional en el CIR tardío. El estadio III (deterioro fetal avanzado con sospecha baja de acidosis fetal), se define como el flujo reverso en AU o un IP en el DV > p95. Finalmente, el estadio IV (alta sospecha de acidosis con riesgo de muerte fetal) supone deceleraciones espontáneas o una variabilidad a corto plazo disminuida (<3mm) en el RCTG computerizado o un flujo revertido en la onda a del DV.

Figura 10. Resumen de la clasificación CIRp en función de estadios: criterios, frecuencia de monitorización y finalización según Figueras *et al.*



PEG, pequeño para la edad gestacional

## 2.3 Actitud terapéutica

### 2.3.1 Cuándo finalizar la gestación

Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo disponible para tratar el CIRp durante el embarazo, siendo una adecuada finalización de la gestación la única actitud terapéutica posible. El CIRp sufre un deterioro progresivo intrauterino que se asocia a múltiples complicaciones perinatales que incluyen una peor puntuación en el test de Apgar, menor pH en arteria umbilical, mayor riesgo de cesárea urgente, ingreso en UCIN y muerte fetal anteparto<sup>37</sup>. Es por esto que se haya propuesto adelantar la finalización del embarazo con el fin de evitar el ambiente intrauterino (pobre en oxígeno y nutrientes) condicionado por la insuficiencia placentaria y, por ende, las comorbilidades previamente descritas. Esta decisión pasa por poner en una balanza las complicaciones asociadas al

deterioro progresivo del CIRp (especialmente el riesgo de muerte intrauterina) y los riesgos asociados a la prematuridad<sup>6</sup>.

La mayoría de las guías recomiendan la finalización del CIRp en función de su estadio y no en base a su diagnóstico precoz/tardío, ya que la relación pronóstica es mejor. No obstante, dado que la mayoría de los casos de CIRp tardío se encuentran en estadio I, suelen superponerse los conceptos. La decisión de finalizar será más difícil para el clínico cuanto mayor sea la prematuridad, no siendo este el caso del CIRp tardío. Sin embargo, no debemos olvidar que incluso los periodos del pretérmino tardío y el término precoz se asocian a un aumento de la morbilidad neonatal<sup>125</sup>.

En el CIRp en estadio I suele recomendarse finalizar entre las 37+0 y 38+6 semanas gestacionales. Sin embargo algunas guías, como las británicas, prefieren no superar la semana 37 si se encuentran alteraciones en la ACM o en la AU y, en caso de ser el estudio Doppler normal, la EG indicada para finalizar será evaluada por un obstetra experto que podrá ofrecer una inducción de parto a partir de la semana 37<sup>126</sup>.

Las recomendaciones sobre cuándo finalizar los embarazos complicados con CIR tardío se basan en los hallazgos del estudio DIGITAT en el que se aleatorizaron gestantes con diagnóstico de PEG (definido como una circunferencia abdominal o un PFE < p10 o un enlentecimiento de la curva de crecimiento en el tercer trimestre bajo el criterio del clínico) a inducción a partir de semana 36 o manejo expectante. El manejo expectante consistió en monitorización ecográfica y realización de RCTG dos veces por semana. El grupo de inducción tuvo un parto 9,9 días antes y un peso al nacimiento 130 gramos menor respecto al grupo expectante. No se encontraron diferencias en cuanto a los resultados de los recién nacidos, ni a corto ni largo plazo. Sin embargo, sí se observó una mayor proporción de preeclampsia en el grupo de manejo expectante (3,7% vs. 7,9%;  $p < 0,05$ ). En el estudio *Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At Term* (HYPITAT) se concluyó que la inducción de parto se asocia a mejores resultados maternos y que en aquellas gestaciones con trastornos hipertensivos más allá de la semana 37 se debe recomendar una inducción de parto. Por tanto, los autores concluyen que no se debería recomendar un manejo expectante en pacientes con patología placentaria como pueden ser alteraciones del ICP o trastornos hipertensivos del embarazo.

En un análisis económico posterior del estudio DIGITAT, las estrategias de inducción y de manejo expectante se demostraron comparables, equiparándose los gastos que implican el incremento de la vigilancia del manejo expectante y los ingresos más

prolongados en el grupo de inducción<sup>127</sup>. En otro análisis secundario, se observó un mayor porcentaje de ingresos neonatales en aquellos en los que la inducción se inició previo a la semana 38 (61% vs. 44%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa 16% (IC 95%, 6,7% - 26%;  $p = 0,001$ ). Estos datos sugieren que, en caso de que se vaya a considerar la inducción en lugar del manejo expectante, esta se debería demorar al menos hasta la semana 38.

Las principales críticas al estudio DIGITAT hacen referencia a que en los criterios de inclusión no se valoró en ningún momento el Doppler materno, fetal o los percentiles extremos, por lo que no se diferenciaron realmente los PEG de los CIRp. Si bien resulta razonable inducir el parto en los CIRp hacia la semana 38, no se puede decir lo mismo de los pequeños constitucionales, en los cuales se podría prolongar el embarazo hasta la semana 40. Otro problema encontrado en el estudio DIGITAT fue la alta tasa de inducción observada en el grupo de manejo expectante (más de la mitad de pacientes cuyo grupo inicial había sido manejo expectante acabaron la gestación mediante una inducción de parto, la gran mayoría por SPBF), que podría sesgar parcialmente los resultados.

Otros estudios sobre cuándo finalizar la gestación en caso de PEG, abogan por la inducción sistemática una vez alcanzada la semana 37 en caso de alteraciones hemodinámicas fetales que impliquen el diagnóstico de CIRp. En un estudio de impacto realizado sobre datos recogidos en 39 meses en el que se compararon la inducción sistemática en todos los PEG tardíos a partir de la semana 37, con la inducción de sólo aquellos que cumplieran criterios de CIRp estadio I de acuerdo a los criterios más extendidos en nuestro medio (demorando la de los PEG constitucionales hasta las semanas 40 o 41 en función del percentil del PFE) se demostraron de forma significativa menores tasas de evento adverso neonatal compuesto (9% vs. 22%,  $p < 0,01$ ), ingreso neonatal (13% vs. 39%  $p < 0,01$ ) en el grupo de inducción en función de riesgo estratificado vs. inducción sistemática<sup>128</sup>. En otro estudio poblacional<sup>129</sup>, la inducción de parto en fetos con diagnóstico de CIRp a partir de la semana 37 mostró un efecto protector sobre la muerte intrauterina. Además, en el pretérmino tardío, se asoció a menores tasas de muerte neonatal y cesárea por SPBF.

En el contexto de la práctica clínica real, a muchos clínicos les resulta difícil optar por una actitud expectante cuando existen datos de disfunción placentaria ya que implica asumir un mayor riesgo de que ocurra un posible evento adverso intrauterino, aunque la

frecuencia absoluta de estos eventos sea muy baja y a pesar de que la morbimortalidad de los recién nacidos pretérmino tardíos y a término precoces no es desdeñable<sup>125</sup>.

De acuerdo a las guías más extendidas en nuestro medio, en el estadio I, el riesgo de deterioro fetal grave previo al término es bajo por lo que la recomendación es la de monitorización semanal e inducción de parto entre las semanas 37+0 y 38+6. En el estadio II, la monitorización deberá ser dos veces por semana y el parto se recomienda una vez alcanzada la semana 34 y mediante cesárea ya que el riesgo de cesárea urgente por SPBF en la inducción de parto en estos casos supera el 50%<sup>4</sup>.

### 2.3.2 Vía del parto

Los fetos afectados de CIRp se caracterizan por presentar una menor reserva metabólica, que los predispone a una menor tolerancia al parto. Esto fue demostrado en un estudio retrospectivo sobre 930 gestantes, 355 con PEG (incluyendo PEG y CIRp) y 575 controles con un tamaño adecuado para la EG en las que evaluaron la presencia de RCTG patológico y el tiempo medio de aparición del mismo tras el inicio del parto. Los autores observaron una mayor probabilidad de RCTG patológico OR 1,63 (IC 95%, 1,30 - 2,05) y menor tiempo para la aparición del mismo (118 vs. 170 min;  $p < 0,01$ ) en el grupo PEG, especialmente en aquellos que consideraron como CIRp (PFE  $< p3$ ), avalando la hipótesis de que estos fetos tienen menores reservas de oxígeno y haciendo de especial importancia su detección precoz y monitorización continua intraparto<sup>130</sup>.

Estableciéndose por tanto que parten de un peor estado basal y que la dinámica uterina del parto supone una situación de estrés, se ha llegado a plantear la finalización de la gestación mediante una cesárea programada para evitar eventos adversos. Sin embargo, un estudio reciente demostró que los resultados perinatales en recién nacidos pretérmino no mejoraban utilizando esta vía de parto, aumentándose además la morbilidad materna<sup>131</sup>, introduciendo así el concepto de que no por presentar bajo peso los fetos se benefician de un parto por cesárea. Posteriormente, en un estudio retrospectivo realizado sobre una cohorte de 3784 pacientes (644 de las cuales tenían un feto PEG), se determinó que en inducciones de parto a término, la probabilidad de parto vaginal en fetos PEG es igual a la de aquellos con un peso adecuado para la EG<sup>132</sup>.

Diversos grupos han intentado elaborar modelos predictivos de parto vaginal para mejorar el asesoramiento prenatal en estas gestantes. Resulta destacable un estudio retrospectivo multivariante con validación posterior en la misma cohorte, sobre inducción

en prematuros con el objetivo de crear un modelo predictivo de parto vaginal. En el modelo presentado observaron que los principales factores condicionantes de un resultado favorable tras una inducción de parto fueron la ausencia de CIRp o trastornos hipertensivos del embarazo, un bajo IMC y mayor EG<sup>133</sup>.

También se han desarrollado modelos específicos de CIR, defendiendo algunos autores que el uso combinado del índice de Bishop al ingreso junto con el ICP mejora la habilidad de predecir la tasa global de cesárea por cualquier indicación, la cesárea urgente por SPBF y el ingreso neonatal tras inducción de parto en el contexto de PEG tardío con valores normales en la AU<sup>134</sup>. En concreto proponen que un índice de Bishop  $< 2$  supone un incremento de cesárea con una OR de 3,18 (IC 95%, 1,28–7,86) y un ICP anómalo un OR, 2,54 (IC 95%, 1,18–5,61) aunque solo el último se asocia a un incremento de ingreso en UCIN con un OR, 2,43 (IC 95%, 1,28–4,59). Si bien los propios autores reconocen que la presencia de un cérvix desfavorable ha demostrado reducir las posibilidades de un parto vaginal tras una inducción de parto, en algunas ocasiones estas se ven disminuidas por la propia percepción de fracaso que afronta el clínico al empezar el procedimiento.

A día de hoy parece existir un consenso internacional en que la vía del parto en el PEG y CIRp estadio I debe ser la vaginal en ausencia de otra contraindicación de la misma<sup>16</sup>. Se ha demostrado en varios estudios que la inducción de parto, incluso partiendo de un cérvix desfavorable, tiene buenos resultados perinatales con una alta tasa de parto vaginal en estos casos<sup>135</sup>. Solo se valorará la realización de cesárea en aquellos casos en los que la probabilidad de cesárea sea muy alta *a priori*, por ejemplo, en el CIRp precoz o si existe una franca alteración hemodinámica fetal (estadio II o superior). Asimismo, tanto en la inducción de parto como en aquel de inicio espontáneo se recomienda la monitorización continua con RCTG<sup>46,130</sup>.

### 2.3.3 Método de inducción

La inducción del parto supone una serie de intervenciones complejas para iniciar el parto que no se ha producido de forma espontánea, con el objetivo de conseguir un parto vaginal<sup>136</sup>. Se trata de un procedimiento incorporado en la práctica obstétrica habitual y ha demostrado su beneficio en situaciones como la rotura prematura de membranas, trastornos maternos como la preeclampsia, gestaciones postérmino o el CIRp<sup>137</sup>.

Tradicionalmente, el propio proceso de inducción de parto se había asociado a un incremento del riesgo de intervención obstétrica, bien por finalización mediante cesárea o parto instrumental. Sin embargo, los resultados del estudio ARRIVE (en el que se aleatorizaron gestantes de bajo riesgo a manejo expectante o inducción de parto en semana 39) han demostrado que, en gestaciones de bajo riesgo, la inducción de parto en semana 39 no supone un incremento de intervencionismo obstétrico respecto a la espera del inicio espontáneo del parto<sup>138</sup>.

En el caso concreto del CIRp, los principales retos que encontramos son, por un lado, la potencial peor tolerancia fetal a las contracciones uterinas y, por otro, el inicio a partir de un cérvix desfavorable que requiere de métodos de maduración cervical<sup>17</sup>. Si bien la amniorrexis artificial y la estimulación oxitócica son métodos de inducción ampliamente aceptados con buenos resultados en cuanto a la consecución del parto vaginal, la presencia de un test de Bishop desfavorable requiere de métodos de maduración cervical<sup>139</sup>. Los más comunes son los mecánicos como la sonda de Foley o el balón de Cook y los farmacológicos como los análogos de prostaglandinas, representados fundamentalmente por la dinoprostona y el misoprostol<sup>18</sup>. Múltiples estudios han comparado la eficacia y seguridad de los distintos métodos de maduración cervical pero los resultados son en su mayoría inconsistentes, sin haberse definido claramente un método superior a los demás<sup>19</sup>. La evidencia científica es aún menor en los casos de CIR. Recientemente, la sonda de Foley se ha propuesto como un método de maduración óptimo en el CIR ya que se asocia a menores tasas de hiperestimulación uterina y menor riesgo de taquisistolia que cuando se compara con prostaglandinas<sup>20</sup>. Dentro de los métodos farmacológicos, el misoprostol se ha asociado a mayores porcentajes de taquisistolia respecto a la dinoprostona vaginal<sup>140</sup>. No obstante, a día de hoy no se dispone de evidencia suficiente para poder determinar la superioridad de algún método de maduración sobre otro en los casos de inducción en el CIR.

#### 2.4 Manejo posnatal. Pronóstico.

Los resultados perinatales en el CIRp tardío son globalmente buenos, con una baja incidencia de eventos adversos graves. No obstante, sí se asocian a complicaciones durante el parto, con peor pH arterial, Apgar a los 5 minutos, y mayor porcentaje de cesárea por SPBF, hipoglucemia e ingreso en UCIN<sup>35</sup>.

La insuficiencia placentaria implica una serie de cambios en el feto a nivel cardiovascular, neurológico y metabólico que se extenderán a la vida extrauterina, fenómeno este conocido como programación fetal<sup>141</sup>.

Respecto al desarrollo cardiovascular, se ha observado que en el CIRp tardío también se producen cambios cardiacos, siendo los corazones más globulosos que en niños con un adecuado desarrollo intrauterino y teniendo un mayor riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos. Por ello, se ha propuesto que se deberían buscar en estos niños marcadores adicionales que permitan identificar aquellos con un mayor riesgo cardiovascular en la vida adulta<sup>142</sup>.

Respecto al desarrollo neurológico, se han observado cambios en cuanto a la organización de la corteza cerebral, tanto en el CIRp precoz como el tardío<sup>143</sup>. Estos niños tienen mayor propensión a desarrollar trastornos del espectro de déficit de atención e hiperactividad<sup>144</sup> o peor rendimiento escolar<sup>145</sup>, por lo que podrían beneficiarse de una detección y estimulación precoz.

En cuanto a los trastornos metabólicos, los CIRp reciben bajas dosis de glucosa, lactato, cuerpos cetónicos y aminoácidos, esenciales para un desarrollo adecuado. Esto hace que los CIRp tengan menor porcentaje de grasa corporal, menor contenido absoluto proteico y menores reservas de energía que un feto con un desarrollo normal. Dados estos déficit nutricionales, se ha demostrado en estos niños la especial importancia de la instauración precoz de la lactancia materna, donde los beneficios de la misma son aún más marcados que en la población general<sup>146</sup>. Además, la situación metabólica intrauterina genera una serie de cambios que favorecen el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la edad adulta<sup>147</sup>, así como dislipemia<sup>148</sup>. La lactancia materna se ha asociado a una disminución de la aparición de la diabetes mellitus tipo 1, 2 o hipercolesterolemia<sup>149</sup>, por lo que el intento de obtener un parto vaginal, el cual se ha asociado a una mayor tasa de lactancia materna efectiva, resulta clave en los fetos CIR también por este motivo.

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Dado que no existe un consenso en el diagnóstico del CIRp tardío ni en el uso e interpretación que se debe dar al estudio del Doppler fetal o materno y dado que de ello depende la toma de decisiones terapéuticas incluyendo la elección del momento óptimo de finalizar el embarazo, se plantea como hipótesis que:

“El uso del estudio del Doppler fetal (AU, ACM, ICP, IAo) predice con mayor fiabilidad que el peso fetal la tolerancia al parto de aquellos fetos diagnosticados de CIRp tardío estadio I, dada su relación con la reserva metabólica fetal. En estos fetos, la inducción del parto resulta en un procedimiento seguro y la utilización de métodos mecánicos para la maduración cervical, al producir una dinámica uterina menos intensa que los métodos farmacológicos, resulta más favorable para lograr el parto vaginal.”

## 4. OBJETIVOS

### 1. Objetivo general:

Evaluar los principales puntos de controversia que existen actualmente en el CIRp tardío en estadios iniciales, relacionados tanto con las herramientas para su diagnóstico prenatal como con su tratamiento.

### 2. Objetivos específicos

Establecer en el CIRp tardío estadio I:

- a) Los parámetros ecográficos prenatales (PFE, estudio Doppler materno y fetal) que tienen mayor relación con los resultados perinatales.
- b) La utilidad de añadir el estudio Doppler del flujo en el IAo.
- a) La seguridad y eficacia de los métodos mecánicos respecto a los farmacológicos en la inducción del parto que se inicia con un cérvix desfavorable.

## 5. DEFINICIONES PARA EL CONJUNTO DE LA INVESTIGACIÓN

### Definiciones:

- Feto PEG: aquel feto con un PFE < p 10 con un estudio Doppler materno y fetal normal.
- CIRp estadio I: aquel feto con un PFE < p3; PFE < p10 e IP AUt > p95; PFE < p10 junto con alteración leve del Doppler fetal (IP AU > p95, IP ACM < p5 o ICP < p5).

### Manejo perinatal:

- Ante la sospecha de feto pequeño para la EG, bien por palpación de altura uterina en consulta o ecografía de tercer trimestre (realizada entre las semanas 33 y 36), se remitió a todas las gestantes a la Unidad de Medicina Fetal para una evaluación completa que incluye una biometría fetal con personalización del percentil del PFE y, en casos de PFE con  $p < 10$ , estudio Doppler de las AUt y la hemodinámica fetal (AU, ACM, IAo).
- En caso de diagnóstico de CIRp estadio I, se realizó monitorización semanal con ecografía y RCTG, recomendando la inducción de parto a partir de la semana 37.
- En caso de diagnóstico de PEG, se realizó monitorización cada dos semanas, con ecografía y RCTG, recomendando la inducción de parto a partir de la semana 40.

## **6. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS**

El diseño, la población de estudio y la metodología empleada se detallan en los apartados de “Material y Métodos” de cada uno de los artículos que constituyen la presente Tesis Doctoral. Igualmente, los resultados se describen en cada uno de los trabajos en su apartado correspondiente.

Dichos artículos se incluyen a continuación tal y como han sido publicados en cada una de las revistas científicas.

## 6.1 Primer artículo (A1)

Biometría fetal y estudio Doppler en la evaluación de los resultados perinatales en los fetos con crecimiento intrauterino restringido tardío estadio I.

**Referencia:** Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Gómez-Montes E, Galindo A. Fetal Biometry and Doppler Study for the Assessment of Perinatal Outcome in Stage I Late-Onset Fetal Growth Restriction. Fetal Diagn Ther. 2018 May 4:1-7.

**DOI:** 10.1159/000485124

**ISSN:** 1015-3837

**Online ISSN:** 1421-9964

**Tipo de estudio:** observacional, comparativo, retrospectivo.

**Estado:** publicado.

**Factor de impacto:** 1,813 (Journal Citation Report)

**Categoría:** OBSTETRICS & GYNECOLOGY

**Posición:** 49/83 (Journal Citation Report)

## Resumen del primer artículo

### Título

Biometría fetal y estudio Doppler para la evaluación de los resultados perinatales de los fetos con crecimiento intrauterino restringido tardío estadio I.

### Hipótesis

El CIR tardío estadio I está constituido por un grupo heterogéneo en el que el estudio del Doppler fetal puede predecir con mayor fiabilidad que la biometría la tolerancia al parto, dada su relación con la reserva metabólica fetal. Aquellos fetos diagnosticados de CIR tardío estadio I sin alteraciones del Doppler presentan una mejor tolerancia al parto que aquellos que sí las desarrollan.

### Objetivo

El objetivo principal es establecer qué parámetros ecográficos prenatales (PFE, estudio Doppler materno y fetal) predicen mejor los resultados perinatales en aquellos fetos con diagnóstico de CIR tardío. En segundo lugar, estudiar si se puede determinar prenatalmente qué fetos tienen mayor riesgo de no tolerar una inducción de parto.

### Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de cohortes realizado sobre 131 gestaciones únicas consecutivas con diagnóstico de CIR tardío (diagnóstico  $\geq 32+0$  semanas) en estadio I y seguimiento en el Hospital Universitario 12 de Octubre, entre enero de 2014 y enero de 2017. El CIR estadio I se definió de acuerdo a las siguientes tres situaciones: (G1) un PFE  $< p3$ ; (G2) PFE  $< p10$  junto con IP AU  $> p95$ ; (G3) PFE  $< p10$  junto con alteración leve del Doppler fetal: IP AU  $> p95$ , IP ACM  $< p5$  o ICP  $< 54$ .

Se consideraron como criterios de exclusión aquellos fetos con anomalías cromosómicas, malformaciones mayores, infecciones congénitas o pérdida de seguimiento.

### EVALUACIÓN PRENATAL

De acuerdo al protocolo establecido en nuestro hospital, se remitió a la Unidad de Medicina fetal a toda gestante con sospecha de PEG bien por palpación del fondo uterino o por la ecografía de tercer trimestre (realizada entre las semanas 33 y 36). En todos los casos se realizó una evaluación ecográfica completa incluyendo una estimación del peso fetal, calculada en base a la fórmula de Hadlock<sup>58</sup> y una evaluación del Doppler materno y fetal. Se personalizó el percentil del PFE en base a características maternas (etnia, altura, peso pregestacional, paridad) y fetales (sexo), mediante el software GROW disponible en <http://www.gestation.net/cc/6/884259.htm>.

### MANEJO PERINATAL

En ausencia de contraindicación de parto vaginal, se recomendó la inducción de parto a partir de la semana 37 en aquellos fetos con diagnóstico de CIR estadio I. El método de inducción utilizado varió en función del índice Bishop al ingreso, utilizándose métodos de maduración cervical (prostaglandinas o sonda de Foley) en casos de Bishop <7 y estimulación con oxitocina y amniorrexis artificial en caso contrario.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluaron las siguientes variables perinatales: peso al nacimiento, percentil personalizado de peso al nacimiento (calculado con el mismo software utilizado para el PFE prenatal), asociación de preeclampsia, motivo de la indicación de cesárea, pH en arteria de cordón umbilical, Apgar a los 5 minutos, ingreso en UCI neonatal y morbilidad neonatal severa (displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular grado III o IV, encefalopatía hipóxico-isquémica o leucomalacia periventricular).

Se consideraron casos “sobrediagnosticados” de CIR aquellos en los que el percentil al nacimiento fue superior al esperado en su grupo asignado prenatalmente: esto es, mayor del p3 en los asignados al grupo G1 y mayor del 10 en los asignados a los grupos 2 y 3.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio utilizando el paquete estadístico STATA 14.1, presentando los resultados cuantitativos como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) y los cualitativos como número absoluto (porcentaje). Se completó con un estudio univariante, aplicando test no

paramétricos (test exacto de Fisher, U de Mann-Whitney y test de Kruskal Wallis) en caso de no encontrarse homogeneidad de varianzas. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con una p de dos colas menor de 0,05.

## Resultados

De los 131 casos, 37 (28,2%) fueron clasificados como G1; 30 (23,0%) como G2 y 64 (48,8%) como G3. Dentro del último, 59 (92,2%) tuvieron un ICP < p5, 11 (17,2%) un IP AU > p95 y 30 (46,9%) un IP ACM < p5, presentándose estas alteraciones de forma aislada o combinadas.

En cuanto a las características prenatales (resumidas en la Tabla 1-A1), no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos salvo una mayor tasa de nuliparidad en el grupo G3 (84,4% vs. 64,5% y 52,6% en G3, G2 y G1 respectivamente). El resto de diferencias encontradas corresponden con las esperadas a la definición de cada grupo.

En relación a los resultados perinatales (reflejados en la Tabla 2-A1), se observó una tasa global de cesárea del 31,1% con diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, siendo del 42,9%, 22,5% y 18,4% en G3, G2 y G1, respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre los grupos con Doppler fetal normal (G1 y G2) y el grupo con alteraciones del Doppler fetal (G3). Hubo un caso en el que no se intentó el parto vaginal en G1 por presentación podálica, dos en G2 (un caso de presentación podálica y uno de preeclampsia severa) y cinco casos en G3 (tres casos de presentación podálica, un caso de bradicardia fetal y uno de preeclampsia severa). En aquellas pacientes en las que se intentó un parto vaginal, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje global de cesáreas, del 16,1% y 15,8% en G3, G2 y G1, respectivamente (p=0,01), así como en la tasa de cesárea por SPBF, siendo esta del 26,6%, 6,5% y 5,3% en G3, G2 y G1, p <0,01. El pH arterial medio fue menor en G3 aunque no se encontraron diferencias cuando se analizó el pH como variable dicotómica con punto de corte en pH <7,00.

Tabla 1-A1. Características prenatales de la población de estudio, compuesta por 131 casos de CIR tardío estadio I, en función del peso fetal estimado y el estudio Doppler materno fetal obtenido en la última exploración ecográfica antes del parto.

Características prenatales	Subgrupo de CIR estadio I			p
	G1 (n=37)	G2 (n=30)	G3 (n= 64)	
Edad materna en años: media (DE)	32,4 (6,4)	31,7 (7,8)	33,0 (5,7)	0,83
IMC Kg/m <sup>2</sup> : media (DE)	25,3 (4,3)	24,6 (5,5)	23,5 (4,6)	0,05
Nulípara: n (%)	20 (52,6)	20 (64,5)	54 (84,4)	<0,01
Preeclampsia asociada (n, %)	1 (2,6)	5 (16,13)	10 (15,6)	0,11
EG al diagnóstico en semanas: media (DE)	36,2 (2,2)	36,3 (2,0)	36,4 (2,0)	0,88
EG al parto en semanas: media (DE)	38,3 (1,2)	37,8 (1,6)	37,6 (1,4)	0,13
Peso fetal estimado <sub>1</sub> En gramos, media (DE) p, mediana (RIC) < p <sub>3</sub> , n (%)	2323,6 (281,3) 2 (1) 37 (100)	2262,3 (299,2) 3 (6) 19 (61,3)	2259,8 (315,3) 5 (6) 24 (37,5)	0,66 <0,01 <0,01
Doppler arterias uterinas IP, media (DE) p, mediana (RIC) > p <sub>95</sub> , n (%)	0,63 (0,09) 41 (48) 0 (0)	1,1 (0,25) 98 (2) 31 (100)	0,82 (0,33) 54 (82) 21 (32,8)	<0,01 <0,01 <0,01
Doppler arteria umbilical IP, media (DE) p, mediana (RIC) > p <sub>95</sub> , n (%)	0,94 (0,15) 58 (30) 0 (0)	0,95 (0,21) 52 (39) 0 (0)	1,15 (0,25) 78 (32) 11 (17,19)	<0,01 <0,01 <0,01
Doppler arteria cerebral media IP, media (DE) p, mediana (RIC) <p <sub>5</sub> , n (%)	1,62 (0,28) 50 (38) 0 (0)	1,60 (0,27) 42 (46) 0 (0)	1,19 (0,31) 6 (15) 30 (46,88)	<0,01 <0,01 <0,01
Índice cerebro-placentario Media (DE) p, mediana (RIC) <p <sub>5</sub> , n (%)	1,62 (0,28) 27 (32) 0 (0)	1,60 (0,27) 24 (30) 0 (0)	1,19 (0,31) 2 (2) 59 (92,19)	<0,01 <0,01 <0,01

G1: PFE < p<sub>3</sub> personalizado; G2: PFE < p<sub>10</sub> personalizado + IPmAUt > p<sub>95</sub>; G3: PFE < p<sub>10</sub> personalizado + Doppler fetal patológico.

DE, desviación estándar; EG, edad gestacional; IMC, índice de masa corporal; n, número absoluto; p, percentil

Tabla 2-A2. Resultados perinatales de la población de estudio, compuesta por 131 casos de CIR tardío estadio I, en función del peso fetal estimado y el estudio Doppler materno fetal obtenido en la última exploración ecográfica antes del parto.

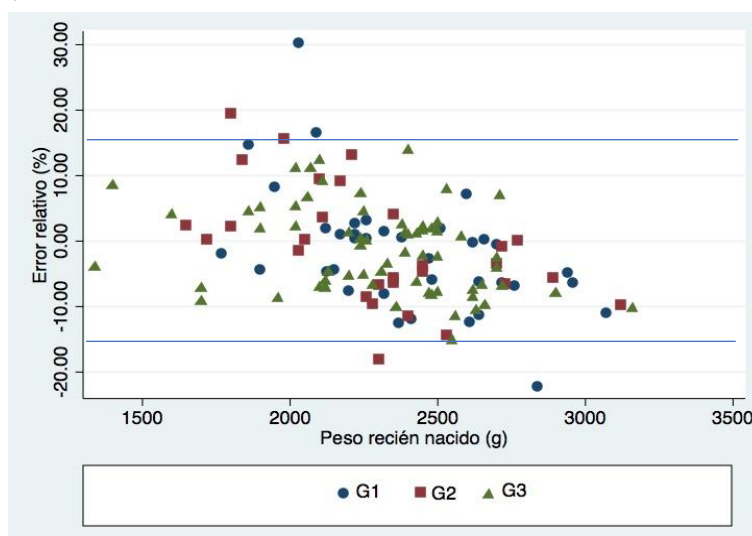
Características prenatales	Subgrupo de CIR estadio I			p
	G1 (n=37)	G2 (n=30)	G3 (n= 64)	
Inicio del parto: n (%)				
Espontáneo	2 (5,4)	5 (16,7)	4 (6,3)	0,32
Inducción de parto	34 (91,9)	23 (76,7)	55 (85,9)	
Cesárea programada	1 (2,7)	2 (6,7)	5 (7,8)	
Cesárea: n (%)				
Total	7 (18,4)	7 (22,5)	29 (45,3)	< 0,01‡
Tras IPV	6 (15,8)	5 (16,1)	24 (37,5)	0,01
Tras IPV, por SPBF	2 (5,3)	2 (6,5)	17 (26,6)	< 0,01‡
Motivo de cesárea intraparto: n (%)				
SPBF	2 (33,3)	2 (40,0)	17 (70,8)	0,36
FI/NPP	3 (50,0)	2 (40,0)	7 (29,2)	
Otras*	1 (16,7)	1 (20)	0 (0)	
pH arterial: media (DE)	7,26 (0,1)	7,24 (0,1)	7,22 (0,1)	0,03
pH arterial <7: n (%)	1 (2,7)	0 (0)	2 (3,1)	0,63
Apgar a los 5 minutos: mediana (RIC)	10 (1)	10 (1)	10 (1)	0,81
Apgar a los 5 minutos <7: n (%)	1 (2,7)	1 (3,3)	2 (3,1)	0,99
Morbilidad severa: n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Ingreso en UCIN: n (%)	1 (2,7)	0 (0)	4 (6,2)	0,75
Peso al nacer en g: media (DE)	2393,6 (322,4)	2275,2 (365,7)	2301,3 (337,1)	0,36
p mediano de peso customizado al nacer (RIC)	3 (5)	2 (5)	5 (9)	0,07
Sexo varón: n (%)	21 (56,8)	19 (63,3)	35 (55,6)	0,77

G1: PFE < p3 personalizado; G2 PFE < p10 personalizado + IPmAUt > p95; G3: PFE < p10 personalizado + Doppler fetal anormal.

IPV, intento de parto vaginal; FI, fracaso de inducción; n, número absoluto; NPP, no progresión de parto; p, percentil; RIC, rango intercuartílico; SPBF, sospecha de pérdida del bienestar fetal; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatal. ‡G1 vs. G3 y G1 vs. G2. \*Un caso por presentación podálica y uno por empeoramiento grave de preeclampsia.

En relación a la precisión a la hora de estimar el peso fetal, la media (DE) del error entre el PFE y el peso al nacimiento en gramos en G1, G2 y G3 fue de 54,8 (216,1), -36,8 (200,6) y -41,4 (157,6), respectivamente. Eso implicó un error relativo en la estimación del -1,7% (9,2), -0,9% (9,1), and -1,4% (6,7), respectivamente. La distribución de los errores relativos en la estimación del PFE respecto al peso al nacimiento se muestra en la Figura 1-A1.

**Fig. 1-A1** Gráfico de dispersión con los errores relativos del peso fetal estimado (PFE) en gramos en comparación con el peso al nacimiento en la población a estudio de CIR tardío estadio I.



G1: PFE < p3 personalizado; G2 PFE < p10 personalizado + IPmAUt > p95; G3: PFE < p10 personalizado + Doppler fetal patológico.

La concordancia encontrada entre los pesos personalizados pre y posnatalmente en cada grupo se muestran en la Tabla 3-A1. En 42/133 (31,6%) de los casos, el percentil customizado utilizado al nacimiento fue superior al peso necesario para cumplir la definición de CIR. La media (DE) del percentil customizado utilizando el peso al nacimiento en los casos en los que se sobreestimó el peso fetal fue 11 (8), 24 (7) y 14 (6) en G1, G2 y G3, respectivamente.

Los resultados perinatales de los fetos sobrediagnosticados de CIR se detallan en la Tabla 4-A1, de acuerdo al grupo de clasificación prenatal. Incluso dentro de este grupo se encuentra una tasa superior de cesárea en G3 respecto a G1 y G2. En este análisis secundario no se encontró ningún caso de Apgar a los 5 minutos < 7, morbilidad neonatal severa o ingreso en UCI neonatal.

Tabla 3-A3. Concordancia entre los percentiles customizados pre y posnatalmente según el motivo de clasificación como CIR tardío estadio I

Percentil personalizado del peso al nacimiento	Subgrupo de CIR tardío			
	G1 (n=37)	G2 (n=30)	G3 (n= 64)	p
<3	20 (54,1)	16 (53,3)	25 (39,1)	0,99
3-9	12 (32,4) ‡	10 (33,3)	18 (28,1)	0,99
≥10	5 (13,5) ‡	4 (13,3) ‡	21 (32,8)	<0,001

G1: PFE < p3 personalizado; G2 PFE < p10 personalizado + IPmAUt > p95; G3: PFE < p10 personalizado + Doppler fetal patológico. CIR, crecimiento intrauterino restringido; ‡Casos sobrediagnosticados, definidos como aquellos diagnosticados prenatalmente como CIR y cuyo percentil personalizado al nacimiento fue ≥3 en G1 y ≥10 en G2 y G3

Tabla 4-A1. Resultados perinatales en fetos prenatalmente sobrediagnosticados como CIR según el motivo de clasificación como CIR

Resultados perinatales	CIR sobrediagnosticado			p
	G1 (n=17)	G2 (n=4)	G3 (n=21)	
Inicio del parto: n (%)				
Espontáneo	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0,31
Inducción de parto	16 (94,1)	3 (75,0)	19 (90,5)	
Cesárea programada	0 (0)	1 (25,0)	2 (9,5)	
Cesárea: n (%)				
Total	1 (5,9)	1 (12,5)	7 (41,8)	0,03
Tras IPV	1 (5,9)	0 (0)	5 (33,3)	NS
Tras IPV, por SPBF	1 (100)	0 (0)	4 (57,1)	0,05
pH arterial: media (DE)	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0,48
pH arterial <7: n (%)	7,26 (0,1)	7,19 (0,1)	7,24 (0,1)	0,13
Apgar a los 5 minutos: mediana (RIC)	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0,47
Apgar a los 5 minutos <7: n (%)	10 (0)	10 (1)	10 (1)	0,67

G1: PFE < p3 personalizado; G2 PFE < p10 personalizado + IPmAUt > p95; G3: PFE < p10 personalizado + Doppler fetal anormal.

CIR, crecimiento intrauterino restringido; DE, desviación estándar; IPV, intento de parto vaginal; PFE, peso fetal estimado; RIC, rango intercuartílico; SPBF, sospecha de bienestar fetal.

## Discusión

La principal observación de este estudio es que la tolerancia al parto en aquellos fetos diagnosticados de CIR estadio I es menor si presentan una alteración del Doppler fetal (AU, ACM, ICP) que si tienen Doppler normal, con unas tasas de cesárea del 37,5% y 16% respectivamente.

En nuestra serie, más de la mitad de los fetos clasificados como CIR tardío en estadio I según los criterios presentados inicialmente tenían un Doppler fetal normal. Adicionalmente, el 45,9% de los G1 y el 13,3% de los G2 tuvieron un percentil personalizado al nacimiento superior al establecido para ser considerado un CIR<sub>150</sub>. En estos casos de CIR “sobrediagnosticado” se consiguió el parto vaginal en más del 90% de los originalmente G1 y casi del 90% de los G2. Si bien es cierto que la sobreestimación diagnóstica no parece tener consecuencias importantes en cuanto al riesgo de cesárea, sí se debe tener en cuenta que condiciona el nacimiento en un periodo del término precoz, lo cual no resulta completamente inocuo<sup>151</sup>. En el grupo G3 los fetos sobrediagnosticados de CIR también mostraron peor tolerancia al parto, comportándose como los “verdaderos” CIR con Doppler fetal patológico. No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución dado el limitado número de casos evaluados, especialmente del grupo G2. No obstante encontramos estos datos de interés ya que a pesar de la limitación en el número de casos, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de cesáreas entre los distintos grupos. Por tanto, el estado del Doppler fetal es un determinante fundamental en el resultado del parto ya que incluso cuando el PFE supera el p10, una alteración del mismo se asocia a un riesgo aumentado de cesárea. En la misma línea que otros autores han sugerido<sup>152</sup>, nuestros resultados apoyan que el estudio del Doppler fetal puede ser útil a la hora de identificar situaciones de compromiso fetal cercanos pero más allá del p10.

Dados estos resultados, podría valorarse completar la evaluación fetal con un estudio Doppler si el PFE se encuentra entre los p10 y p25. Por el contrario, el tamaño fetal de forma aislada no aporta suficiente información sobre la reserva fetal de cara al parto. Es por esto que podría ser razonable demorar la inducción de parto hasta el final del término precoz (39 semanas) en el CIR con estudio Doppler fetal normal. Por el contrario, en aquellos con alteraciones del Doppler debería finalizarse la gestación más cercanos a la semana 37 y con estrecha monitorización intraparto.

Las guías de la detección prenatal de CIR tardío varían de un país a otro, optando algunos por la ecografía sistemática de tercer trimestre y otros por un abordaje basado en una estratificación de riesgo. Lo que sí presentan todas en común, es la detección del PEG como cribado. Respecto a la estimación del peso fetal, las publicaciones en la literatura reportan una tasa de detección de PEG antenatal de entre el 10% y el 30%<sup>60</sup>.

La estimación del peso fetal también implica un riesgo de sobreestimar la tasa de PEG y CIR. En nuestro estudio encontramos una tasa de sobrediagnóstico del 30% aunque sólo se encontró una diferencia absoluta media de 50g en el PFE. Los percentiles personalizados se han utilizado para mejorar la detección de CIR dentro de los PEG<sup>153</sup>. Más aún, hay estudios que demuestran que pesos extremadamente bajos, con  $p < 3$ , se asocian a mayor morbimortalidad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios no tienen en cuenta el Doppler fetal o se basan en el peso al nacimiento y no su estimación prenatal<sup>154</sup> por lo que su implementación en la práctica clínica sigue siendo controvertida.

En los últimos años, el estudio Doppler materno y fetal, especialmente el ICP se han utilizado como herramientas útiles en la evaluación del CIR tardío. En cuanto al Doppler materno, el aumento patológico de las resistencias en las AUt (IP > p95) se ha utilizado como un marcador de insuficiencia placentaria aunque, a pesar de ser más frecuente que las alteraciones en la AU, solo se encuentra en un 30% de los fetos con alteraciones del Doppler fetal y en menos del 50% de los fetos de nuestra serie. Es más, algunos autores proponen que la utilidad del Doppler materno pasa a ser marginal cuando se tiene en cuenta el ICP<sup>81</sup>, como también apoyan nuestros resultados.

La evaluación de la AU aporta un gran valor pronóstico en las formas precoces del CIR pero no en las tardías, donde se pueden encontrar con relativa frecuencia eventos perinatales adversos aún con Doppler normal en la AU<sup>155</sup>. Ciertamente, en nuestro grupo de estudio hemos observado que solo el 17% de los casos con alteración de la hemodinámica fetal asociaban un Doppler patológico en la AU. Por el contrario, las alteraciones del ICP se han demostrado muy eficientes en la detección del CIR tardío, mostrando una correlación sustancial con los resultados perinatales<sup>156</sup>. Sin embargo, su uso no está libre de falsos positivos<sup>157</sup> y a día de hoy se recomienda que cada centro audite sus datos previo a su implementación sistemática<sup>158</sup>.

En cuanto a las fortalezas de nuestro estudio, se encuentran que todos los fetos con diagnóstico de CIR en estadio I fueron manejados de la misma manera, independientemente del Doppler fetal, lo cual permite una adecuada comparación de los

resultados en todos los grupos. Asimismo, las ecografías realizadas durante el seguimiento fueron realizadas en su totalidad por el mismo grupo de ecografistas expertos en diagnóstico prenatal, confiriendo homogeneidad en el grupo explorador.

Entre las limitaciones del estudio nos encontramos con que fue realizado en un único centro, por lo que no hay disponemos de validación externa de los datos. Tampoco se enmascararon los parámetros ecográficos a los clínicos encargados de la consulta de obstetricia o del paritorio si bien el protocolo de actuación fue independiente del Doppler fetal. Asimismo, aunque el tamaño muestral es relativamente amplio, resulta insuficiente para comparar subgrupos y evaluar eventos raros como la morbilidad severa o mortalidad. Por último, dada la naturaleza retrospectiva de este estudio y que no se realiza de forma sistemática una ecografía cercana a la semana 37, ni estudio Doppler en la ACM en la ecografía de tercer trimestre, no es posible conocer el porcentaje de fetos que presentaban un Doppler patológico con un patrón de crecimiento normal en nuestra población.

## **Conclusión**

El CIR tardío estadio I clasificado según los criterios más aceptados en nuestro medio, resulta un grupo heterogéneo, en el que aquellos casos con alteración del estudio Doppler fetal presentan una peor tolerancia al parto vaginal en comparación con los que no la tienen, independientemente del peso al nacimiento.

Versión original del primer artículo

## Fetal Biometry and Doppler Study for the Assessment of Perinatal Outcome in Stage I Late-Onset Fetal Growth Restriction

Cecilia Villalaín Ignacio Herraiz María Soledad Quezada  
Paula Isabel Gómez-Arriaga Eneyr Gómez-Montes Alberto Galindo

Fetal Medicine Unit-SAMID, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital 12 de Octubre, 12 de Octubre Research Institute (imas12), Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

### Keywords

Fetal growth restriction · Diagnosis · Estimated fetal weight · Doppler · Perinatal outcome

fetuses, abnormal fetal Doppler is associated with a poorer tolerance to vaginal delivery, even when the birth weight is >10th centile.

© 2018 S. Karger AG, Basel

### Abstract

**Objective:** To compare perinatal outcomes on fetuses classified as stage I late-onset fetal growth restriction (FGR) depending on the estimated fetal weight (EFW) centile category and the fetal and maternal Doppler study. **Material and Methods:** Retrospective cohort study on 131 cases of stage I late-onset FGR (diagnosis  $\geq 32^{+0}$  weeks), defined as: EFW < 3rd centile and normal Doppler (G1) or EFW < 10th centile and mean uterine artery pulsatility index (PI) > 95th centile (G2) or EFW < 10th centile and mild fetal Doppler alteration: umbilical artery PI > 95th centile, middle cerebral artery PI < 5th centile, or cerebroplacental ratio < 5th centile (G3). All groups were compared to their perinatal results. **Results:** There were 37, 30, and 64 cases in G1, G2, and G3, respectively. G1 and G2 showed lower percentages of cesarean section when compared with G3 (18.4, 22.5, and 45.3% ( $p < 0.01$ ), respectively), being attributable to an excess of cesarean sections for non-reassuring fetal status. These differences remained when definitive birth weight centile was above that considered to define FGR, being 5.9, 12.5, and 41.8% ( $p < 0.01$ ), respectively. **Discussion:** In stage I late-onset FGR

### Introduction

Fetal growth restriction (FGR) is associated with an increase of both neonatal morbidity and mortality [1]. Late-onset FGR (diagnosed at or after 32 weeks) affects 3–5% of pregnancies [2]. The risk of stillbirth of these fetuses increases significantly at term, so prenatal identification of this condition may avoid adverse outcomes by indicating delivery in the early term period [3].

Currently, there is no consensus on its diagnosis, mainly due to the difficulties for discerning between the late-onset FGR and the constitutionally small-for-gestational-age (SGA) fetus with an estimated fetal weight (EFW) < 10th centile but otherwise healthy. In order to reduce false-positive diagnoses of FGR, the use of customized centiles of EFW has been advocated [4]. Additionally, it has been recently proposed that the combination of the EFW with the study of the umbilical artery pulsatility index (UA-PI), middle cerebral artery pulsatility index (MCA-PI), cerebroplacental ratio (CPR), and

mean uterine artery pulsatility index (mUtA-PI) may help discerning which cases are at a higher risk [5, 6]. According to this, three different possibilities have been given to establish the diagnosis of a stage I late-onset FGR in an SGA fetus: firstly, an EFW <3rd centile and normal Doppler; secondly, an EFW <10th centile plus mUtA-PI >95th centile and normal fetal Doppler; thirdly, an EFW <10th centile plus mild fetal Doppler alterations (UA-PI >95th centile with antegrade diastolic blood flow, MCA-PI <5th centile, or CPR <5th centile) [2].

Our main objective is to compare perinatal outcomes on these three distinct groups of late-onset FGR. Secondly, we aim to evaluate the rate of success determining EFW customized centiles on the categories 3–9 and <3, when compared to actual birth weight customized centiles.

### Material and Methods

We present an observational retrospective cohort study of 131 consecutive singleton gestations with stage I late-onset FGR (diagnosis  $\geq 32^{+0}$  weeks) that were followed up at our center between January 2014 and January 2017. Stage I FGR was defined as any of the following situations that compose our three groups of study: EFW <3rd customized centile and normal uterine and fetal Doppler (group 1, G1); EFW <10th customized centile, mUtA-PI >95th centile, and normal fetal Doppler (group 2, G2); EFW <10th customized centile with a mild fetal Doppler alteration: UA-PI >95th centile, MCA-PI <5th centile, or CPR <5th centile (group 3, G3) [2]. The exclusion criteria were multiple pregnancies, fetuses with chromosomal anomalies, major malformations or congenital infections, and unknown pregnancy outcome. The study was approved by the ethical committee of our center, a signed consent form not being necessary given the retrospective nature of the study and the use of anonymized patient records.

Throughout the study period, all suspected SGA by abdominal palpation or by fetal growth scan, which in our country is routinely performed at around 34 weeks, were referred to our Fetal Medicine Unit. All the examinations were performed by two of the investigators (I.H. and M.S.Q.). EFW was calculated using Hadlock's formula [7], and we used for analysis the EFW obtained on the last ultrasound exam which was performed on the previous week to delivery. Then, we calculated the EFW customized centile according to age, parity, ethnicity, and pregestational body mass index. Similarly, the actual birth weight (in grams) was transformed into its customized centiles. All customized centiles (both of the EFW and the actual birth weights) were calculated using the same software program (GROW – Gestation Related Optimal Weight), which is available at <http://www.gestation.net/cc/6/884259.htm>. Overdiagnosed FGR was defined when the customized centile of the actual birth weight was above that expected for the prenatally assigned group, that is, those with a birth weight  $\geq 3$ rd customized centile (and prenatally included in G1) and those with a birth weight  $\geq 10$ th customized centile (and prenatally included either in G2 or in G3).

In the absence of vaginal delivery contraindication, we recommend labor induction from 37 weeks on stage I FGR. The method used for labor induction varied according to Bishop's index at admission, using oxytocin on those cases with an index >7 and vaginal prostaglandins or cervical Foley catheter placement on those that required cervical ripening.

The following perinatal variables were evaluated: associated preeclampsia [8], reasons for indication of a cesarean section, umbilical artery pH, Apgar score at 5 min, admission to the neonatal intensive care unit and severe neonatal morbidity (bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, grade III or IV intraventricular hemorrhage, hypoxic-ischemic encephalopathy, or periventricular leukomalacia).

A descriptive analysis was performed on the variables of the study, presenting the quantitative results as mean (standard deviation) or median (interquartile range) and qualitative data as percentage (standard error), as well as univariate analysis of these variables on the different study groups. Nonparametrical tests were applied as needed (Fisher exact test, Mann-Whitney U test, and Kruskal-Wallis test). A two-sided *p* value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using STATA version 14.1 software.

### Results

Out of the 131 cases, 37 (28.2%) were classified in G1, 30 (23.0%) in G2, and 64 (48.8%) in G3. Among the latter group, 59 (92.2%) had a CPR <5th centile, 11 (17.2%) an UA-PI >95th centile, and 30 (46.9%) a MCA-PI <5th centile, presenting these alterations isolated or in combination. The prenatal characteristics of all groups are summarized in Table 1. Regarding maternal parameters, statistically significant differences were found on parity, with a higher rate of nulliparity in G3. Additionally, an almost significant higher body mass index was found in G1. Regarding fetal characteristics, statistically significant differences were found on all Doppler measurements and on EFW customized centile on the last ultrasound, as expected given the definition of each group. However, nonsignificant differences were observed for the absolute birth weight value.

Perinatal outcomes are shown in Table 2. Overall cesarean section rate was 31.1%, being 18.4, 22.5, and 42.9% in G1, G2, and G3, respectively. Differences were statistically significant between the groups with normal fetal Doppler (G1 and G2) and the group with abnormal fetal Doppler (G3). There was one case where vaginal delivery was not attempted in G1 because of breech presentation, two cases in G2 (one fetus with breech presentation and one case of obstructive leiomyoma), and four cases in G3 (two fetuses with breech presentation, one fetal bradycardia, and one case of severe preeclampsia). In the subgroup of patients with an attempt of vaginal delivery, overall ce-

mean uterine artery pulsatility index (mUtA-PI) may help discerning which cases are at a higher risk [5, 6]. According to this, three different possibilities have been given to establish the diagnosis of a stage I late-onset FGR in an SGA fetus: firstly, an EFW <3rd centile and normal Doppler; secondly, an EFW <10th centile plus mUtA-PI >95th centile and normal fetal Doppler; thirdly, an EFW <10th centile plus mild fetal Doppler alterations (UA-PI >95th centile with antegrade diastolic blood flow, MCA-PI <5th centile, or CPR <5th centile) [2].

Our main objective is to compare perinatal outcomes on these three distinct groups of late-onset FGR. Secondly, we aim to evaluate the rate of success determining EFW customized centiles on the categories 3–9 and <3, when compared to actual birth weight customized centiles.

### Material and Methods

We present an observational retrospective cohort study of 131 consecutive singleton gestations with stage I late-onset FGR (diagnosis  $\geq 32^{+0}$  weeks) that were followed up at our center between January 2014 and January 2017. Stage I FGR was defined as any of the following situations that compose our three groups of study: EFW <3rd customized centile and normal uterine and fetal Doppler (group 1, G1); EFW <10th customized centile, mUtA-PI >95th centile, and normal fetal Doppler (group 2, G2); EFW <10th customized centile with a mild fetal Doppler alteration: UA-PI >95th centile, MCA-PI <5th centile, or CPR <5th centile (group 3, G3) [2]. The exclusion criteria were multiple pregnancies, fetuses with chromosomal anomalies, major malformations or congenital infections, and unknown pregnancy outcome. The study was approved by the ethical committee of our center, a signed consent form not being necessary given the retrospective nature of the study and the use of anonymized patient records.

Throughout the study period, all suspected SGA by abdominal palpation or by fetal growth scan, which in our country is routinely performed at around 34 weeks, were referred to our Fetal Medicine Unit. All the examinations were performed by two of the investigators (I.H. and M.S.Q.). EFW was calculated using Hadlock's formula [7], and we used for analysis the EFW obtained on the last ultrasound exam which was performed on the previous week to delivery. Then, we calculated the EFW customized centile according to age, parity, ethnicity, and pregestational body mass index. Similarly, the actual birth weight (in grams) was transformed into its customized centiles. All customized centiles (both of the EFW and the actual birth weights) were calculated using the same software program (GROW – Gestation Related Optimal Weight), which is available at <http://www.gestation.net/cc/6/884259.htm>. Overdiagnosed FGR was defined when the customized centile of the actual birth weight was above that expected for the prenatally assigned group, that is, those with a birth weight  $\geq 3$ rd customized centile (and prenatally included in G1) and those with a birth weight  $\geq 10$ th customized centile (and prenatally included either in G2 or in G3).

In the absence of vaginal delivery contraindication, we recommend labor induction from 37 weeks on stage I FGR. The method used for labor induction varied according to Bishop's index at admission, using oxytocin on those cases with an index >7 and vaginal prostaglandins or cervical Foley catheter placement on those that required cervical ripening.

The following perinatal variables were evaluated: associated preeclampsia [8], reasons for indication of a cesarean section, umbilical artery pH, Apgar score at 5 min, admission to the neonatal intensive care unit and severe neonatal morbidity (bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, grade III or IV intraventricular hemorrhage, hypoxic-ischemic encephalopathy, or periventricular leukomalacia).

A descriptive analysis was performed on the variables of the study, presenting the quantitative results as mean (standard deviation) or median (interquartile range) and qualitative data as percentage (standard error), as well as univariate analysis of these variables on the different study groups. Nonparametrical tests were applied as needed (Fisher exact test, Mann-Whitney U test, and Kruskal-Wallis test). A two-sided *p* value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using STATA version 14.1 software.

### Results

Out of the 131 cases, 37 (28.2%) were classified in G1, 30 (23.0%) in G2, and 64 (48.8%) in G3. Among the latter group, 59 (92.2%) had a CPR <5th centile, 11 (17.2%) an UA-PI >95th centile, and 30 (46.9%) a MCA-PI <5th centile, presenting these alterations isolated or in combination. The prenatal characteristics of all groups are summarized in Table 1. Regarding maternal parameters, statistically significant differences were found on parity, with a higher rate of nulliparity in G3. Additionally, an almost significant higher body mass index was found in G1. Regarding fetal characteristics, statistically significant differences were found on all Doppler measurements and on EFW customized centile on the last ultrasound, as expected given the definition of each group. However, nonsignificant differences were observed for the absolute birth weight value.

Perinatal outcomes are shown in Table 2. Overall cesarean section rate was 31.1%, being 18.4, 22.5, and 42.9% in G1, G2, and G3, respectively. Differences were statistically significant between the groups with normal fetal Doppler (G1 and G2) and the group with abnormal fetal Doppler (G3). There was one case where vaginal delivery was not attempted in G1 because of breech presentation, two cases in G2 (one fetus with breech presentation and one case of obstructive leiomyoma), and four cases in G3 (two fetuses with breech presentation, one fetal bradycardia, and one case of severe preeclampsia). In the subgroup of patients with an attempt of vaginal delivery, overall ce-

**Table 1.** Prenatal characteristics of the study population divided into groups based on estimated fetal weight and fetal and uterine artery Doppler study obtained on the last ultrasound exam before delivery

Prenatal characteristics	Groups of late-onset FGR			p
	G1 (n = 37)	G2 (n = 30)	G3 (n = 64)	
Maternal age (mean, SD), years	32.4 (6.4)	31.7 (7.8)	33.0 (5.7)	0.83
BMI (mean, SD)	25.3 (4.3)	24.6 (5.5)	23.5 (4.6)	0.05
Nulliparous, n (%)	20 (52.6)	20 (64.5)	54 (84.4)	<0.01
Preeclampsia, n (%)	1 (2.6)	5 (16.1)	10 (15.6)	0.11
GA at diagnosis (mean, SD), weeks	36.2 (2.2)	36.3 (2.0)	36.4 (2.0)	0.88
GA at delivery (mean, SD), weeks	38.3 (1.2)	37.8 (1.6)	37.6 (1.4)	0.13
EFW				
Mean (SD), g	2,323.6 (281.3)	2,262.3 (299.2)	2,259.8 (315.3)	0.66
Customized centile (median, IQR)	2 (1)	3 (6)	5 (6)	<0.01
<3rd customized centile, n (%)	38 (100)	19 (61.3)	24 (37.5)	<0.01
Uterine artery mean PI				
Mean (SD)	0.63 (0.09)	1.1 (0.25)	0.82 (0.33)	<0.01
Centile (median, IQR)	41 (48)	98 (2)	54 (82)	<0.01
>95th centile, n (%)	0 (0)	31 (100)	21 (32.8)	<0.01
Umbilical artery PI				
Mean (SD)	0.94 (0.15)	0.95 (0.21)	1.15 (0.25)	<0.01
Centile (median, IQR)	58 (30)	52 (39)	78 (32)	<0.01
>95th centile, n (%)	0 (0)	0 (0)	11 (17.2)	<0.01
Middle cerebral artery PI				
Mean (SD)	1.63 (0.28)	1.60 (0.27)	1.20 (0.31)	<0.01
Centile (median, IQR)	50 (38)	42 (46)	6 (15)	<0.01
<5th centile, n (%)	0 (0)	0 (0)	30 (46.9)	<0.01
Cerebroplacental ratio				
Mean (SD)	1.76 (0.39)	1.73 (0.36)	1.06 (0.24)	<0.01
Centile (median, IQR)	27 (32)	24 (30)	2 (2)	<0.01
<5th centile, n (%)	0 (0)	0 (0)	59 (92.2)	<0.01

G1: EFW <3rd customized centile; G2: EFW <10th customized centile + uterine artery mean PI >95th centile; G3: EFW <10th customized centile + abnormal fetal Doppler.

BMI, body mass index; EFW, estimated fetal weight; FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; IQR, interquartile range; PI, pulsatility index; SD, standard deviation.

sarean sections and cesarean sections for non-reassuring fetal status remained significantly lower in G1 and G2 compared to G3, with percentages of cesarean sections of 15.8, 16.1, and 37.5% ( $p = 0.01$ ), and percentages of cesarean sections for non-reassuring fetal status of 5.3, 6.5, and 26.6% ( $p < 0.01$ ), respectively. The mean umbilical artery pH was lower in G3, although there were no differences when umbilical artery pH <7.00 was analyzed.

Regarding our accuracy in estimating fetal weight, mean (standard deviation) error between EFW and birth weight in grams in G1, G2, and G3 was -54.8 (216.1), -36.8 (200.6), and -41.4 (157.6), respectively. That implied a -1.7% (9.2), -0.9% (9.1), and -1.4% (6.7) relative error on the fetal weight estimation, respectively. The distribution of the relative errors in EFW according to birth

weight is depicted in Figure 1. Concordance found among pre- and postnatal customized centiles in each group is shown in Table 3. Overall, in 42/133 (31.6%) cases, customized centile using the birth weight was above the weight required to fit the definition of FGR. The mean (standard deviation) customized centile using the actual birth weight in cases with overestimated fetal weight was 11 (8), 24 (7), and 14 (6) in G1, G2, and G3, respectively. Perinatal results of the overdiagnosed cases are detailed in Table 4, according to their prenatal group classification. We still found a higher rate of cesarean section on the abnormal fetal Doppler group, with respect to G1 and G2. No newborn of any group had Apgar at 5 min <7, severe neonatal morbidity, or was admitted to the neonatal intensive care unit.

**Table 2.** Perinatal results of the population of study, composed of 131 cases of stage I late-onset fetal growth restriction (FGR) fetuses, divided into groups based on estimated fetal weight and fetal and uterine artery Doppler study obtained on the last ultrasound exam before delivery

Perinatal results	Groups of late-onset FGR			p
	G1 (n = 37)	G2 (n = 30)	G3 (n = 64)	
Beginning of labor, n (%)				0.32
Spontaneous	2 (5.4)	5 (16.7)	4 (6.3)	
Labor induction	34 (91.9)	23 (76.7)	55 (85.9)	
Elective cesarean section	1 (2.7)	2 (6.7)	5 (7.8)	
Cesarean section, n (%)				
Total	7 (18.4)	7 (22.5)	29 (45.3)	<0.01 <sup>†</sup>
After AOVD	6 (15.8)	5 (16.1)	24 (37.5)	0.01 <sup>†</sup>
After AOVD, for NRFS	2 (5.3)	2 (6.5)	17 (26.6)	<0.01 <sup>†</sup>
Cause for cesarean section after AOVD, n (%)				0.36
NRFS	2 (33.3)	2 (40.0)	17 (70.8)	
FLI/LA	3 (50.0)	2 (40.0)	7 (29.2)	
Others <sup>‡</sup>	1 (16.7)	1 (20.0)	0 (0)	
Umbilical artery pH (mean, SD)	7.26 (0.1)	7.24 (0.1)	7.22 (0.1)	0.03
Umbilical artery pH <7, n (%)	1 (2.7)	0 (0)	2 (3.1)	0.63
Apgar at 5 min (median, IQR)	10 (1)	10 (1)	10 (1)	0.81
Apgar at 5 min <7, n (%)	1 (2.7)	1 (3.3)	2 (3.1)	0.99
Severe neonatal morbidity, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
NICU admission, n (%)	1 (2.7)	0 (0)	4 (6.2)	0.75
Neonatal birth weight (mean, SD), g	2,393.6 (322.4)	2,275.2 (365.7)	2,301.3 (337.1)	0.36
Customized centile using the birth weight (median, IQR)	3 (5)	2 (5)	5 (9)	0.07
Male sex, n (%)	21 (56.8)	19 (63.3)	35 (55.6)	0.77

G1: estimated fetal weight (EFW) <3rd customized centile; G2: EFW <10th customized centile + uterine artery mean pulsatility index >95th centile; G3: EFW <10th customized centile + abnormal fetal Doppler.

<sup>†</sup>G1 versus G3 and G1 versus G2. <sup>‡</sup>One case of breech presentation in G1 and one case of worsening preeclampsia in G2.

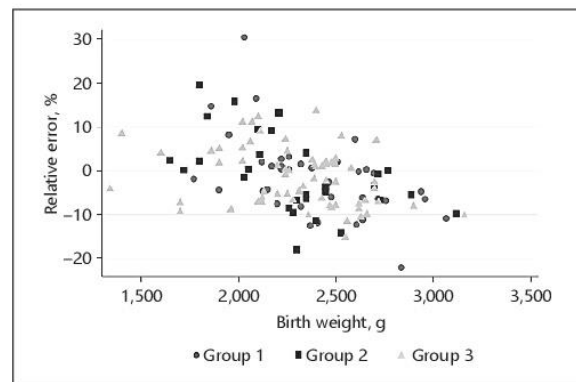
AOVD, attempt of vaginal delivery; IQR, interquartile range; FLI, failure of labor induction; LA, labor arrest; NRFS, non-reassuring fetal status; NICU, neonatal intensive care unit; SD, standard deviation.

**Table 3.** Concordance among pre- and postnatal customized centiles according to the reason for classification as stage I late-onset fetal growth restriction (FGR)

Neonatal birth weight customized centile	Groups of late-onset FGR			p
	G1 (n = 37)	G2 (n = 30)	G3 (n = 64)	
<3	20 (54.1)	16 (53.3)	25 (39.1)	0.99
3–9	12 (32.4) <sup>†</sup>	10 (33.3)	18 (28.1)	0.99
≥10	5 (13.5) <sup>†</sup>	4 (13.3) <sup>†</sup>	21 (32.8) <sup>†</sup>	<0.001

G1: estimated fetal weight (EFW) <3rd customized centile; G2: EFW <10th customized centile + uterine artery mean pulsatility index >95th centile; G3: EFW <10th customized centile + abnormal fetal Doppler.

<sup>†</sup>Overdiagnosed cases, defined as those prenatally diagnosed as FGR and in which the customized birth weight centile was ≥3rd centile in G1 and ≥10th centile in G2 and G3.



**Fig. 1.** Scatterplot of the relative errors in estimated fetal weight (EFW) (in grams) when compared to birth weight (in grams) in the study population of stage I late-onset FGR cases. Group 1: EFW <3rd customized centile; group 2: EFW <10th customized centile + uterine artery mean PI >95th centile; group 3: EFW <10th customized centile + abnormal fetal Doppler.

**Table 4.** Perinatal results of fetuses prenatally overdiagnosed as fetal growth restriction (FGR) according to the reason for classification as stage I late-onset FGR

Perinatal results	Prenatal groups of late-onset FGR in overdiagnosed cases			<i>p</i>
	G1 ( <i>n</i> = 17)	G2 ( <i>n</i> = 4)	G3 ( <i>n</i> = 21)	
Beginning of labor, <i>n</i> (%)				0.31
Spontaneous	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	
Labor induction	16 (94.1)	3 (75.0)	19 (90.5)	
Elective cesarean section	0 (0)	1 (25.0)	2 (9.5)	
Cesarean section, <i>n</i> (%)				
Total	1 (5.9)	1 (12.5)	7 (41.8)	0.03
After AOVD	1 (5.9)	0 (0)	5 (33.3)	0.05
After AOVD, for NRFS	1 (100.0)	0 (0)	4 (57.1)	0.48
Umbilical artery pH (mean, SD)	7.26 (0.1)	7.19 (0.1)	7.24 (0.1)	0.13
Umbilical artery pH <7, <i>n</i> (%)	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	0.47
Apgar at 5 min (median, IQR)	10 (0)	10 (1)	10 (1)	0.67

G1: estimated fetal weight (EFW) <3rd customized centile; G2: EFW <10th customized centile + uterine artery mean PI >95th centile; G3: EFW <10th customized centile + abnormal fetal Doppler.

AOVD, attempt of vaginal delivery; NRFS, non-reassuring fetal status; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

## Discussion

The main observation of our study is that tolerance to labor and vaginal delivery among fetuses classified as late-onset stage I FGR is much lower in those with abnormal Doppler (UA-PI, MCA-PI, CPR) than in fetuses with normal Doppler, with rates of cesarean section after attempt of vaginal birth of around 38 and 16%, respectively.

In our series of fetuses diagnosed as late-onset stage I FGR according to the classification proposed by Figueras and Gratacós [2], more than half had a normal fetal Doppler study. Interestingly, among those with normal Doppler, 45.9 and 13.3% of cases in G1 and G2, respectively, turned out to have a neonatal birth weight superior to that established to be considered FGR [9]. On these subgroups, vaginal delivery rate exceeded 90% on the first group and came close to it on the second. Even though the consequences of overestimation do not seem to be important when we look at the risk of cesarean section, it is important to keep in mind that this may imply inducing delivery on the early term period, which is not completely innocuous for the baby [10]. In G3, fetuses with overestimated fetal weight did also show lower tolerance to labor, with rates of vaginal delivery similar to the “true FGR” with pathological fetal Doppler study. We acknowledge that these results must be interpreted with caution given the small number of cases, especially on G2. However, we still find them of interest as even so, statistically

significant differences are found regarding cesarean section between the groups. Therefore, fetal Doppler is the main determinant on delivery outcome, given that having an abnormal fetal Doppler study, even when birth weight exceeds the 10th centile, is associated to an increased risk of cesarean section. In line with what some authors have suggested [11, 12], our findings support that fetal Doppler study may be useful to detect compromised fetuses with EFW above but close to the 10th centile.

In light of our results, performing fetal Doppler could be indicated probably when EFW is situated between the 10th and the 25th centile. On the contrary, fetal size by itself is not good enough to inform of the likely fetal reserve for the delivery. Given these findings, it might be reasonable to delay labor induction until the end of the early term period (39 weeks) in FGR with normal fetal Doppler. On the other hand, those with fetal Doppler alteration should be induced closer to 37 weeks and monitored closely during labor.

Guidelines for the prenatal detection of late-onset FGR vary, with some countries using routine ultrasonography and others adopting a risk-based approach, but all have in common the search of the SGA fetus as a first step in screening. Regarding fetal weight estimation, previous publications have demonstrated that 70–90% SGA neonates are not identified antenatally [13]. EFW also entails a risk of overestimation of SGA fetuses. In our study, we found a 30% rate of overdiagnosed fetuses although abso-

lute differences between EFW and birth weight did not exceed 50 g on average. Customized EFW centiles have been proposed to improve the detection rate of SGA with true FGR [14]. Nevertheless, its use remains controversial, and a consensus does not yet exist in the literature [15]. Furthermore, there are studies that demonstrate that extremely low neonatal birth weight under the 3rd centile is associated with higher morbidity and mortality. Given that most of these studies do not take into account a complete fetal Doppler evaluation or are based on birth weight and not on its prenatal estimation [16], its implementation in clinical practice is still controversial.

In recent years, maternal and fetal Doppler assessments, especially the CPR, are emerging as essential tools when evaluating late-onset FGR. Regarding maternal Doppler, mUtA-PI >95th centile has been proposed as a surrogate of placental dysfunction and even though it is more prevalent than abnormal UA-PI, it is still only present in 30% of fetuses with fetal Doppler alterations and less than half of all FGR in our series. Moreover, the utility of mUtA-PI turns out to be marginal when CPR is taken into account [17], as we have also verified. Umbilical artery assessment provides great prognostic value in the early-onset forms, but it gives little information when it comes to late-onset FGR and adverse perinatal results can be frequently found in cases with normal umbilical artery [18]. Certainly, we have observed that only 17% of cases in the group with fetal Doppler alterations had an abnormal UA-PI. On the contrary, CPR alteration has proved to be very efficient in the detection of late-onset FGR, showing substantial correlation between CPR <5th centile and worse perinatal outcomes compared to fetuses with normal fetal Doppler study [19, 20]. However, its use is not exempt from false positives [21], and it would

be advisable for each center to verify its results with the systematic use of CPR in the evaluation of late-onset FGR.

Among the strengths of our study are that all fetuses were managed under the same protocol independently of the criteria for diagnosing FGR, allowing us to make an adequate comparison among all groups. Furthermore, all ultrasound exams during follow-up were performed by the same experts in fetal medicine, conferring homogeneity to the study. We also acknowledge some limitations as it was performed in just one center, and we could not have an external validation of our data. Managing clinicians at the labor ward were not blinded to neither customized centile nor Doppler status, which may become a potential bias. However, according to our protocols, this information should not influence the decision-making process. Finally, it was underpowered to evaluate rare events such as severe neonatal morbidity or mortality.

In conclusion, late-onset stage I FGR classified accordingly to the most accepted criteria in our setting turns out to be a heterogeneous group in which, regardless of fetal weight, those fetuses with abnormal fetal Doppler (UA-PI, MCA-PI, CPR) present lower tolerance to vaginal delivery.

#### Acknowledgment

This work was funded by project PI13/02405 from the Instituto de Salud Carlos III (Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitiveness) and co-funded by the European Regional Development Fund.

#### Disclosure Statement

The authors declare no conflicts of interest.

#### References

- Mayer C, Joseph KS: Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:136–145.
- Figueras F, Gratacos 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.
- 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;208:376.e1–376.e7.
- Odibo AO, Cahill AG, Odibo L, Roehl K, Macones GA: Prediction of intrauterine fetal death in small-for-gestational-age fetuses: impact of including ultrasound biometry in customized models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:288–292.
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD: Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:290.e1–290.e6.
- Ghosh GS, Gudmundsson S: Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 2009;116:424–430.
- 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.
- Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–S22.

- 9 Melamed N, Ryan G: Choice of formula and accuracy of fetal weight estimation in small-for gestational-age fetuses. *J Ultrasound Med* 2016;35:71–82.
- 10 Tita AT, Landon MB: Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes *N Engl J Med* 2009;360:11–20.
- 11 Donovan EF, Lannon MB: A statewide initiative to reduce inappropriate scheduled births at 36(0/7)–38(6/7) weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:243.e1–243.e8.
- 12 Morales-Roselló J, Khalil A: Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:385–388.
- 13 Lappen JR, Myers SA: The systematic error in the estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:477–483.
- 14 Kase BA, Carreno CA, Blackwell SC: Customized estimated fetal weight: a novel antenatal tool to diagnose abnormal fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:218.e1–218.e5.
- 15 Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME: INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:509.e1–509.e7.
- 16 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.
- 17 Peyronnet V, Kayem G: Detection of small for gestational age fetuses during third trimester ultrasound. A monocentric observational study. *Gynecol Obstet Fertil* 2016;44:531–536.
- 18 Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J: Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customized birthweight centiles: population-based study. *Br J Obstet Gynaecol* 2008;115:590–594.
- 19 Sabdia S, Greer RM: Predicting intrapartum fetal compromise using the fetal cerebro-umbilical ratio. *Placenta* 2015;36:594–598.
- 20 Odibo AO, Riddick C: Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005;24:1223–1228.
- 21 Ananth CV, Vintzileos AM: Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev* 2009;85:653–658.

## 6.2 Segundo artículo (A2)

Valor pronóstico de la evaluación Doppler del istmo aórtico en el crecimiento intrauterino restringido tardío.

**Referencia:** Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Simón E, Gómez-Montes E, Galindo A. Prognostic value of the aortic isthmus Doppler assessment on late onset fetal growth restriction. J Perinat Med. 2018 Sep 13.

**DOI:** 10.1515/jpm-2018-0185

**Online ISSN:** 1619-3997

**Tipo de estudio:** observacional, comparativo, retrospectivo

**Estado:** publicado

**Factor de impacto:** 1,558 (Journal Citation Report),

**Categoría:** OBSTETRICS & GYNECOLOGY

**Posición:** 59/83 (Journal Citation Report)

## Resumen del segundo artículo

### Título

Valor pronóstico de la evaluación Doppler del istmo aórtico en el crecimiento intrauterino restringido tardío.

### Hipótesis

La aportación de la evaluación del IAo en el estudio del CIR tardío es limitada en fetos que ya presentan alteraciones hemodinámicas leves del Doppler fetal.

### Objetivo

Comparar los resultados perinatales en fetos con diagnóstico de CIR tardío ( $\geq 32+0$  semanas) con alteraciones leves del Doppler fetal y flujo anterógrado en el IAo respecto a aquellos con las mismas características, pero un flujo reverso al mismo nivel.

### Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 164 gestaciones únicas consecutivas con diagnóstico de CIR tardío (diagnosticados  $\geq 32+0$  semanas) con leves alteraciones del estudio Doppler entre enero de 2014 y julio de 2017.

Los fetos evaluados presentaban PFE  $< p10$  personalizado y asociaban al menos una de las siguientes alteraciones Doppler: IP AU  $> p95$ , IP ACM  $< p5$  o ICP  $< p5$ , con seguimiento y parto en nuestro centro. En 16 casos (9,8%) el flujo en el IAo no fue registrado bien por motivos técnicos ( $n=5$ ) u olvidos – errores de grabación ( $n=11$ ), dejando una población total de estudio de 148 casos. Asimismo, se excluyeron gestaciones múltiples, fetos con anomalías cromosómicas, malformaciones mayores o infecciones congénitas.

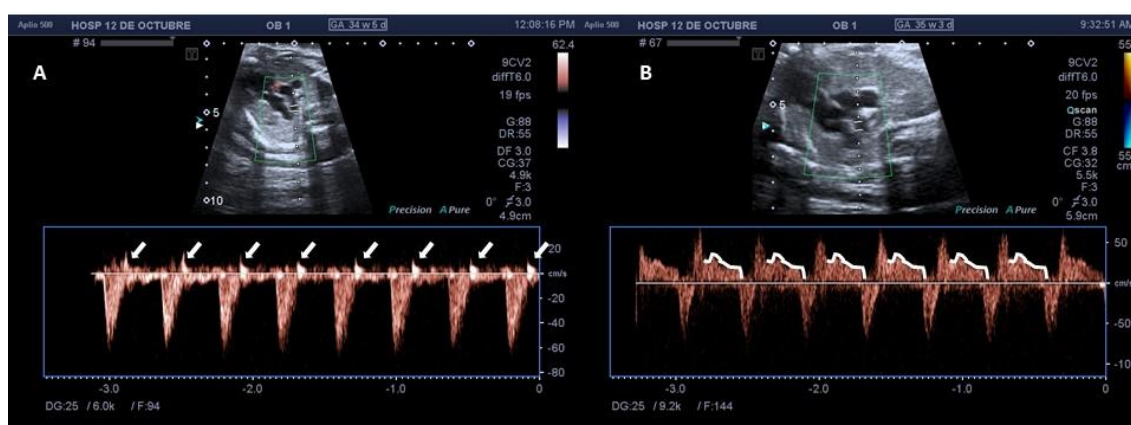
De acuerdo a la práctica clínica habitual de nuestro centro, todos aquellos fetos con sospecha de ser pequeños para la EG tras evaluación de la altura uterina o en la ecografía de crecimiento de tercer trimestre, realizada entre las semanas 33 y 36, fueron referidas a nuestra Unidad de Medicina Fetal donde se realizó una evaluación completa de los casos incluyendo biometría fetal y estudio Doppler de AU, ACM, IAo y AUt.

Todas las exploraciones fueron realizadas por expertos en medicina fetal con equipo de alta calidad (Toshiba Aplio 500, Canon Medical Systems Corporation; Tokyo,

Japan). El PFE fue estimado mediante la fórmula de Hadlock<sup>58</sup> y para el análisis estadístico se utilizó el último PFE registrado, siempre en la última semana previa al parto. Todos los percentiles fueron customizados en función de la edad, paridad, etnia e IMC pregestacional utilizando el software GROW Gestation Related Optimal Weight, disponible en <http://www.gestation.net/cc/6/884259.htm>. La EG fue calculada de acuerdo a las guías del American College of Obstetrics and Gynecology<sup>159</sup>. Se identificó y exploró el IAo mediante Doppler color y pulsado en un corte longitudinal del arco aórtico o en uno axial de tres vasos – tráquea en el mediastino alto, tal y como han descrito otros autores<sup>160</sup>. Para la medición del mismo se registraron tres ondas con un ángulo de insonación máximo de 30°.

El IAo fue clasificado como anterógrado o revertido en función del sentido del flujo diastólico, sin tener en cuenta el breve flujo revertido telediastólico que se observa habitualmente en el tercer trimestre (Figura 1-A3). En caso de observarse un flujo revertido en el IAo realizamos una nueva ecografía de confirmación tras un mínimo de 24 horas. Si el hallazgo no se confirmaba, el flujo fue definido finalmente como anterógrado.

Figura 1-A3: Ejemplos de Doppler (A) normal y (B) patológico en el istmo aórtico (IAo) obtenidos en el corte de tres vasos tráquea. Las flechas muestran el mínimo flujo revertido telediastólico visualizado frecuentemente en un flujo globalmente anterógrado en el IAo. Las líneas continuas muestran un flujo diastólico claramente revertido en el IAo



Todos los datos ecográficos utilizados para el análisis estadístico fueron obtenidos en la última exploración previa al parto. Los resultados del estudio Doppler, incluyendo el estado del IAo no fueron ocultados a los obstetras, si bien ninguna decisión fue tomada

en función del IAo. En nuestro centro recomendamos finalizar estas gestaciones a partir de la semana 37, independientemente del sentido del flujo en el IAo. En ausencia de contraindicación de parto vaginal, se recomendó la inducción del mismo escogiendo el método para inducción de parto en función del índice de Bishop al ingreso: si este era superior a 7, oxitocina y amniorrexis artificial y en caso contrario, dinoprostona vaginal o sonda de Foley para conseguir la maduración cervical.

Se evaluaron las siguientes variables perinatales: vía del parto, motivo de cesárea, Apgar a los 5 minutos, pH en AU, ingreso en UCIN y morbilidad neonatal compuesta (enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular grado III o IV, encefalopatía hipóxico-isquémica o leucomalacia periventricular). El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital. Dado su carácter retrospectivo y la anonimización de los datos, no fue preciso el uso de consentimiento informado.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio comparando dos grupos (flujo anterógrado vs. revertido en IAo). Las variables categóricas fueron expresadas como porcentaje y las continuas como media (DE) o media (rango intercuartílico). En el análisis univariante se realizaron comparaciones mediante t de Student (si la distribución era normal) o U de Mann Whitney (si la distribución no cumplía criterios de normalidad) en variables continuas y chi cuadrado o test exacto de Fischer en variables categóricas.

Para todas las comparaciones se utilizó como corte de significación una p de dos colas de 0,05. El análisis se realizó con STATA versión 14.1 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX, USA: StataCorp LP.)

## **Resultados**

De los 148 casos, 79 fueron clasificados con flujo anterógrado y 69 como revertido. En 4 casos (5,5%) el flujo revertido en el IAo no fue confirmado en la ecografía de seguimiento. El registro del flujo en el IAo fue obtenido en el corte de tres vasos tráquea en el 98% de los casos. Las características prenatales están resumidas en la Tabla 1-A3.

Tabla 1-A3. Características maternas de la población a estudio, compuesta por 148 casos de CIR estadio I, clasificados según el sentido del flujo en el istmo aórtico.

Características maternas	Flujo en istmo aórtico		p
	Anterógrado (n= 79)	Reverso (n= 69)	
Edad materna en años (media, DE)	32,3 (5,5)	32,3 (6,2)	0,88
IMC en Kg/m <sup>2</sup> (media, DE)	23,9 (4,5)	23,7 (5,1)	0,85
Concepción espontánea (n, %)	74 (93,6)	62 (89,9)	0,69
Fumadora (n, %)	61 (77,2)	50 (72,5)	0,51
Nulípara (n, %)	61 (77,2)	50 (72,5)	0,51
Etnia (n, %)			0,23
- Caucásica	57 (72,2)	46 (66,8)	
- Asiática	1 (1,3)	2 (2,9)	
- Africana	4 (5,0)	5 (7,2)	
- Sudamericana	15 (19,0)	13 (18,8)	
- Negra	2 (2,5)	3 (4,3)	
Cesárea anterior (n, %)	4 (5,1)	3 (4,4)	0,84
Preeclampsia (n, %)	10 (12,7)	8 (11,8)	0,62
Bishop al ingreso (mediana, RIC)	4 (1)	4 (2)	0,62

DE, desviación estándar; IMC, Índice de Masa Corporal; RIC, rango intercuartílico

Respecto a los parámetros maternos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables a excepción del tabaquismo, siendo más común en aquellas con flujo anterógrado en el IAo. La tasa de preeclampsia en la población general fue globalmente elevada, del 12,2%.

Respecto a las características fetales, sólo el 15% presentaron IP AU > p95 (n=22), mientras que muchos tuvieron un IP ACM < p5 (n=73; 49,3%), encontrándose en la mayoría una alteración del ICP (n=117; 79,0%). Los resultados de ambos grupos de estudio se encuentran resumidos en la Tabla 2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en el IP ACM e ICP, encontrándose valores menores en el grupo del IAo revertido respecto al grupo de flujo anterógrado (1,12 vs. 1,30 p < 0,01 y 0,99 vs. 1,19 p < 0,01, respectivamente).

Los resultados perinatales se muestran en la Tabla 3. La tasa global de parto vaginal fue del 60,8%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las variables a estudio, incluyendo la tasa de cesárea por SPBF en los casos

en los que se intentó un parto vaginal, que fue similar en los grupos con flujo anterógrado y revertido en el IAo (12,7% vs 15,9%,  $p=0,29$ , respectivamente).

Tabla 2-A3. Características fetales de la población a estudio, compuesta por 148 casos de CIR estadio I, clasificados según el sentido del flujo en el istmo aórtico.

Características fetales	Flujo en istmo aórtico		p
	Anterógrado (n= 79)	Reverso (n= 69)	
EG al diagnóstico en semanas (media, DE)	35,6 (2,2)	35,6 (2,5)	0,97
EG al parto en semanas (media, DE)	37,9 (5,8)	37,1 (1,9)	0,34
Peso fetal estimado <sub>1</sub>	2142 (400)	2152 (412)	0,84
En gramos, media (DE)	4 (5)	4 (5)	0,89
p, mediana (RIC)	36 (45,6)	31 (48,4)	0,73
< p <sub>3</sub> , n (%)			
Doppler arterias uterinas			
IP, media (DE)	0,91 (0,5)	0,89 (0,4)	0,80
p, mediana (RIC)	83 (69)	81 (62)	0,85
> p <sub>95</sub> , n (%)	32 (54,2)	27 (45,8)	0,84
Doppler arteria umbilical			
IP, media (DE)	1,13 (0,2)	1,16 (0,4)	0,76
p, mediana (RIC)	74 (27)	69 (40)	0,85
> p <sub>95</sub> , n (%)	8 (36,4)	14 (63,6)	0,08
Doppler arteria cerebral media			
IP, media (DE)	1,30 (0,3)	1,12 (0,3)	<0,01
p, mediana (RIC)	8 (17)	4 (7)	0,07
< p <sub>5</sub> , n (%)	34 (43,0)	39 (56,5)	0,10
Ratio cerebro-placentario			
Media (DE)	1,19 (0,4)	0,99 (0,4)	<0,01
p, mediana (RIC)	8 (17)	4 (8)	0,07
< p <sub>5</sub> , n (%)	65 (54,9)	52 (45,1)	0,97

DE, desviación estándar; EG, edad gestacional; IP, índice de pulsatilidad; RIC, rango intercuartílico; p, percentil; PFE, peso fetal estimado;

Tabla 3-A3. Resultados perinatales en la población a estudio, compuesta por 148 casos de CIR estadio I, clasificados según el sentido del flujo en el istmo aórtico.

Resultados perinatales	Flujo en istmo aórtico		p
	Anterógrado (n= 79)	Reverso (n= 69)	
Parto vaginal (n, %)	44 (55,7)	46 (66,7)	0,18
Inicio del parto			
Espontáneo (n, %)	8 (10,1)	2 (2,9)	0,08
Inducción de parto (n, %)	53 (67,1)	57 (82,6)	
Cesárea programada (n, %)	18 (22,8)	10 (14,5)	
Parto vaginal			
Global (n, %)	44 (55,7)	46 (66,7)	0,18
Tras inducción de parto (n, %)	36 (67,9)	44 (77,2)	0,17
Cesárea, por SPBF (n, %)	10 (12,7)	11 (15,9)	0,29
Motivo de cesárea si IPVV			
FI/NPP	6 (35,3)	3 (21,4)	0,30
SPBF	10 (58,8)	11 (78,6)	
Otras	1 (5,9)	0 (0)	
pH arterial (media, DE)	7,24 (0,1)	7,13 (0,9)	0,74
pH arterial <7 (n, %)	1 (1,3)	0 (0)	0,19
Apgar a los 5 min (median, RIC)	10 (0)	10 (1)	0,36
Apgar a los 5 min <7 (n, %)	0 (0)	0 (0)	-
Morbilidad severa (n, %)	0 (0)	0 (0)	-
Admisión UCIN (n, %)	1 (2,6)	5 (8,7)	0,39
Peso al nacimiento en g (media, DE)	2243 (337)	2222 (455)	0,95

FI, fracaso de inducción; IPVV, intento de parto vía vaginal; NPP, no progresión de parto; PFE, peso fetal estimado; RIC, rango intercuartílico; SPBF, sospecha de pérdida de bienestar fetal; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatal.

## Discusión

La principal observación de nuestro estudio fue que la tolerancia al trabajo de parto y la vía vaginal de los fetos clasificados como CIR tardío con alteraciones leves del Doppler fetal no difiere según el sentido del flujo sanguíneo en el IAo. El estudio del IP ACM y del ICP se han demostrado superiores al uso de la AU de forma aislada a la hora de predecir la tolerancia al parto<sup>161</sup> y resultados perinatales<sup>100</sup> en el CIR tardío. Aunque

en nuestro estudio la presencia de un flujo reverso en el IAo se asoció con una discreta disminución del IP ACM y del ICP, no encontramos que la evaluación del IAo añadiese ningún valor en la evaluación del CIR tardío ni para predecir la vía del parto ni los resultados perinatales.

El estudio del IAo surgió como una herramienta prometedora a la hora de evaluar la redistribución hemodinámica en los fetos con restricción del crecimiento, dada su localización clave entre las dos circulaciones fetales. La presencia de un flujo diastólico revertido en el IAo implica la presencia de redistribución en la circulación fetal ya que es una consecuencia de la disminución de las resistencias vasculares a nivel cerebral así como un aumento de las mismas caudalmente al diafragma y en la placenta. Por tanto, podría usarse teóricamente como un indicador de “redistribución cerebral” a la hora de monitorizar el CIR. Sin embargo, su utilidad clínica sigue sin haberse probado y grandes estudios como el PORTO han demostrado que la monitorización del IAo en los PEG no añade ningún beneficio<sup>162</sup>.

Una de las explicaciones que puede justificar por qué la utilidad del IAo sigue siendo controvertida es que el IAo, que conforma la parte más estrecha del arco aórtico, es relativamente corto y se encuentra rodeado por múltiples vasos de pequeño calibre, dificultado el registro Doppler puro y de buena calidad<sup>163</sup>. Estas dificultades técnicas explican porqué el abordaje cualitativo, simplemente observando si el sentido del flujo es anterógrado o revertido, es el más comúnmente utilizado en la práctica clínica<sup>4</sup>, incluso cuando estas dificultades técnicas pueden ser subsanadas en su mayor parte utilizando equipo de alta calidad por un experto, como ha sido el caso de nuestro estudio. En un intento por obtener una medida más objetiva del flujo sanguíneo en el IAo, se describieron otros sistemas de medida cuantitativos (IP, volumen sistólico) o semicuantitativos como el índice de flujo ístmico (IFI), sin llegarse a ningún consenso. Algunos autores defienden calcular el flujo neto a través del istmo durante el ciclo cardiaco, para determinar si este es anterógrado o revertido, utilizando la integral velocidad-tiempo del flujo, considerándose revertido si el ratio es  $<1$ <sup>164</sup>. Sin embargo, el IFI se basa en cálculos manuales, su medición depende del ángulo en el que se registre y su potencial de clasificar el flujo del IAo en más subtipos no parece aportar ningún beneficio clínico<sup>165,166</sup>.

Otra limitación importante añadida a la medición del IAo es que el flujo a este nivel cambia de forma fisiológica a lo largo de la gestación, siendo cada vez más frecuente encontrar el flujo reverso según avanza la EG<sup>167</sup>. En nuestra experiencia, la presencia de

un flujo reverso en el IAo se asocia de forma estadísticamente significativa a menores resistencias medias en el territorio de la ACM aunque este hallazgo resulta en una relevancia clínica limitada dado que el porcentaje de IP-ACM o ICP < p5 no fue diferente entre los grupos. Resulta interesante resaltar que uno de cada 4 fetos con flujo reverso en el IAo tiene un ICP < p5, reforzando la idea de que hay más factores en juego más allá del efecto de redistribución hemodinámica, que podrían enmascarar su significado, especialmente en el tercer trimestre. Por tanto, la relación entre el flujo revertido en el IAo y el grado de hipoxia cerebral ha de ser evaluado con precaución.

Algunos grupos han propuesto finalizar la gestación en el periodo del pretérmino tardío mediante cesárea si se detecta flujo revertido en el IAo debido a una posible menor tolerancia al parto<sup>4</sup> e incluso por su posible asociación con un peor neurodesarrollo<sup>168,169</sup>. Estos hallazgos han sido probados de forma consistente en el CIR precoz pero, dada la escasa evidencia en la literatura sobre el CIR tardío y tras analizar nuestros resultados, creemos que no son aplicables en este subgrupo, en el cual el sentido del flujo aórtico puede no ser un indicador tan fiable del bienestar fetal. En nuestro centro, mantenemos la indicación de finalizar las gestaciones con diagnóstico de CIR tardío y alteraciones leves del Doppler fetal a partir de la semana 37, independientemente del sentido del flujo en el IAo. Dados los presentes datos, en los cuales los resultados perinatales no difieren en función el sentido del flujo del IAo, ratificamos nuestra postura, al menos hasta que nueva evidencia de estudios aleatorizados demuestre lo contrario.

Este estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, no fue diseñado para evaluar el manejo clínico y por tanto no se deben extraer conclusiones de estos resultados sobre cuándo finalizar la gestación en el CIR tardío. En segundo lugar, están incluidos dentro del grupo de flujo reverso tanto fetos con flujo reverso como con flujo neto reverso y por tanto, se incluyen en el mismo grupo fetos que podrían tener distinto pronóstico. En tercer lugar, la detección del flujo reverso en el IAo puede no mantenerse en el tiempo (en el 5,5% de los casos tras ser evaluado de nuevo a las 24 horas). Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar si este porcentaje puede resultar superior si el ecografista encargado de realizar la segunda exploración no conoce el resultado de la primera o si la duración del flujo reverso en el IAo puede ser relevante en términos de resultados perinatales. Finalmente, el poder estadístico resulta limitado a la hora de evaluar eventos poco frecuentes como la movilidad neonatal severa o mortalidad.

## **Conclusión**

El flujo reverso en el IAo no supone un empeoramiento en los resultados perinatales en fetos con diagnóstico de CIR tardío en comparación con otros marcadores considerados como alteraciones leves propias de la clasificación del estadio I. La inducción de parto es factible y debería ser considerada como una opción cuando se indique la finalización de la gestación.

Versión original del segundo artículo

Cecilia Villalaín, Ignacio Herraiz\*, María S. Quezada, Paula I. Gómez-Arriaga, Elisa Simón, Eneyr Gómez-Montes and Alberto Galindo

## Prognostic value of the aortic isthmus Doppler assessment on late onset fetal growth restriction

<https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0185>  
Received May 28, 2018; accepted August 20, 2018

### Abstract

**Objectives:** As conflicting results have been reported about the association of reversed flow on the aortic isthmus (AoI) and adverse perinatal results in fetal growth restriction (FGR), we aim to compare perinatal outcomes (including tolerance to labor induction) of late-onset FGR between those with antegrade and reversed AoI flow.

**Methods:** This was an observational retrospective cohort study on 148 singleton gestations diagnosed with late-onset FGR (diagnosis  $\geq 32+0$  weeks), with an estimated fetal weight (EFW)  $< 10^{\text{th}}$  centile and mild fetal Doppler alteration: umbilical artery (UA) pulsatility index (PI)  $> 95^{\text{th}}$  centile, middle cerebral artery (MCA)-PI  $< 5^{\text{th}}$  centile or cerebral-placental ratio  $< 5^{\text{th}}$  centile. Antegrade AoI flow was present in  $n = 79$  and reversed AoI flow in  $n = 69$ . Delivery was recommended from 37 weeks in both groups. Perinatal results were compared between the groups.

**Results:** The global percentage of vaginal delivery of fetuses with antegrade and reversed blood flow was 55.7% vs. 66.7% ( $P = 0.18$ ) and the percentage of cesarean section (C-section) for non-reassuring fetal status was 12.7% vs. 15.9% ( $P = 0.29$ ), respectively. When evaluating those that underwent labor induction, the vaginal delivery rate was 67.9% vs. 77.2% ( $P = 0.17$ ), respectively. There were no significant differences regarding any other perinatal variables and there were no cases of severe morbidity or mortality.

**Conclusions:** We observed that the presence of reversed AoI flow does not worsen perinatal outcomes on fetuses with late-onset growth restriction with mild Doppler

alterations. Attempt of labor induction is feasible in these fetuses regardless of the direction of AoI flow.

**Keywords:** aortic isthmus; Doppler; fetal growth restriction; labor induction; perinatal outcome.

### Introduction

Fetal growth restriction (FGR) of placental origin refers to a condition in which a fetus is not able to fully reach its genetic growth potential due to a mismatch between placental supply and fetal demands and is associated with an increase of both neonatal morbidity and mortality [1]. Prenatal identification of FGR and assessment of its severity is crucial for optimizing the mode and timing of delivery [2].

Both experimental and clinical investigations have demonstrated that placental insufficiency causes fetal hypoxemia by reducing umbilical blood flow. In this setting, the fetal circulatory response implies the well-known brain-sparing effect in order to maintain adequate oxygenation to both the brain and the heart [3]. Identifying this blood flow redistribution which precedes fetal hypoxia is essential when evaluating FGR, especially in the late-onset forms (those diagnosed at or after 32 weeks) as, contrary to what happens in early-onset FGR, placental underperfusion is rarely reflected in the umbilical artery (UA) Doppler. Of the multiple prognostic tools that have been described for FGR assessment [4], the Doppler study of the middle cerebral artery (MCA) [5] and of the aortic isthmus (AoI) [6] have shown the best performance to demonstrate this fetal adaptation to hypoxemia.

The flow in the AoI is a reflection of both the cerebral and systemic resistances, and under normal circumstances the direction of blood flow in the AoI is antegrade, towards the descending aorta. However, the increase in placental resistances and the decrease in cerebral resistances can reverse the flow direction preceding hemodynamic decompensation [7]. Although some groups have observed poorer perinatal and postnatal outcomes in fetuses with reversed AoI flow [8], there are still discrepancies regarding the value of the study of the AoI flow in clinical practice [9, 10]. The aim of this study is to

\*Corresponding author: Ignacio Herraiz, Fetal Medicine Unit-SAMID, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital 12 de Octubre, 12 de Octubre Research Institute (imas12), Complutense University of Madrid, Madrid, Spain, Tel.: 034-1-3908310, E-mail: ignacio.herraiz@salud.madrid.org

Cecilia Villalaín, María S. Quezada, Paula I. Gómez-Arriaga, Elisa Simón, Eneyr Gómez-Montes and Alberto Galindo: Fetal Medicine Unit-SAMID, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital 12 de Octubre, 12 de Octubre Research Institute (imas12), Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

evaluate if perinatal results of late-onset growth-restricted fetuses with mild Doppler alterations vary depending on blood flow at the AoI (antegrade vs. reversed).

## Materials and methods

This was an observational retrospective study of 164 consecutive singleton fetuses diagnosed of late-onset growth restriction (diagnosis  $\geq 32+0$  weeks) with mild Doppler abnormalities between January 2014 and July 2017. The studied fetuses fulfilled the following criteria: the estimated fetal weight (EFW) was below the 10<sup>th</sup> customized centile and they had either UA pulsatility index (PI)  $>95^{\text{th}}$  centile [11], MCA-PI  $<5^{\text{th}}$  centile [12] or cerebral-placental ratio (CPR)  $<5^{\text{th}}$  centile, they were delivered at our center and their follow-up was complete. In 16 cases (9.8%) the AoI flow was not recorded either for technical reasons ( $n=5$ ) or missed measurements ( $n=11$ ), leaving a study population of 148 cases. Multiple pregnancies, fetuses with chromosomal anomalies, major malformations or congenital infections were also excluded.

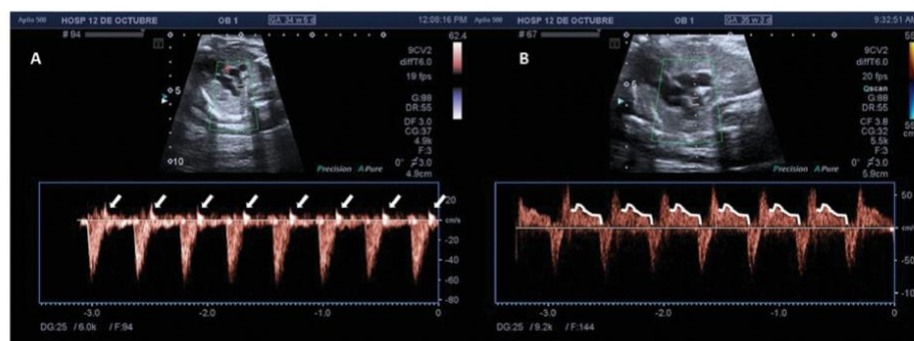
According to the organization of the prenatal care of our sanitary area, all fetuses suspected of being small for gestational age by uterine fundal height or by third trimester ultrasound scan, that in our country is included routinely in the prenatal care and is usually done at 33–35 weeks, are referred to our Fetal Medicine Unit where a complete fetal survey including biometry and Doppler study of UA, MCA, AoI and uterine arteries is performed. All examinations are performed by fetal medicine specialists with a high-quality equipment (Aplo 500, Canon Medical Systems Corporation; Tokyo, Japan). EFW is calculated using Hadlock's formula [13], and for this study the EFW used for analysis was the last obtained, that in all cases was within the prior week to delivery. All centiles were customized according to age, parity, ethnicity and pregestational body mass index, using the same software program (GROW – Gestation Related Optimal Weight), available at <http://www.gestation.net/cc/6/884259.htm>. Gestational age was calculated following the guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists [14].

Color and pulsed Doppler were used to identify and explore the AoI in a longitudinal aortic arch view or in the three vessels and trachea view of the fetal upper mediastinum, as previously described [15]. Three consecutive flow velocity waveforms were obtained with an ultrasound angulation of  $30^\circ$  or less. The AoI was classified as antegrade or reversed depending on the diastolic blood flow direction, without taking into account the brief reversed flow at the end-systole that is usually seen in the third trimester (Figure 1). Whenever reversed flow at the AoI was observed, a confirmation scan was performed  $\geq 24$  h. If the finding was not confirmed, the flow was finally classified as antegrade. All data related to the ultrasound used for analysis were obtained from the last scan prior to delivery. Doppler results including AoI were not blinded to the obstetric care providers, but none of the managing decisions were based on the AoI status.

We recommended in all cases finishing the pregnancy from 37 weeks. In the absence of a contraindication for vaginal delivery, the method for labor induction was chosen depending on the Bishop's index at admission: this was initiated using oxytocin if the index was  $>7$ , and with vaginal prostaglandins or cervical Foley catheter placement if cervical ripening was required. This policy was not influenced by the AoI status.

We studied the following perinatal variables: mode of delivery, indications for cesarean section (C-section), Apgar score at 5 min, UA pH, admission to the neonatal intensive care unit (NICU) and composite neonatal morbidity (necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, grade III or IV intraventricular hemorrhage, hypoxic-ischemic encephalopathy or periventricular leukomalacia). The study was approved by the Institutional Review Board of our hospital. The retrospective nature of the study and the anonymization of patients' data made it unnecessary to have a signed consent form.

A descriptive analysis of the study variables on the two study groups (antegrade vs. reversed AoI flow) was performed. Categorical variables were expressed as percentage and continuous variables as mean [standard deviation (SD)] or mean [interquartile range (IQR)]. Univariate analysis for comparisons was made using Student's *t*-test (when data were normally distributed) or the Mann-Whitney *U*-test (for skewed data) for continuous variables and the  $\chi^2$ -test or Fisher's exact test (when the expected cell count was less than 5) for



**Figure 1:** Examples of (A) normal and (B) pathological aortic isthmus (AoI) Doppler waveforms obtained in a three vessels and trachea view. Arrows show the brief reversed flow at end-systole that is commonly seen in an otherwise antegrade diastolic flow of the AoI. Solid lines show the true reversed diastolic flow component of the AoI.

categorical variables. Two sided P-values less than 0.05 were considered significant. Analysis was conducted with STATA, version 14.1 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX, USA: StataCorp LP.)

## Results

Out of the 148 cases, 79 were classified as having antegrade flow at the AoI, and 69 as reversed.

For four cases (5.5%), the reversed AoI was not confirmed on the follow-up scan performed after 24 h. The AoI was obtained from the three vessels and the trachea view in 98% of the cases. Prenatal characteristics of both groups are summarized in Table 1. Regarding maternal parameters, no significant differences were found for most variables, with the exception of the smoking status that was more common among the cases with antegrade flow at the AoI. According to the characteristics of the study population, the overall prevalence of preeclampsia was high (12.2%).

Regarding fetal characteristics, while only 15% of the fetuses of the study population showed to have an abnormal UA-PI ( $n=22$ ), many had an abnormal MCA-PI ( $n=73$ , 49.3%) and most had an abnormal CPR ( $n=117$ , 79%). The results of both groups are summarized in Table 2, and significant differences were found on both MCA-PI and CPR, these signs being more altered in fetuses with reversed flow at the AoI compared to those with antegrade flow (1.12 vs. 1.30,  $P<0.01$ , and 0.99 vs. 1.19,  $P<0.01$ , respectively).

Perinatal outcomes are shown in Table 3. The overall rate of vaginal delivery was 60.8%. No significant

differences were found on any of the variables being studied, including the C-section rate for non-reassuring status in cases where vaginal delivery was attempted, that was similar in cases with an antegrade or reversed flow at the AoI (12.7% vs. 15.9%,  $P=0.29$ , respectively).

## Discussion

The main observation of our study was that tolerance to labor and vaginal delivery among fetuses classified as late-onset FGR with mild Doppler alterations did not differ between those with reversed flow in the AoI and those with an antegrade flow. The study of the MCA-PI and the CPR were demonstrated to be superior to the UA alone for anticipating the tolerance to labor [16] and perinatal outcome [17] in late-onset FGR. Although in our study the presence of reversed AoI flow was associated with slightly lower MCA-PI and CPR values, we did not find that the Doppler study of the AoI provided clinically relevant information of the late-onset growth-restricted fetuses that could be helpful neither for establishing the route for delivery nor to predict perinatal outcomes.

The study of the AoI started off as a promising tool to evaluate fetal redistribution in growth-restricted fetuses given its critical location between two different fetal circulations. The presence of reversed diastolic blood flow in the AoI implies the presence of redistribution of fetal circulation as it is a consequence of the decrease of the vascular resistances in the brain together with their increase in the lower body and placenta. Therefore, theoretically it

**Table 1:** Maternal characteristics of the study population, composed by 148 cases of stage I late-onset FGR, divided into groups based on the direction of the aortic isthmus flow.

Maternal characteristic	Aortic isthmus flow		P-value
	Antegrade (n=79)	Reversed (n=69)	
Maternal age in years, mean (SD)	32.3 (5.5)	32.3 (6.2)	0.88
Prepregnancy BMI in kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	23.9 (4.5)	23.7 (5.1)	0.85
Smoker, n (%)	18 (22.8)	7 (10.1)	0.04
Spontaneous conception, n (%)	74 (93.6)	62 (89.9)	0.40
Nulliparous, n (%)	61 (77.2)	50 (72.5)	0.51
Ethnicity/race, n (%)			
Caucasian	57 (72.2)	46 (66.8)	0.23
Asian	1 (1.3)	2 (2.9)	
North African	4 (5.0)	5 (7.2)	
South American	15 (19.0)	13 (18.8)	
Black	2 (2.5)	3 (4.3)	
Previous C-section, n (%)	4 (5.1)	3 (4.4)	0.84
Preeclampsia, n (%)	10 (12.7)	8 (11.8)	0.62
Bishop score at admission, median (IQR)	4 (1)	4 (2)	0.62

BMI, Body mass index; GA, gestational age; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

**Table 2:** Fetal characteristics on the study population, composed by 148 cases of stage I late-onset FGR, divided into groups based on the direction of the aortic isthmus flow.

Fetal characteristics	Aortic isthmus flow		P-value
	Antegrade (n=79)	Reversed (n=69)	
GA at diagnosis in weeks (mean, SD)	35.6 (2.2)	35.6 (2.5)	0.97
GA at delivery in weeks (mean, SD)	37.9 (5.8)	37.1 (1.9)	0.34
Estimated fetal weight			
Mean (SD) in g	2142 (400)	2152 (412)	0.84
Centile (median, IQR)	4 (5)	4 (5)	0.89
<3 <sup>rd</sup> centile (n, %)	36 (45.6)	31 (44.9)	0.73
Uterine artery mean PI			
Mean (SD)	0.91 (0.5)	0.89 (0.4)	0.80
Centile (median, IQR)	83 (69)	81 (62)	0.85
>95 <sup>th</sup> centile (n, %)	32 (40.5)	27 (39.1)	0.84
Umbilical artery PI			
Mean (SD)	1.13 (0.2)	1.16 (0.4)	0.76
Centile (median, IQR)	74 (27)	69 (40)	0.85
>95 <sup>th</sup> centile (n, %)	8 (10.1)	14 (20.3)	0.08
Middle cerebral artery PI			
Mean (SD)	1.30 (0.3)	1.12 (0.3)	<0.01
Centile (median, IQR)	8 (17)	4 (7)	0.07
<5 <sup>th</sup> centile (n, %)	34 (43.0)	39 (56.5)	0.10
Cerebro-placental ratio			
Mean (SD)	1.19 (0.4)	0.99 (0.4)	<0.01
Centile (median, IQR)	8 (17)	4 (8)	0.07
<5 <sup>th</sup> centile (n, %)	63 (79.5)	52 (75.4)	0.97

BMI, Body mass index; EFW, estimated fetal weight; FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; IQR, interquartile range; PI, pulsatility index; SD, standard deviation.

**Table 3:** Perinatal results on the study population, composed by 148 cases of stage I late-onset FGR, divided into groups based on the direction of the aortic isthmus flow.

Perinatal results	Aortic isthmus flow		P-value
	Antegrade (n=79)	Reversed (n=69)	
Vaginal delivery (n, %)	44 (55.7)	46 (66.7)	0.18
Onset of labor			
Spontaneous (n, %)	8 (10.1)	2 (2.9)	0.08
Labor induction (n, %)	53 (67.1)	57 (82.6)	
Programmed C-section (n, %)	18 (22.8)	10 (14.5)	
Vaginal delivery			
Globally (n, %)	44 (55.7)	46 (66.7)	0.18
On labor induction (n, %)	36 (67.9)	44 (77.2)	0.17
Cesarean, for NR-CTG (n, %)	10 (12.7)	11 (15.9)	0.29
Reason for cesarean section if AOVd			
FLI/LA	6 (35.3)	3 (21.4)	0.30
NR-CTG	10 (58.8)	11 (78.6)	
Others	1 (5.9)	0 (0)	
Neonatal weight in g (mean, SD)	2243 (337)	2222 (455)	0.95
Arterial pH (mean, SD)	7.24 (0.1)	7.13 (0.9)	0.15
Arterial pH <7 (n, %)	1 (1.3)	0 (0)	0.19
Apgar score at 5 min (median, IQR)	10 (0)	10 (1)	0.36
Apgar score at 5 min <7 (n, %)	0 (0)	0 (0)	–
Severe morbidity (n, %)	0 (0)	0 (0)	–
NICU admission (n, %)	1 (2.6)	5 (8.7)	0.39
Composite poor outcome <sup>a</sup>	1 (1.3)	0 (0)	0.19

AOVD, Attempt of vaginal delivery; EFW, estimated fetal weight; IQR, interquartile range; FLI, failure of labor induction; LA, labor arrest; CPD, cephalopelvic disproportion (CPD); NRFS, non-reassuring fetal status; NICU, neonatal Intensive Care Unit. <sup>a</sup>Composite poor outcome comprised perinatal death, severe morbidity, Apgar score at 5 min <7 or arterial pH <7.0.

can be used as an indicator of “brain sparing” when monitoring FGR. However, its clinical use remains unproven, and large studies like the PORTO study have shown that monitoring AoI on small for gestational age fetuses was of no benefit [18].

Among the explanations that can justify why the utility of the AoI remains controversial is that the isthmus is the smallest part of the aortic arch, is relatively short and there are also small vessels in close vicinity, which complicates the recording of pure and good-quality Doppler signals [19]. These technical difficulties explain why the qualitative approach, simply observing the antegrade or reversed flow, is the most commonly used method in the clinical setting [9], even though they can be largely overcome by using high-quality equipment in expert hands as was the case in our study. Thus, in an attempt to obtain a more objective measurement of the AoI flow, quantitative (PI, systolic volume) and semi-qualitative isthmic flow index (IFI) methods have been described, but a consensus has not yet been reached. Some authors advocate calculating whether the net blood flow during the cardiac cycle is antegrade or reversed by using the velocity-time integral of the antegrade flow/velocity-time integral of the reversed flow, being reversed when the ratio is  $<1$  [20]. However, IFI relies on manual calculations, its measurement is angle-dependent and its potential to classify the AoI flow into more types does not seem to provide clinical benefits [21, 22].

Another important limitation added to the measurement of the AoI is that it changes physiologically throughout pregnancy, becoming more common to find reversed flow the further along it goes [23, 24]. In our experience, the presence of a reversed AoI flow was statistically associated with slightly lower resistances on the MCA territory, but this finding resulted in limited clinical relevance as the percentage of MCA-PI or CPR  $<5^{\text{th}}$  centile was not different between groups. It is worth noting that about one in four fetuses in the reverse AoI group still maintained a CPR  $\geq 5^{\text{th}}$  percentile, reinforcing the idea that there are more factors, beyond the “brain sparing effect”, playing a role in this parameter that may blur its meaning, especially in the third trimester of pregnancy. Therefore, the relationship of reverse AoI with a high degree of brain sparing should be taken with caution.

Some groups have proposed finishing the pregnancy in the late preterm period when a reversed flow is detected on the AoI and through C-section due to a possible lower tolerance to labor [25] and even because its presence has been associated with a poorer neurodevelopmental status [26, 27]. These findings have been consistently demonstrated for early-onset FGR but, after analyzing our data,

we believe that these results are not transposable to late-onset FGR, in which the direction of flow at the AoI may not be a reliable indicator of the fetal well-being. In our hospital, we maintained the indication of finishing the pregnancies diagnosed of late onset FGR with mild Doppler alterations through labor induction from 37 weeks, regardless of the AoI status. Given our results, where perinatal outcomes do not differ depending the flow on the AoI, we ratify our attitude, at least until further evidence from randomized studies proves otherwise.

We also acknowledge some limitations. Firstly, this was not designed as a management study and, therefore, conclusions on when to deliver a late-onset growth restricted fetus cannot be drawn from our findings. Secondly, we included in our reversed AoI group both fetuses with a reversed and a net reversed blood flow, thereby mixing fetuses that may have different prognoses. Thirdly, we have found that the observation of a reverse AoI flow at a specific moment may not be consistent over time (in 5.5% of cases when it is reevaluated after 24 h). However, further studies are needed to confirm if this percentage can be higher when the reassessment is conducted blindly and to assess if duration of reversed AoI flow may be relevant in terms of perinatal results. Finally, it was underpowered to evaluate rare events such as severe neonatal morbidity or mortality.

In conclusion, the Doppler study of the flow at the AoI does not provide any clinically useful information for predicting the tolerance to labor nor the perinatal outcome in late-onset growth restricted fetuses with mild Doppler alterations. Labor induction is feasible and should be considered when indicating when to finish these pregnancies.

**Author contributions:** All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

**Research funding:** None declared.

**Employment or leadership:** None declared.

**Honorarium:** None declared.

**Competing interests:** The funding organization(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

## References

1. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:136–45.

2. Baschat AA, Odibo AO. Timing of delivery in fetal growth restriction and childhood development: some uncertainties remain. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:2–3.
3. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:71–6.
4. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD007113.
5. 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;19:225–8.
6. Makikallio K, Jouppila P, Rasanen J. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:351–7.
7. Kennelly MM, Farah N, Turner MJ, Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010;30:395–401.
8. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, et al. The growth restriction intervention trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:34.e1–9.
9. Figueras F, Gratacos 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.
10. Tynan D, Alphonse J, Henry A, Welsh AW. The aortic isthmus: a significant yet underexplored watershed of the fetal circulation. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40:81–93.
11. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18:165–72.
12. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:124–7.
13. 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;151:333–7.
14. Method for estimating due date. Committee Opinion No. 611. American College of Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2014;124:863–6.
15. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bannasar M, Palacio M, Gómez O, et al. Doppler assessment of fetal aortic isthmus blood flow in two different sonographic planes during the second half of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:170–4.
16. Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Gómez-Montes E, Galindo A. Fetal biometry and doppler study for the assessment of perinatal outcome in stage I late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2018;4:1–7.
17. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:5–15.
18. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:539.e1–7.
19. Fouron JC, Siles A, Montanari L, Morin L, Ville Y, Mivelaz Y, et al. Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:690–3.
20. Acharya G. Technical aspects of aortic isthmus Doppler velocimetry in human fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:628–33.
21. Ruskamp J, Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, InfanteRivard C, Proulx F. Reference values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:441–4.
22. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, López M, Palacio M, Gómez O, et al. Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:71–6.
23. Kennelly MM, Farah N, Hogan J, Reilly A, Turner MJ, Stuart B. Longitudinal study of aortic isthmus Doppler in appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:414–20.
24. García-Canadilla P, Crispi F, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Rudenick PA, Gratacos E, et al. Understanding the aortic isthmus doppler profile and its changes with gestational age using a lumped model of the fetal circulation. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41:41–50.
25. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2014;34:655–9.
26. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, et al. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:497–503.
27. Cruz-Martinez R, Tenorio V, Padilla N, Crispi F, Figueras F, Gratacos E. Risk of ultrasound-detected neonatal brain abnormalities in intrauterine growth-restricted fetuses born between 28 and 34 weeks' gestation: relationship with gestational age at birth and fetal Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:452–9.

### 6.3 Tercer artículo (A3)

Inducción de parto en el crecimiento intrauterino restringido tardío:  
sonda de Foley vs dinoproston vaginal.

**Referencia:** Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Simón E, Gómez-Montes E, Galindo A. Labor induction on late-onset fetal growth restriction: Foley balloon vs, Vaginal dinoprostone. Fetal Diagn Ther. 2018 Sep 24:1-8. DOI: 10.1159/000491784

**DOI:** 10.1159/000491784

**ISSN:** 1015-3837

**Online ISSN:** 1421-9964

**Tipo de estudio:** observacional, comparativo, retrospectivo.

**Estado:** publicado.

**Factor de impacto:** 1,813 (Journal Citation Report)

**Categoría:** OBSTETRICS & GYNECOLOGY

**Posición:** 49/83 (Journal Citation Report)

## Resumen del tercer artículo

### Título

Inducción de parto en el crecimiento intrauterino restringido tardío: sonda de Foley vs. dinoprostona vaginal.

### Hipótesis

El uso de la sonda de Foley aumenta la tasa de parto vaginal respecto a la dinoprostona vaginal en los casos de inducción de CIR tardío estadio I que precisan maduración cervical, dada su menor asociación a taquisistolia uterina.

### Objetivo

Comparar la tasa de parto vaginal en fetos con diagnóstico de CIR que requieren inducción de parto, en función del método utilizado para la maduración cervical (dinoprostona vaginal vs. sonda de Foley). Como objetivo secundario, comparar los resultados perinatales en ambos grupos.

### Material y métodos

Presentamos un estudio retrospectivo realizado en un centro terciario sobre 148 gestaciones consecutivas diagnosticadas de CIR tardío (diagnóstico  $\geq 32+0$  semanas) estadio I y con un índice de Bishop  $<7$  en los que se indicó inducción de parto.

Como grupo control se reclutaron 77 mujeres entre enero 2014 y diciembre 2015 en las cuales la maduración cervical se consiguió utilizando el método estándar de hospital centro en ese momento: dinoprostona 10mg intravaginal (Propess®, Ferring Pharmaceutical, Saint-Prex, Switzerland). En diciembre 2015 y de acuerdo a recomendaciones de expertos, se modificó en nuestro centro el método de maduración cervical en el CIR tardío pasando a utilizar métodos mecánicos dada su menor asociación con la taquisistolia uterina<sup>4</sup>. Por tanto, como cohorte de tratamiento se incluyeron 71 mujeres en las cuales la inducción de parto se inició con sonda de Foley entre enero 2016 y agosto 2017. Se consideraron como criterios de exclusión las gestaciones múltiples, aquellos casos que no recibieron el método de inducción correspondiente a su periodo de estudio, fetos con anomalías cromosómicas, malformaciones mayores, infecciones congénitas o resultado de la gestación desconocido.

Se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes en el que se explicaba el método de inducción. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro. No se entregó un consentimiento específico del estudio dado su carácter retrospectivo y el uso anonimizado de los registros de las pacientes.

A lo largo del estudio, todos los fetos con sospecha de PEG por palpación de la altura uterina o por la ecografía de control de crecimiento de tercer trimestre, realizada entre las semanas 33 y 36 de acuerdo a las guías nacionales durante el periodo del estudio, fueron referidas a nuestra Unidad de Medicina Fetal. Se realizó una evaluación morfológica completa de los fetos así como estudio del Doppler de AUt y fetal si el PFE era menor del p10 personalizado. El PFE se calculó utilizando la fórmula de Hadlock<sup>58</sup>. Posteriormente se calculó el percentil customizado del PFE en base a la edad, paridad, etnia e IMC pregestacional utilizando el programa GROW (Gestation Related Optimal Weight) disponible en <http://www.gestation.net/cc/6/884259.htm>. Se definió como CIR estadio I cualquiera de las siguientes tres situaciones (G1) PFE < p3 customizado y Doppler fetal y uterino normal; (G2) PFE < p10 e IP AUt > p95; (G3) PFE < p10 y alteraciones leves del Doppler fetal: IP AU > p95, IP ACM < p5, ICP < p5<sup>4</sup>. Se definieron como PEG a aquellos fetos con PFE < p10 personalizado que no cumplieron criterios de CIR. El PFE obtenido en la última exploración ecográfica fue el utilizado para el análisis. Todas las exploraciones ecográficas fueron realizadas por los mismos dos investigadores. Los casos pretérmino de CIR fueron seguidos hasta la semana 37+0, a partir de la cual se recomendó finalizar la gestación mediante una inducción de parto. En los casos diagnosticados tras el término, se recomendó la inducción de parto con la mayor brevedad posible. Los fetos PEG fueron seguidos cada dos semanas hasta el inicio espontáneo de parto (no más allá de la semana 40) o hasta que cumplieran criterios de CIR. En ausencia de contraindicación de parto vaginal, se recomendó la inducción de parto utilizando un método de maduración cervical (dinoprostona vaginal o sonda de Foley) cuando el índice de Bishop fuese menor de 7.

De acuerdo a nuestro protocolo de inducción los métodos de maduración cervical se mantuvieron un máximo de 24h, 12 en caso de cesárea anterior. La sonda de Foley fue rellenada con 30mL de agua estéril y se aplicó tracción sobre la misma cada 3 horas. Todas las mujeres fueron monitorizadas con RCTG durante todo el procedimiento. En caso de taquisistolia con repercusión fetal, tanto la dinoprostona como la sonda de Foley fueron retiradas inmediatamente. Se consideraron repercusión fetal los RCTG

sospechosos o patológicos según la clasificación FIGO<sup>170</sup>. Posteriormente, tras 30 minutos de RCTG tranquilizador, se continuó la inducción de parto con oxitocina. En caso de necesidad, para regular las contracciones uterinas se inició infusión de oxitocina intravenosa a una velocidad de 3 mIU/min incrementándose periódicamente hasta obtener 4-5 contracciones cada 10 minutos sin repercusión en el RCTG fetal. En las gestante nulíparas que no alcanzaron una fase activa del parto tras 18 horas de estimulación oxitócica progresiva o 12 en el caso de multíparas, se realizó una cesárea por fracaso de inducción (FI).

La variable dependiente a estudio fue la vía del parto (vaginal vs. cesárea). De acuerdo a las recomendaciones de la *Cochrane Collaboration* en la evaluación de los métodos de inducción de parto<sup>171</sup>, analizamos cuatro ítems adicionales: ausencia de parto vaginal en 24h, taquisistolia uterina con repercusión fetal (definiendo taquisistolia de acuerdo al National Institute of Child Health and Human Development, esto es, la presencia de más de 5 contracciones en 10 minutos evaluadas durante 30 minutos), mortalidad y morbilidad neonatal severa (displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular grado III o IV, encefalopatía hipóxico-isquémica o leucomalacia periventricular) y mortalidad y morbilidad severa materna. Adicionalmente, comparamos ambos métodos en cuanto al tiempo que requieren para alcanzar la maduración cervical (Bishop  $\geq 7$ ) desde la colocación de uno de los métodos de inducción. Se consideró como tiempo global de inducción al número de horas necesarias para alcanzar la fase activa de parto (incluyendo el tiempo necesario para la maduración cervical). El tiempo hasta el parto se consideró como el número de horas desde el inicio de la inducción hasta el parto. Las siguientes variables perinatales también fueron evaluadas: asociación de preeclampsia<sup>172</sup>, fiebre intraparto, motivo de indicación de cesárea (FI, no progresión de parto/ desproporción pélvico-cefálica, malpresentación y SPBF, definida como un RCTG patológico según los criterios FIGO o uno sospechoso mantenido a pesar de realización de maniobras de resucitación o pH fetal intraparto pH  $\leq 7.20$ <sup>173</sup>, pH en AU, Apgar a los 5 minutos e ingreso en UCI neonatal.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables a estudio, presentando los resultados cuantitativos como media (DE) o mediana (rango intercuartílico) y los datos cualitativos como recuento (porcentaje). El análisis univariante de las variables de las dos cohortes (sonda de Foley vs. Dinoprostona vaginal) fue realizado mediante test no paramétricos (test exacto de Fisher, U de Mann Whitney y test de Kruskal Wallis) según

fuese necesario. Todas las variables con  $p < 0,20$  en el análisis univariante fueron introducidas en un modelo de regresión logística para identificar posibles confusores. Se utilizó la vía del parto con la cesárea como parámetro de referencia como variable dependiente y el método de inducción de parto como variable independiente. Se completó el estudio con un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar los tiempos requeridos para la maduración cervical, fase activa del parto y parto así como con el test de Mantel-Cox y un modelo de proporción de riesgos de Cox para comparar ambos métodos. El análisis estadístico se realizó con STATA software versión 14.1, determinando como estadísticamente significativos aquellos resultados con una  $p$  de dos colas  $< 0,05$ .

## Resultados

Nuestra población de estudio consistió en una cohorte inicial de 77 casos de CIR tardío estadio I en los que el parto fue inducido mediante dinoprostona y una segunda cohorte de 71 casos en los que se utilizó sonda de Foley. En la Figura 1-A2 se muestran los casos asignados a cada grupo así como los excluidos.

Figura 1. Diagrama de la selección de la población de estudio

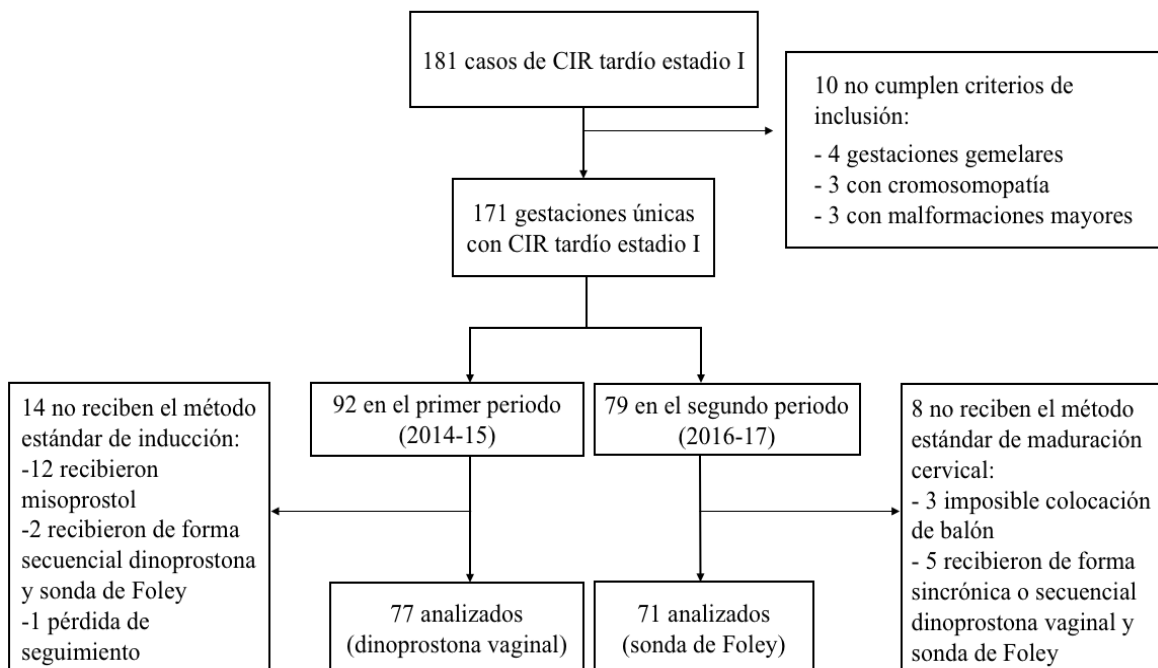


Tabla 1-A2. Características prenatales de la población de estudio, compuesta por 148 casos de CIR tardío estadio I, en función del método de inducción

Características maternas	Método de maduración cervical		p
	Dinoprostona (n= 77)	Sonda de Foley (n= 71)	
Edad maternal en años: media (DE)	32,5 (6,3)	32,1 (6,2)	0,78
IMC pregestacional en Kg/m <sup>2</sup> : media (DE)	24,3 (5,0)	25,2 (5,3)	0,30
Fumadora: n (%)	22 (28,5)	15 (21,1)	0,18
Concepción espontánea: n (%)	71 (92,6)	65 (91,6)	0,89
Nulípara: n (%)	60 (77,9)	50 (70,4)	0,30
Etnia/raza: n, (%)			
Caucásica	60 (77,9)	49 (69,0)	0,27
Asiática	0 (0)	2 (2,8)	
Norte Africana	4 (5,2)	8 (11,3)	
Hispana	12 (15,6)	12 (16,9)	
Negra	1 (1,3)	0 (0)	
Cesárea previa: n (%)	6 (7,8)	4 (5,6)	0,60
Preeclampsia: n (%)	13 (15,6)	6 (7,0)	0,16
Bishop al ingreso: mediana (RIC)	4 (2)	3 (4)	0,29

DE, Desviación estándar, IMC, índice de masa corporal; RIC, rango intercuartílico

Asimismo, se compararon las características basales fetales (PFE y Doppler) en ambos grupos, reflejadas en la Tabla 2-A2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de IP-AU > p95, ligeramente superior en el grupo Foley (si bien no se encontraron diferencias en cuanto al IP medio). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los otros parámetros Doppler, PFE o motivo de clasificación como CIR estadio I.

Tabla 2-A2. Características fetales de la población de estudio, compuesta por 148 casos de CIR tardío estadio I, en función método de inducción.

Características fetales	Método de maduración cervical		p
	Dinoprostona (n= 77)	Sonda de Foley (n= 71)	
EG al diagnóstico, media (DE)	36,2 (1,6)	36,5 (2,2)	0,82
EG al parto en semanas, media (DE)	37,6 (1,4)	37,9 (1,1)	0,19
Peso fetal estimado <sup>1</sup>			
En gramos, media (DE)	2204 (288)	2259 (252)	0,22
p, mediana (RIC)	3 (5)	3 (2)	0,12
<p3, n (%)	46 (59,7)	52 (73,2)	0,08
Doppler arterias uterinas			
IP, media (DE)	0,87 (0,3)	0,80 (0,4)	0,06
p, mediana (RIC)	84 (67)	67 (56)	0,12
> p95, n (%)	34 (44,2)	23 (32,4)	0,14
Doppler arteria umbilical			
IP, media (DE)	1,08 (0,2)	1,09 (0,3)	0,82
p, mediana (RIC)	64 (35)	61 (44)	0,93
> p95, n (%)	6 (7,8)	15 (21,3)	0,02
Doppler arteria cerebral media			
IP, media (DE)	1,46 (0,4)	1,50 (0,4)	0,56
p, mediana (RIC)	23 (54)	36 (66)	0,07
< p5, n (%)	17 (22,1)	14 (19,7)	0,72
Ratio cerebro-placentario			
Media (DE)	1,41 (0,5)	1,47 (0,6)	0,72
p, mediana (RIC)	7 (27)	4 (35)	0,74
< p5, n (%)	38 (49,4)	37 (52,1)	0,50

DE, desviación estándar; EG, edad gestacional; IMC, índice de masa corporal; RIC; rango intercuartílico; IP, índice de pulsatilidad; PFE, peso fetal estimado.

<sup>1</sup> Obtenido en la última ecografía realizada un máximo de 7 días previos al parto

Las características más relevantes asociadas al parto se muestran en la Tabla 3-A2. Se observaron diferencias entre el grupo de sonda de Foley y dinoprostona en cuanto a la tasa de taquisistolia uterina con repercusión fetal (4,2% vs. 16,9%, respectivamente  $p=0,02$ ) así como en la tasa de cesárea por SPBF (5,6% vs. 20,8%,  $p<0,01$ ) y la tasa global de cesárea (14,1% vs 28,6%, respectivamente  $p=0,04$ ).

Considerando exclusivamente las 116 gestantes que alcanzaron la fase activa de parto ( $n=61$ , 85,9% en la sonda de Foley y  $n=55$ , 71,4% en el grupo dinoproston), las diferencias no alcanzaron la significación estadística en las tasa de cesárea global en los grupos de Foley y dinoproston (1,6% vs 12,7%, respectivamente,  $p=0,05$ ) o en cesárea por SPBF (1,6% and 7,3%,  $p = 0,17$ ). La tasa global de cesárea por SPBF en el grupo Foley respecto al de dinoproston fue del (7,0% vs. 26,0%,  $p < 0,01$ ), mientras que la de parto vaginal en las primeras 24h y 36h desde el inicio de la inducción fueron superiores (74,6% vs. 50,6% y 84,5% vs. 61,0%, respectivamente, ambas  $p < 0,01$ ) así como la tasa global de parto vaginal (84,5 vs. 62,3%,  $p < 0,01$ ).

Finalmente, la tasa global de parto mediante cesárea fue significativamente menor en el grupo Foley respecto al de dinoproston (15,5 vs. 37,7%,  $p < 0,01$ ). El RR (DE) de cesárea con dinoproston fue de 3,3 (1,3). Tras realizar un modelo de regresión logística para evaluar posibles confusores, sólo encontramos el IP-AU  $> p95$  como confusor (Tabla 4-A2) resultando la OR ajustada en 4,4 (2,0).

Respecto al tiempo necesario para alcanzar la maduración cervical, la fase activa del parto y el parto, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la maduración cervical (15h con dinoproston vs. 12h con Foley,  $p= 0,03$ ) pero no cuando se consideran los tiempos globales de inducción. En cuanto a los resultados neonatales, sólo encontramos diferencias en el pH arterial, siendo discretamente superior en el grupo Foley, si bien en el uso de variable dicotómica con corte en 7,00 no se encontraron diferencias. No hubo ningún caso de morbilidad severa o mortalidad materna o neonatal en ninguno de los grupos.

Tabla 3-A3. Resultados perinatales en la población a estudio, compuesta por 133 casos de CIR tardío estadio I, en función del Doppler fetal obtenido en la última exploración ecográfica antes del parto.

Resultados perinatales	Método de maduración cervical		Riesgo relativo (IC 95%)	p
	Dinoprostona (n= 77)	Sonda de Foley (n= 71)		
Parto vaginal, n (%)	48 (62,3)	60 (84,5)	1,4 (1,1 – 1,6)	<0,01
Parto en 24h, n (%)				
Global	66 (85,7)	60 (84,5)	1,0 (0,9 – 1,1)	0,84
Vaginal	39 (50,7)	53 (74,6)	1,5 (1,1 – 1,9)	<0,01
Parto vaginal en 36h, n (%)	47 (61,0)	60 (84,5)	1,4 (1,1 – 1,7)	<0,01
Cesárea, n (%)				
Durante inducción	22 (28,6)	10 (14,1)	0,5 (0,3 - 1,0)	0,04
Durante la fase activa del parto <sub>1</sub>	7 (12,7)	1 (1,6)	0,1 (0,1 – 1,0)	0,05
Cesárea por SPBF, n (%)				
Global	20 (26,0)	5 (7,0)	0,3 (0,1 – 0,7)	<0,01
Durante inducción	16 (20,8)	4 (5,6)	0,3 (0,1 – 0,8)	0,01
Durante fase activa del parto <sub>a</sub>	4 (7,3)	1 (1,6)	0,2 (0,1 – 2,0)	0,17
Taquisistolia asociada a RCTG patológico, n (%)	13 (16,9)	3 (4,2)	0,3 (0,1 – 0,8)	0,02
Tiempo para maduración cervical en horas, media (DE)	14,9 (9)	12,1 (7,3)	0,8 (0,4 – 1,0) <sub>b</sub>	0,03
Tiempo global hasta fase activa de parto en horas, media (DE)	15,4 (11,2)	15,3 (9,2)	1,6 (0,7 – 3,6) <sub>b</sub>	0,35
Tiempo hasta parto en horas, media (DE)	18,3 (11,1)	19,2 (12,1)	0,4 (0,7 – 3,5) <sub>b</sub>	0,11
Fiebre intraparto, n (%)	9 (11,7)	3 (4,2)	0,4 (0,1 – 1,3)	0,11
Peso al nacer en g, media (DE)	2270 (318)	2337 (343)	NA	0,19
pH arterial, media (DE)	7,23 (0,1)	7,26 (0,1)	NA	0,02
pH arterial <7,00, n (%)	2 (2,2)	0 (0)	0,2 (0,1 – 4,4)	0,32
Apgar a los 5 min, mediana (RIC)	10 (1)	10 (0)	NA	0,95
Apgar a los 5 min <7, n (%)	5 (6,5)	3 (4,2)	NA	0,54
Morbilidad severa, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA	-
Admisión UCIN, n (%)	7 (9,1)	6 (8,5)	0,9 (0,3 – 2,6)	0,80
Días en UCIN, mediana (RIC)	1 (1)	1 (2)	NA	0,93

RIC, rango intercuartílico; SPBF sospecha de pérdida de bienestar fetal; UCIN, Unidad de Cuidados Intensivos <sup>a</sup>El denominador utilizado fue mujeres que alcanzaron fase activa del parto (n=55 en el grupo de Dinoprostona y n=61 en Sonda de Foley) <sup>b</sup>Hazard ratio de datos apareados censurados por parto mediante cesárea, con un índice de confianza al 95%

Tabla 4. Modelos de regresión logística incluyendo cesárea como resultado primario y método de inducción como variable independiente

Modelo	OR (IC 95%)	z	p >  Z
1: Modelo basal Dinoprostona	3,30 (1,49 – 6,27)	2,5	<0,01
2: Modelo incluyendo todos los posibles confusores			
Dinoprostona	4,18 (1,56 – 11,20)	2,85	<0,01
Preeclampsia	1,61 (0,42 – 6,29)	0,69	0,49
Fumadora	1,41 (0,28 – 7,23)	0,42	0,68
EG al parto	0,97 (0,65 – 1,44)	-0,16	0,87
IP AU > p95	3,25 (0,89 – 11,82)	1,79	0,07
IP AUt > p95	1,50 (0,57 – 3,91)	0,83	0,41
PFE < p3	1,17 (0,45 – 3,02)	0,33	0,74
3: Modelo secundario, ajustado por IP AU > p95			
Dinoprostona	4,42 (1,84 – 10,62)	3,32	<0,01
IP AU > p95	3,98 (1,34 – 11,79)	2,49	0,01

AU, arteria umbilical; AUt, arterias uterinas; IP, índice de pulsatilidad; OR, Odds Ratio; p, percentil; PFE, peso fetal estimado; z, coeficiente de regresión dividido por su error estándar.

## Discusión

En este estudio encontramos que la maduración cervical en el periodo del término precoz en el CIR tardío estadio I utilizando métodos mecánicos resulta en un mayor porcentaje de parto vaginal cuando se compara con la dinoprostona (82% vs 62%), con un perfil de seguridad favorable en los dos métodos.

El parto vaginal se asocia a una recuperación materna temprana, menor morbilidad materna y mejor desarrollo del vínculo madre-hijo. Las mujeres que tienen un

parto vaginal tienen mayor propensión a iniciar una lactancia materna efectiva<sup>174</sup> y de acuerdo con la OMS, la instauración de la lactancia materna en el primer día de vida se asocia a una disminución significativa del riesgo de mortalidad neonatal cuando se comparan con un retraso de más de 24h<sup>175</sup>. Las intervenciones para mejorar la alimentación de los neonatos con CIR pueden potencialmente mejorar la salud y bienestar fetal a medio y largo plazo, con un impacto significativo en la salud neonatal e infantil poblacional<sup>176</sup>. Por tanto, la preferencia por el parto vaginal y la búsqueda de un método de inducción que lo favorezca se refuerza en estos fetos que se beneficiarán aún más de un inicio precoz de la lactancia materna.

También hemos observado que la tasa de cesárea por SPBF fue superior en el grupo de dinoprostona. El inicio espontáneo del parto comienza con la maduración y dilatación cervical antes de las contracciones uterinas. En la inducción de parto, la administración exógena de prostaglandinas ayuda a la maduración cervical y simultáneamente estimula el miometrio produciendo contracciones uterinas. Esas contracciones previas a la maduración cervical no resultan en la progresión del parto, limitan el paso de sangre hacia el feto y lo sitúan en una situación de estrés<sup>177,178</sup>. Los fetos con una situación metabólica basal adecuada pueden tolerar bien esta situación, pero los CIR, son más lábiles y sensibles a las contracciones inefectivas que pueden conducir a una cesárea por SPBF<sup>130</sup>.

Se ha descrito que la colocación de una sonda de Foley intracervical puede estimular la producción local de prostaglandinas, iniciando la maduración cervical sin asociar un exceso de contracciones uterinas<sup>179</sup>. Más aún, se ha asociado a una menor tasa de taquisistolia uterina tanto durante la inducción como en la fase activa del parto. También se ha constatado que la sonda de Foley se asocia a menor tasa de taquisistolia uterina con repercusión fetal durante el proceso de maduración cervical y durante el parto y podría explicar la menor tasa de cesárea cuando se utiliza este método<sup>20</sup>.

Algunos autores han asociado la sonda de Foley con una mayor duración del proceso de inducción de parto y mayor tasa de infección o fiebre intraparto<sup>180</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inducción o en el tiempo total hasta el parto en el análisis de supervivencia. En cuanto a las tasas de parto vaginal, tanto en las primeras 24 como 36h se observaron mejores resultados en el grupo e la sonda de Foley. Nuestra hipótesis para explicar estos resultados es que la inducción con sonda de Foley, a diferencia de la dinoprostona, se

asocia a menor hiperestimulación uterina, permitiendo que el feto llegue a la fase activa del parto en mejor estado, no requiriendo discontinuar la oxitocina por alteraciones del RCTG. Además, tampoco pudimos demostrar un aumento de la fiebre intraparto de la Foley respecto a la dinoprostona, como habían descrito otros autores<sup>181</sup>.

Los resultados perinatales fueron óptimos en ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas excepto por un pH arterial ligeramente superior en el grupo de Foley. Esto refuerza la idea de que en el CIR tardío estadio I, la inducción no más allá de la semana 38 es una estrategia adecuada para disminuir la morbilidad perinatal.

Este estudio presenta algunas limitaciones, fundamentalmente debido a que no se trata de un ensayo controlado aleatorizado sino un estudio retrospectivo de cohortes con sus limitaciones inherentes. En primer lugar, es susceptible a sesgos de confusión que se han intentado minimizar realizando un análisis de regresión para identificar posibles confusores. En segundo lugar, pueden existir sesgos de selección y de información. No obstante, todos los casos fueron seguidos y manejados de forma cuidadosa bajo el mismo protocolo durante el tiempo de estudio, modificándose exclusivamente el método de maduración cervical. Además, las ecografías fueron realizadas en su totalidad por los mismos expertos en medicina fetal, confirmando homogeneidad al conjunto de datos. En tercer lugar, no se realizó un análisis de poder estadístico al inicio del estudio por lo que la ausencia de significación en alguna de las comparaciones iniciales puede deberse a falta del mismo. Asimismo, el tamaño muestral es demasiado pequeño para evaluar eventos poco frecuentes como la morbilidad severa o mortalidad neonatal. Aun así, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la variable dependiente, esto es, la tasa de cesárea. Finalmente el estudio se realizó en un único centro por lo que nuestros datos requieren validación externa.

## **Conclusión**

El uso de la sonda de Foley para la maduración cervical comporta una menor tasa de taquisistolia uterina, con un mayor porcentaje de parto vaginal respecto a la dinoprostona vaginal, con un perfil de seguridad favorable en ambos grupos.

Versión original del tercer artículo

## Original Paper

Fetal Diagnosis  
and TherapyFetal Diagn Ther  
DOI: 10.1159/000491784Received: March 19, 2018  
Accepted after revision: July 2, 2018  
Published online: September 24, 2018

# Labor Induction in Late-Onset Fetal Growth Restriction: Foley Balloon versus Vaginal Dinoprostone

Cecilia Villalain · Ignacio Herraiz · María Soledad Quezada · Paula Gómez Arriaga  
Elisa Simón · Eneyr Gómez-Montes · Alberto GalindoFetal Medicine Unit – Maternal and Child Health and Development Network (Red SAMID-RD12/0026/0016),  
Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital 12 de Octubre, 12 de Octubre Research Institute  
(imas12), Complutense University of Madrid, Madrid, Spain**Keywords**Fetal growth restriction · Labor induction · Foley balloon ·  
Dinoprostone · Doppler · Perinatal outcome**Abstract**

**Objective:** To compare vaginal delivery rate and perinatal outcomes of fetuses with late-onset fetal growth restriction (FGR) undergoing labor induction, depending on the method for cervical ripening (dinoprostone vs. Foley balloon). **Material and Methods:** We conducted a retrospective cohort study of 148 consecutive singleton gestations diagnosed with stage I late-onset FGR and Bishop score <7, in which labor induction was indicated at  $\geq 37 + 0$  weeks. Before January 2016, cervical ripening was achieved with 10 mg of vaginal dinoprostone ( $n = 77$ ) and afterwards with Foley balloon ( $n = 71$ ). Logistic regression analysis was used to estimate the association between mode of delivery and induction method. **Results:** Foley balloon had lower percentages of uterine tachysystole with fetal repercussion (4.2 vs. 16.9%,  $p = 0.01$ ) and cesarean sections for suspected fetal

distress (7.0 vs. 26.0%,  $p < 0.01$ ) when compared to dinoprostone. Lower percentages of cesarean sections were found in the Foley balloon group (15.5 vs. 37.7%,  $p < 0.01$ ). The odds ratio and adjusted odds ratio of cesarean section with dinoprostone were of 3.3 and 4.4, respectively. Perinatal mortality and severe morbidity were null in both groups. **Conclusion:** The use of Foley balloon resulted in a higher percentage of vaginal delivery compared to dinoprostone, with a favorable safety profile in both groups.

© 2018 S. Karger AG, Basel

**Introduction**

Fetal growth restriction (FGR) refers to a condition in which a fetus does not reach its biological growth potential [1]. Excluding cases associated with congenital anomalies, FGR is the result of a mismatch between placental supply and fetal nutritional demands. Late-onset FGR (diagnosed at or after 32 weeks) affects 3–5% of pregnancies [2] and is associated with a higher risk of perinatal

KARGER

© 2018 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/ldtIgnacio Herraiz  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Hospital Universitario "12 de Octubre"  
Avda. Córdoba s/n, ES-28041 Madrid (Spain)  
E-Mail ignacio.herraiz@salud.madrid.org

## 7. CONCLUSIONES

1. El uso del estudio del Doppler fetal, especialmente el ICP, predice con mayor fiabilidad que la estimación del peso fetal o el estudio del Doppler materno la tolerancia al parto de aquellos fetos diagnosticados de CIR tardío estadio I .
  - a) Aquellos fetos sin alteraciones del Doppler fetal presentan una mejor tolerancia al parto que aquellos que sí las desarrollan. Así, en los primeros se obtiene un porcentaje de cesárea significativamente menor que en los segundos (16% vs. 37,5%). No se encontraron parámetros ecográficos que permitiesen predecir otros resultados perinatales adversos, siendo estos muy infrecuentes (<1%) en nuestra muestra.
  - b) En aquellos fetos con un PFE > p10 las alteraciones del Doppler fetal se asocian también con una menor tolerancia al parto. El porcentaje de cesárea en aquellos fetos que no cumplieron criterios de CIR posnatalmente fue del 41,8% cuando se objetivaron alteraciones hemodinámicas fetales y del 9,9% cuando prenatalmente presentaban un estudio Doppler normal. Estos hallazgos son compatibles con la existencia de restricción del crecimiento en casos de peso normal al nacimiento.
2. La adición de la evaluación del IAo a la de la AU, ACM e ICP en el estudio hemodinámico del CIR tardío, no aporta ningún beneficio en la práctica clínica. La presencia de un flujo revertido en el IAo no implica un peor pronóstico en el CIR tardío estadio I, justificando mantener el manejo habitual de estos casos, con inducción de parto a partir de la semana 37, independientemente del sentido del flujo del IAo.
3. La inducción de parto en fetos con diagnóstico de CIR tardío en estadio I ya sea con métodos mecánicos o farmacológicos, resulta en un procedimiento seguro, siempre que no exista contraindicación para la misma y se realice con una monitorización continua del RCTG. El empleo de métodos mecánicos para la maduración cervical

consigue disminuir el porcentaje total de cesáreas respecto al uso de dinoprostona vaginal (15,5% vs. 37,7%). Esta reducción se produce principalmente a expensas de un menor porcentaje de cesáreas por SPBF (7,0% vs. 26,0%), siendo atribuible fundamentalmente a la menor frecuencia con que provoca taquisistolia con repercusión fetal.

## 8. ANEXO

Certificado del comité de ética para la realización de la tesis doctoral.



Hospital Universitario  
12 de Octubre  
Comunidad de Madrid



Nº CEIm: 18/142

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE**.

#### CERTIFICA:

Que este Comité en la reunión celebrada el día **22/03/2018** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación, titulado: **“CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO TARDÍO: OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO”**.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios y las normas de funcionamiento interno del Comité. Se han ponderado los aspectos metodológicos éticos y legales y se recogerá la decisión adoptada en el acta correspondiente.

Este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario 12 de Octubre** por la Dra. **CECILIA VILLALAIN GONZALEZ** como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de marzo de 2018,

UGALDE DIEZ  
DULCE MARIA -  
05242157C

Firmado digitalmente por UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C.  
Fecha: 2018.03.22 14:58:14 +01:00

Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*  
Secretaria del CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre.



Hospital Universitario  
12 de Octubre  
Comunidad de Madrid



### **ANEXO I: COMPOSICIÓN DEL CEIm**

**Nº CEIm: 18/142**

**TÍTULO:** *Crecimiento intrauterino restringido tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento*

**Investigador Principal:** VILLALAIN GONZALEZ CECILI

Dª MARIA UGALDE DIEZ, SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID

Hace constar que:

1. En la reunión ordinaria celebrada el día **22/03/2018** se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación de referencia.
2. El CEIm del Hospital Universitario 12 de Octubre, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/CH/135/95)
3. La composición del Ceim del Hospital Universitario 12 de Octubre que evaluó el proyecto fue la siguiente:

<b>PRESIDENTE</b>	Dra. M <sup>º</sup> del Puy Goyache Goñi	Farmacéutico Adjunto de Farmacia Hospitalaria
<b>SECRETARIA</b>	Dra. María Ugalde Díez	Dra. en Ciencias Biológicas
<b>VOCALES:</b>	D <sup>º</sup> M <sup>º</sup> Luisa Albelda de la Haza	Licenciada Derecho
	D <sup>º</sup> . Montserrat Pilas Pérez	Diplomado Universitario en Enfermería
	Dr. Cesar Minué Lorenzo	Médico de Familia de Atención Primaria
	Dr. Eduardo Gutiérrez Martínez	Medico Nefrología
	Dr. Julian Palomino Doza	Médico Cardiología
	Dr. Luis Manuel Manso Sanchez	Medico Oncología
	Dr. Rafael San Juan Garrido	Medico Microbiologo
	Dr. Roberto Rodríguez Jiménez	Médico Psiquiatría
	Dra. Ana Jiménez Ubieto	Médico Hematología
	Dra. Eva Carro Diaz	Comisión de Investigación
	Dra. M <sup>º</sup> de las Mercedes Catalán Gómez	Medico Medicina Intensiva
	Dra. M <sup>º</sup> Mar Espino Hernández	Médico Pediatría/Nefrología Pediátrica
	Dra. Maria del Carmen Riesco Martínez	Medico Oncología
	Dra. Raquel Sigüín Gómez	Farmacéutica Atención Primaria
	Dra. Sarahí Elizabeth Valdez Acosta	Farmacóloga Clínica - CEI
	Dra. Yolanda Rodríguez Gil	Médico Anatomía Patológica
	Sr. Francisco Javier Mazuecos Gómez	Auxiliar Administrativo Endoscopia
	Sra. M <sup>º</sup> Pilar Hernández Suarez	Diplomado Universitario en Enfermería
	Sra. Sagrario Alegre Alonso	Coordinadora AECC

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat A, Baker PN, *et al.* Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48: 333–339.
- 2 Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40: 723-9.
- 3 Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008; 32:161-5.
- 4 Figueras F, Gratacos 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.
- 5 Miranda JO, Ramalho C, Henriques-Coelho T, Areias JC. Fetal programming as a predictor of adult health or disease: the need to reevaluate fetal heart function. *Heart Fail Rev.* 2017; 22: 861-77.
- 6 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; 208: 376.e1-7.
- 7 Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 ; 38: 48-58.
- 8 Aditya I, Tat V, Sawana A, Mohamed A, Tuffner R, Mondal T. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016; 9: 117-126.
- 9 Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 71-6.
- 10 Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 191-5.

- 11 Seravalli V, Baschat AA. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42: 275-88.
- 12 Tynan D, Alphonse J, Henry A, Welsh AW. The Aortic Isthmus: A Significant yet Underexplored Watershed of the Fetal Circulation. *Fetal Diagn Ther.* 2016; 40: 81-93.
- 13 Rabinovich A, Tsemach T, Novack L, Mazor M, Rafaeli-Yehudai T, Staretz-Chacham O, *et al.* Late preterm and early term: when to induce a growth restricted fetus? A population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31: 926-32.
- 14 Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, *et al.* Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010; 341: c7087.
- 15 Galan HL. Timing Delivery of the Growth-Restricted Fetus. *Semin Perinatol.* 2011; 35: 262 -269.
- 16 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.
- 17 Duro-Gómez J, Garrido-Oyarzún MF, Rodríguez-Marín AB, de la Torre González AJ, Arjona-Berral JE, Castelo-Branco C. Efficacy and safety of misoprostol, dinoprostone and Cook's balloon for labour induction in women with foetal growth restriction at term. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296: 777–781.
- 18 Pearlín RC, Santosh JB, Anuja A, Vaibhav L, Visalakshi J and jiji EM. Misoprostol versus Foley catheter insertion for induction of labor in pregnancies affected by fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 129: 152-5.
- 19 Jozwiak M, Rengerink KO, Benthem M, Oude Rengerink K, Benthem M, Dijksterhuis MG, *et al.* for the PROBAAT Study Group. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2095-103.
- 20 Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, Klauser CK, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: A meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011; 118: 647-654.
- 21 Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: An update, *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2004; 111: 1031-1041.

- 22 Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 193-201.
- 23 Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 198-206.
- 24 Ylppö A. Das wachstum der frühgeborenen von der gebert bis zum schulalter, (The growth of prematures from birth to school age) *Z Kinderheilkd* 191924111–178.
- 25 Hansmann M, Voigt U, Lang N. Proceedings: ultrasonic measuring data as parameters for diagnosis of intrauterine growth retardation. *Arch Gynaekol.* 1973; 214: 194–7.
- 26 Alfirevic Z, Stampalija T, and Gyte GM: Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; undefined: pp, CD007529
- 27 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: 99-105.
- 28 Khalil A, Gordijn S. J., Beune I. M, Wynia K, Ganzevoort W, Figueras F, *et al* (2019) Essential variables for reporting research studies on fetal growth restriction – a Delphi consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Accepted Author Manuscript.
- 29 United Nations Child’s Fund, and World Health Organization. Low birthweight: Country, regional and global estimates New York: UNICEF; 2014.
- 30 Katz J, Lee ACC, Kozuki N, Lawn JED, Cousens S, Blencowe H, *et al.* Mortality risk in preterm and small-for- gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *The Lancet* 2013; 382: 417–425.
- 31 INE. Movimiento Natural de la Población (Nacimientos, Defunciones y Matrimonios). Indicadores Demográficos Básicos Año 2016. Nota de prensa. [https://www.ine.es/prensa/mnp\\_2016\\_p.pdf](https://www.ine.es/prensa/mnp_2016_p.pdf)
- 32 Stratton JF, Scanail SN, Stuart B, Turner MJ. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5: 114-8.
- 33 Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the

Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*. 2015; 386: 2089-97.

34 Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA *et al*. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45: 162–167.

35 Fetal Growth Restriction, ACOG Practice Bulletin No, 134, *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1122-1133.

36 Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG* 2003; 110: 97-105.

37 Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 2005; 331: 1113-7.

38 Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K *et al*. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011; 377: 1331-40.

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

40 Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SA. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *J Perinat Med*. 2016; 44: 249e56.

41 Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208: 124.

42 Khalil AA, Morales-Rosello J, Elsaddig M, Khan N, Papageorghiou A, Bhide A *et al*. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213: 57.

43 Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. 2011; 37: 501-14.

44 Baschat AA, Odibo AO. Timing of delivery in fetal growth restriction and childhood development: Some uncertainties remain. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 2-3.

- 45 Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49: 270-283.
- 46 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: S855-868.
- 47 Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Rome E, Dominguez C, *et al* First trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 340-8.
- 48 Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, Papaioannou GK, Chorozioglou G, Dinas K, *et al.* First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53: 55-61.
- 49 García B, Llurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, *et al.* Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 680-9.
- 50 Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 6: CD001451
- 51 Ray CL, Grangé G. Routine third trimester ultrasound in low risk pregnancy confers no benefit!: AGAINST: Arguments for a routine third trimester ultrasound: what the meta-analysis does not show! *BJOG.* 2016; 123: 1122.
- 52 Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 258-64
- 53 Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46: 391-7.
- 54 Documento de Consenso SEGO 2017. Control prenatal del embarazo normal. Accesible en <http://www.gapsego.com>.
- 55 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.

56 Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49: 53-65.

57 Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 80-9.

58 Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight, The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984; 150: 535-40.

59 Hammami A, Mazer Zumaeta A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52: 35-43.

60 Lappen JR, Myers SA. The systematic error in the estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216: 477-483.

61 Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S609-18.

62 Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, *et al.* International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). The INTERGROWTH-21(st) fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218: S630-640.

63 Kiserud T, Benachi A, Hecher K, Perez RG, Carvalho J, Piaggio G, *et al.* The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218: S619-629.

64 Grantz KL, Hediger ML, Liu D, Buck Louis GM. Fetal growth standards: The NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 218: S641-655.

65 Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967; 71: 159e63.

66 Gardosi J, Figueras F, Clausson B, Francis A. The customised growth potential: an international research tool to study the epidemiology of fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011; 25: 2-10.

- 67 Hutcheon JA, Zhang X, Cnattingius S, Kramer MS, Platt RW. Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG*. 2008; 115: 1397-404.
- 68 Hutcheon JA, Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Kramer MS. The case against customised birthweight standards. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011; 25:11-6.
- 69 Romero R, Deter R. Should serial fetal biometry be used in all pregnancies? *Lancet*. 2015; 386: 2038e40.
- 70 Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1986; 68: 649-53.
- 71 Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 760-5.
- 72 Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18: 383-96.
- 73 Matijevic R, Johnson T. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. *BJOG*. 1999; 106: 78-82.
- 74 Arrue M, García M, Rodríguez-Bengoá MT, Landa JM, Urbietta L, Maiztegui M *et al*. Do low-risk nulliparous women with abnormal uterine artery Doppler in the third trimester have poorer perinatal outcomes? A longitudinal prospective study on uterine artery Doppler in low-risk nulliparous women and correlation with pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30: 877-880.
- 75 Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, FASTER Trial Research Consortium. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction, *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1208-12.
- 76 Binder J, Monaghan C, Thilaganathan B, Carta S, Khalil A. De-novo abnormal uteroplacental circulation in third trimester: pregnancy outcome and pathological implications. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52: 60-65.
- 77 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; 187: 932-6.

- 78 Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, *et al.* Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 330-7.
- 79 Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG*. 2009; 116: 424e30.
- 80 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; 19: 225-8.
- 81 Peyronnet V, Kayem G: Detection of small for gestational age fetuses during third trimester ultrasound. A monocentric observational study. *Gynecol Obstet Fertil* 2016; 44: 531–536.
- 82 Jensen A, Roman C, Rudolph AM. Effect of reduced uterine flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery. *J Dev Physiol* 1991; 15: 309e23
- 83 Peeters LLH, Sheldon RE, Jones MD Jr, *et al.*: Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 637- 646.
- 84 FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J*. 1977; 2: 1450–1.
- 85 Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, *et al.* Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta*. 2013; 34: 1136-41.
- 86 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; 15: 209-12.
- 87 Eixarch E, Meler E, Iraola A, *et al.* Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 894-9
- 88 Veille JC, Hanson R, Tatum K. Longitudinal quantitation of middle cerebral artery blood flow in normal human fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169: 1393-8.
- 89 Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for-gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166: 1262-70.
- 90 Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*. 1998; 119: 717–23.

- 91 Morales-Roselló J, Khalil A, Akhoundova F, Salvi S, Morlando M, Sivanathan J, *et al.* Fetal cerebral and umbilical Doppler in pregnancies complicated by late-onset placental abruption. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30: 1320-1324.
- 92 Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012; 165: 141–155.
- 93 Heidweiller-schreurs CAV, Boer MADE, Heymans MW. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. 2018; 51: 313-322.
- 94 Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, *et al.* Reference ranges for Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019. Accepted Author Manuscript.
- 95 Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacós E. Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 42.e1-6.
- 96 Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 416-20.
- 97 Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, *et al.* The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211: 288.e1-5.
- 98 Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018; 52: 430-441.
- 99 Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler--linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound Med Biol.* 1987; 13: 329-337.
- 100 DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 5-15.

- 101 Hernandez-Andrade E, Benavides Serralde JA, Cruz-Martinez R. Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses? *Prenat Diagn.* 2012; 32: 103-112.
- 102 Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorghiou A, *et al.* Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 54.e1.
- 103 Khalil A, Morales-Rosello J, Khan N, *et al.* Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216: 606.e1-10.
- 104 Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Kypros H. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018. Dec. Accepted for publication.
- 105 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; 117: 618-26.
- 106 Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta.* 2017; 54: 68-75.
- 107 Kennelly MM, Farah N, Turner MJ, Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010; 30: 395–401.
- 108 Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, *et al.* The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obs Gynecol.* 2011; 204: 34e1-9.
- 109 Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, Messing B, Shen O, *et al.* The fetal venous system. Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 93–111.
- 110 Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 400-5.

- 111 Mureşan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason*. 2016; 18: 103-9.
- 112 Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 669.e1-10.
- 113 Deter RL, Lee W, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, Naik M, *et al*. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218: S656-S678.
- 114 Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Ultrasonic fetal weight estimation: analysis of inter- and intra-observer variability. *J Clin Ultrasound*. 1993; 2: 515-9.
- 115 Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 49: 117-126.
- 116 Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD006593.
- 117 Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169: 755-63.
- 118 Miller DA, Rabello YA, Paul RH: The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 812–817.
- 119 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; 199: 264.e1-4
- 120 Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1: CD000038
- 121 Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 969e74.
- 122 Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007863.

123 Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39: 299-303.

124 Figueras F, Gómez L, Eixarch E, Mazarico E, Pérez M, E Gratacós. Defectos del crecimiento fetal. Disponible en <https://medicinafetalbarcelona.org>

125 Helle E, Andersson S, Häkkinen U, Järvelin J, Eskelinen J, Kajantie E. Morbidity and Health Care Costs After Early Term Birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016 Nov;30(6):533-540.

126 Royal College of Obstetricians & Gynaecologists Small-for-Gestational-Age Fetus. Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31) [Internet] 2015.

127 Vijgen SMC, Boers KE, Opmeer BC, Bijlenga D, Beckedam DJ, Bloemenkamp *et al.* Economic analysis comparing induction of labour and expectant management for intrauterine growth restriction at term (DIGITAT trial). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170: 358-363.

128 Veglia M, Cavallaro A, Papageorghiou A, Black R, Impey L. Small-for-gestational-age babies after 37 weeks: impact study of risk-stratification protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52: 66-71.

129 Rabinovich A, Tsemach T, Novack L, Mazor M, Rafaeli-Yehudai T, Staretz-Chacham O, *et al.* Late preterm and early term: when to induce a growth restricted fetus? A population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31: 926-932.

130 Parisi S, Monzeglio C, Attini R, Biolcati M, Masturzo B, Mensa M, *et al.* Evidence of lower oxygen reserves during labour in the growth restricted human foetus: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17: 209.

131 Racusin DA, Antony KM, Haase J, Bondy M, Aagaard KM. Mode of delivery in premature neonates: does it matter? *AJP Rep.* 2016; 6: e251–e259.

132 Rhoades JS, Rampersad RM, Tuuli MG, Macones GA, Cahill AG, Stout MJ. Delivery Outcomes after Term Induction of Labor in Small-for Gestational Age Fetuses. *Am J Perinatol.* 2017 May; 34: 544-549.

133 Sievert RA, Kuper SG, Jauk VC, Parrish M, Biggio JR, Harper LM. Predictors of vaginal delivery in medically indicated early preterm induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217: 375.e1-e7.

134 Garcia-Simon R, Figueras F, Savchev S, Fabre E, Gratacos E, Oros D. Cervical condition and fetal cerebral Doppler as determinants of adverse perinatal outcome after labor induction for late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46:713-7.

135 Bernardes TP, Broekhuijsen K, Koopmans CM, Boers KE, van Wyk L, Tajik P, *et al.* Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG.* 2016; 123: 1501-8.

136 Santos F Dos, Drymiotou S, Martin AA, Mol BW, Gale C, Devane D, *et al.* Development of a core outcome set for trials on induction of labour : an international multistakeholder Delphi study. *BJOG.* 2018; 125: 1673-1680.

137 Lawani OL, Onyebuchi AK, Iyoke CA, Okafo CN, Ajah LO. Obstetric outcome and significance of labour induction in a health resource poor setting. *Obstet Gynecol Int.* 2014; 2014: 419621.

138 Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, *et al*; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med.* 2018; 379: 513-523.

139 Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, *et al.* A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG.* 2016; 123: 346-54.

140 Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296: 167-179

141 Godfrey KM. The role of the placenta in fetal programming – a review. *Placenta.* 2002; 23: Suppl A S20-7.

142 Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijmens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207: 121.e1-9.

143 Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargalló N, Gratacós E. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 126.e1-8.

- 144 Chen J, Chen P, Bo T, Luo K. Cognitive and Behavioral Outcomes of Intrauterine Growth Restriction School-Age Children. *Pediatrics*. 2016; 137: e20153868.
- 145 Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics*. 2001; 108: 111-5.
- 146 Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S81-9.
- 147 Katanoda K, Noda M, Goto A, Mizunuma H, Lee JS, Hayashi K. Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: The Japan Nurses' Health Study. *J Epidemiol*. 2017; 27: 428-434.
- 148 Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Paediatr Res*. 2004; 56: 311-7
- 149 Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG, WHO. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analysis. Geneva: World Health Organization; 2007. p1-52.
- 150 Melamed N, Ryan G, Windrim R, Toi A, Kingdom J. Choice of formula and accuracy of fetal weight estimation in small-for gestational-age fetuses. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 71–82.
- 151 Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW *et al*; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 111-20.
- 152 Morales-Roselló J, Khalil A. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46: 385-8.
- 153 Kase BA, Carreno CA, Blackwell SC. Customized estimated fetal weight: a novel antenatal tool to diagnose abnormal fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207: 218.e1-5.
- 154 Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME: INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 509.e1–7.

- 155 Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J: Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *Br J Obstet Gynaecol* 2008; 115: 590–594.
- 156 Sabdia S, Greer RM: Predicting intrapartum fetal compromise using the fetal cerebro-umbilical ratio. *Placenta* 2015; 36: 594–598.
- 157 Odibo AO, Riddick C: Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1223–1228.
- 158 Ananth CV, Vintzileos AM: Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev* 2009; 85: 653–658.
- 159 Method for estimating due date. Committee Opinion No. 611. American College of Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2014; 124: 863–6.
- 160 Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Palacio M, Gómez O, *et al.* Doppler assessment of fetal aortic isthmus blood flow in two different sonographic planes during the second half of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 170–4.
- 161 Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Gmez-Montes E, Galindo A. Fetal biometry and doppler study for the assessment of perinatal outcome in stage I late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 4: 1–7.
- 162 Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, *et al.* Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 539.e1–7.
- 163 Fouron JC, Siles A, Montanari L, Morin L, Ville Y, Mivelaz Y, *et al.* Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 690–3.
- 164 Acharya G. Technical aspects of aortic isthmus Doppler velocimetry in human fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 628–33.
- 165 Ruskamp J, Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, InfanteRivard C, Proulx F. Reference values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 441–4.
- 166 Del Río M, Martínez JM, Figueras F, López M, Palacio M, Gómez O, *et al.* Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 71–6

- 167 Del Río M, Martínez JM, Figueras F, López M, Palacio M, Gómez O, *et al.* Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 71–6
- 168 Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, *et al.* The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 497–503.
- 169 Cruz-Martinez R, Tenorio V, Padilla N, Crispi F, Figueras F, Gratacos E. Risk of ultrasound-detected neonatal brain abnormalities in intrauterine growth-restricted fetuses born between 28 and 34 weeks' gestation: relationship with gestational age at birth and fetal Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46: 452–9.
- 170 Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrachan E; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131: 13–24.
- 171 Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J, Neilson JP, *et al.* Methods for cervical ripening and labour induction in late pregnancy: generic protocol (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 3:CD002074.
- 172 Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: S1–22.
- 173 Gravett C, Eckert LO, Gravett MG, Dudley DJ, Stringer EM, Mujobu TB, *et al.*; Brighton Collaboration Non-reassuring fetal status Working Group. Non-reassuring fetal status: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2016; 34: 6084–92.
- 174 Regan J, Thompson A, DeFranco E. The influence of mode of delivery on breastfeeding initiation in women with a prior cesarean delivery: a population-based study. *Breastfeed Med.* 2013; 8: 181–6.
- 175 World Health Organization. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries. Geneva: WHO; 2011. pp. 16–45.
- 176 Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, Bhandari N, Taneja S, Martines J, *et al.* Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104: 3–13.
- 177 Bakker PC, Kurver PH, Kuik DJ, Van Geijn HP. Elevated uterine activity increases the risk of fetal acidosis at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 313.e1–6.

- 178 Heuser CC, Knight S, Esplin MS, Eller AG, Holmgren CM, Manuck TA, *et al.* Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 32.e1–6
- 179 Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BW, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: CD001233.
- 180 Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 418–29.
- 181 Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 177–87.