

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Evolución perinatal y a corto-medio plazo de los recién
nacidos con crecimiento intrauterino restringido**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jesús Rodríguez Calvo

Directores

**Alberto Galindo Izquierdo
Ignacio Herraiz García**

Madrid

© Jesús Rodríguez Calvo, 2023

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evolución perinatal y a corto-medio plazo de los recién nacidos
con crecimiento intrauterino restringido**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Jesús Rodríguez Calvo

Directores

Alberto Galindo Izquierdo

Ignacio Herraiz García

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Evolución perinatal y a corto-medio plazo de los recién nacidos con crecimiento intrauterino restringido

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Jesús Rodríguez Calvo

Bajo la dirección de los doctores:

Alberto Galindo Izquierdo

Ignacio Herraiz García

Madrid, 2022

*A mis padres, Jesús y Elena,
a mi mujer y mis hijos, Cristina, Martín y Hugo,
a mis hermanos, cuñadas y demás familia.*

*Gracias a todos por vuestro apoyo y cariño incondicional.
A todas las personas que han contribuido a mi educación y formación
desde mi más tierna infancia, que Dios los acoja en su seno.*

PRESENTACIÓN

La presente Tesis Doctoral ha sido estructurada siguiendo la normativa para la presentación de Tesis Doctorales en formato de compendio de publicaciones, aprobada por la Comisión de Doctorado de la Facultad de Medicina. Así, los tres artículos que componen esta Tesis se encuadran dentro de una misma unidad temática y su publicación ha sido realizada en revistas indexadas en bases de datos internacionales con índices de calidad contrastados:

Artículo 1

Herraiz I, Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Nov;52(5):631-638. doi: 10.1002/uog.18894. PMID: 28876491.

Estado: Publicado. Factor de impacto: 5,595 según Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2018). Posición que ocupa la revista en la categoría “Obstetrics & Gynecology”: 3/83 (Q1). Calidad: 3^{er} autor.

Artículo 2

Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Galindo A, Herraiz I. sFlt-1/PIGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Oct;56(4):549-556. doi: 10.1002/uog.21949. PMID: 31840879.

Estado: Publicado. Factor de impacto: 7,299 según Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2020). Posición que ocupa la revista en la categoría “Obstetrics & Gynecology”: 5/83 (Q1). Calidad: 2^o autor.

Artículo 3

Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, Herraiz I Galindo A. Prediction of perinatal survival in early-onset fetal growth restriction: role of placental growth factor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 61: 181–190. DOI: 10.1002/uog.26116.

Estado: Publicado. Factor de impacto: 8,678 según Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2021). Posición que ocupa la revista en la categoría “Obstetrics & Gynecology”: 4/85 (Q1). Calidad: 1^{er} autor.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido construida como un templo en el que cada piedra fue depositada por una persona diferente. A todas ellas quiero agradecerles enormemente su apoyo y conocimientos.

En primer lugar, quiero agradecer el trabajo de mis directores de tesis, Alberto Galindo e Ignacio Herraiz. Gracias por todas las horas extra dedicadas, por todo lo enseñado y por su paciencia para con mis errores. Gracias por haber propulsado mi carrera y acompañarme en el plano de la investigación. Son el viento que aviva mi vocación profesional y su pasión por la medicina es de gran estímulo.

A la Dra. Enery Gómez Montes, que ha sido mi apoyo desde mis comienzos en la Unidad de Medicina Fetal y una persona íntegra y clave en el Servicio de Obstetricia. Gracias por estar siempre ahí.

A los integrantes de la Consulta de Placentación (Cecilia Villalaín, Elisa Simón, Soledad Quezada, Paula Arriaga y mi director, Ignacio Herraiz). Gracias a su excelente trabajo, como clínicos e investigadores, y su contribución a esta Tesis Doctoral.

A todos mis compañeros de la Unidad de Medicina Fetal, en especial a los veteranos (Juan Arbués, David Escribano, José Manuel Puente y mi director de tesis Alberto Galindo), por predicar con el ejemplo y ser mi referente en lo personal y profesional. Por demostrar que, para ser un buen profesional, hay que ser además una gran persona. Por su solidez en los momentos difíciles y su respaldo en los días duros. Gracias por confiar en mis aportaciones a la Unidad.

Gracias también a todas las auxiliares, por su paciencia, comprensión y sensibilidad hacia los pacientes.

Al Hospital 12 de Octubre y su personal, en especial a los integrantes del Servicio de Obstetricia y Ginecología, médicos adjuntos y residentes, por su alto nivel científico y por su elevada calidad asistencial. Un servicio que ha demostrado su robustez, incluso en momentos de pandemia.

Al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, al Hospital de Laredo y al King's College Hospital, lugares en los que me formé como especialista y tuve la oportunidad de aprender de fantásticos profesionales.

Al Profesor Kypros Nicolaides, quien me adiestró personalmente en aspectos técnicos de la Medicina Fetal.

A Cantabria, preciosa tierra que me dio la vida, y a Madrid, lugar lleno de posibilidades que los madrileños hacen tan acogedor.

A mis padres, Jesús y Elena, a los que les debo la vida. Soy consciente de los sacrificios que han hecho por mí, esfuerzos impagables dignos de mi más profundo agradecimiento. A mis hermanos y cuñadas, por acompañarme y apoyarme desde la distancia. A mis abuelos, por transmitirme el valor de la familia y el trabajo bien hecho.

Finalmente, quería dar las gracias a Cristina, mi mujer, quien creyó en mí desde el principio. Sin tu apoyo, nada de esto hubiera sido posible. Gracias por compartir mi pasión por el trabajo y por todas las horas dedicadas. Solo una persona que conoce el valor de la vida humana puede comprender la importancia de la ciencia médica.

ABREVIATURAS

ACM, arteria cerebral media

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists / Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

AU, arteria umbilical

AUt, arterias uterinas

CIR, crecimiento intrauterino restringido

DP, disfunción placentaria

DV, ductus venoso

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics / Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

ICP, índice cerebro-placentario

ISUOG, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology / Sociedad Internacional de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecología

NICE, National Institute for health and Care Excellence / Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido

IP, índice de pulsatilidad

IPm-AUt, índice de pulsatilidad medio en arterias uterinas

PEG, pequeño para la edad gestacional

PFE, peso fetal estimado

PE, preeclampsia

PIGF, placental growth factor / factor de crecimiento placentario

RCOG, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists / Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos

RCTG, registro cardiotocográfico

RIC, rango intercuartílico

SEGO, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 / tirosina quinasa 1 similar al fms soluble

ÍNDICE

1. Resumen / Summary	10
1.1. Primer artículo	10
1.2. Segundo artículo	12
1.3. Tercer artículo.....	14
2. Revisión bibliográfica	16
2.1. Concepto de restricción del crecimiento intrauterino	16
2.2. Evolución histórica	16
2.3. Etiopatogénesis.....	21
2.4. Clasificación: restricción del crecimiento precoz y tardío	22
2.5. Definición actual de consenso	23
2.6. Manejo clínico.....	24
2.7. Marcadores angiogénicos en la restricción del crecimiento intrauterino	26
2.8. Pronóstico: supervivencia y morbilidad perinatal	30
2.9. Consecuencias a corto y medio-largo plazo	33
3. Hipótesis.....	35
4. Objetivos	36
5. Artículos	37
5.1. Primer artículo	37
5.2. Segundo artículo	62
5.3. Tercer artículo.....	87
6. Discusión	118
7. Conclusiones.....	122
8. Anexos	123
8.1. Anexo 1. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica.....	123
8.2. Anexo 2. Solicitud de autorización para la publicación de los artículos.....	124
9. Bibliografía	130

1. Resumen / Summary

1.1. Primer artículo

Título: Cambios longitudinales del cociente sFlt-1/PIGF en gestaciones únicas con crecimiento intrauterino restringido de inicio precoz.

Objetivo: Describir la evolución del cociente entre la tirosina quinasa 1 similar al fms soluble y el factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PIGF) en las últimas 5 semanas antes del parto en gestaciones únicas complicadas con una restricción del crecimiento fetal (CIR) de inicio precoz, con o sin preeclampsia (PE).

Métodos: Estudio prospectivo observacional de cohortes de casos de CIR precoz en los que se evaluó de forma seriada el cociente sFlt-1/PIGF en suero materno desde el diagnóstico hasta el parto. Las mediciones se realizaron a intervalos semanales y dentro de las últimas 48 h antes del nacimiento. Se calcularon los valores absolutos y el aumento porcentual entre los intervalos de tiempo, y se usaron los puntos de corte descritos anteriormente de 38 (sospecha de PE), 85 (ayuda al diagnóstico de PE) y 655 (alto riesgo de parto inminente) para el análisis del cociente sFlt-1/PIGF. Comparamos los hallazgos entre los casos con CIR precoz aislado (n = 37) y aquellos que además desarrollaron PE (n = 36).

Resultados: La supervivencia perinatal global fue de 63/73 (86,3%). Se observaron niveles del cociente sFlt-1/PIGF superiores a 38 desde 4 semanas antes del parto en la mayoría de los casos de CIR aislado y CIR con PE (73 % y 100 %, respectivamente), siendo los valores absolutos del cociente sFlt-1/PIGF significativamente más altos en los casos de CIR con PE. Se encontraron valores extremadamente elevados de este cociente (≥ 655) dentro de las últimas 48 horas antes del parto en el 65 % de los casos de CIR con PE, pero solo en el 8 % de los casos de CIR aislado ($p < 0,001$).

Conclusión: Existen niveles elevados de sFlt-1/PIGF en la mayoría de los embarazos con CIR precoz desde 4 semanas antes del parto, encontrándose valores más altos cuando coexiste una PE. Sin embargo, las mediciones seriadas del cociente presentan un valor limitado, siendo útiles solo para anticipar la necesidad de un parto inminente cuando se alcanzan valores de sFlt-1/PIGF ≥ 655 en casos de CIR con PE.

Title: Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction.

Objective: To describe the evolution of soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio in the last 5 weeks prior to delivery in singleton pregnancy complicated by early-onset fetal growth restriction (FGR), with or without pre-eclampsia (PE).

Methods: This was a prospective observational cohort study of early-onset FGR cases that underwent serial assessment of maternal serum sFlt-1/PlGF ratio from diagnosis to delivery. Measurements were made at weekly intervals and within the last 48 h before birth. Absolute values and percentage increase between time intervals were computed, and previously described cut-off values of 38 (suspicion of PE), 85 (aids diagnosis of PE) and 655 (high risk for imminent delivery) were used for analysis of the sFlt-1/PlGF ratio. We compared findings between cases with early-onset FGR only (n = 37) and those that additionally developed PE (n = 36).

Results: Overall perinatal survival was 63/73 (86.3%). A sFlt-1/PlGF ratio above 38 was observed 4 weeks before delivery in most FGR-only and FGR with PE cases (73% and 100%, respectively), but absolute values of sFlt-1/PlGF were significantly higher in FGR cases with PE. Extremely elevated values of the ratio (≥ 655) within the last 48 h before delivery were found in 65% of cases of FGR with PE, but in only 8% of isolated FGR cases ($P < 0.001$).

Conclusion: Elevated sFlt-1/PlGF was observed in most early-onset FGR pregnancies from 4 weeks before delivery, and values were even higher if there was concurrent PE. However, serial measurements of the ratio were of limited value, being useful only to anticipate the need for imminent delivery in cases of FGR with PE when sFlt-1/PlGF values ≥ 655 were reached.

1.2. Segundo artículo

Título: Relación del cociente sFlt-1/PIGF con el momento del parto en fetos con restricción precoz del crecimiento que conservan flujo anterógrado en la arteria umbilical.

Objetivo: Analizar el valor del cociente tirosina quinasa 1 similar al fms soluble/factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PIGF) en la predicción del tiempo hasta el parto en pacientes con restricción del crecimiento fetal (CIR) precoz en los que se mantiene preservado el flujo anterógrado en la arteria umbilical (AU) al diagnóstico.

Métodos: Estudio observacional prospectivo de cohortes de un solo centro de embarazos con CIR precoz (< 32 + 0 semanas) y flujo anterógrado en AU, en los que se determinó el cociente sFlt-1/PIGF en suero materno al diagnóstico. El CIR se definió como peso fetal estimado < percentil 3 o < percentil 10 con índice de pulsatilidad UA > percentil 95, índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media fetal < percentil 5 o índice cerebroplacentario < percentil 5. Se evaluó la capacidad predictiva del cociente sFlt-1/PIGF > 85 (descrito anteriormente como ayuda al diagnóstico de preeclampsia) para valorar la necesidad de dar a luz en < 1 semana y \geq 4 semanas.

Resultados: Se incluyeron 120 casos. Hubo 116 (96,7%) recién nacidos vivos y 108 (90,0%) sobrevivientes perinatales. La edad gestacional mediana (rango intercuartílico (RIC)) en el momento del diagnóstico del CIR precoz fue de 27,1 (25,7-29,4) semanas. La mediana (RIC) del cociente sFlt-1/PIGF al diagnóstico fue de 196 (84-474). Noventa (75,0%) casos tuvieron un cociente sFlt-1/PIGF \geq 85. Entre los casos con nacidos vivos, la mediana (RIC) del intervalo hasta el parto en los grupos con un cociente sFlt-1/PIGF < 85 y \geq 85 fue de 41 (22 -54) días y 11 (4-20) días, respectivamente ($P < 0,01$). La probabilidad de tener que dar a luz dentro de la primera semana tras el diagnóstico fue del 0 % y del 35,6 %, respectivamente ($P = 0,03$), y la probabilidad de que el parto se retrasase \geq 4 semanas fue 72,4% y 19,5%, respectivamente ($P < 0,01$).

Conclusión: La obtención de un cociente sFlt-1/PIGF < 85 en el momento del diagnóstico del CIR precoz con flujo AU anterógrado permite identificar a un subgrupo de casos en los que la necesidad de dar a luz en menos de 1 semana es muy baja y el intervalo hasta el parto se prolonga en más de \geq 4 semanas en > 70% de las ocasiones.

Title: sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow.

Objective: To analyze the value of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio in predicting the time to delivery in early-onset fetal growth restriction (FGR) with preserved antegrade umbilical artery (UA) flow at diagnosis.

Methods: This was a prospective observational single-center cohort study of pregnancies with early-onset ($< 32 + 0$ weeks) FGR and antegrade UA flow, in which maternal serum sFlt-1/PlGF ratio was determined at diagnosis. FGR was defined as estimated fetal weight < 3 rd centile or < 10 th centile with UA pulsatility index > 95 th centile, fetal middle cerebral artery pulsatility index < 5 th centile or cerebroplacental ratio < 5 th centile. The previously described sFlt-1/PlGF ratio cut-off value of 85 for facilitating the diagnosis of pre-eclampsia was assessed in the prediction of the need to deliver in < 1 week and ≥ 4 weeks.

Results: In total, 120 cases were included. There were 116 (96.7%) liveborn neonates and 108 (90.0%) perinatal survivors. Median (interquartile range (IQR)) gestational age at diagnosis of early-onset FGR was 27.1 (25.7-29.4) weeks. Median (IQR) sFlt-1/PlGF ratio at diagnosis was 196 (84-474). Ninety (75.0%) cases had a sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 . Among pregnancies with a liveborn neonate, median (IQR) interval to delivery in the groups with sFlt-1/PlGF ratio < 85 and ≥ 85 was 41 (22-54) days and 11 (4-20) days, respectively ($P < 0.01$). The probability of having to deliver within 1 week after diagnosis was 0% and 35.6% in those with sFlt-1/PlGF ratio < 85 and ≥ 85 , respectively ($P = 0.03$), and the probability of delaying delivery for ≥ 4 weeks was 72.4% and 19.5%, respectively ($P < 0.01$).

Conclusion: sFlt-1/PlGF ratio < 85 at diagnosis of early-onset FGR with antegrade UA flow identifies a group of pregnancies in which the need to deliver within 1 week is very low and the interval to delivery is expected to be prolonged for ≥ 4 weeks in $> 70\%$ of cases.

1.3. Tercer artículo

Título: Predicción de la supervivencia perinatal en el crecimiento intrauterino restringido de inicio precoz: papel del factor de crecimiento placentario.

Objetivo: Analizar la capacidad de predecir la supervivencia perinatal y la morbilidad neonatal grave en el momento del diagnóstico de un crecimiento intrauterino restringido precoz (CIR precoz) utilizando variables maternas, parámetros ecográficos y marcadores angiogénicos.

Métodos: Estudio observacional prospectivo en una cohorte de embarazos únicos con diagnóstico de CIR precoz (< 32+0 semanas). Al diagnóstico se realizó una evaluación que incluyó un examen ecográfico (morfológico, biométrico y estudio Doppler) y la medición sérica materna de los biomarcadores angiogénicos sFlt-1 y PlGF. Se calcularon modelos de regresión logística para la predicción de supervivencia perinatal (en casos diagnosticados < 28+0 semanas) y morbilidad neonatal grave (en todos los nacidos vivos).

Resultados: Incluimos 210 casos de CIR precoz, con 185 (88,1%) supervivientes al periodo perinatal. La mediana de edad gestacional al diagnóstico fue de 27+0 semanas. Todos los casos diagnosticados a las ≥ 28 semanas sobrevivieron. En los casos diagnosticados < 28 semanas, los supervivientes (vs. no supervivientes) tuvieron al diagnóstico: mayor edad gestacional (26,1 vs. 24,4 semanas), peso fetal estimado (PFE; 626 vs. 384 g), índice cerebroplacentario (1,1 vs. 0,9), PlGF (41 vs. 18 pg/ml) y PlGF en múltiplos de la mediana (MoM; 0,10 vs 0,06), y menor cociente sFlt-1/PlGF (129 vs. 479), todos $p < 0,001$. La mejor combinación de dos variables para predecir la supervivencia perinatal fue obtenida combinando el PFE y PlGF MoM (área bajo la curva (AUC), 0,84; IC 95 %, 0,75 - 0,92)). Estas variables también fueron las mejores para predecir la morbilidad neonatal grave (AUC, 0,73 (IC 95%, 0,66 - 0,80)).

Conclusiones: el modelo que combina PFE y la determinación del PlGF en suero materno predice con precisión la supervivencia perinatal en casos de CIR precoz diagnosticados antes de las 28 semanas. La predicción prenatal de morbilidad neonatal grave en el CIR precoz tiene resultados modestos con cualquiera de los modelos utilizados.

Title: Prediction of perinatal survival in early-onset fetal growth restriction: role of placental growth factor.

Objective: To analyze the ability to predict perinatal survival and severe neonatal morbidity of cases with early-onset fetal growth restriction (eoFGR) using maternal variables, ultrasound parameters and angiogenic markers at the time of diagnosis.

Methods: This was a prospective observational study in a cohort of singleton pregnancies with a diagnosis of eoFGR (<32 weeks of gestation). At diagnosis of eoFGR, complete assessment was performed, including ultrasound examination (anatomy, biometry and Doppler assessment) and maternal serum measurement of the angiogenic biomarkers, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF). Logistic regression models for the prediction of perinatal survival (in cases diagnosed at <28 weeks) and severe neonatal morbidity (in all liveborn cases) were calculated.

Results: In total, 210 eoFGR cases were included, of which 185 (88.1%) survived perinatally. The median gestational age at diagnosis was 27+0 weeks. All cases diagnosed at ≥ 28 weeks survived. In cases diagnosed < 28 weeks, survivors (vs non-survivors) had a higher gestational age (26.1 vs 24.4 weeks), estimated fetal weight (EFW; 626 vs 384 g), cerebroplacental ratio (1.1 vs 0.9), PlGF (41 vs 18 pg/mL) and PlGF multiples of the median (MoM; 0.10 vs 0.06) and lower sFlt-1/PlGF ratio (129 vs 479) at the time of diagnosis (all $P < 0.001$). The best combination of two variables for predicting perinatal survival was provided by EFW and PlGF MoM (area under the receiver-operating-characteristics curve (AUC), 0.84 (95% CI, 0.75–0.92)). These were also the best variables for predicting severe neonatal morbidity (AUC, 0.73 (95% CI, 0.66–0.80)).

Conclusions: A model combining EFW and maternal serum PlGF predicts accurately perinatal survival in eoFGR cases diagnosed before 28 weeks of gestation. Prenatal prediction of severe neonatal morbidity in eoFGR cases is modest regardless of the model used.

2. Revisión bibliográfica

2.1. Concepto de restricción del crecimiento intrauterino

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) es un trastorno en el que el feto no puede alcanzar su potencial de crecimiento porque la placenta no puede suministrar suficientes nutrientes y oxígeno para satisfacer sus necesidades y, finalmente, el feto acaba siendo más pequeño de lo que genéticamente estaba predispuesto a ser. Su causa más frecuente es la placentaria, aunque también puede haber causas genéticas, fetales, maternas o infecciosas.

En la práctica, no siempre es sencillo determinar si un feto ha dejado de alcanzar su potencial intrínseco de crecimiento. Los términos de CIR y feto pequeño para la edad gestacional (PEG) se han usado a menudo indistintamente, aunque no son sinónimos. El PEG se diagnostica cuando el peso es menor del percentil 10 para la edad gestacional, según una determinada tabla de crecimiento. Sin embargo, esto no siempre refleja una situación de desnutrición intrauterina¹. La dificultad para diferenciar entre PEG constitucional y CIR conduce a que exista un riesgo de sobretratamiento del primer grupo e infratratamiento del segundo.

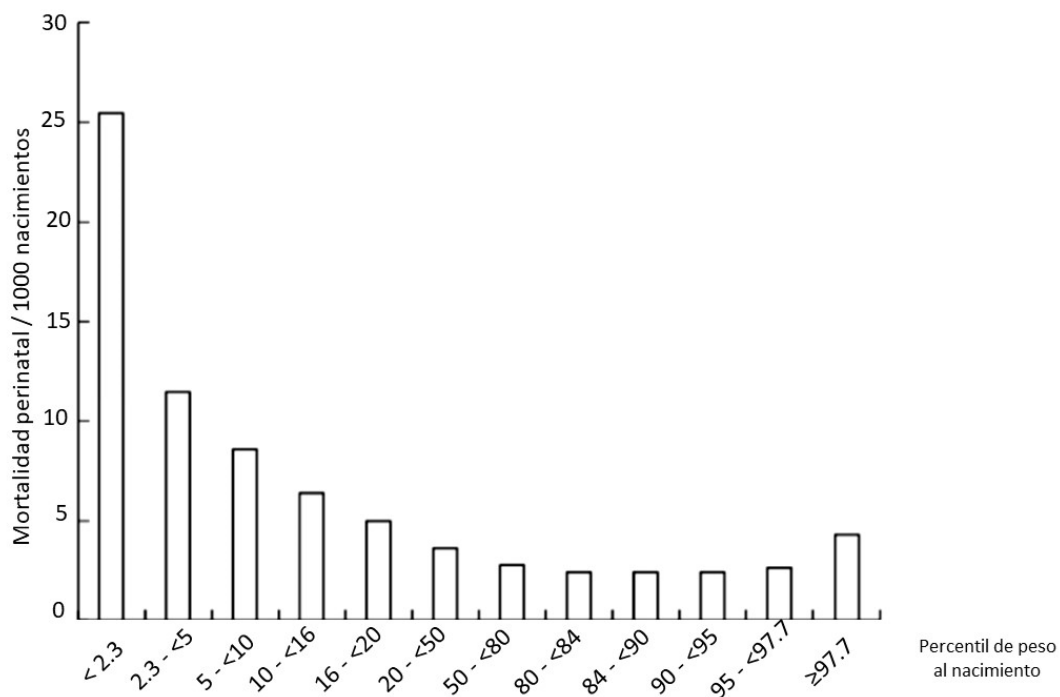
La importancia de la correcta identificación de los fetos y recién nacidos con CIR reside en que esta condición se asocia con mayores riesgos. Antenatalmente, están sometidos a un riesgo incrementado de muerte intrauterina², y después del nacimiento, están expuestos con mayor frecuencia a complicaciones neonatales, así como a complicaciones neurológicas y metabólicas a medio-largo plazo. Un correcto diagnóstico prenatal y un seguimiento adecuado permiten adecuar el mejor momento para que tenga lugar el nacimiento, ponderando las complicaciones de la prematuridad y los riesgos de continuar con la gestación.

2.2. Evolución histórica

Debido a la dificultad para objetivar la restricción del crecimiento, existen múltiples definiciones de CIR, y tradicionalmente ha existido una falta de consenso en cuanto a sus criterios diagnósticos. Además, estos criterios han cambiado a lo largo del tiempo dado que es una entidad en constante investigación.

El peso al nacimiento comenzó a recogerse de forma sistemática a partir de la segunda mitad del siglo XIX en algunas maternidades como las de Edimburgo, Viena, Dublín, Boston, Montreal y Filadelfia. Su comparación con los datos de la edad, paridad, estatus económico y raza de las madres permitió establecer la relación entre el bajo peso al nacer y unas peores condiciones sociales. Además, se pudo trazar la relación del bajo peso al nacimiento con un mayor riesgo de muerte intrauterina y menor supervivencia en la vida adulta³. Tradicionalmente, y apoyándose en estas observaciones, el diagnóstico de la restricción del crecimiento en vida fetal se ha basado en el tamaño, y en concreto en la existencia de un peso < percentil 10. Esta definición tiene su origen en la propuesta en 1967 por Battaglia y Lubchenco⁴, que clasificaron a los recién nacidos en PEG, apropiados para la edad gestacional (percentil 10 – 90) y grandes para la edad gestacional (> percentil 90). Se observó que los PEG estaban asociados de forma indudable a un mayor riesgo de resultados adversos. Además, cuanto menor es el percentil de peso al nacimiento, mayor es el riesgo de mortalidad perinatal⁵ (Figura 1).

Figura 1. Mortalidad perinatal en relación con el percentil de peso al nacimiento.

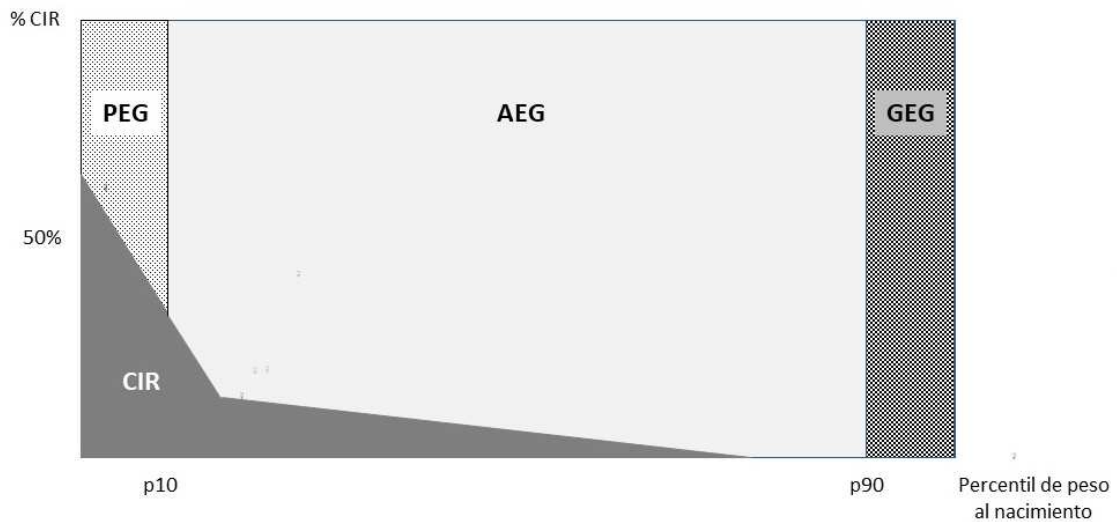


Basado en Vasak *et al.*⁵

Sin embargo, basar la definición de CIR únicamente en un umbral de peso tiene evidentes limitaciones. Un feto o recién nacido con un peso menor al percentil 10 para la edad gestacional es un PEG, pero en aproximadamente la mitad de los casos no es un CIR, sino un feto sano constitucionalmente pequeño. Por otra parte, no siempre que el peso se encuentre en el percentil 10 o por encima se puede asegurar que no haya existido una noxa que haya condicionado una cierta restricción del crecimiento (Figura 2). A pesar de ello, tanto el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Gran Bretaña (RCOG)⁶ como el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)⁷ siguen aconsejando en la actualidad como método óptimo para diagnosticar un feto con CIR la identificación de un peso fetal estimado (PFE) o una circunferencia abdominal por debajo del percentil 10.

Desde finales del pasado siglo, el empleo del estudio Doppler fetal se ha ido incorporando de forma creciente como herramienta para la identificación del CIR y su distinción del PEG. La valoración de la arteria umbilical (AU) es la que mayor evidencia acumula a su favor como reflejo de la alteración en la perfusión del árbol vellosos vascular placentario. Esta perfusión anormal se asocia con una disminución de la velocidad telediastólica en la onda de velocidad de flujo de la AU, que es proporcional al grado de afectación placentaria⁸. El primer metaanálisis realizado sobre la utilidad del estudio Doppler en AU ya describió su capacidad para identificar los casos con mayor probabilidad de sufrir una muerte perinatal y así disminuir estos eventos en gestaciones de alto riesgo⁹. Por ello, tanto el RCOG como el ACOG reconocen que, una vez diagnosticado el PEG, la valoración de la AU es una herramienta útil para su manejo, si bien no admiten su utilidad para el cribado. Otras sociedades como la canadiense¹⁰ o la propia Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹¹ sí admiten que la implementación del estudio de la AU es aconsejable para refinar el diagnóstico de CIR, diferenciándolo del PEG constitucional. A pesar de esta disparidad de opiniones, hay algunos puntos de consenso: los fetos con un PFE < percentil 3 tienen peores resultados perinatales y entre los fetos con PFE < percentil 10, se incluye una elevada proporción de fetos constitucionalmente pequeños de buen pronóstico. Las mayores diferencias se encuentran en la aplicación de diversos parámetros hemodinámicos (estudio Doppler materno-fetal) para establecer el diagnóstico de CIR.

Figura 2. Representación esquemática de la relación entre el tamaño al nacimiento y la existencia de un crecimiento intrauterino restringido (CIR).



Basado en: Gordijn *et al.*¹² PEG, pequeño para la edad gestacional; AEG, adecuado para la edad gestacional; GEG, grande para la edad gestacional

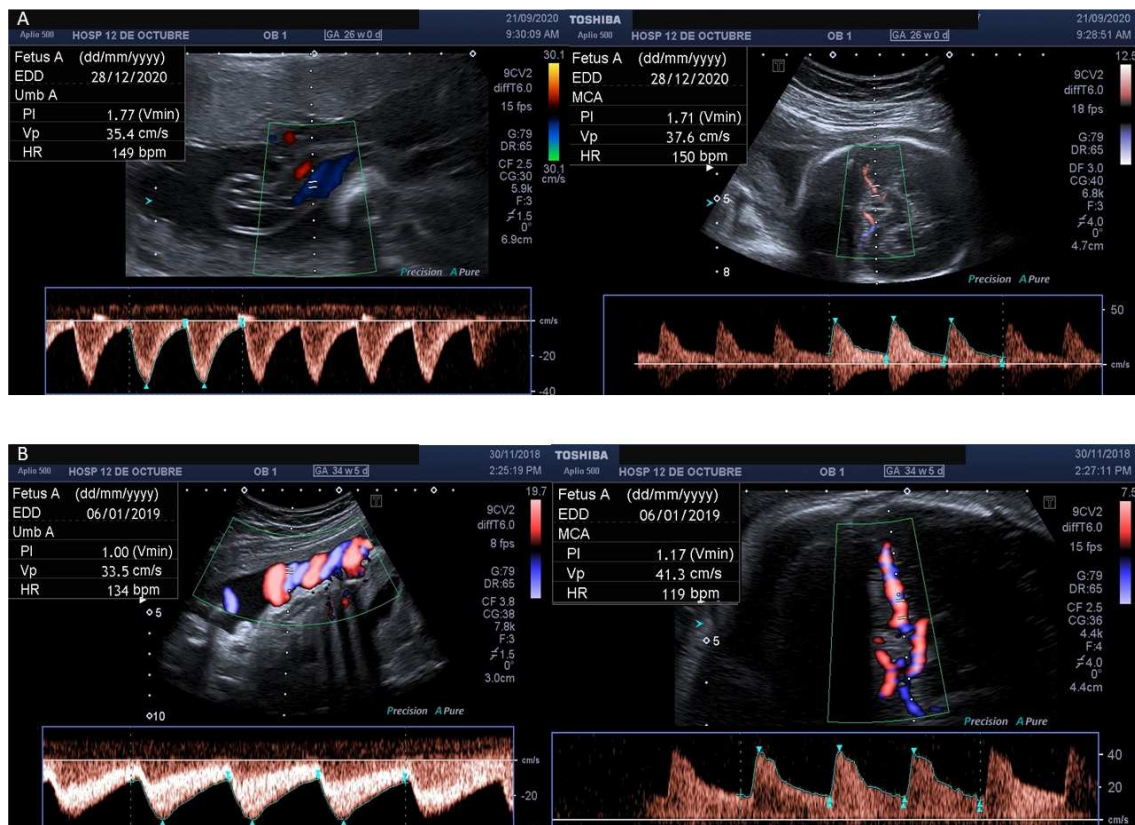
En el año 2013, el estudio prospectivo multicéntrico PORTO analizó 1100 gestaciones con un PFE < percentil 10 para evaluar cuáles eran los hallazgos ecográficos que mejor definen el CIR por su asociación con la morbilidad y mortalidad perinatal. Se concluyó que el aumento del índice de pulsatilidad (IP) en AU > percentil 95 y el PFE < percentil 3 eran los parámetros con mayor asociación a eventos adversos¹³. Sin embargo, el importante estudio TRUFFLE (también publicado en el año 2013) diseñado para describir la morbilidad y mortalidad perinatal del CIR de diagnóstico precoz, definió el CIR de forma algo diferente, como una circunferencia abdominal < percentil 10 y un IP-AU > percentil 95¹⁴. Estos estudios tampoco han logrado unificar la definición de CIR, ya que paralelamente otras investigaciones lideradas por grupos influyentes, como el de Figueras y Gratacós¹⁵ en Barcelona o Baschat¹⁶ en Baltimore, han demostrado la necesidad de tener en cuenta otras consideraciones en el diagnóstico del CIR.

En primer lugar, hay otros parámetros, aparte del PFE y el IP-AU, que permiten identificar a aquellos fetos CIR con peores resultados. El más importante es el índice cerebro-placentario (ICP), que resulta de dividir el IP en la arteria cerebral media (ACM) entre el IP-AU. El ICP es más sensible que sus componentes por separado para reflejar

situaciones de hipoxia en las se establece una redistribución de flujos para facilitar la perfusión cerebral fetal¹⁶. Además, el IP medio de las arterias uterinas (IPmAUt) también puede ayudar a identificar algunos casos de CIR en los que el IP-AU es normal. Sin embargo, su valor independiente se ve muy reducido cuando se utiliza junto con el ICP¹⁷.

En segundo lugar, debe tenerse presente que la fisiopatología y la gravedad del CIR están en gran medida condicionadas por la edad gestacional en la que se presenta. En los últimos años, se ha consensuado establecer la semana 32 como el umbral para diferenciar entre CIR precoz y tardío. El CIR precoz se asocia a un mayor grado de disfunción placentaria, mientras que en el CIR tardío la alteración placentaria es más sutil, y para su diagnóstico no es suficiente la valoración del IP-AU (Figura 3).

Figura 3. Estudio Doppler de la arteria umbilical y la arteria cerebral media en la restricción del crecimiento intrauterino precoz (A) y tardío (B).



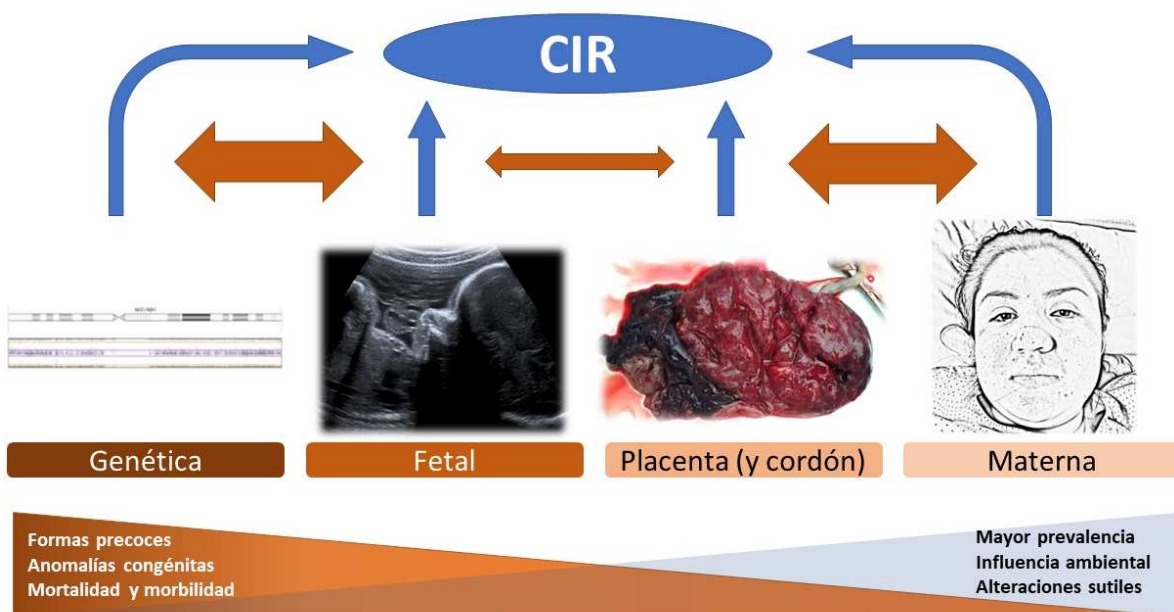
Obsérvese que en el CIR precoz (A) es característico el aumento de resistencias en las arterias umbilicales (arriba, izquierda), incluso antes de que se altere el flujo en la arteria cerebral media (arriba, derecha). Por el contrario, en el CIR tardío (B) las resistencias en las arterias umbilicales suelen ser normales (abajo, izquierda), mientras que las resistencias en la arteria cerebral media suelen ser bajas (abajo, derecha), lo que da lugar a un índice cerebroplacentario < percentil 5 que caracteriza el fenómeno de redistribución de flujos.

Estos nuevos conceptos han ido abriéndose paso progresivamente. Actualmente son aceptados por la mayoría de las sociedades científicas y han inspirado un reciente intento de definición consensuada del CIR. También la presente Tesis Doctoral ha adoptado este acercamiento a la caracterización del CIR.

2.3. Etiopatogénesis

Las causas del CIR son a menudo multifactoriales (Figura 5), si bien se pueden agrupar en dos grandes categorías: placentarias (maternas, defectos de la placentación y no placentarias (fetales y genéticas). La causa principal es la insuficiencia placentaria, que es en la que se centra esta Tesis Doctoral.

Figura 5. Representación de los principales grupos etiológicos del crecimiento intrauterino restringido (CIR), su correlación entre ellos, con los hallazgos asociados y con su gravedad en términos de morbilidad y mortalidad.



Basado en Sharma *et al.*¹

La causa placentaria puede ser la insuficiencia placentaria pura o estar relacionada con otras entidades como la preeclampsia, la hipertensión crónica, la hipertensión gestacional, la diabetes, las enfermedades vasculares y renales, trombofilias y enfermedades autoinmunes y hematológicas. Otros factores de riesgo maternos

asociados son la edad avanzada, raza negra, nuliparidad, bajo status socioeconómico, bajo peso, obesidad, drogas de abuso (tabaco, alcohol, marihuana, cocaína) las técnicas de reproducción asistida (en especial, la ovodonación) y la gestación múltiple.

Entre las causas no placentarias se encuentran las anomalías genéticas/cromosómicas [trisomías 13, 18 y 21, síndromes genéticos (Russell-Silver, Bloom, Cornelia de Lange, Fanconi, Rubenstein-Taybi, etc)], malformaciones congénitas (cardiopatías, onfalocele, gastrosquisis, fístula tráqueo-esofágica, defectos del tubo neural, hernia diafragmática, etc), infecciones (rubeola, citomegalovirus, toxoplasmosis, malaria, etc) y metabopatías (ausencia congénita de islotes de Langerhans, lipodistrofia congénita, galactosemia, gangliosidosis tipo I, hipofosfatasa, leprechaunismo, fenilcetonuria, etc).

2.4. Clasificación: restricción del crecimiento precoz y tardío

La restricción del crecimiento intrauterino se clasifica en precoz si aparece antes de la semana 32 y tardío si acontece a partir de la semana 32. La distinción entre estos dos fenotipos tiene utilidad para comparar grupos homogéneos en investigación y también desde el punto de vista clínico para comprender las diferentes formas en que se comporta el CIR. Se ha elegido la semana 32 como punto de corte por ser la que mejor discrimina entre los casos precoces con mayor insuficiencia placentaria (Doppler AU alterado) y los casos tardíos más leves¹⁸. Además, la nueva definición de consenso del CIR que se tratará en el siguiente apartado utiliza diferentes criterios para las formas precoces y tardías. Sin embargo, desde la perspectiva de su manejo clínico, como también se verá más adelante, esta clasificación tiene un valor limitado, puesto que las decisiones se toman en función del estadio de CIR y la edad gestacional alcanzada. Sus principales características se resumen en la Tabla 1. Los precoces representan el 20-30% del total de casos de CIR y los tardíos, el 70-80%. Los precoces presentan un deterioro hemodinámico más evidente que los tardíos, siendo fáciles de diagnosticar, pero difíciles de tratar, ya que suelen conducir a la necesidad de tomar la decisión de finalizar la gestación en etapas precoces, provocando en ocasiones una prematuridad grave. Por el contrario, los tardíos son difíciles de diagnosticar, pero más fáciles de manejar, ya que la prematuridad es leve.

Tabla 1. Características del crecimiento intrauterino restringido precoz y tardío

Característica	CIR precoz (diagnosticado <32 semanas)	CIR tardío (diagnosticado ≥ 32 semanas)
Prevalencia	Baja: <1%	Alta: 5%
Disfunción placentaria	Severa	Leve
IP-AU aumentado	> 70%	< 15%
Asociación con PE	50-60%	15%
Tolerancia a la hipoxia	Mayor (hipoxia crónica)	Menor (no hipoxia crónica)
Mortalidad y morbilidad perinatal	Alta	Baja, pero morbilidad a medio-largo plazo

CIR, crecimiento intrauterino restringido; PE, preeclampsia.

2.5. Definición actual de consenso

Debido a la diversidad de definiciones de CIR existentes, en 2016 surgió una iniciativa para crear una definición de consenso por expertos mediante el procedimiento Delphi¹⁹. Esta técnica persigue refinar, mediante rondas de preguntas estructuradas, las opiniones de un panel de expertos sobre una cuestión que no puede ser contestada con la evidencia empírica. La definición de CIR resultante incluyó parámetros biométricos y funcionales, y diferenció entre CIR precoz y tardío (Tabla 2). Dicha definición ha sido adoptada por la Sociedad Internacional de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecología (ISUOG)²⁰ y por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)²¹.

Tabla 2. Definición de consenso del crecimiento intrauterino restringido precoz y tardío, en ausencia de anomalías congénitas¹⁹.

CIR precoz (diagnosticado <32 semanas)	CIR tardío (diagnosticado ≥ 32 semanas)
<ul style="list-style-type: none"> - CA/PFE < p 3 o flujo ausente AU <li style="text-align: center;">o - CA/PFE < p 10 combinado con: <ol style="list-style-type: none"> 1. IP-AUt > percentil 95 y/o 2. IP-AU > percentil 95 	<ul style="list-style-type: none"> CA/PFE < p 3 O al menos dos de las tres siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. CA/PFE < p 10 2. CA/PFE con disminución > 2 cuartiles en los percentiles de crecimiento* 3. ICP < p 5 o IP-AU > p 95

* No customizados. AU, arteria umbilical; CA, circunferencia abdominal; ICP, índice cerebroplacentario; IP, índice de pulsatilidad; p, percentil; PFE, peso fetal estimado.

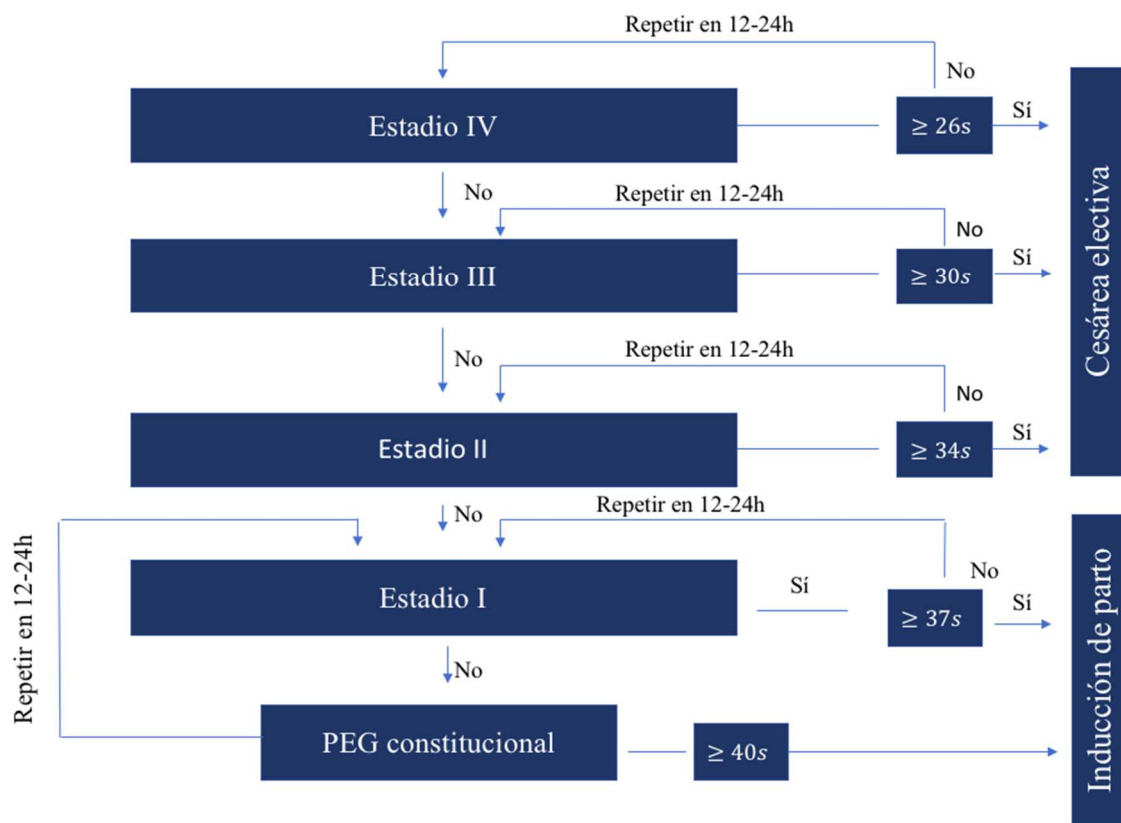
Esta Tesis Doctoral se inició antes de que se publicase y generalizase este consenso, pero por la similitud de este con el protocolo que se ha seguido (Figueras y Gratacós), todos los casos incluidos cumplen con la definición de consenso.

2.6. Manejo clínico

El manejo por estadios es el más extendido, si bien existen diferentes versiones, especialmente entre los protocolos americanos y europeos. La estrategia propuesta por Figueras y Gratacós ha demostrado buenos resultados²², es la más frecuentemente utilizada en nuestro entorno y es también la empleada en esta Tesis Doctoral.

Se basa en una clasificación por estadios de gravedad, independientemente de la edad gestacional (Figura 4). Los estadios se establecen tras la evaluación ecográfica del PFE y del Doppler materno-fetal. En estadios avanzados también se tiene en cuenta el registro cardiotocográfico (RCTG).

Figura 4. Protocolo de manejo clínico del CIR por estadios. Basado en Figueras y Gratacós¹⁵.



PEG, pequeño para la edad gestacional; s, semanas

El estadio I es la forma más leve, y también la más heterogénea. Está compuesta por fetos con PFE < percentil 3 (aunque no presenten alteraciones hemodinámicas) y por fetos con PFE < percentil 10 que además presentan sutiles alteraciones hemodinámicas, ya sea en el estudio Doppler materno (IP-AUt > percentil 95), o en el fetal (IP-AU > percentil 95, IP-ACM < percentil 5 o ICP < percentil 5).

El estadio II presenta un mayor grado de insuficiencia placentaria, que se manifiesta por un flujo telediastólico ausente en AU.

El estadio III se caracteriza por un flujo telediastólico reverso en AU o un IP en el ductus venoso (DV) > percentil 95. Se trata de un estadio avanzado de CIR, pero aún se mantiene una sospecha baja de acidosis fetal.

El estadio IV muestra alteraciones que se relacionan con un alto riesgo de acidosis fetal. Estas son o bien la existencia de un flujo reverso en el DV durante la contracción auricular (onda "a") o una variabilidad a corto plazo disminuida (< 3 mm) en un RCTG computarizado. Si no se dispone de RCTG computarizado, la aparición de un patrón desacelerativo o la ausencia de variabilidad en un RCTG convencional también son diagnósticos de este estadio avanzado.

Tras el diagnóstico de CIR, se debe realizar una exploración ecográfica detallada que incluya la valoración pormenorizada de toda la biometría fetal, estudio Doppler (IP-AU, IP-ACM, IP-DV e IPmAUt), cantidad de líquido amniótico, movimientos fetales y un estudio morfológico para excluir malformaciones. También se debe valorar la coexistencia de trastornos hipertensivos del embarazo mediante la toma de la tensión arterial y la realización de un estudio analítico que incluya la medición de proteinuria y, si se encuentra disponible, la valoración de los marcadores angiogénicos. Se recomienda asimismo realizar un estudio de infecciones congénitas que cubra el despistaje de toxoplasma, rubéola, sífilis y citomegalovirus en todos los casos, así como de malaria en población de riesgo. Por último, se recomienda realizar estudio genético mediante amniocentesis para QF-PCR y cariotipo molecular (array-CGH) en caso de CIR con características sugerentes de causa no placentaria: (1) Diagnóstico muy precoz (< 24 semanas), (2) Diagnóstico precoz (< 28 semanas) y perímetro cefálico < -3 desviaciones estándar, no alteraciones del Doppler materno y fetal, malformación mayor (excluido

hipospadias) o huesos largos <- 3 desviaciones estándar o con alteraciones morfológicas óseas. En este último caso se debe asociar un estudio de displasias esqueléticas.

Para el seguimiento se realizarán controles ecográficos seriados según el estadio previo: semanalmente en el estadio I, cada 2-3 días en el estadio II y cada 24-48 horas en el estadio III. En el estadio IV se debe finalizar la gestación siempre que se considere que se haya alcanzado la viabilidad (26 semanas).

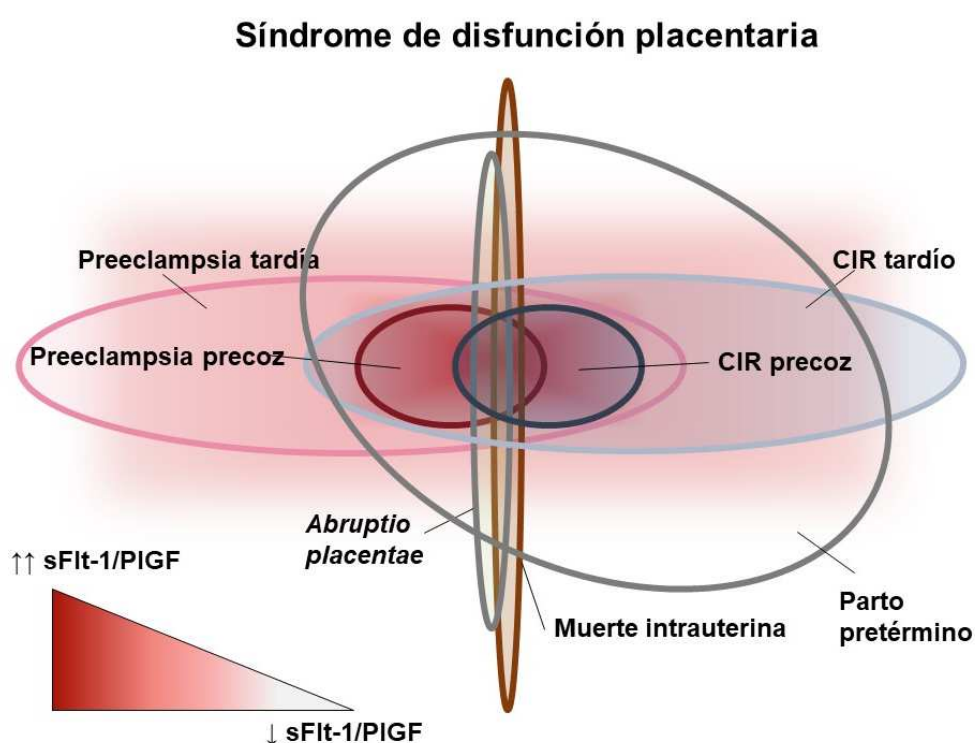
La finalización de la gestación es el único tratamiento para el CIR. El momento óptimo para finalizarla será en el que el riesgo de muerte intrauterina o de daño tisular sea superior al de la morbilidad posparto derivada de la prematuridad. Puesto que la morbilidad y la mortalidad se asocian con el grado de prematuridad, el estadio al que se considera indicado finalizar la gestación es mayor en etapas precoces y menor en etapas tardías: el CIR estadio I se finaliza a partir de las 37 semanas, el estadio II a partir de las 34 semanas, el estadio III a partir de las 30 semanas y el estadio IV a partir de las 26 semanas. Como en cualquier caso de prematuridad, se recomienda la administración de un ciclo de corticoides para la maduración fetal siempre que el embarazo tenga que ser finalizado antes de las 34+6 semanas. También se recomienda realizar neuroprofilaxis con la administración de sulfato de magnesio si el parto acontece antes de las 32 semanas.

2.7. Marcadores angiogénicos en la restricción del crecimiento intrauterino

Los marcadores angiogénicos fueron descritos hace casi dos décadas como factores circulantes en la sangre materna que se relacionan con la función placentaria. La disfunción placentaria (DP) es una condición que se relaciona con gran parte de las complicaciones obstétricas. La preeclampsia (PE) es su manifestación principal, pero dentro del espectro de la DP también se incluye al CIR y al *abruptio placentae* (desprendimiento prematuro de placenta previamente normoinserta). También se atribuye a la DP el origen de un subgrupo de casos de parto pretérmino, abortos tardíos y muertes intrauterinas^{23,24} (Figura 5). Esta DP provoca un desequilibrio de estos marcadores caracterizado por una elevación de la tirosina quinasa 1 similar al fms soluble (soluble fms-like tyrosin kinase-1, sFlt-1), que es un factor anti-angiogénico liberado en situaciones de hipoxia o hipoperfusión placentaria y por una disminución del

factor de crecimiento placentario “placental growth factor” (PlGF), que es un factor proangiogénico, cuya biodisponibilidad en sangre materna disminuye al ser atrapado por el sFlt-1.

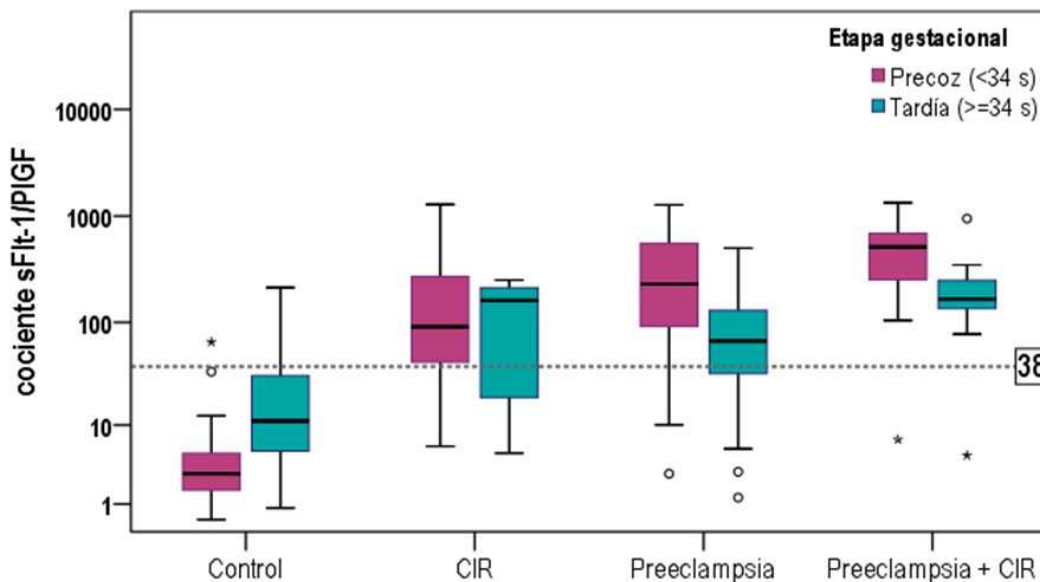
Figura 5. Esquema representativo de la disfunción placentaria, su relación con el cociente sFlt-1/PlGF y las complicaciones del embarazo relacionadas con ella. La gravedad de la disfunción placentaria se expresa por la intensidad del color rojo de fondo. La superficie de los conjuntos guarda una relación proporcional con su frecuencia en la gestación.



En respuesta a la acción de estos factores, se produce una situación de desequilibrio de la homeostasis endovascular en la que se produce un daño endotelial y una vasoconstricción periférica, que busca una respuesta compensatoria mediante la elevación de la tensión arterial materna, con el fin de mejorar la perfusión placentaria. Sin embargo, este mecanismo puede acabar siendo nocivo al provocar una PE con afectación orgánica, especialmente de los endotelios fenestrados presentes en el riñón, el hígado y el cerebro^{25,26}. El aumento del cociente sFlt-1/PlGF ya es detectable más de un mes antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos de DP²⁷. El CIR, que

comparte la existencia de DP con la PE, también origina una alteración de estos marcadores angiogénicos²⁸ (Figura 6).

Figura 6. Distribución de los valores del cociente sFlt-1/PIGF en gestaciones complicadas con crecimiento intrauterino restringido (CIR), preeclampsia y preeclampsia + CIR, así como en un grupo control de referencia. Los casos precoces se muestran en morado y los tardíos en azul. El punto de corte de 38 para el cociente sFlt-1/PIGF descrito para establecer la sospecha de disfunción placentaria se muestra mediante una línea discontinua.



Basado en Herraiz *et al*²⁸.

El cociente sFlt-1/PIGF se puede medir en la actualidad en plataformas automatizadas y se ha ido incorporando a los protocolos de diagnóstico y seguimiento de la PE, puesto que ha demostrado ser una herramienta valiosa para valorar el riesgo de aparición de alguna complicación asociada a la DP en la segunda mitad de la gestación. Posee una alta sensibilidad y especificidad (80 y 92%, respectivamente) para el diagnóstico de PE, con una razón de verosimilitud positiva y negativa de 10 y 0.2, respectivamente²⁹, lo que lo convierte en una prueba robusta. Su principal utilidad, hoy en día, se encuentra en la valoración de la gestante con sospecha clínica de PE³⁰. Se han

descrito puntos de corte del cociente sFlt-1/PIGF con utilidad clínica (Tabla 3), que desde el año 2020 han sido asumidos por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO)³¹.

Tabla 3. Recomendaciones para el uso del cociente sFlt-1/PIGF en gestantes con signos y síntomas de preeclampsia basadas en la opinión de expertos³².

Resultado del cociente sFlt-1/PIGF (PEp/PET)	Interpretación	Tiempo hasta el parto (PEp)	Recomendaciones de actuación
Bajo: < 38	Descarta PE: 1 s: VPN ≈99% 4 s: VPN ≈95%	No se modifica	- Tranquilizar a la paciente. - No hacen falta más determinaciones a menos que surja una nueva sospecha.
Intermedio: 38-85 / 38-110	Confirma PE: 4 s: VPP ≈40% (60% para cualquier trastorno del espectro DP)	20% siguen embarazadas tras 1 mes	- Nuevo control clínico y nueva determinación de biomarcadores en 1-2 s. - Educación materna sobre los signos y síntomas de PE.
Alto: > 85 / > 110	Compatible con el diagnóstico de PE u otro trastorno del espectro DP	15% siguen embarazadas tras 2 semanas	- Nuevo control clínico y nueva determinación de biomarcadores en < 1s. - <34s: considerar traslado a un centro de referencia. - ≥34s: considerar sin rigideces la opción de inducir el parto.
Muy alto: > 655 / > 201	Elevada probabilidad de complicaciones y de tener que finalizar el embarazo en el corto plazo	30% siguen embarazadas tras 2 días	- Vigilancia estrecha, muy recomendable la hospitalización - Valorar la administración de corticoides para la maduración fetal

DP: disfunción placentaria (trastornos relacionados: preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, *abruptio placentae*); PE: preeclampsia; PEp: PE precoz (diagnóstico <34 semanas); PET: PE tardía (diagnóstico ≥34 semanas), s: semanas; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

En el campo del CIR, la utilización de los marcadores angiogénicos se ha desarrollado en menor medida, a pesar de su potencial para ayudar en su diagnóstico y en la predicción de su evolución. En la presente Tesis Doctoral, se ha recurrido al uso de estos marcadores angiogénicos como una herramienta fundamental para establecer el pronóstico del CIR precoz diagnosticado prenatalmente.

2.8. Pronóstico: supervivencia y morbilidad perinatal

Los fetos con CIR tienen un mayor riesgo de morbimortalidad perinatal en comparación con sus pares de crecimiento normal, para una misma edad gestacional. Actualmente no existe un tratamiento efectivo para el CIR durante el embarazo, siendo los resultados profilácticos de la aspirina y la heparina más decepcionantes que en el caso de la PE³³. Recientemente, un ensayo clínico con sildenafil, un activador de los efectos del óxido nítrico, que podría ayudar a mejorar la circulación útero-placentaria, no ha conseguido demostrar ningún beneficio sobre el CIR precoz, e incluso se observó un mayor riesgo de hipertensión pulmonar neonatal³⁴. Las únicas intervenciones que han demostrado cierta utilidad se basan en cambios en el estilo de vida y la dieta. El cese del hábito tabáquico ha sido hasta hace poco tiempo la única medida con probada eficacia para evitar el CIR, teniendo en cuenta que el consumo de tabaco durante el embarazo incrementa el riesgo de PEG, con una odds ratio de 1,89 (IC95% 1,80 – 1,98) según el mayor metaanálisis existente al respecto³⁵. Recientemente, un ensayo clínico ha conseguido demostrar que la adopción de una dieta mediterránea que incorpore el uso de aceite de oliva virgen extra y nueces, así como la disminución del estrés mediante técnicas de *mindfulness* tienen un impacto positivo en la odds ratio de aparición de fetos PEG en población de alto riesgo (0,58; IC 95% 0,40 – 0,84 para la dieta mediterránea y 0,66; 0,46-0,94 para las técnicas de disminución de estrés)³⁶. Sin embargo, la utilidad de estas medidas una vez diagnosticado el CIR, no ha sido probada. Por tanto, el manejo del CIR se basa en la prevención terciaria mediante el control intensivo para determinar el momento adecuado en que debe tener lugar el parto, que idealmente ocurre cuando los riesgos de continuar en vida intrauterina superan los riesgos de la prematuridad.

La supervivencia en el CIR precoz sin anomalías congénitas ha mejorado considerablemente en los últimos años, y el estudio TRUFFLE¹⁴ la sitúa en el 92%, siendo la supervivencia intacta (libre de morbilidad severa) del 70%. La edad gestacional al

nacimiento es el mayor condicionante de la supervivencia perinatal, y también lo es en el CIR. Pero en el CIR existen otros condicionantes que modifican este riesgo, siendo el principal el peso neonatal (o su aproximación pregestacional mediante el PFE). Así, las series más recientes muestran que en el CIR solamente se alcanza un riesgo menor del 50% de supervivencia sin secuelas graves a partir de las 26-27 semanas de gestación, lo cual supone un decalaje de 2 semanas respecto a los fetos no CIR, los cuales alcanzan estas cifras a partir de las 24-25 semanas. Además, para alcanzar estas cifras de supervivencia sin secuelas graves se requiere que el peso al nacimiento sea de al menos 500-600 g³⁷. Esto condiciona que en la mayoría de los protocolos de manejo del CIR, incluido el de la SEGO, se acepte como límite razonable de la viabilidad la semana 26 y la existencia de un PFE mayor de 500 g¹¹. Otro condicionante de la supervivencia es el sexo fetal, ya que se ha demostrado que, a igualdad de peso y edad gestacional, el sexo femenino tiene mejor pronóstico³⁷. En cuanto a los beneficios de los corticoides para la maduración fetal, la evidencia observacional no demuestra de forma consistente que el beneficio en el CIR sea similar al que ocurre en otros prematuros no sometidos a DP. No obstante, las guías clínicas recomiendan su uso con las mismas indicaciones que en los prematuros sin CIR. Análogamente, no existe buena evidencia sobre los beneficios de la neuroprofilaxis en el CIR. Sin embargo, puesto que la hipoxia es un contribuyente al riesgo de parálisis cerebral, también se recomienda su uso con las mismas indicaciones que fuera del CIR^{20,38}. La tabla 4 resume los resultados de supervivencia neonatal y supervivencia neonatal intacta en el CIR precoz, de acuerdo con los principales estudios observacionales existentes.

En cuanto a los marcadores indirectos de DP, que incluyen el estudio Doppler hemodinámico y los marcadores angiogénicos (cociente sFlt-1/PlGF) en sangre materna, hipotéticamente podrían correlacionarse con el pronóstico neonatal. Sin embargo, en lo que al estudio Doppler se refiere, la mayor serie observacional existente hasta el momento indica que, antes de las 28 semanas, no aporta un valor pronóstico independiente al de la edad gestacional³⁹. Los marcadores angiogénicos resultan prometedores para la predicción pronóstica, por su correlación positiva con el grado de DP e inversa con el tiempo de latencia hasta el parto, sin embargo, su utilidad no ha sido estudiada hasta el momento.

Tabla 4. Supervivencia neonatal, supervivencia neonatal intacta (sin morbilidad grave), supervivencia a 2 años y supervivencia intacta a 2 años en niños con diagnóstico prenatal de restricción precoz del crecimiento intrauterino, según los principales estudios observacionales.

Edad gestacional (semanas)	Supervivencia neonatal (%)	Supervivencia neonatal intacta (%)	Supervivencia a 2 años (%)	Supervivencia intacta a 2 años (%)
24	13	0	-	-
25	43	13	-	-
26	58 - 76	6 - 31	35	0
27	68 - 83	15 - 27	76	46
28	78 - 93	32 - 52	81	57
29	86 - 93	35 - 62	78	60
30	84 - 97	59 - 73	88	64

Basado en Visser *et al.*⁴⁰

Una de las principales dificultades para el asesoramiento pronóstico en el momento del diagnóstico del CIR precoz es que la evolución de los cambios hemodinámicos presenta una amplia variabilidad, lo que impide conocer con exactitud la edad gestacional en la que debe acontecer el parto. El rango del intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el parto es especialmente amplio en el caso de que el CIR precoz se encuentra en estadio I (con flujo anterógrado en AU). Así, la mediana de este intervalo es de 3 semanas, pero el rango intercuartílico fluctúa entre 1 y 5 semanas aproximadamente. Así, por ejemplo, para un feto diagnosticado de CIR precoz estadio I en la semana 25, el pronóstico de supervivencia es cercano al 50% si el deterioro hemodinámico conduce a la finalización del embarazo en un periodo de 1 semana, mientras que la supervivencia es superior al 90% si el embarazo se prolonga 5 semanas. Los casos de evolución más rápida son aquellos en los que se observa un deterioro hemodinámico evidente en los primeros 7-10 días de seguimiento y también aquellos

en los que coexiste o se instaura una PE. Todo ello va poniendo de manifiesto progresivamente un alto grado de DP, pero no es posible anticipar cuál va a ser la evolución solamente con los datos hemodinámicos obtenidos al diagnóstico⁴¹.

2.9. Consecuencias a corto y medio-largo plazo

Los niños que han sufrido un CIR presentan una morbilidad significativamente mayor que los que han tenido un crecimiento adecuado y deben ser seguidos cuidadosamente tras el nacimiento para asegurar que se llevan a cabo intervenciones precoces para prevenir las complicaciones asociadas, que involucran a la mayor parte de los órganos y sistemas. Tras el diagnóstico de un CIR precoz, la prioridad para obstetras, neonatólogos y los padres es que nazca en las mejores condiciones y sobreviva al periodo neonatal. La hipoxia crónica y la depleción de las reservas hepáticas de glucógeno que sufren en vida intrauterina condicionan que al nacimiento sufran con frecuencia de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y policitemia. Sin embargo, en un segundo momento, el foco se centra en el riesgo de consecuencias a medio-largo plazo, siendo las neurocognitivas las más preocupantes. El CIR es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad perinatal, así como un importante contribuyente al desarrollo de enfermedades crónicas como resultado de las adaptaciones al ambiente nutricional intrauterino y el efecto de la programación fetal según la hipótesis de Barker⁴². Las principales complicaciones del CIR a corto y medio-largo plazo se resumen en la Tabla 5.

En el periodo posnatal inmediato y en las primeras etapas infantiles, se debe intentar conseguir un balance entre la facilitación de una recuperación adecuada de las medidas antropométricas (*catch-up*) para promover el normal desarrollo cerebral y óseo y la evitación de problemas cardiovasculares y metabólicos asociados a un *catch-up* excesivo. Para ello, los pediatras endocrinólogos combinan la promoción del ejercicio y una dieta saludable con el uso de la hormona de crecimiento (GH) cuando se requiere para alcanzar una estatura normal. Por otra parte, es importante realizar un seguimiento y detección precoz de los problemas neurológicos más habituales tras el CIR, como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, el trastorno del espectro autista y los trastornos del lenguaje, para realizar intervenciones tempranas sobre estos niños⁴³.

Tabla 5. Complicaciones del crecimiento intrauterino restringido a corto y medio-largo plazo.

Complicaciones inmediatas	Complicaciones a medio-largo plazo
<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad perinatal - Asfixia perinatal - Pulmonares <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión pulmonar • Hemorragia pulmonar • Aspiración meconial - Gastrointestinales <ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia a la alimentación • Enterocolitis necrotizante • Disfunción hepatocelular - Termorregulación - Metabólicas <ul style="list-style-type: none"> • Hipo / hiperglucemia • Hipocalcemia • Ictericia - Hematológicas <ul style="list-style-type: none"> • Policitemia • Trombocitopenia • Leucopenia/neutropenia - Infecciosas: inmunodeficiencia - Renales 	<ul style="list-style-type: none"> - Crecimiento subóptimo - Trastornos neurocognitivos <ul style="list-style-type: none"> • Parálisis cerebral • Retraso psicomotor • Retraso del lenguaje • TDAH • Comportamientos adictivos - Síndrome metabólico <ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la insulina • Obesidad • Hipertensión • Dislipemia - Problemas endocrinológicos <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones de la GH y IGF • Eje hipotálamo-hipofisario • Pubertad precoz • Problemas reproductivos - Renales - Respiratorios - Alteraciones de la visión y la audición

GH, hormona de crecimiento; IGF, factor de crecimiento insulínico; TDAH, trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Basado en Kesavan *et al.*⁴⁴

3. Hipótesis

Dado que la predicción de la evolución perinatal y a corto-medio plazo de los fetos con CIR precoz depende en gran medida de la edad gestacional al nacimiento y que resulta complicado prever cuándo se debe finalizar la gestación en el momento del diagnóstico (especialmente si todavía se preserva flujo anterógrado en AU), se postula que los marcadores angiogénicos (cociente sFlt-1/PlGF), que se relacionan con el tiempo hasta el parto en los embarazos complicados con DP (PE y CIR), pueden ayudar a conocer la evolución del embarazo entre el diagnóstico del CIR precoz y el parto, por lo que:

- La evolución seriada del cociente sFlt-1/PlGF entre el diagnóstico de CIR precoz y el parto puede ayudarnos a predecir el curso evolutivo de la gestación restante y el riesgo de aparición de PE asociada.
- El valor del cociente sFlt-1/PlGF al diagnóstico puede ayudarnos a predecir el tiempo restante hasta el parto en el CIR precoz en estadio inicial (con flujo anterógrado en AU).
- Finalmente, los marcadores angiogénicos junto con los datos ecográficos y de las características maternas recogidos al diagnóstico, pueden ayudarnos a predecir la mortalidad y morbilidad a corto-medio plazo de los fetos diagnosticados de CIR precoz.

4. Objetivos

- 1 Describir la evolución del cociente sFlt-1/PlGF en las últimas 5 semanas antes del parto en gestaciones únicas complicadas con un CIR de inicio precoz, con o sin PE.
- 2 Analizar el valor del cociente sFlt-1/PlGF en la predicción del tiempo hasta el parto en gestantes con CIR precoz en el que se mantiene preservado el flujo anterógrado en la AU al diagnóstico.
- 3 Analizar la capacidad de predecir la supervivencia perinatal y la morbilidad neonatal grave en el momento del diagnóstico de un CIR precoz utilizando variables maternas, parámetros ecográficos y marcadores angiogénicos.

5. Artículos

5.1. Primer artículo

Cambios longitudinales del cociente sFlt-1/PlGF en gestaciones únicas con crecimiento intrauterino restringido de inicio precoz

Introducción

El crecimiento intrauterino restringido fetal de inicio precoz (CIR precoz) se encuentra en el extremo más severo del espectro de los trastornos relacionados con la disfunción placentaria. El diagnóstico del CIR precoz de origen placentario se realiza cuando se identifica un peso fetal estimado <10 percentil junto con hallazgos Doppler anormales antes de las 32 semanas de gestación, habiéndose excluido las causas genéticas e infecciosas¹. La disfunción placentaria tiende a empeorar a medida que los requisitos nutricionales del feto aumentan; aunque la evolución y resultados perinatales son variables dependiendo de cada caso. Se intenta retrasar el parto hasta que se observen anomalías graves en el Doppler fetal o la cardiotocografía², pero esto expone a la madre y el feto al riesgo de desarrollar complicaciones adicionales relacionadas con la disfunción placentaria, incluyendo preeclampsia (PE), desprendimiento de placenta y muerte intrauterina.

La tirosina quinasa-1 similar a fms soluble y el factor de crecimiento placentario (PlGF) son biomarcadores relacionados con la angiogénesis de la disfunción placentaria que se pueden utilizar en plataformas automatizadas y están aceptadas para uso clínico en Europa³. Las concentraciones elevadas del cociente sFlt-1/PlGF⁴ y los valores bajos del PlGF⁵, han demostrado que preceden en varias semanas a la sintomatología clínica de la PE. El desequilibrio de estos factores angiogénicos también se ha descrito en el CIR, desprendimiento de placenta y muerte intrauterina⁶. Los estudios preliminares respaldan la hipótesis de que las mediciones seriadas de la relación sFlt-1/PlGF puede ser útil para el seguimiento de pacientes ya diagnosticados con enfermedad relacionada con la disfunción placentaria, dado que su valor se correlaciona inversamente con el tiempo hasta el parto y el riesgo de complicaciones obstétricas inminentes^{7,8}.

El objetivo principal de este estudio fue describir la evolución de los valores de sFlt-1, PlGF y relación sFlt-1/PlGF en embarazos únicos complicados por CIR precoz en

las últimas 5 semanas antes del parto, y evaluar si estos difieren entre los casos que además desarrollan PE y los que no la desarrollan.

Métodos

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo observacional realizado en un único centro de referencia de atención terciaria. Incluimos todos los casos consecutivos de CIR precoz (diagnosticados antes de las 32+0 semanas de gestación)¹ que fueron atendidos en nuestro hospital entre febrero de 2014 y julio de 2016, independientemente de su estatus de PE. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron embarazo múltiple, fetos con anomalías cromosómicas, malformaciones importantes o infección congénita, resultado del embarazo desconocido y falta de consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética local.

La población del estudio se reclutó por dos vías. En primer lugar, incluimos mujeres embarazadas con un mayor riesgo de trastornos relacionados con disfunción placentaria y que luego fueron diagnosticados de CIR precoz en nuestro centro. Esas mujeres fueron seleccionadas en base a su historia clínica y la medición de la resistencia al flujo sanguíneo en arterias uterinas en el momento de la ecografía rutinaria en la semana 20. Propusimos un seguimiento intensivo a mujeres con antecedentes de alto riesgo de PE, según las directrices del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido⁹, y el índice medio de pulsatilidad de la arteria uterina (IP-AUt medio) \geq percentil 75, así como a mujeres que presentan un IP-AUt medio \geq percentil 95. En este último grupo, además se requería que las resistencias de las arterias uterinas se mantuvieran por encima del percentil 95 en las semanas 24–28⁶. En segundo lugar, incluimos pacientes con trastornos relacionados con la disfunción placentaria de aparición temprana ya establecidos (PE o CIR).

El seguimiento intensivo consistió en visitas seriadas que incluyeron una exploración del crecimiento fetal y la medición de la tensión arterial, relación proteína/creatinina y cociente sFlt-1/PIGF. Las concentraciones de sFlt-1 y PIGF (pg/mL) en suero materno se obtuvieron utilizando un ensayo automatizado (Módulo Cobas®6000 e701, Roche Diagnostics, Penzberg, Alemania). Se calculó el cociente sFlt-

1/PIGF y se expresó en valores absolutos. Como se ha descrito previamente en la literatura, se utilizaron valores de corte de 38 (criterio de alta sospecha de PE)¹⁰, 85 (criterio diagnóstico de PE)³ y 655 (valor que sugiere riesgo de necesidad de finalización de la gestación de manera inminente)⁷ para la interpretación de los resultados.

En mujeres consideradas de alto riesgo de trastornos relacionados con la disfunción placentaria, la primera medida del cociente sFlt-1/PIGF se realizó alrededor de la semana 26 (rango 24–28). En ausencia de enfermedad clínica, se programaron visitas de seguimiento en base al último resultado del cociente sFlt-1/PIGF: si estaba por debajo del límite punto de 38, no se hizo ninguna medición adicional a menos que surgiera además la sospecha de PE o CIR, si el resultado se situaba entre 38 y 85 se planificó la siguiente medición en 2 semanas y si el cociente estaba por encima de 85, se repitió su medición cada 48-96 h. Una vez que se diagnosticó CIR o PE, el cociente sFlt-1/PIGF también se reevaluó cada 48-96 h. Los médicos conocían los resultados, pero estos fueron utilizados solo para orientar la frecuencia de las visitas. La indicación para la finalización de la gestación se estableció según los protocolos habituales, como se describe a continuación, y esta decisión no estuvo influida por los resultados de los biomarcadores.

El CIR se definió como el peso fetal estimado por ecografía¹¹ <percentil 3, o peso fetal estimado <percentil 10 más Doppler fetal anormal (índice de pulsatilidad de la arteria umbilical > percentil 95, índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media <percentil 5 o índice cerebro-placentario <percentil 5)¹². El peso al nacer se transformó en percentil después de su corrección por edad gestacional, sexo fetal y características personales maternas, utilizando el software GROW¹³. La edad gestacional se calculó de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, según los cuales, se respeta la fecha del último período menstrual a menos que haya una discrepancia significativa con la primera estimación por ecografía de la longitud cráneo-raquis antes de las 14+0 semanas o del diámetro biparietal a partir de 14+0 semanas¹⁴. La vigilancia fetal para monitorizar el bienestar fetal, la decisión del momento y la vía del parto se decidieron de acuerdo con un protocolo basado en estadios previamente descrito¹⁵. Se dispuso de información del seguimiento posnatal de todos los sobrevivientes durante al menos 6 meses.

La PE se definió de acuerdo con el *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*¹⁶. Las indicaciones maternas para una finalización inmediata de la gestación en la 33+6 semanas o antes fueron la presencia de condiciones clínicas que contraindicasen un manejo expectante¹⁷. La finalización inmediata también fue indicada en casos de PE grave a las 34+0 semanas o más, mientras que en las formas no graves de PE el manejo expectante se mantuvo hasta las 37+0 semanas.

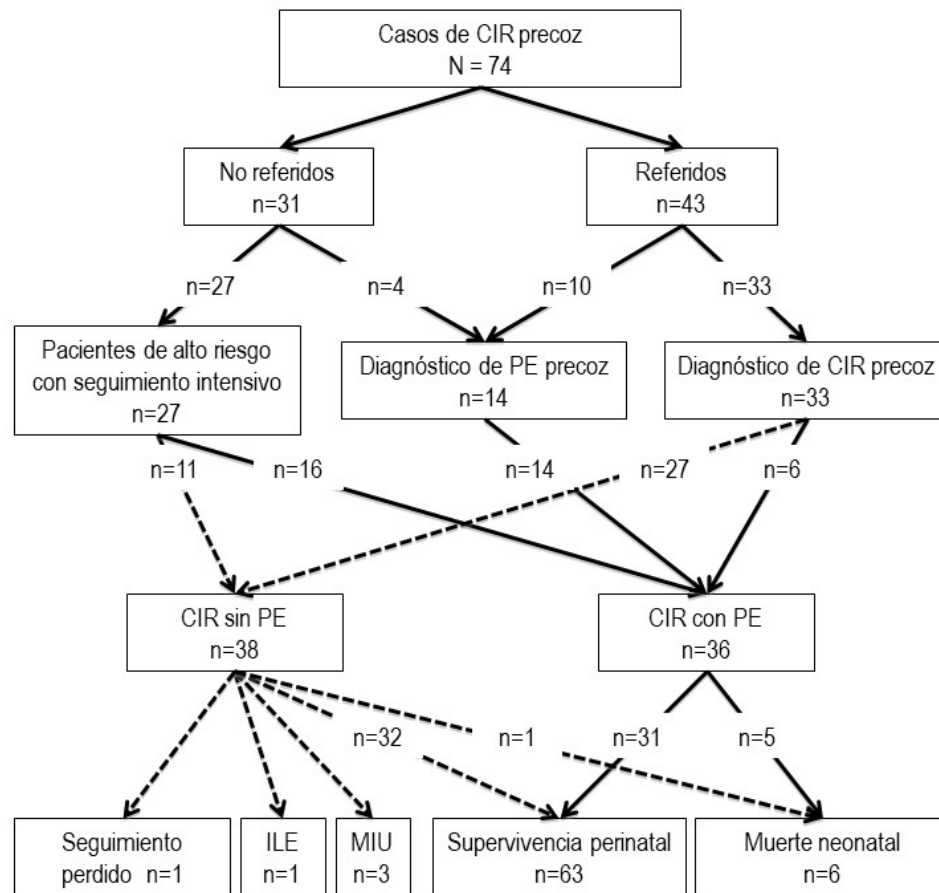
Después del diagnóstico de CIR o PE, se administró un ciclo de corticoides para la maduración fetal (betametasona 12 mg/día durante 2 días) a partir de las 24+0 semanas tras asesoramiento de los padres. Se administró un segundo ciclo de corticoides y sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal en aquellos casos con riesgo de parto inminente a las 31+6 semanas o antes.

Las variables demográficas se expresaron como media, desviación estándar (DE) o porcentaje (%). Para las comparaciones univariantes entre los casos con y sin PE se utilizó la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. La estadística descriptiva de las variables no normales como sFlt-1 (pg/mL), PlGF (pg/mL) y la relación sFlt-1/PlGF fue expresada como mediana y rango intercuartílico y las comparaciones para estas variables fueron realizadas con pruebas no paramétricas. Para el análisis longitudinal del cambio en los valores de sFlt-1, PlGF y sFlt-1/PlGF, analizamos los siguientes intervalos, en función del tiempo restante hasta el parto: >35 días, 29–35 días, 22–28 días, 15–21 días, 8–14 días, 3–7 días y ≤ 2 días. Se incluyó un máximo de una medición de cada paciente por intervalo. Cuando estaba disponible más de una medida durante el mismo intervalo, se eligió el más cercano al parto. Se calcularon los valores absolutos para cada intervalo de tiempo, así como los aumentos con respecto al intervalo anterior (en porcentaje por día) cuando estos valores se encontraban disponibles. El valor de P fue bilateral para todas las pruebas y se consideró estadísticamente significativa una $P < 0.05$. Los datos fueron introducidos cuidadosamente (por I.H. y M.S.Q.) y analizados después de la limpieza de datos, utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20.

Resultados

Estudiamos 74 embarazos únicos con CIR precoz. La mayoría de las mujeres (n=43, 58%) fueron derivadas de otros centros y el resto eran pacientes de nuestro hospital. La inclusión, el diagnóstico y los resultados de la población de estudio se resumen en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la inclusión, diagnóstico y resultados de las gestaciones con crecimiento intrauterino restringido (CIR). de la población de estudio.



ILE, interrupción legal del embarazo; MIU, muerte intrauterina; PE, preeclampsia

Todos los pacientes derivados tenían un diagnóstico de trastorno relacionado con la disfunción placentaria de inicio temprano en el momento de la inclusión, principalmente CIR (n=33, 77%), mientras que los 10 casos restantes fueron diagnosticados originalmente con PE y posteriormente desarrollaron CIR. Por el contrario, sólo cuatro casos de nuestro centro (13%) se incluyeron con diagnóstico de enfermedad de aparición temprana, y la mayoría (n=27, 87%) fueron identificados a

través de nuestro protocolo de selección y seguimiento intensivo de mujeres en alto riesgo de sufrir trastornos relacionados con la disfunción placentaria. De ellos, 19/27 (70%) presentaron inicialmente CIR y 8/19 (42%) de estos desarrollaron posteriormente una PE. Un caso se perdió por falta de seguimiento, por lo que el resultado final estuvo disponible en 73/74 (99%) casos. De la cohorte total con resultado conocido, 36/73 (49%) casos se complicaron con PE después del diagnóstico de CIR. La supervivencia perinatal global fue de 63/73 (86%). Hubo cuatro muertes adicionales que ocurrieron más allá del período perinatal y dentro los primeros 3 meses posparto. Dos tenían un peso extremadamente bajo al nacer, uno tuvo muerte súbita y el resto murió a causa de una sepsis. Por lo tanto, la tasa de supervivencia global fue del 81%.

Las características maternas y del embarazo del grupo de estudio, según la presencia o ausencia de PE, se muestran en la Tabla 1. Las mujeres de etnia hispana y las no fumadoras eran más propensas a desarrollar PE.

Tabla 1. Características maternas y gestacionales de los casos de crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz, en función de la presencia o ausencia de preeclampsia (PE).

Característica	CIR (n = 37)	CIR + PE (n = 36)	P
Edad materna (años)	33±5.0	32.7±6.0	NS
Altura (cm)	162.7±8.3	159.6±6.0	NS
Peso pregestacional (kg)	65.2±15.6	67.6±11.7	NS
IMC pregestacional (kg/m ²)	24.7±5.9	26.6±5.2	NS
Hábito tabáquico			
Presente	14(37.8)	3(8.3)	<0.01
Cigarrillos al día	7(4-8)	12(11-16)	NS
Raza o grupo étnico			
Blanco o caucasiano	34(91.9)	17(47.2)	<0.01†
Hispano	2(5.4)	16(44.4)	
Asiático	0	1(2.8)	
Negro o afroamericano	1(2.7)	2(5.6)	
Factores de riesgo de disfunción placentaria			
Alto			

PE previa	1(2.7)	3(8.3)	NS
Hipertensión crónica	1(2.7)	5(13.9)	NS
Diabetes pregestacional	0	1(2.8)	NS
Enfermedad renal crónica	0	0	NS
Trombofilia	2(5.4)	0	NS
LES	0	0	NS
Moderado			
Nuliparidad	27(73.0)	21(58.3)	NS
Edad ≥ 40 años	1(2.7)	4(11.1)	NS
IMC pregestacional ≥ 35 kg/m ²	4(10.8)	3(8.6)	NS
Historia familiar de PE*	2(5.4)	4(11.1)	NS
Al menos 1 factor de alto riesgo o 2 de riesgo moderado	7(18.9)	13(36.1)	NS
Método de concepción			
Espontáneo	32(88.9)	35(97.2)	NS
Fecundación <i>in vitro</i>	3(8.3)	0	NS
Ovodonación	1(2.8)	1(2.8)	NS
Baja dosis de aspirina (100 mg/día)			
No	31(83.8)	30(83.3)	
Iniciada ≤ 16 semanas	3(8.1)	4(11.1)	NS
Iniciada > 16 semanas	3(8.1)	2(5.6)	
Baja dosis de heparina profiláctica			
No	35(94.6)	35(97.2)	
Iniciada ≤ 16 semanas	2(5.4)	0	NS
Iniciada > 16 semanas	0	1(2.8)	

Datos presentados como media ± desviación estándar, mediana (rango) o n (%). * Familiar de primer grado (madre o hermana) con historia de PE. † Diferencias significativas entre caucásicas e hispanas tras ajuste de Bonferroni. IMC, índice de masa corporal; LES, lupus eritematoso sistémico; NS, no significativo.

Los resultados maternos y perinatales, según la presencia o ausencia de PE, se muestran en la Tabla 2. De forma significativa, el tiempo desde el diagnóstico de CIR al parto fue 1.6 (IC 95 %, 0,5–2,6) semanas más corto en casos con PE. Para el conjunto de nacidos vivos, la edad gestacional al momento del parto fue de 29,9 ± 2,8 semanas y el peso al nacer de 958 ± 365 g, sin diferencias significativas entre casos con y sin PE. Sin embargo, en el grupo de neonatos fallecidos, tanto la edad gestacional al momento del parto como el peso al nacimiento fueron significativamente menores (25,6 ± 1,6

semanas y 538 ± 145 g, respectivamente) en comparación con los supervivientes ($P < 0,01$).

Tabla 2. Resultados maternos, perinatales y neonatales de las gestaciones con crecimiento intrauterino restringido (CIR), en función de la presencia o ausencia de preeclampsia (PE).

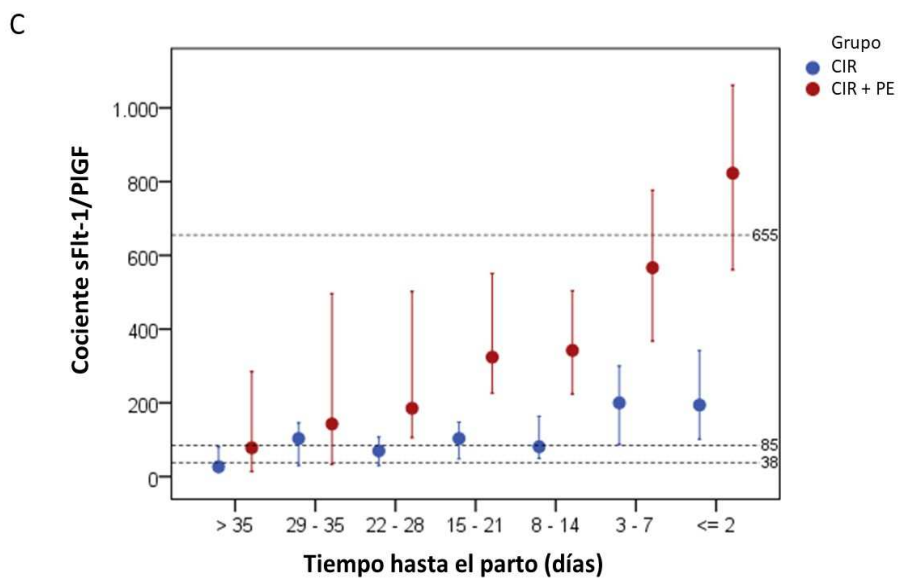
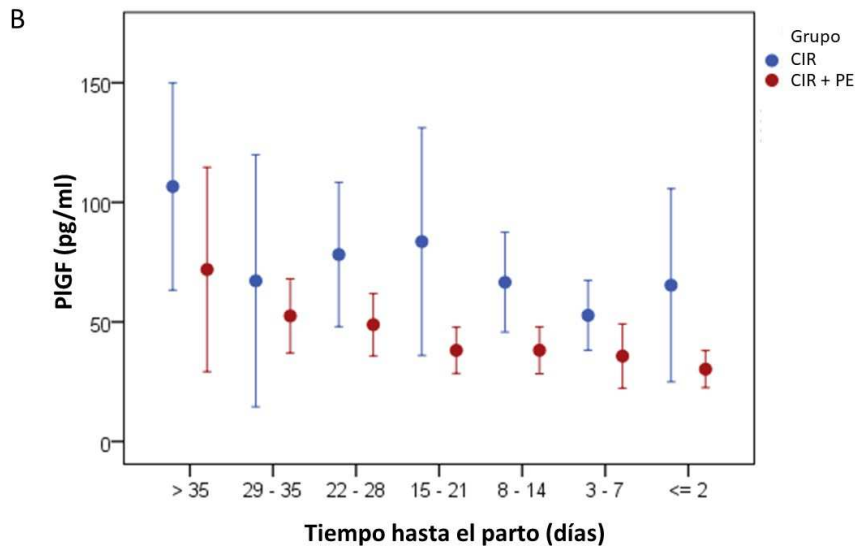
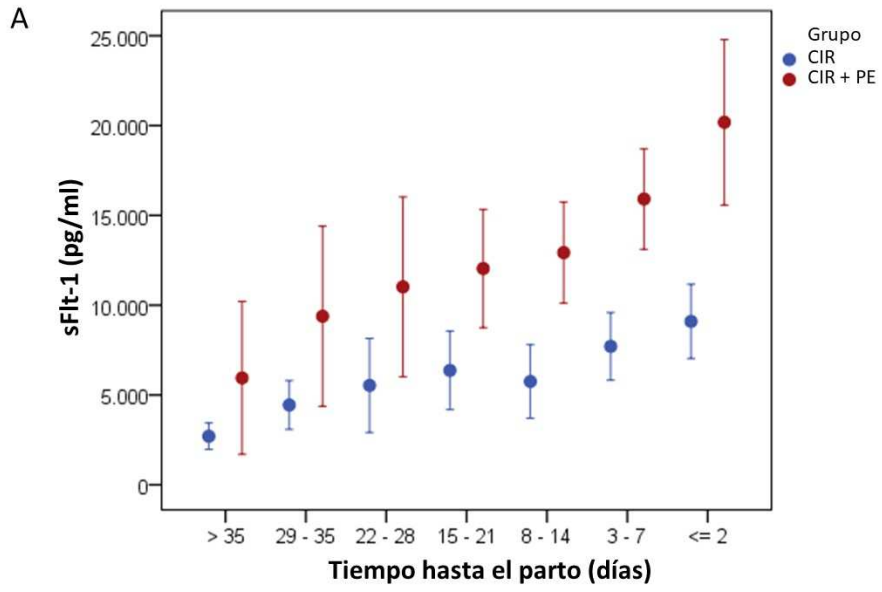
Característica	CIR (n = 37)	CIR + PE (n = 36)	P
EG al diagnóstico del CIR (s)	27.0±2.8	27.9±2.0	NS
Corticoides para la maduración fetal*	30(100)	32(94.1)	NS
Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal†	20(87.0)	28(96.6)	NS
Indicación del parto			
Problema fetal	36(97.3)	17(47.2)	<0.001
Problema materno	1(2.7)	19(52.8)	
EG al parto (s)	30.1±3.2	29.4±2.5	NS
Tiempo desde el diagnóstico al parto (s)	3.1±2.9	1.5±1.5	<0.01
Peso al nacimiento (g)‡	993.7±418.9	924.6±307.8	NS
Sexo femenino‡	22(64.7)	16(44.4)	NS
Apgar 5 min < 7‡	3(9.1)	4(11.1)	NS
pH arterial ≤ 7.00‡	0	0	NS
Cesárea‡	30(90.9)	35(97.2)	NS
Mortalidad perinatal	5(13.6)	5(13.9)	NS
Morbilidad materna §			
Síndrome de HELLP	0	7(20.0)	<0.01
Edema pulmonar	0	1(2.9)	NS
Oliguria	0	5(14.3)	<0.05
Desprendimiento de placenta	3(7.9)	1(2.9)	NS
Eclampsia	0	0	NS
Cualquier morbilidad materna	3(7.9)	12(33.3)	<0.01
Morbilidad neonatal entre los supervivientes	3(9.4)	1(3.2)	NS

DBP	0	0	NS
HIV grado III o IV	1(3.1)	0	NS
LPV grado II o III	3(9.4)	3(9.7)	NS
Enterocolitis necrotizante	8(25.0)	4(13.9)	NS
Retinopatía de la prematuridad	15(46.9)	12(38.7)	NS
Sepsis	17 (53.1)	15(48.4)	NS
Cualquier morbilidad neonatal	35.5(29.7)	34.2(27.1)	NS
Días en UCIN			

Datos presentados como media \pm desviación estándar o n (%). *Incluye los recién nacidos vivos $\leq 34 + 6$ semanas. † Incluye los recién nacidos vivos $\leq 31 + 6$ semanas. ‡ Entre los recién nacidos vivos. § Algunos casos presentan más de una alteración. EG, edad gestacional; DBP, displasia broncopulmonar (definida como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas); HELLP, hemólisis, elevación de transaminasas y plaquetopenia; HIV, hemorragia intraventricular (grado III: con dilatación de los ventrículos laterales); grado IV: hemorragia intraparenquimatosas); LPV, leucomalacia periventricular (grado II: quistes periventriculares pequeños; grado III: quistes periventriculares grandes; NS, no significativo; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.

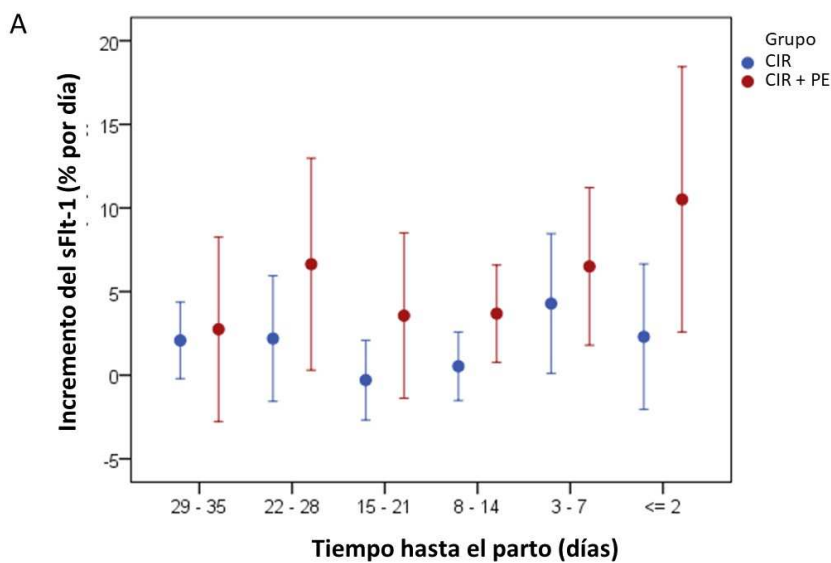
La distribución de los niveles de sFlt-1, PlGF y cociente sFlt-1/PlGF en diferentes intervalos de tiempo hasta el parto en embarazos afectados por CIR precoz aislado en comparación con aquellos con PE concurrente se presentan en la Figura 2.

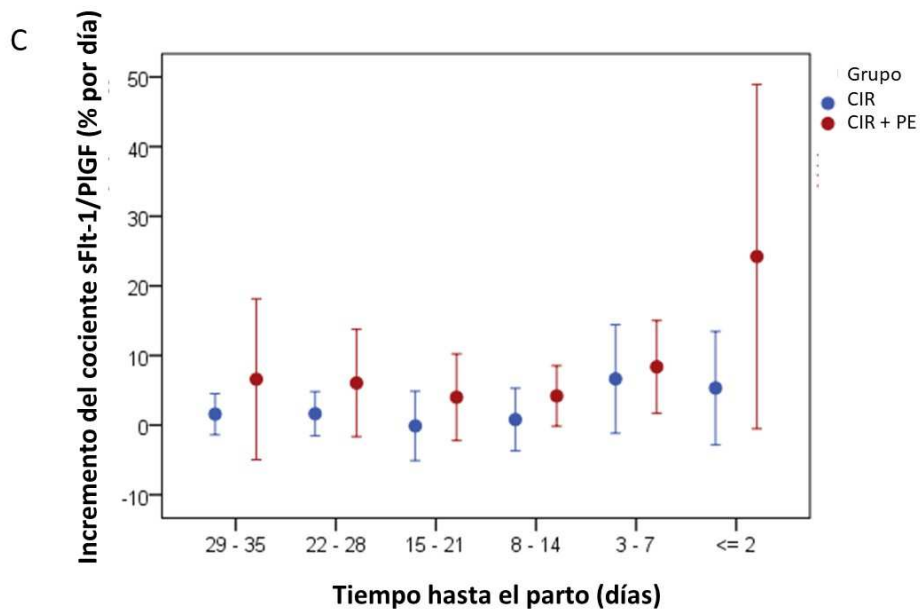
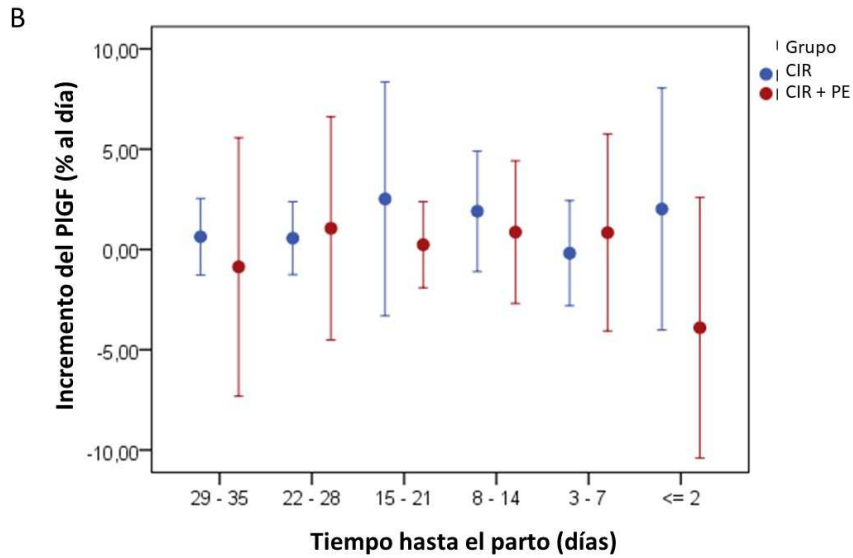
Figura 2. Gráficos de la evolución longitudinal del (a) sFlt-1 medio, (b) PlGF y (c) sFlt-1/PlGF en diferentes intervalos de tiempo hasta el parto en pacientes con crecimiento intrauterino restringido precoz aislado (CIR) y con CIR precoz y preeclampsia (CIR + PE). Se muestran los errores estándar mediante barras. Las comparaciones se realizaron entre los dos grupos en cada intervalo de tiempo: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Los puntos de corte del cociente sFlt-1/PlGF de 38, 85 y 655 se indican en (c).



Además, la distribución del porcentaje de incremento de estos marcadores entre los intervalos de tiempo, se presentan en la Figura 3. La Tabla 3 detalla las medidas de tendencia y dispersión de estos biomarcadores a lo largo de los intervalos de tiempo estudiados, su incremento desde el período anterior, la proporción de casos con cociente sFlt-1/PIGF por encima de los puntos de corte establecidos de 38, 85 y 655 y la proporción de mujeres con signos típicos de PE (hipertensión y proteinuria) en ambos grupos. Desde 4 semanas antes del parto, la presión arterial, la proteinuria y el cociente sFlt-1/PIGF fueron significativamente mayores en el grupo de CIR con PE en comparación con el grupo de CIR aislado. En este intervalo (22 a 28 días desde el parto), hasta el 73% y el 33% de los casos de CIR tenían un cociente sFlt-1/PIGF superior a 38 y 85, respectivamente, mientras que las cifras respectivas de los casos de CIR con PE fueron 100% y 83%. Sin embargo, el diagnóstico de PE se confirmó clínicamente en este momento en solo un tercio de los casos.

Figura 3. Gráficos de la evolución longitudinal del porcentaje medio de incremento de (a) sFlt-1, (b) PIGF y (c) sFlt-1/PIGF, entre un intervalo dado de tiempo hasta el parto y el intervalo previo, en pacientes con crecimiento intrauterino restringido precoz aislado (CIR) y con CIR precoz y preeclampsia (CIR + PE). Se muestran los errores estándar mediante barras. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para ningún intervalo de tiempo.





Únicamente el 8% de los casos de CIR aislado tenían un cociente sFlt-1/PIGF por encima de 655 en las últimas 48h antes del parto y ninguno tuvo valores más allá de este umbral en la última semana de embarazo. Sin embargo, la mayoría de los casos (65%) de CIR con PE tenían valores por encima de 655 en las últimas 48 h y 39% en la última semana anterior al parto.

Tabla 3. Tensión arterial e incidencia de las alteraciones típicas de la preeclampsia (PE) en orina (muestra aleatoria) y en suero materno en gestaciones con crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y con CIR + PE, en diferentes intervalos de tiempo hasta el parto.

Variable	Tiempo hasta el parto (días)													
	> 35		29–35		22–28		15–21		8–14		3–7		≤ 2	
	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE
Casos en cada intervalo (n)	14	6	9	6	15	12	14	16	22	19	27	28	24	31
Casos con datos del intervalo previo (n)	-	-	7	5	8	5	10	10	13	12	17	18	18	24
Tensión arterial (mmHg)														
Sistólica	112.6 ± 7.5	133.4 ± 21.6	117.3 ± 8.9	129.0 ± 16.1	115.9 ± 10.0	129.2 ± 12.6 [†]	113.3 ± 3.1	133.1 ± 10.6 [*]	122.2 ± 8.1	134.2 ± 14.9 [†]	123.3 ± 10.5	139.9 ± 13.4 [*]	121.9 ± 13.1	142.9 ± 16.4 [*]
Diastólica	76.7 ± 6.7	90.2 ± 14.8	77.7 ± 7.4	87.5 ± 12.7	77.2 ± 8.3	86.1 ± 10.7 [†]	79.6 ± 8.7	89.0 ± 10.1 [†]	82.3 ± 9.6	91.1 ± 11.3 [†]	81.5 ± 10.2	93.9 ± 10.1 [*]	81.4 ± 10.6	93.2 ± 8.9 [*]
Hipertension	0 (0.0)	3 (50.0) [†]	0 (0.0)	4 (66.7) [†]	1 (6.7)	6 (50.0) [†]	1 (7.1)	11 (68.8) [*]	4 (18.2)	14 (73.7) [*]	6 (22.2)	24 (85.7) [*]	7 (29.2)	30 [†] (96.8) [*]
Proteinuria														
PCr	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.15 ± 0.06	0.17 ± 0.10	0.15 ± 0.08	0.29 ± 0.26	0.21 ± 0.10	0.49 ± 0.45 [†]	0.14 ± 0.05	1.17 ± 1.76 [†]	0.16 ± 0.08	1.67 ± 2.09 [†]	0.19 ± 0.11	2.58 ± 5.01 [†]
Positivo [‡]	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (6.7)	5 (41.7) [†]	1 (7.1)	9 (56.2) [†]	1 (4.5)	13 (68.4) [*]	3 (11.1)	24 (85.7) [*]	6 (25.0)	30 [†] (96.8) [*]
Diagnóstico confirmado														
PE	-	1 (16.7)	-	1 (16.7)	-	4 (33.3) [†]	-	7 (43.8) [†]	-	11 (57.9) [*]	-	23 (82.1) [*]	-	30 [†] (96.8) [*]
CIR	9 (64.3)	2 (33.3)	8 (88.9)	2 (33.3)	12 (80.0)	5 (41.7)	13 (92.9)	12 (75.0)	21 (95.5)	16 (84.2)	26 (96.3)	22 (78.6)	24 (100)	31 (100)

sFlt-1 (pg/mL)	2485 (1723-2843)	8003 (2653-10198) [†]	5560 (2630-5836)	8471 (6333-14532) [†]	3921 (3338-6300)	9136 (6828-12708) [†]	5674 (4239-7744)	10570 (8079-12912) [*]	4514 (2815-8038)	12271 (7839-15903) [*]	6551 (4385-10266)	13988 (1014-20289) [*]	8179 (5326-11439)	17202 (12190-23905) [*]
Incremento (% por día) [§]	-	-	2.1 (2.5)	2.7 (4.4)	2.2 (4.5)	6.6 (5.1)	- 0.3 (3.3)	3.6 (6.9)	0.5 (3.4)	3.7 (4.6)	4.3 (8.1)	6.5 (9.5)	2.3 (8.7)	10.5 (18.3)
PIGF (pg/mL)	104.5 (46.0-154.1)	44.3 (39.0-83.0)	46.7 (28.3-64.4)	55.6 (37.3-66.8)	61.6 (48.6-81.6)	47.7 (33.1-66.3)	59.1 (38.0-86.9)	40.0 (19.0-53.5) [†]	57.6 (33.4-89.1)	30.6 (21.0-47.3) [†]	34.9 (27.3-72.8)	25.4 (18.8-44.2) [†]	38.0 (23.7-63.5)	19.2 (13.9-43.6) [†]
Incremento (% por día) [§]	-	-	0.6 (2.1)	- 0.9 (5.2)	0.6 (2.2)	1.1 (4.5)	2.5 (8.2)	0.2 (3.0)	1.9 (5.0)	0.9 (5.6)	- 0.2 (5.1)	0.8 (9.9)	2.0 (12.1)	- 3.9 (15.4)
Cociente sFlt-1/PIGF	26.8 (13.2-72.5)	77.9 (32.9-230.6)	103.2 (33.2-143.0)	142.7 (106.4-395.5)	69.8 (30.0-107.1)	185.2 (120.7-449.4) [†]	103.4 (71.0-135.3)	324.1 (232.9-531.3) [*]	80.8 (45.3-182.3)	342.3 (223.6-504.1) [*]	199.8 (83.6-312.2)	566.7 (328.2-844.3) [*]	194.1 (87.8-391.2)	822.9 (528.2-1090.5) [*]
Incremento (% por día) [§]	-	-	1.6 (3.2)	6.6 (9.3)	1.6 (3.8)	6.0 (6.2)	-0.12 (7.0)	4.0 (8.7)	0.8 (7.4)	4.2 (6.8)	6.6 (15.1)	8.4 (13.4)	5.3 (16.4)	24.2 (58.5)
> 38 (n, %)	5 (35.7)	5 (83.3)	6 (66.7)	5 (83.3)	11 (73.3)	12 (100)	12 (85.7)	16 (100)	17 (77.3)	19 (100)	24 (88.9)	28 (100)	23 (95.8)	31 (100)
> 85 (n, %)	2 (14.3)	3 (50.0)	6 (66.7)	5 (83.3)	5 (33.3)	10 (83.3)	9 (64.3)	16 (100) [†]	10 (45.5)	19 (100) [*]	20 (74.1)	28 (100) [†]	18 (75.0)	31 (100) [†]
> 655 (n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (6.2)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	11 (39.3) [*]	2 (8.3)	20 (64.5) [*]

Los datos se presentan como n, media \pm desviación estándar, n (%) o mediana (rango intercuartílico). Las comparaciones entre los grupos de CIR y CIR + PE se realizaron usando el test exacto de Fischer, chi-cuadrado, t de Student, o U de Mann-Whitney: *P<0.05, **P<0.001. †Definido como tensión arterial sistólica \geq 140 mmHg o diastólica \geq 90 mmHg. ‡ Proteinuria significativa definida como \geq 300 mg/24h o índice proteína/creatinina (PCr) \geq 0,30. §((Valor – valor previo) / valor previo \times días entre mediciones) \times 100. ¶ Una paciente desarrolló síndrome de HELLP sin datos de hipertensión hasta el parto.

Discusión

Los hallazgos de este estudio muestran que, en pacientes de CIR precoz, el cociente sFlt-1/PIGF está anormalmente elevado ya desde 4 semanas antes del parto y suele estar por encima de los umbrales propuestos para la sospecha y el diagnóstico de PE, independientemente de la presencia de enfermedad materna. Es más, el valor absoluto del cociente aumenta progresivamente a medida que se acerca el momento del parto, que es especialmente marcado si la PE también está presente. Este cambio en el cociente se debe principalmente al aumento de sFlt-1, que es el parámetro que mejor refleja la progresión de la enfermedad.

La supervivencia perinatal en nuestro estudio fue del 86%, lo que se acerca al 92% reportado recientemente por otros centros europeos similares¹⁸. Sin embargo, este estudio excluyó pacientes derivados, por lo que en nuestro estudio hay más probabilidades de tener un espectro de mayor gravedad de la enfermedad, lo que puede explicar que el peso y la edad gestacional al nacer sean ligeramente mayores en su cohorte en comparación con la nuestra (1013 vs 958 g y 30+5 vs 29+6 semanas, respectivamente). Otros resultados obstétricos y neonatales, como la alta frecuencia de partos prenatales administración de corticoides (92% vs 97%) e indicación de cesárea electiva (97% vs 96%), son similares entre el estudio de Lees *et al.*¹⁸ y el nuestro, indicando que la población actual y el manejo perinatal son bastante similares a los de otros centros. La proporción de casos complicados por PE también fue muy similar entre nuestro estudio y el de ellos (52% vs 50%), reflejando la importancia de considerar esta entidad a la hora de manejar el CIR precoz. De hecho, una vez que se diagnostica el CIR, se observó que la asociación de PE no solo amenaza la salud materna, sino que también prevé la necesidad de dar a luz en una media de 1,6 semanas.

La utilidad de la determinación automatizada del cociente sFlt-1/PIGF cuando se sospecha PE se ha demostrado en la clínica¹⁰ que puede ayudar a confirmar el diagnóstico¹⁹ y estimar el tiempo restante hasta el parto²⁰, especialmente en formas de inicio temprano. Sin embargo, en otros trastornos relacionados con la disfunción placentaria, y en el CIR en particular, el cociente sFlt-1/PIGF puede exceder los puntos de corte utilizados para la PE²¹. Observamos que casi todos los embarazos complicados por CIR de inicio temprano sin PE superaron el valor de corte de 38, propuesto para la

sospecha de PE, y el 75% superó el valor de corte de 85, propuesto para el diagnóstico de PE. Por lo tanto, estos puntos de corte no son necesariamente patognomónicos de PE, sino de trastornos relacionados con la disfunción placentaria en general. Sin embargo, aunque ya se ha dicho anteriormente que el perfil de desequilibrio angiogénico es similar en PE y CIR²², nuestros hallazgos muestran que la PE contribuye a un mayor aumento del valor, ya elevado de por sí elevado, del cociente sFlt-1/PIGF en el CIR precoz, especialmente por las grandes elevaciones del sFlt-1. Esto lleva a la aparición de valores más altos del cociente en el grupo de CIR con PE, que se hacen significativos desde 4 semanas antes del parto, aunque el diagnóstico de PE no se pueda hacer en muchos casos hasta las últimas 2 semanas de gestación. El aumento del cociente sFlt-1/PIGF se vuelve más acentuado cuanto más se acerca el parto y, de hecho, cuando se supera el umbral de 655 se hace muy probable un parto inminente en el contexto de un empeoramiento de la PE, encontrándose raramente este umbral en el CIR aislado. Esto podría ser útil en el entorno clínico, por ejemplo, para ajustar el tiempo de administración de corticoides y sulfato de magnesio. Sin embargo, en casos de CIR aislado de aparición temprana, el cociente sFlt-1/PIGF permanece más estable en el tiempo, y es improbable que las determinaciones seriadas tengan un valor añadido para la toma de decisiones clínicas.

Un estudio previo de una pequeña muestra de pacientes preeclámpticas en las que las mediciones seriadas del cociente sFlt-1/PIGF se realizaron hasta el parto, se encontró un aumento del 23% por día en casos de inicio precoz, con un tiempo medio al parto de 6 días²³. Esto está de acuerdo con nuestros resultados de 24% de aumento por día en el grupo CIR+PE en la última semana antes del parto. Observamos que, en la mayoría de los casos de disfunción placentaria de aparición temprana, el cociente sFlt-1/PIGF se elevó desde al menos 1 mes antes del parto, como ya predijeron otros estudios^{6,23}. Sin embargo, en el nuestro, los hallazgos muestran que el aumento es lento a menos que estemos ante la etapa final de progresión de una PE. Otro estudio de 100 pacientes con PE de inicio temprano y tardío encontró un aumento del 14% por día en casos con resultados perinatales adversos, y un aumento del 7% en los casos sin resultados perinatales adversos, pero de nuevo sin diferencias estadísticamente significativas²⁴. Sin embargo, como en este estudio²⁴, en el nuestro se observan claras

diferencias entre casos más y menos favorables al analizar los valores absolutos del cociente sFlt-1/PlGF.

Reconocemos algunas limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el número de casos es pequeño, pero hasta donde sabemos, este estudio es el más grande realizado hasta ahora sobre la evolución del cociente sFlt-1/PlGF en pacientes con CIR precoz. Además, se pudo obtener el cociente sFlt-1/PlGF antes del inicio del CIR o CIR+PE en una proporción sustancial de casos (36%), lo que nos permitió evaluar la evolución de estos marcadores desde una etapa preclínica.

Asimismo, nuestro estudio incluye mediciones seriadas del cociente sFlt-1/PlGF a intervalos cortos, proporcionando información más precisa sobre la magnitud de los cambios. En segundo lugar, dado el tamaño insuficiente de la muestra, no se han realizado ajustes sobre otros parámetros que podrían influir en los valores de los marcadores angiogénicos, como la edad gestacional, el peso fetal y las características maternas. Debido a esto, las diferencias significativas en el origen étnico y el tabaquismo entre los dos grupos podrían haber influido en las comparaciones de los resultados del cociente sFlt-1/PlGF, ya que se ha encontrado que sFlt-1 es más bajo en la raza caucásica y fumadoras y que el PlGF es más bajo en caucásicas y no fumadoras^{25,26}. Finalmente, no diferenciamos entre casos con y sin resultados maternos adversos, asumiendo que la PE implica un mayor riesgo de complicaciones. Por lo tanto, se necesitan más estudios para confirmar si el uso del cociente sFlt-1/PlGF puede ayudar a mejorar el pronóstico materno y perinatal mediante la introducción de medidas adecuadas basadas en los resultados de los marcadores.

Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction

I. HERRAIZ[®], M. S. QUEZADA, J. RODRIGUEZ-CALVO, E. GÓMEZ-MONTES, C. VILLALAIN and A. GALINDO

Fetal Medicine Unit-SAMID, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain; Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

KEYWORDS: fetal growth restriction; placental dysfunction; PlGF; pre-eclampsia; sFlt-1

ABSTRACT

Objective To describe the evolution of soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio in the last 5 weeks prior to delivery in singleton pregnancy complicated by early-onset fetal growth restriction (FGR), with or without pre-eclampsia (PE).

Methods This was a prospective observational cohort study of early-onset FGR cases that underwent serial assessment of maternal serum sFlt-1/PlGF ratio from diagnosis to delivery. Measurements were made at weekly intervals and within the last 48 h before birth. Absolute values and percentage increase between time intervals were computed, and previously described cut-off values of 38 (suspicion of PE), 85 (aids diagnosis of PE) and 655 (high risk for imminent delivery) were used for analysis of the sFlt-1/PlGF ratio. We compared findings between cases with early-onset FGR only (n = 37) and those that additionally developed PE (n = 36).

Results Overall perinatal survival was 63/73 (86.3%). A sFlt-1/PlGF ratio above 38 was observed 4 weeks before delivery in most FGR-only and FGR with PE cases (73% and 100%, respectively), but absolute values of sFlt-1/PlGF were significantly higher in FGR cases with PE. Extremely elevated values of the ratio (≥ 655) within the last 48 h before delivery were found in 65% of cases of FGR with PE, but in only 8% of isolated FGR cases ($P < 0.001$).

Conclusion Elevated sFlt-1/PlGF was observed in most early-onset FGR pregnancies from 4 weeks before delivery, and values were even higher if there was concurrent PE. However, serial measurements of the ratio were of limited value, being useful only to anticipate the need for imminent delivery in cases of FGR with PE when sFlt-1/PlGF values ≥ 655 were reached. Copyright © 2017 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

INTRODUCTION

Early-onset fetal growth restriction (FGR) is at the most severe end of the spectrum of placental dysfunction-related disorders. The diagnosis of early-onset FGR of placental origin is made when a fetus is identified as having an estimated fetal weight $< 10^{\text{th}}$ centile along with abnormal Doppler findings before 32 weeks of gestation, provided that the most common genetic and infectious etiologies have been excluded¹. Placental dysfunction tends to evolve as fetal nutritional requirements increase, although distinct progression of fetal severity and outcomes may occur. Delaying delivery until severe abnormalities are observed on fetal Doppler or cardiotocography is encouraged in an attempt to improve infant outcome², but this exposes the mother and the fetus to the risk of developing additional placental dysfunction-related complications, including pre-eclampsia (PE), placental abruption and intrauterine demise.

Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) are angiogenic-related biomarkers of placental dysfunction which can be used in automated assay platforms and are accepted for clinical use in Europe³. High sFlt-1/PlGF ratio⁴ and low PlGF values⁵ have been demonstrated to precede by several weeks the development of clinical PE. Abnormal angiogenic state has also been described in FGR, placental abruption and intrauterine demise⁶. Preliminary reports support the hypothesis that serial measurements of sFlt-1/PlGF ratio may be useful for monitoring patients already diagnosed with placental dysfunction-related disease, as the absolute value of the ratio correlates inversely with the remaining time to delivery and the risk for imminent obstetric complications^{7,8}.

The main objective of this study was to describe the evolution of sFlt-1, PlGF and sFlt-1/PlGF ratio values in

Correspondence to: Dr I. Herraiz, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain (e-mail: iherraiz@gmail.com)

Accepted: 25 August 2017

singleton pregnancies complicated by early-onset FGR in the last 5 weeks prior to delivery, and to assess if these differ between cases that additionally develop PE and those that do not.

METHODS

This was an observational prospective cohort study conducted at a single tertiary care referral center. We included all consecutive cases of early-onset FGR (diagnosed before 32 + 0 weeks of gestation)¹ that were managed at our hospital between February 2014 and July 2016, regardless of their PE status. All patients provided written informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were multiple pregnancy, fetuses with chromosomal anomalies, major malformations or congenital infection, unknown pregnancy outcome and lack of informed consent. The study was approved by the local ethics committee.

The study population was enrolled following two different pathways. Firstly, we included pregnant women considered to have an increased risk for placental dysfunction-related disorders and who were later diagnosed with early-onset FGR in our center. These women were selected based on their personal history and uterine artery resistance measurements at the time of the routine 20-week anomaly scan. We proposed intensive monitoring to women with a history of high risk for PE, according to the National Institute for Health and Care Excellence guidelines⁹, and mean uterine artery pulsatility index (UtA-PI) \geq 75th centile, as well as to women presenting only with mean UtA-PI \geq 95th centile. In the latter group, it was additionally required that the uterine artery resistances remained above the 95th centile at 24–28 weeks⁶. Secondly, we included patients with already established early-onset placental dysfunction-related disorders (PE or FGR).

Intensive monitoring consisted of serial visits that included a fetal growth scan and measurement of blood pressure, protein/creatinine ratio and sFlt-1/PlGF ratio. The sFlt-1 and PlGF concentrations (pg/mL) in maternal serum samples were obtained using an automated assay system (Cobas® 6000 e701 module, Roche Diagnostics, Penzberg, Germany). The sFlt-1/PlGF ratio was calculated and expressed in absolute values. Previously described cut-off values of 38 (high suspicion of PE)¹⁰, 85 (aids diagnosis of PE)³ and 655 (high risk for imminent delivery)⁷ were used for the interpretation of results.

In women considered to be at high risk for placental dysfunction-related disorders, the first measurement of sFlt-1/PlGF ratio was performed at around 26 (range, 24–28) weeks. In the absence of clinical disease, follow-up measurements were scheduled based on the last sFlt-1/PlGF ratio result: if the ratio was under the cut-off point of 38, no additional measurement was made unless a suspicion of PE or FGR arose further; if the ratio was between 38 and 85 the next measurement was planned within 2 weeks and if the ratio was above 85, it was scheduled every 48–96 h. Once FGR or PE was diagnosed,

the sFlt-1/PlGF ratio was also re-evaluated every 48–96 h. Physicians were aware of the results, but these were only used to guide the frequency of visits. Indication for delivery was guided by current protocols, as described below, and was not influenced by the biomarkers.

FGR was defined as ultrasound-estimated fetal weight¹¹ $<$ 3rd centile, or estimated fetal weight $<$ 10th centile plus abnormal fetal Doppler (umbilical artery pulsatility index $>$ 95th centile, middle cerebral artery pulsatility index $<$ 5th centile or cerebroplacental ratio $<$ 5th centile)¹². Birth weight was converted into a centile after correction for gestational age, fetal gender and customization by maternal characteristics, using the GROW software¹³. Gestational age was calculated according to the recommendations of The American College of Obstetricians and Gynecologists, according to which, accurate recall of the last menstrual period was respected unless there was a significant discrepancy with the first ultrasound estimation based on measurement of the crown–rump length before 14 + 0 weeks or biparietal diameter from 14 + 0 weeks onwards¹⁴. Fetal surveillance was based on a previously defined stage-based protocol to monitor fetal wellbeing and to decide the timing and route of delivery in FGR¹⁵. Postnatal follow-up for at least 6 months was available for all survivors.

PE was defined according to the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy¹⁶. Maternal indications for expeditious delivery at 33 + 6 weeks or earlier were the presence of clinical conditions that contraindicate expectant management¹⁷. Immediate delivery was also indicated in severe PE at 34 + 0 weeks or later, whereas in non-severe forms of PE expectant management was recommended until 37 + 0 weeks.

After a diagnosis of FGR or PE was made, a cycle of corticoids for fetal maturity (betamethasone 12 mg/day for 2 days) was administered at or beyond 24 + 0 weeks and after parental counseling. A second cycle of corticoids and magnesium sulfate for fetal neuroprotection was administered in those cases at risk for imminent delivery at or before 31 + 6 weeks.

Demographic variables were expressed as mean \pm SD or percentage (%). Univariable comparisons between cases with and those without PE were performed using the Student's *t*-test or Mann–Whitney *U*-test for continuous variables and the chi-square or Fisher's exact test for categorical variables. Basic statistics for the non-normally distributed values of sFlt-1 (pg/mL), PlGF (pg/mL) and the sFlt-1/PlGF ratio were described (median, interquartile range) and comparisons for these markers were performed with non-parametric tests. For longitudinal analysis of the change in sFlt-1, PlGF and sFlt-1/PlGF ratio values, we analyzed the following time intervals according to the remaining time to delivery: $>$ 35 days, 29–35 days, 22–28 days, 15–21 days, 8–14 days, 3–7 days and \leq 2 days to delivery. A maximum of one measurement per interval was included from each subject. When more than one measurement was available for the same interval, the one closest to delivery was

chosen. Absolute values of the markers for each time interval, as well as increases from the previous interval (in percentage per day) were calculated when available. The *P*-value was two-sided for all tests and $P < 0.05$ was considered statistically significant. Data were carefully entered (by I.H. and M.S.Q.) and analyzed after data cleansing, using statistical package IBM SPSS Statistics 20.

RESULTS

We studied 74 singleton pregnancies with early-onset FGR. Most women ($n = 43$, 58%) were referred from other centers and the remaining were primarily attending our hospital. Inclusion, definitive diagnosis and outcomes of the study population are summarized in Figure 1. All referred patients had a diagnosis of early-onset placental dysfunction-related disorder at inclusion, mostly FGR ($n = 33$, 77%), whilst the remaining 10 cases were originally diagnosed with PE and subsequently developed FGR. On the contrary, only four (13%) cases from our center were included with an established diagnosis of early-onset disease, and most ($n = 27$, 87%) were identified through our protocol for selection and intensive monitoring of women at high risk for placental dysfunction-related disorders. Of these, 19/27 (70%) initially presented with FGR and 8/19 (42%) of them subsequently developed PE. One case was lost to follow-up, thus the final outcome was known for 73/74 (99%) cases. Of the total cohort with known outcome,

36/73 (49%) cases were additionally complicated by PE and in 14/36 (39%) of these the diagnosis of PE was made after the diagnosis of FGR. The overall perinatal survival was 63/73 (86%). Four additional deaths occurred beyond the perinatal period and within the first 3 months postpartum; two had an extremely low birth weight, one had a sudden death and the remaining died due to sepsis. Therefore, the overall survival rate was 81%.

Maternal and pregnancy characteristics of the study group, according to presence or absence of PE, are shown in Table 1. Women of Hispanic ethnicity and non-smokers were more prone to developing PE. Maternal and perinatal outcomes, according to presence or absence of PE, are shown in Table 2. Time from diagnosis of FGR to delivery was significantly shorter by 1.6 (95% CI, 0.5–2.6) weeks in cases with concurrent PE. For the entire group of liveborns, gestational age at delivery was 29.9 ± 2.8 weeks and birth weight was 958 ± 365 g, with no significant differences between cases with and those without PE. However, in the neonatal death group, both gestational age at delivery and birth weight were significantly lower (25.6 ± 1.6 weeks and 538 ± 145 g, respectively) in comparison to survivors ($P < 0.01$).

Distribution of levels of sFlt-1, PlGF and sFlt-1/PlGF ratio at different time intervals until delivery in pregnancies affected by early-onset FGR alone compared to those with concurrent PE are presented in Figure 2. In addition, distribution of the percentage increase of these markers between the time intervals are presented

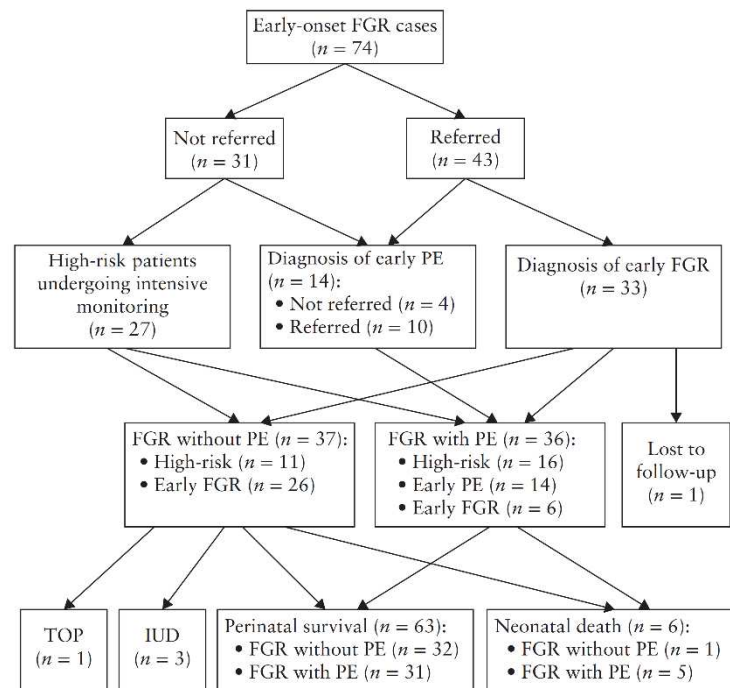


Figure 1 Flowchart showing inclusion, diagnosis and outcome of pregnancies with early-onset fetal growth restriction (FGR). IUD, intra-uterine demise; PE, pre-eclampsia; TOP, termination of pregnancy.

in Figure 3. Table 3 also details the measures of central tendency and dispersion of these biomarkers throughout the studied time intervals, their increment from the previous period, the proportion of cases with sFlt-1/PlGF ratio above the established cut-offs of 38, 85 and 655 and the proportion of women with typical features of PE (hypertension and proteinuria) in both groups. From 4 weeks before delivery, blood pressure, proteinuria and sFlt-1/PlGF ratio were significantly higher in the group of

Table 1 Maternal and pregnancy characteristics of pregnancies with early-onset fetal growth restriction (FGR), according to presence or absence of pre-eclampsia (PE)

Characteristic	FGR without PE (n = 37)	FGR with PE (n = 36)	P
Maternal age (years)	33.0 ± 5.0	32.7 ± 6.0	NS
Height (cm)	162.7 ± 8.3	159.6 ± 6.0	NS
Prepregnancy weight (kg)	65.2 ± 15.6	67.6 ± 11.7	NS
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	24.7 ± 5.9	26.6 ± 5.2	NS
Smoking status			
Smoker	14 (37.8)	3 (8.3)	< 0.01
Cigarettes per day	7 (4–8)	12 (11–16)	NS
Ethnicity			< 0.01†
White or Caucasian	34 (91.9)	17 (47.2)	
Hispanic	2 (5.4)	16 (44.4)	
Asian	0 (0)	1 (2.8)	
Black or African-American	1 (2.7)	2 (5.6)	
Risk factors for placental dysfunction			
High risk			
Previous PE	1 (2.7)	3 (8.3)	NS
Chronic hypertension	1 (2.7)	5 (13.9)	NS
Prepregnancy diabetes	0 (0)	1 (2.8)	NS
Chronic kidney disease	0 (0)	0 (0)	NS
Thrombophilia	2 (5.4)	0 (0)	NS
SLE	0 (0)	0 (0)	NS
Moderate risk			
Nulliparity	27 (73.0)	21 (58.3)	NS
Age ≥ 40 years	1 (2.7)	4 (11.1)	NS
Prepregnancy BMI ≥ 35 kg/m ²	4 (10.8)	3 (8.6)	NS
Family history of PE*	2 (5.4)	4 (11.1)	NS
At least one high-risk or two moderate-risk factors	7 (18.9)	13 (36.1)	NS
Mode of conception			
Spontaneous	33 (89.2)	35 (97.2)	NS
In-vitro fertilization	3 (8.1)	0 (0)	NS
Oocyte donation	1 (2.7)	1 (2.8)	NS
Low-dose aspirin intake (100 mg/day)			NS
None	31 (83.8)	30 (83.3)	
Started ≤ 16 weeks	3 (8.1)	4 (11.1)	
Started > 16 weeks	3 (8.1)	2 (5.6)	
Low-dose heparin prophylaxis			NS
None	35 (94.6)	35 (97.2)	
Started ≤ 16 weeks	2 (5.4)	0 (0)	
Started > 16 weeks	0 (0)	1 (2.8)	

Data are given as mean ± SD, median (range) or *n* (%). *First-degree relative (mother or sister) with history of PE. †Significant difference between Caucasian and Hispanic women after Bonferroni adjustment. BMI, body mass index; NS, not significant; SLE, systemic lupus erythematosus.

FGR with PE compared with the group of isolated FGR. At this timepoint (22–28 days from delivery), up to 73% and 33% of FGR cases had a sFlt-1/PlGF ratio above 38 and 85, respectively, whereas the respective figures for cases of FGR with PE were 100% and 83%. However, the diagnosis of PE was clinically confirmed at this time in only one-third of cases.

Table 2 Maternal, perinatal and neonatal outcomes of pregnancies with early-onset fetal growth restriction (FGR), according to presence or absence of pre-eclampsia (PE)

Variable	FGR without PE (n = 37)	FGR with PE (n = 36)	P
GA at diagnosis of FGR (weeks)	27.0 ± 2.8	27.9 ± 2.0	NS
Corticosteroids for fetal maturation*	30 (100)	32 (94.1)	NS
Magnesium sulfate for fetal neuroprotection†	20 (87.0)	28 (96.6)	NS
Delivery indication			< 0.001
Fetal condition	36 (97.3)	17 (47.2)	
Maternal condition	1 (2.7)	19 (52.8)	
Cesarean section‡	30 (88.2)	35 (97.2)	NS
GA at delivery (weeks)	30.1 ± 3.2	29.4 ± 2.5	NS
Time from FGR diagnosis to delivery (weeks)	3.1 ± 2.9	1.5 ± 1.5	< 0.01
Birth weight (g)‡	993.7 ± 418.9	924.6 ± 307.8	NS
Female gender‡	22 (64.7)	16 (44.4)	NS
5-min Apgar score < 7‡	3 (8.8)	4 (11.1)	NS
Umbilical artery pH ≤ 7.00‡	0	0	NS
Perinatal mortality	5 (13.6)	5 (13.9)	NS
Maternal morbidity§			
HELLP syndrome (complete or incomplete)	0	7 (19.4)	< 0.01
Pulmonary edema	0	1 (2.8)	NS
Oliguria	0	5 (13.9)	< 0.05
Placental abruption	3 (8.1)	1 (2.8)	NS
Eclampsia	0	0	NS
Any	3 (8.1)	12 (33.3)	< 0.01
Neonatal morbidity among perinatal survivors§			
BPD	3 (9.4)	1 (3.2)	NS
IVH Grade III or IV	0	0	NS
PVL Grade II or III	1 (3.1)	0	NS
Necrotizing enterocolitis	3 (9.4)	3 (9.7)	NS
Retinopathy of prematurity	8 (25.0)	4 (13.9)	NS
Sepsis	15 (46.9)	12 (38.7)	NS
Any	17 (53.1)	15 (48.4)	NS
Days in NICU	35.5 ± 29.7	34.2 ± 27.1	NS

Data are given as mean ± SD or *n* (%). *Including liveborn ≤ 34 + 6 weeks. †Including liveborn ≤ 31 + 6 weeks. ‡Among liveborn. §More than one condition observed in some cases. BPD, bronchopulmonary dysplasia (defined as need for oxygen at 36 weeks); GA, gestational age; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count; IVH, intraventricular hemorrhage (Grade III: with dilation of the lateral ventricles; Grade IV: intraparenchymal hemorrhage); NICU, neonatal intensive care unit; NS, not significant; PVL, cystic periventricular leukomalacia (Grade II: small periventricular cysts; Grade III: extensive periventricular cysts).

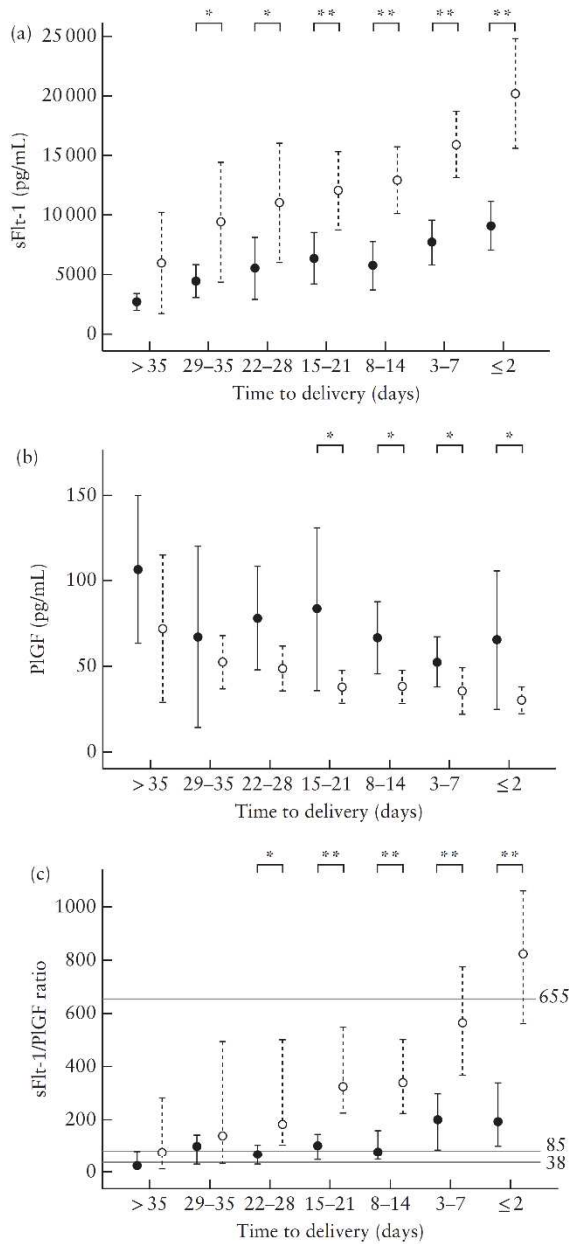


Figure 2 Longitudinal plots of mean soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) (a), placental growth factor (PlGF) (b) and sFlt-1/PlGF ratio (c) at different intervals of time to delivery in patients with early-onset fetal growth restriction only (FGR, ●) and those with early-onset FGR and pre-eclampsia (○). Standard error bars are shown. Comparison between the two groups in same time interval: **P* < 0.05; ***P* < 0.001. sFlt-1/PlGF ratio cut-offs of 38, 85 and 655 are indicated in (c).

Only 8% of isolated FGR cases had a sFlt-1/PlGF ratio above 655 in the last 48 h before delivery and none had values beyond this threshold in the last week of pregnancy. However, most cases (65%) of FGR with PE had values above 655 in the last 48 h and 39% in the last week before delivery.

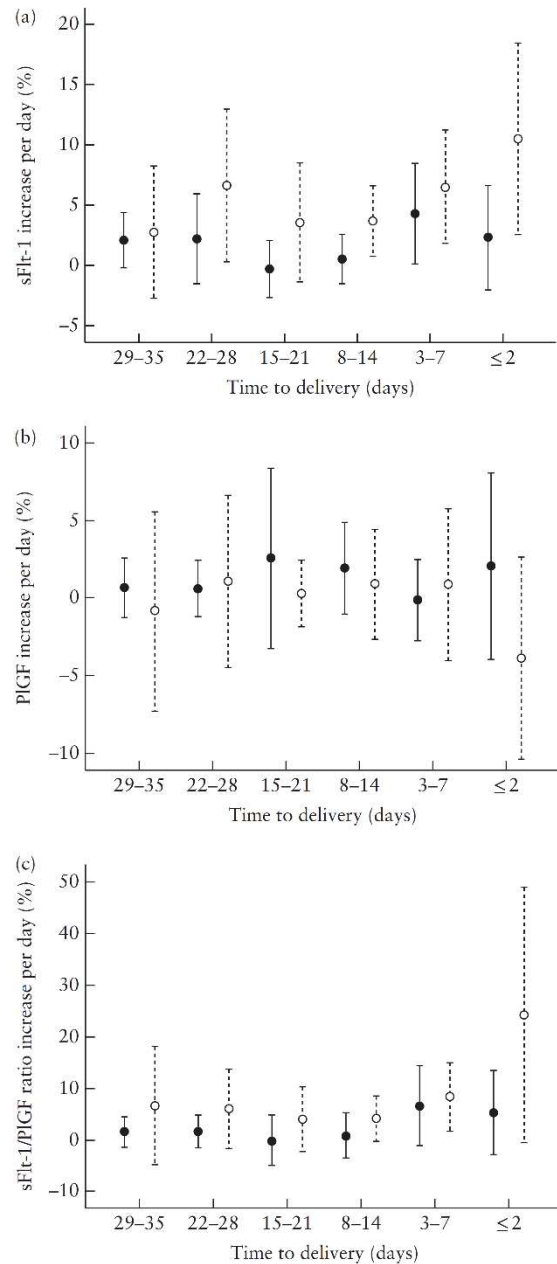


Figure 3 Longitudinal plots of mean percentage increase of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) (a), placental growth factor (PlGF) (b) and sFlt-1/PlGF ratio (c) between given interval of time to delivery and previous one, in patients with early-onset fetal growth restriction only (FGR, ●) and those with early-onset FGR and pre-eclampsia (○). Standard error bars are shown. No significant difference was found between the two groups at any time interval.

DISCUSSION

The findings of this study show that, in early-onset FGR, the sFlt-1/PlGF ratio is abnormally elevated from 4 weeks before delivery and it is usually above the thresholds proposed for the suspicion and diagnosis of PE,

Table 3 Blood pressure and incidence of typical features of pre-eclampsia (PE) in spot maternal urine sample and maternal serum biomarkers in pregnancies with early-onset fetal growth restriction (FGR) only and those with early-onset FGR + PE, at different intervals of time to delivery

Variable	Time to delivery:													
	> 35 days		29–35 days		22–28 days		15–21 days		8–14 days		3–7 days		≤ 2 days	
	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE	FGR	FGR + PE
Cases in each time interval (n)	14	6	9	6	15	12	14	16	22	19	27	28	24	31
Cases with data from previous interval (n)	—	—	7	5	8	5	10	10	13	12	17	18	18	24
Blood pressure														
SBP (mmHg)	112.6 ± 7.5	133.4 ± 21.6	117.3 ± 8.9	129.0 ± 16.1	115.9 ± 10.0	129.2 ± 12.6*	113.3 ± 13.1	133.1 ± 10.6**	122.2 ± 8.1	134.2 ± 14.9*	123.3 ± 10.5	139.9 ± 13.4**	121.9 ± 13.1	142.9 ± 16.4**
DBP (mmHg)	76.7 ± 6.7	90.2 ± 14.8	77.7 ± 7.4	87.5 ± 12.7	77.2 ± 8.3	86.1 ± 10.7*	79.6 ± 8.7	89.0 ± 10.1*	82.3 ± 9.6	91.1 ± 11.3*	81.5 ± 10.2	93.9 ± 10.1**	81.4 ± 10.6	93.2 ± 8.9**
Hypertension†	0 (0.0)	3 (50.0)*	0 (0.0)	4 (66.7)*	1 (6.7)	6 (50.0)*	1 (7.1)	11 (68.8)**	4 (18.2)	14 (73.7)**	6 (22.2)	24 (85.7)**	7 (29.2)	30 (96.8)**
Proteinuria														
P/Cr	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.15 ± 0.06	0.17 ± 0.10	0.15 ± 0.08	0.29 ± 0.26	0.21 ± 0.10	0.49 ± 0.45*	0.14 ± 0.05	1.17 ± 1.76*	0.16 ± 0.08	1.67 ± 2.09*	0.19 ± 0.11	2.58 ± 5.01*
Positive‡	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (6.7)	5 (41.7)*	1 (7.1)	9 (56.3)*	1 (4.5)	13 (68.4)**	3 (11.1)	24 (85.7)**	6 (25.0)	30 (96.8)**
Confirmed diagnosis														
PE	—	1 (16.7)	—	1 (16.7)	—	4 (33.3)*	—	7 (43.8)*	—	11 (57.9)**	—	23 (82.1)**	—	30 (96.8)**
FGR	9 (64.3)	2 (33.3)	8 (88.9)	2 (33.3)	12 (80.0)	5 (41.7)	13 (92.9)	12 (75.0)	21 (95.5)	16 (84.2)	26 (96.3)	22 (78.6)	24 (100)	31 (100)
sFlt-1 (pg/mL)	2485 (172.3–284.3)	8003 (2653–10198)*	5560 (2630–5836)	8471 (6333–14532)*	3921 (3338–6300)	9136 (6828–12708)*	5674 (4239–7744)	10570 (8079–12912)**	4514 (2815–8038)	12271 (7839–15903)**	6551 (4385–10266)	13988 (10145–20289)**	8179 (5326–11439)	17202 (12190–23905)**
Increase (% per day)§	—	—	2.1 ± 2.5	2.7 ± 4.4	2.2 ± 4.5	6.6 ± 5.1	−0.3 ± 3.3	3.6 ± 6.9	0.5 ± 3.4	3.7 ± 4.6	4.3 ± 8.1	6.5 ± 9.5	2.3 ± 8.7	10.5 ± 18.3
PIGF (pg/mL)	104.5 (46.0–154.1)	44.3 (39.0–83.0)	46.7 (28.3–64.4)	55.6 (37.3–66.8)	61.6 (48.6–81.6)	47.7 (33.1–66.3)	59.1 (38.0–86.9)	40.0 (19.0–53.5)*	57.6 (33.4–89.1)	30.6 (21.0–47.3)*	34.9 (27.3–72.8)	25.4 (18.8–44.2)*	38.0 (23.7–63.5)	19.2 (13.9–43.6)*
Increase (% per day)§	—	—	0.6 ± 2.1	−0.9 ± 3.2	0.6 ± 2.2	1.1 ± 4.5	2.5 ± 8.2	0.2 ± 3.0	1.9 ± 5.0	0.9 ± 5.6	−0.2 ± 5.1	0.8 ± 9.9	2.0 ± 12.1	−3.9 ± 15.4
sFlt-1/PIGF ratio	26.8 (13.2–72.3)	77.9 (32.9–230.6)	103.2 (33.2–143.0)	142.7 (106.4–395.5)	69.8 (30.0–107.1)	185.2 (120.7–449.4)*	103.4 (71.0–135.3)	324.1 (232.9–531.3)**	80.8 (45.3–182.3)	342.3 (223.6–504.1)**	199.8 (83.6–312.2)	566.7 (328.2–844.3)**	194.1 (87.8–391.2)	822.9 (528.2–1090.5)**
Increase (% per day)§	—	—	1.6 ± 3.2	6.6 ± 9.3	1.6 ± 3.8	6.0 ± 6.2	−0.12 ± 7.0	4.0 ± 8.7	0.8 ± 7.4	4.2 ± 6.8	6.6 ± 15.1	8.4 ± 13.4	5.3 ± 16.4	24.2 ± 58.5
sFlt-1/PIGF ratio:														
> 38	5 (35.7)	5 (83.3)	6 (66.7)	5 (83.3)	11 (73.3)	12 (100)	12 (85.7)	16 (100)	17 (77.3)	19 (100)	24 (88.9)	28 (100)	23 (95.8)	31 (100)
> 85	2 (14.3)	3 (50.0)	6 (66.7)	5 (83.3)	5 (33.3)	10 (83.3)	9 (64.3)	16 (100)*	10 (45.5)	19 (100)**	20 (74.1)	28 (100)*	18 (75.0)	31 (100)*
> 655	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	11 (39.3)**	2 (8.3)	20 (64.3)**

Data are given as \bar{x} , mean ± SD, n (%) or median (interquartile range). Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PIGF) and sFlt-1/PIGF ratio defined as biomarkers of FGR and FGR + PE. Comparison between FGR and FGR + PE groups, using Fisher's exact test, chi-square test, Student's t -test or Mann-Whitney U -test: * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$. † Defined as systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg. ‡ Positive proteinuria defined as ≥ 300 mg/4 h or protein/creatinine (P/Cr) ratio ≥ 0.30 in absence of 24-h urine collection. § ((Value − previous value) / previous value \times days between measurements) $\times 100$. ¶ One patient developed hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome before delivery, and features of hypertension and proteinuria were not demonstrated until immediate postpartum period.

regardless of the presence of maternal disease. Moreover, the absolute value of the ratio increases progressively as the time of delivery approaches, which is especially marked if PE is also present. This change in the ratio is mainly due to the increase in sFlt-1, which is the parameter that better reflects the progression of maternal disease.

The perinatal survival in our study was 86%, which is close to that of 92% reported recently by other similar European centers¹⁸. However, this previous study excluded referred patients, who are more likely to have a greater severity of disease, which may explain the slightly higher weight and gestational age at birth in their cohort compared with ours (1013 *vs* 958 g and 30 + 5 *vs* 29 + 6 weeks, respectively). Other obstetric and neonatal outcomes, such as the high frequency of prenatal corticoid administration (92% *vs* 97%) and elective Cesarean indication (97% *vs* 96%), are similar between the study of Lees *et al.*¹⁸ and ours, indicating that the current population and perinatal management are quite similar to those of other centers. The proportion of cases additionally complicated by PE was also very similar between our study and theirs (52% *vs* 50%), reflecting the importance of considering this entity when managing early-onset FGR. In fact, once FGR is diagnosed, we observed that the association of PE not only threatens maternal health but also anticipates the need to deliver in a mean of 1.6 weeks.

The usefulness of automated determination of the sFlt-1/PlGF ratio when PE is suspected has been demonstrated in the clinical setting¹⁰, as it can help confirm the diagnosis¹⁹ and estimate the remaining time to delivery²⁰, especially in early-onset forms. However, in other placental dysfunction-related disorders, and FGR in particular, the sFlt-1/PlGF ratio can exceed the cut-offs for PE²¹. We observed that almost all pregnancies complicated by early-onset FGR without PE exceeded the cut-off value of 38, proposed for the suspicion of PE, and 75% exceeded the cut-off value of 85, proposed for the diagnosis of PE. Therefore, these cut-offs are not necessarily pathognomonic for PE but for placental dysfunction-related disorders in general. However, although it has been stated previously that the profile of angiogenic imbalance is similar in PE and FGR²², our findings show that PE contributes to a further increase of the already elevated value of the sFlt-1/PlGF ratio associated with early-onset FGR, especially by means of highly elevated sFlt-1. This leads to higher values of the ratio in the FGR with PE group, that become significant from 4 weeks before delivery, although the diagnosis of PE may not be made in many cases until the last 2 weeks of gestation. The increase in sFlt-1/PlGF ratio becomes more accentuated closer to delivery, and in fact, exceeding the threshold of 655 makes very likely an imminent delivery in the context of worsening PE, with this threshold being found rarely in isolated FGR. This might be useful in the clinical setting, for example, to adjust the timing of administration of corticoids and magnesium sulfate.

However, in cases of isolated early-onset FGR, the sFlt-1/PlGF ratio remains more stable over time and serial determinations are unlikely to have an added value for clinical decision-making.

A previous study of a small sample of pre-eclamptic women in which serial measurements of the sFlt-1/PlGF ratio were performed until delivery, found an increase of 23% per day in early-onset cases, with a mean time to delivery of 6 days²³. This is in agreement with our results of 24% increase per day in the FGR + PE group in the last week before delivery. We observed that, in most cases of early-onset placental dysfunction, sFlt-1/PlGF ratio values were elevated from at least 1 month before delivery, as predicted by other studies^{6,23}. However, our findings show that the rate of increase is slow unless we are facing the final stage of progression of PE. Another study of 100 patients with early- and late-onset PE found a 14% increase per day in cases with adverse outcomes, and a 7% increase in cases without adverse outcomes, but again without significant differences²⁴. However, as in this previous study and in ours, clear differences between more and less favorable cases are observed when analyzing absolute values of the sFlt-1/PlGF ratio.

We acknowledge some limitations of our study. Firstly, the number of cases is small but, as far as we know, this study is the largest performed so far on the evolution of the sFlt-1/PlGF ratio in early-onset FGR. Moreover, the sFlt-1/PlGF ratio could be obtained before the onset of FGR or FGR + PE in a substantial proportion of cases (36%), which allowed us to assess the evolution of these markers from an earlier stage. Furthermore, our study includes serial measurements of the sFlt-1/PlGF ratio at shorter intervals, thereby providing more accurate information on its longitudinal changes. Secondly, given the insufficient sample size, no adjustments have been attempted for other parameters that could influence angiogenic marker values, such as gestational age, fetal weight and maternal characteristics. Because of this, the significant differences in ethnicity and smoking status between the two groups could have influenced the comparisons of the results of the sFlt-1/PlGF ratio, since sFlt-1 has been found to be lower in Caucasians and smokers and PlGF is lower in Caucasians and non-smokers^{25,26}. Finally, we did not differentiate between cases with and those without adverse maternal outcomes, assuming PE to be a surrogate marker of increased risk of complications. Therefore, further studies are needed to confirm whether the use of sFlt-1/PlGF ratio can help improve maternal and perinatal prognosis by introducing adequate actions based on the results of the markers.

ACKNOWLEDGMENT

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

Disclosure

I. H. and A. G. have received lecture fees and consultancy payments from Roche Diagnostics.

REFERENCES

- Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 99–105.
- Ganzevoort W, Mensing van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KTM, Todros T, Valcamonica A, Visser GHA, Van Wassenaer-Leemhuis A, Lees CC, Wolf H on behalf of the TRUFFLE Group. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery below 32 weeks: a post-hoc sensitivity analysis of the TRUFFLE-study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 769–777.
- Verloren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Manfred G, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **202**: 161.e1–11.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FII, Sibai BM, Sukharn VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of pre-eclampsia. *N Engl J Med* 2004; **350**: 672–683.
- Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected pre-eclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013; **128**: 2121–2131.
- Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez López EA, Galindo A. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. *Int J Mol Sci* 2015; **16**: 19009–19026.
- Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, Verloren S. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med* 2014; **42**: 61–68.
- Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Pavel C, Wolfgang H, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in pre-eclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **20**: 58.e1–8.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy*. NICE Clinical Guidelines, No. 107. RCOG Press: London, 2010.
- Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verloren S. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected pre-eclampsia. *N Engl J Med* 2016; **374**: 13–22.
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RI, 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.
- Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 124–127.
- Gardosi J, Francis A. Customized Weight Centile Calculator. GROW version 6.7.8.6(ES), 2016. <http://www.gestation.net>.
- Committee on Obstetric Practice, the American Institute of Ultrasound in Medicine, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 700: Methods for estimating the due date. *Obstet Gynecol* 2017; **129**: e.150–154.
- 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.
- 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.
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; **122**: 1122–1131.
- Lees CC, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot T, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou T, Schlembach D, Schneider KTM, Thilaganathan B, Todros T, Van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GHA, Wolf H; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 400–408.
- Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cut-off values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for pre-eclampsia. *Hypertension* 2014; **63**: 346–352.
- Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dinkel C, Schoedl M, Dilba P, Hund M, Verloren S. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2016; **128**: 261–269.
- Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verloren S. Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2014; **124**: 265–273.
- Alahakoon TI, Zhang W, Trudinger BJ, Lee VW. Discordant clinical presentations of pre-eclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; **27**: 1854–1859.
- Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early- vs late-onset pre-eclampsia and HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2013; **41**: 511–516.
- Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 89.e1–10.
- Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 584–590.
- Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 591–598.

5.2. Segundo artículo

Relación del cociente sFlt-1/PIGF con el momento del parto en fetos con restricción precoz del crecimiento que conservan flujo anterógrado en la arteria umbilical

Introducción

La restricción del crecimiento fetal de inicio precoz (CIR precoz) en ausencia de anomalías congénitas se define como un retraso del crecimiento que acontece antes de las 32 semanas. Este concepto surgió como un intento pragmático de dicotomizar un fenómeno biológico continuo en el que el grado de disfunción placentaria se relaciona inversamente con las semanas de gestación al momento del diagnóstico de CIR y proporcionalmente al riesgo de preeclampsia, resultado perinatal adverso y secuelas a largo plazo^{1,2}.

El principal desafío en la vigilancia prenatal del CIR precoz es, por lo tanto, lograr el equilibrio óptimo entre los riesgos fetales de continuar el embarazo y los riesgos neonatales del parto prematuro. Por lo tanto, un ajuste preciso de los intervalos de seguimiento en función de la progresión de la enfermedad es fundamental^{3,4} y, para ello, la evaluación Doppler de las arterias umbilicales (UA) ha sido una prueba básica, ya que su uso se asocia con una mejora en los resultados⁵. La pérdida del flujo AU al final de la diástole refleja una disfunción placentaria terminal e hipoxia fetal crónica, que precede a la necesidad de parto, determinada por cardiotocografía computarizada anormal, en 1 semana de promedio⁶, por lo que se debe intensificar la vigilancia.

Sin embargo, cuando todavía hay flujo anterógrado diastólico en la UA, la cronología del deterioro fetal es particularmente difícil de predecir. El intervalo hasta el parto varía con gran amplitud de 1 a 5 semanas⁷, y no hay un protocolo de vigilancia óptimo. Uno de cada tres casos no muestra un deterioro progresivo del flujo en AU, permitiendo el parto en torno al término, mientras que los otros dos tienen una disfunción placentaria severa (ya que acontece muy prematuramente o asocia preeclampsia) que puede implicar un deterioro acelerado^{7,8}.

Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que el cociente entre la tirosina quinasa-1 similar a fms soluble y el factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PIGF) puede ser útil

en la planificación de la vigilancia del CIR precoz, ya que está relacionado con la disfunción placentaria, la preeclampsia subyacente y el CIR^{9,10} y se asocia con un menor tiempo hasta el parto cuando excede el valor de corte de 85^{11,12}.

El objetivo de este estudio fue evaluar el cociente sFlt-1/PIGF en su punto de corte de 85 para la predicción de la necesidad de parto en < 1 semana y \geq 4 semanas en embarazos con CIR precoz y flujo anterógrado en la AU. En segundo lugar, analizamos su rendimiento en el subgrupo de casos con Doppler normal al diagnóstico.

Métodos

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio de cohorte observacional prospectivo en un único centro, que es un hospital terciario de referencia. Seleccionamos todos los embarazos únicos consecutivos que se asistieron desde febrero de 2014 a octubre de 2018, cumpliendo los criterios para CIR precoz antes de las 32+0 semanas de gestación² y con flujo diastólico en AU anterógrado al diagnóstico. Los reclutados antes de agosto de 2016 participaron en un estudio publicado previamente⁹. El cociente sFlt-1/PIGF fue medido en el momento del diagnóstico, ya que el CIR precoz ha sido propuesto como criterio de sospecha de preeclampsia, y los biomarcadores angiogénicos pueden ser utilizados para descartar la enfermedad^{13,14}. Aquellos fetos con una restricción del crecimiento de origen distinto de la disfunción placentaria (malformación mayor, infección congénita o anomalía cromosómica) fueron excluidos, así como aquellos sin determinación del cociente sFlt-1/PIGF o resultado perinatal incompleto. Antes de la participación se obtuvo consentimiento informado por escrito y la investigación local el Comité de Ética aprobó el estudio (PI13/02405).

El protocolo para la identificación y seguimiento intensivo de embarazos complicados por CIR precoz o preeclampsia (PE) ha sido ya descrito en detalle en otra publicación¹⁵. En resumen, implementamos una estrategia contingente consistente en la selección de mujeres de alto riesgo para CIR o PE basado en datos de anamnesis de las madres y el Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre.

Se llevó a cabo un seguimiento intensivo, incluida la medición del cociente sFlt-1/PIGF a las 24–28 semanas o cuando surgió la sospecha de preeclampsia. Las

exploraciones de seguimiento se adaptaron teniendo en cuenta los resultados del cociente sFlt-1/PIGF (cada 2 semanas si la relación sFlt-1/PIGF fue >38 y dos o tres veces por semana si el valor era mayor de 85). Esta estrategia nos permitió detectar la mayoría de los casos de CIR precoz en una etapa inicial en la que el flujo diastólico en la AU aún era anterógrado. No obstante, también incluimos pacientes derivados de otros centros con un diagnóstico establecido de CIR precoz si cumplían con los criterios del estudio.

Recogida de datos y definición de los eventos

En la primera ecografía, registramos características maternas como edad, altura, peso, tabaquismo, raza, método de concepción, ingesta de aspirina a dosis baja, profilaxis con heparina y factores de riesgo de preeclampsia y otros trastornos relacionados con la disfunción placentaria según el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido¹⁶.

La edad gestacional se estimó de acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (el último período menstrual fue corregido antes de las 14+0 semanas por la longitud cráneo-raquis o desde las 14+0 semanas hasta las 21+6 semanas por el diámetro biparietal, cuando una discrepancia significativa de más de 7 días o más de 10 días fue encontrada, respectivamente)¹⁷.

El diagnóstico de CIR precoz, la vigilancia fetal y el momento y el modo del parto, se realizaron esencialmente siguiendo el protocolo por estadios publicado por Figueras y Gratacós¹⁸. Por lo tanto, se diagnosticó CIR precoz siempre que el peso fetal estimado (PFE) fuera <3 percentil, o cuando el PFE fuera $<$ percentil 10 combinado con (1) índice de pulsatilidad (IP) de la UA $>$ percentil 95, (2) IP de la arteria cerebral media (ACM) $<$ percentil 5 o (3) índice cerebro-placentario (ICP) $<$ percentil 5, antes de las 32+0 semanas de gestación. Los percentiles de PFE se personalizaron utilizando el GROW software, validado para su uso en población española²⁰, y los percentiles de los IP se calcularon usando el software en línea disponible en <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>. Después del diagnóstico, se realizó seguimiento semanal mediante estudio Doppler de la AU, ACM, ICP y del ductus venoso junto con cardiotocografía convencional y se indicó la inducción del parto después de las 37 semanas. Cuando se detectó ausencia de flujo telediastólico en AU, los exámenes

de seguimiento posteriores se realizaron cada 48-72 h y se recomendó cesárea electiva a las 34 semanas. Cuando se invierte el flujo telediastólico de la AU o se encontró un IP en ductus venoso > percentil 95, se ingresó a la paciente para realizar seguimiento diario y se indicó cesárea electiva a las 30 semanas. Cuando se objetivó que la onda “a” en el ductus venoso tenía flujo invertido o existían desaceleraciones espontáneas en la cardiotocografía, se indicó cesárea electiva, siempre que la edad gestacional fuera $\geq 26+0$ semanas y el PFE fuera ≥ 500 g (si no se alcanzó alguno de estos umbrales, la decisión de finalizar la gestación se acordó con los padres después de realizar un asesoramiento por parte del servicio de neonatología). Después de confirmar el diagnóstico de CIR, los corticoides para la madurez fetal (betametasona 12 mg/día durante 2 días) se administraron si la edad gestacional es igual o mayor de 25+0 semanas. Un segundo ciclo de corticoides y sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal se indicó si había riesgo de parto inminente a la edad gestacional igual o inferior a 31+6 semanas.

Se evaluó la presencia de preeclampsia en cada visita tomando la presión arterial y determinando la proteinuria. La preeclampsia se definió de acuerdo con el grupo de trabajo sobre la hipertensión en la gestación del programa nacional para la educación sobre la presión arterial alta²¹. En los casos en los que se confirmó preeclampsia, la indicación del parto se realizó siguiendo los protocolos vigentes, como se ha descrito previamente¹⁵. Durante el manejo expectante, se evaluaron las complicaciones maternas, incluyendo eclampsia, edema pulmonar, hipertensión refractaria, síndrome HELLP (hemólisis completa o incompleta, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia), oliguria (< 500 ml/24 h) y desprendimiento de placenta. Cuando se identificó alguna de estas complicaciones, se indicó parto inmediato. También se recomendó el parto en presencia de criterios de gravedad de la preeclampsia después de las 34+0 semanas y en cualquier caso con preeclampsia después de las 37+0 semanas.

Se recogieron muestras de suero materno en el momento del diagnóstico (± 3 días) de CIR para la medición del cociente sFlt-1/PlGF. Se determinaron concentraciones de sFlt-1 y PlGF (pg/mL) utilizando un ensayo automatizado (Módulo Cobas®6000 e701, Roche Diagnostics, Penzberg, Alemania). El cociente sFlt-1/PlGF se expresó en valores absolutos. El valor de corte de 85, descrito anteriormente para el diagnóstico de PE¹¹,

se utilizó para la interpretación de los resultados, ya que también se ha validado como marcador de disfunción placentaria y se ha relacionado con el tiempo desde el diagnóstico hasta el parto^{11,12}. Los resultados del cociente sFlt-1/PIGF fueron conocidos por los médicos, pero se les indicó mantener la toma de decisiones según los protocolos vigentes.

Se recogieron los datos perinatales, incluida la edad gestacional en el momento del parto, tipo de parto, peso al nacer, puntuación de Apgar, pH arterial del cordón umbilical, si hubo ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales, morbilidad grave al alta (displasia broncopulmonar, encefalopatía hipóxica isquémica, hemorragia intraventricular grado ≥ 3 , leucomalacia quística periventricular grado ≥ 2 , enterocolitis necrotizante, sepsis y retinopatía del prematuro) y mortalidad. Se realizó seguimiento postnatal durante al menos 6 meses para todos los supervivientes.

El tamaño de la muestra se estimó para un nivel de significancia del 5% y una potencia del 90%, suponiendo que el riesgo de parto en menos de una semana en fetos con CIR precoz con flujo diastólico anterógrado en AU es aproximadamente del 20%⁷, siendo tres veces más frecuente cuando el cociente sFlt-1/PIGF es ≥ 85 en el momento del diagnóstico⁹. Así, calculamos que se requirieron 112 casos de CIR precoz para identificar una diferencia del 30% en la necesidad de parto en la primera semana. Además, intentamos un análisis preliminar (sin suficiente poder estadístico) en el subgrupo de aquellos casos con diagnóstico de CIR precoz basado sólo en PFE < percentil 3, con Doppler fetal normal en el momento del diagnóstico. La razón es que, en estos casos, el diagnóstico y manejo del CIR precoz es particularmente desafiante y, si la información proporcionada por el cociente sFlt-1/PIGF en este subgrupo en particular es suficientemente predictiva del intervalo hasta el parto, podría ayudar a reducir la necesidad de un seguimiento tan estrecho en situaciones favorables.

Análisis estadístico

Los resultados han sido comunicados siguiendo la declaración para el fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología (STROBE).

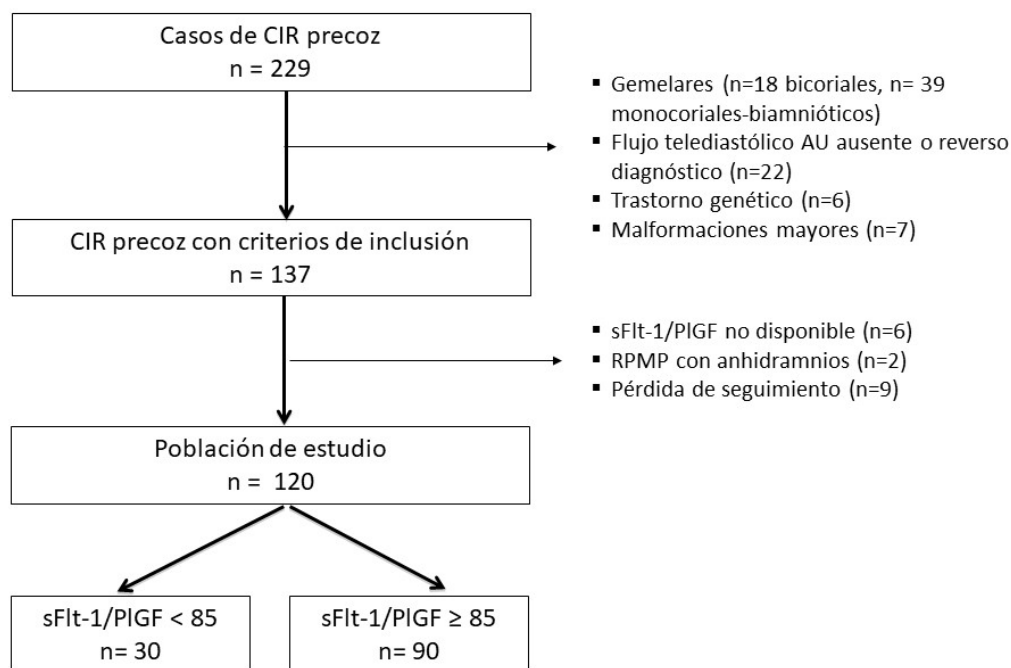
Las variables continuas fueron expresadas como media (DE) o como mediana (rango intercuartílico) cuando no se distribuyen normalmente. Las variables categóricas se expresaron como n (%). Las comparaciones univariadas entre casos con cociente sFlt-1/PIGF <85 vs ≥ 85 al diagnóstico de CIR precoz se realizaron utilizando la Prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y el Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para variables categóricas. Se generaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis del tiempo de hasta el parto después del diagnóstico de CIR precoz. Debido al insuficiente tamaño de muestral para la comparación, el análisis de subgrupos de tiempo hasta el parto en casos con Doppler normal en AU fue limitado para la evaluación de las distribuciones, utilizando para su representación el diagrama de "cajas y bigotes". Se consideró estadísticamente significativo cuando la P era menor de 0,05 bilateralmente. Los datos se recogieron cuidadosamente y se analizaron después de una limpieza de datos, utilizando el paquete estadístico Stata, versión 14.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, EE. UU.).

Resultados

Un total de 229 fetos fueron diagnosticados de CIR precoz durante el período de estudio. En total, 120 embarazos únicos cumplieron los criterios de inclusión y fueron reclutados para el análisis (Figura 1).

De ellos, 70 (58,3%) fueron derivados de otros centros, y los restantes 50 fueron identificados siguiendo nuestro protocolo de detección temprana de embarazos complicados por disfunción placentaria. El diagnóstico inicial de CIR se basó en PFE $<$ percentil 3 con Doppler fetal normal en 27(22,5%) casos, PFE $<$ percentil 5 en 48 (40,0%) casos y PFE $<$ percentil 10 con IP en AU $>$ percentil 95 en 45 (37,5%) casos. La mediana general (rango intercuartílico) del cociente sFlt-1/PIGF en el momento del diagnóstico de CIR precoz fue de 196 (84-474). En 90 (75,0%) casos, el cociente sFlt-1/PIGF fue ≥ 85 .

Figura 1. Diagrama de flujo que resume la población de estudio incluida compuesta por gestaciones con crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y flujo anterógrado en arteria umbilical (AU). PIGF, factor de crecimiento placentario; RPMP, rotura prematura de membranas pretérmino; sFlt-1, tirosina quinasa 1 similar al fms soluble.



Las características maternas de los grupos de estudio se presentan en la Tabla 1. Hubo un mayor porcentaje de mujeres hispanas en el grupo con cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 que en aquellos con cociente sFlt-1/PIGF < 85 (28,9 % frente a 10,0 %, $P=0,02$). No se observó ninguna otra diferencia significativa. Las características ecográficas en el momento del diagnóstico del CIR se describen en la Tabla 2. La mediana (rango intercuartílico) de la edad gestacional en el momento del diagnóstico del CIR fue de 27,1 (25,7–29,4) semanas y no hubo diferencias significativas entre el grupo con cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 y el grupo con cociente < 85 . Hubo más a menudo signos de vasodilatación cerebral fetal en el grupo con cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 . En 25 (20,8%) casos se observó una progresión hacia un IP en ductus venoso anormal ($>$ percentil 95), de los cuales 23 tenían un cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 .

Tabla 1. Características basales de la población de estudio de 120 gestaciones con crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y flujo anterógrado en arteria umbilical, en función del cociente sFlt-1/PIGF < 85 o ≥ 85 al diagnóstico.

Característica	sFlt1/PIGF ≥ 85 (n=90)	sFlt1/PIGF < 85 (n=30)	p
Edad materna (años)	33.0 ± 5.7	33.6 ± 5.6	NS
Altura (cm)	161.3 ± 6.4	162.5 ± 6.9	NS
Peso pregestacional (kg)	66.6 ± 11.5	64.0 ± 14.6	NS
IMC pregestacional (kg/m ²)	25.5 ± 4.8	24.2 ± 5.3	NS
Hábito tabáquico			
Presente	14 (15.6)	8 (26.7)	NS
Cigarrillos al día	7 (2 - 22)	9 (3 - 20)	NS
Raza o grupo étnico			
Blanco o caucasiano	59 (65.6)	26 (86.7)	0.02 [†]
Hispano	26 (28.9)	3 (10.0)	
Asiático	1 (1.1)	1 (3.3)	
Negro o afroamericano	3 (3.3)	0 (0)	
Otros	1 (1.1)	0 (0)	
Factores de riesgo de disfunción placentaria			
Alto			
PE previa	11 (12.2)	1 (3.3)	NS
Hipertensión crónica	8 (8.9)	1 (3.3)	NS
Diabetes pregestacional	2 (2.2)	0 (0)	NS
Enfermedad renal crónica	0 (0)	1 (3.3)	NS
Trombofilia	2 (2.2)	2 (6.7)	NS
LES	0 (0)	0 (0)	NS
Moderado			
Nuliparidad	63 (70.0)	19 (63.3)	NS
Edad ≥ 40 años	7 (7.8)	5 (16.7)	NS
IMC pregestacional ≥ 35 kg/m ²	5 (5.6)	3 (10.0)	NS
Historia familiar de PE*	6 (6.7)	2 (6.7)	NS
Al menos 1 factor de alto riesgo o 2 de riesgo moderado	30 (33.3)	8 (26.7)	NS
Método de concepción			
Espontáneo	80 (88.9)	27 (90.0)	NS
Fecundación <i>in vitro</i>	8 (8.9)	1 (3.3)	
Ovodonación	2 (2.2)	2 (6.7)	
Baja dosis de aspirina (100 mg/día)			
No	75 (83.3)	23 (76.7)	NS
Iniciada ≤ 16 semanas	11 (12.2)	4 (13.3)	

Iniciada > 16 semanas	4 (4.4)	3 (10.0)	
Baja dosis de heparina profiláctica			
No	87 (96.7)	27 (90.0)	
Iniciada ≤ 16 semanas	1 (1.1)	3 (10.0)	NS
Iniciada > 16 semanas	2 (2.2)	0 (0)	

Datos presentados como media ± desviación estándar, mediana (rango) o n (%). * Familiar de primer grado (madre o hermana) con historia de PE. † Diferencias significativas entre caucásicas e hispanas tras ajuste de Bonferroni. IMC, índice de masa corporal; LES, lupus eritematoso sistémico; NS, no significativo.

Tabla 2. Características ecográficas al diagnóstico en la población de estudio 120 gestaciones con crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y flujo anterógrado en arteria umbilical, en función del cociente sFlt-1/PIGF < 85 o ≥ 85 al diagnóstico.

Característica	sFlt1/PIGF ≥ 85 (n=90)	sFlt1/PIGF < 85 (n=30)	p
Edad gestacional al diagnóstico del CIR (semanas), mediana (RIC)	27.1 (25.9 - 29.4)	26.6 (23.1 - 29.6)	NS
Peso fetal estimado (g)	769 ± 286	740 ± 306	NS
Percentil customizado; mediana (RIC)	2 (1 - 4)	2 (1 - 3)	NS
< percentil 3	78 (86.7)	27 (90.0)	NS
Bolsa mayor de líquido amniótico (cm)	4.2 ± 1.2	5.0 ± 1.3	NS
IP de la arteria umbilical	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.3	NS
Percentil; mediana (RIC)	92 (82 - 99)	82 (66 - 94)	0.02
> percentil 95	38 (42.2)	7 (23.3)	NS
IP en arteria cerebral media	1.6 ± 0.4	1.8 ± 0.3	0.03
Percentil; mediana (RIC)	9 (2 - 34)	14 (8 - 50)	0.03
< percentil 5	32 (35.6)	3 (10.0)	<0.01
Índice cerebroplacentario	1.0 ± 0.3	1.3 ± 0.5	<0.01
Percentil; mediana (RIC)	2 (1 - 4)	3 (1 - 29)	<0.01
< percentil 5	73 (81.1)	16 (53.3)	<0.01

Datos presentados como media ± desviación estándar o n (%), a menos que se indique de otra forma. RIC, rango intercuartílico; NS, no significativo. IP, índice de pulsatilidad.

Los resultados maternos y perinatales se muestran en la Tabla 3. La preeclampsia estaba presente en el momento del diagnóstico en 21 (17,5%) casos, y otros 42 (35,0%) casos desarrollaron preeclampsia después del diagnóstico. Todos estos últimos casos pertenecían al grupo con cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85. Hubo una diferencia significativa en

la morbilidad neonatal, con una tasa mayor en el grupo sFlt-1/PIGF ratio ≥ 85 en comparación con el grupo con cociente sFlt-1/PIGF <85 (53,7% frente a 28,6%; $p=0,04$).

Tabla 3. Resultados maternos y perinatales en la población de estudio 120 gestaciones con crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y flujo anterógrado en arteria umbilical, en función del cociente sFlt-1/PIGF < 85 o ≥ 85 al diagnóstico.

Outcome	sFlt1/PIGF \geq 85 (n=90)	sFlt1/PIGF $<$ 85 (n=30)	p
Corticoides para la maduración fetal*	77 (100)	17 (100)	NS
Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal†	60 (95.2)	11 (84.6)	NS
Indicación del parto			
Problema fetal	59 (65.6)	28 (93.3)	<0.01
Problema materno	31 (34.4)	2 (6.6)	
Edad gestacional al parto (s), mediana (RIC)	29.4 (27.1 - 31.0)	31.9 (29.6 - 35.0)	<0.01
Tiempo desde el diagnóstico al parto (s), mediana (RIC)	11 (4 - 20)	41 (22 - 54)	<0.01
Peso al nacimiento (g)‡	940 \pm 331	1306 \pm 482	<0.01
Sexo femenino‡	40 (46.0)	18 (62.1)	NS
Apgar 5 min < 7 ‡	14 (16.1)	3 (10.3)	NS
pH arterial ≤ 7.00 ‡	0 (0)	0 (0)	NS
Cesárea‡	83 (95.4)	23 (79.3)	<0.01
Mortalidad perinatal	10 (11.1)	2 (6.6)	NS
Preeclampsia			
Al diagnóstico del CIR	17 (18.9)	4 (13.3)	NS
Después del diagnóstico del CIR	42 (46.7)	0 (0)	<0.01
Morbilidad materna			
Síndrome de HELLP	12 (13.3)	1 (3.3)	NS
Hipertensión refractaria	4 (4.4)	2 (6.7)	NS
Edema pulmonar	1 (1.1)	0 (0)	NS
Oliguria	5 (5.5)	0 (0)	NS
Desprendimiento de placenta	11 (12.2)	1 (3.3)	NS
Eclampsia	0 (0)	0 (0)	NS
Cualquier morbilidad materna [§]	26 (28.9)	4 (13.3)	NS

Morbilidad neonatal entre los supervivientes al periodo perinatal			
DBP	8 (10.0)	1 (3.6)	NS
HIV grado III o IV	1 (1.2)	0 (0)	NS
LPV grado II o III	2 (2.5)	0 (0)	NS
Enterocolitis necrotizante	8 (10.0)	1 (3.6)	NS
Retinopatía de la prematuridad	15 (18.7)	0 (0)	0.01
Sepsis	34 (42.5)	7 (25.0)	NS
Cualquier morbilidad neonatal	43 (53.7)	8 (28.6)	0.04
Días en UCIN	27 (14 – 48)	12 (0 – 36)	<0.01

Datos presentados como media \pm desviación estándar o n (%), a menos que se indique de otro modo. *Incluye los recién nacidos vivos $\leq 34 + 6$ semanas. † Incluye los recién nacidos vivos $\leq 31 + 6$ semanas. ‡ Entre los recién nacidos vivos. § Algunos casos presentan más de una alteración. DBP, displasia broncopulmonar (definida como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas); HELLP, hemólisis, elevación de transaminasas y plaquetopenia; HIV, hemorragia intraventricular (grado III: con dilatación de los ventrículos laterales); grado IV: hemorragia intraparenquimatosa); LPV, leucomalacia periventricular (grado II: quistes periventriculares pequeños; grado III: quistes periventriculares grandes; NS, no significativo; RIC, rango intercuartílico; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.

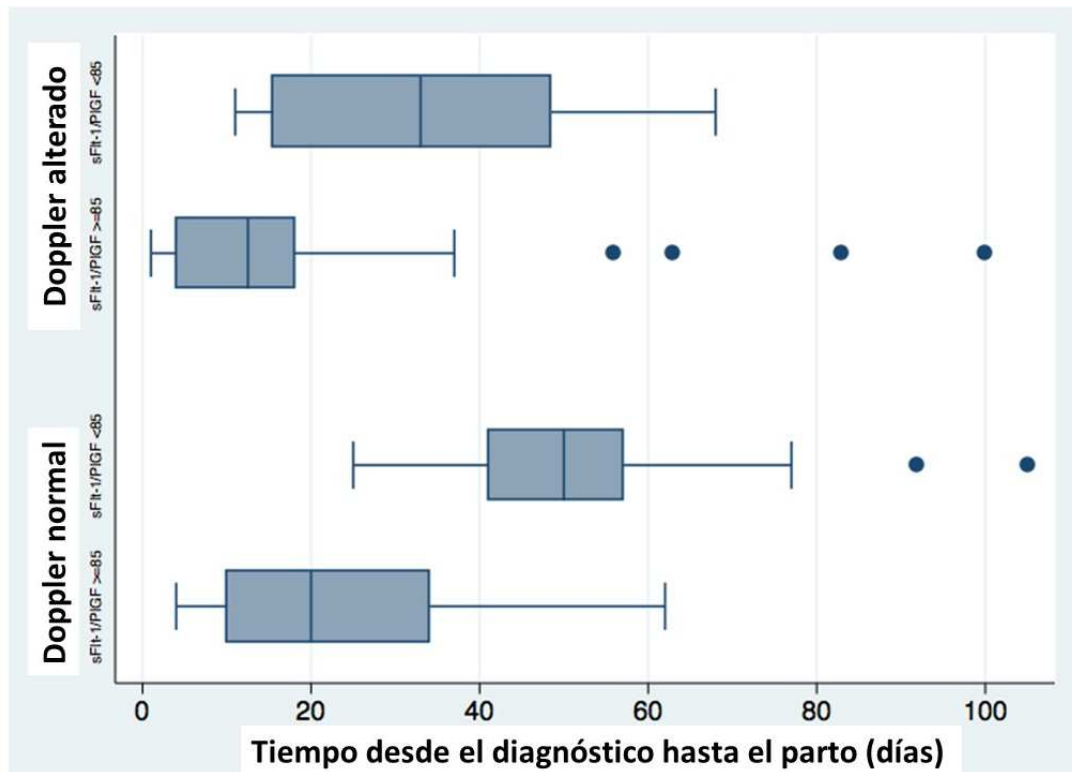
Un caso optó por la terminación de embarazo, tres casos (uno con relación sFlt-1/PIGF <85) resultaron en muerte fetal (en todos los casos, los cuidados neonatales paliativos se acordaron con los padres tras el debido asesoramiento dado que el PFE era menor de 500 g o la edad gestacional era menor a 26 semanas) y hubo ocho muertes neonatales (una con cociente sFlt-1/PIGF <85). Por lo tanto, en total la tasa de supervivencia perinatal fue 108/120 (90,0%). Hubo cuatro muertes después del período perinatal, obteniendo una tasa total de supervivencia del 86,7%.

Análisis del tiempo hasta el parto

Solo los 116 casos que dieron como resultado un recién nacido vivo fueron considerados para el análisis del tiempo hasta el parto. La mediana (rango intercuartílico) hasta el parto en el estudio de la población fue de 16 (7-36) días. Se observó una latencia más corta de tiempo en el grupo de cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 en comparación con el grupo de cociente sFlt-1/PIGF < 85 (11 (4-20) frente a 41 (22-54) días; P <0,01). La Figura 2 muestra la distribución del intervalo hasta el parto, según el cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 o < 85 y si el Doppler fetal fue normal o patológico al momento del diagnóstico. En los casos con Doppler normal, la mediana (rango intercuartílico) de

tiempo hasta el parto fue de 20 (10-34) días frente a 50 (41-57) días en los grupos con sFlt-1/PIGF ≥ 85 y < 85 respectivamente ($P < 0,01$).

Figura 2. Diagrama de caja y bigotes que muestra la distribución del tiempo hasta el parto en los 116 casos de recién nacidos vivos con crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y flujo anterógrado en arteria umbilical, en función del cociente sFlt-1/PIGF < 85 o ≥ 85 al diagnóstico y el estado del Doppler fetal al diagnóstico (normal o alterado).



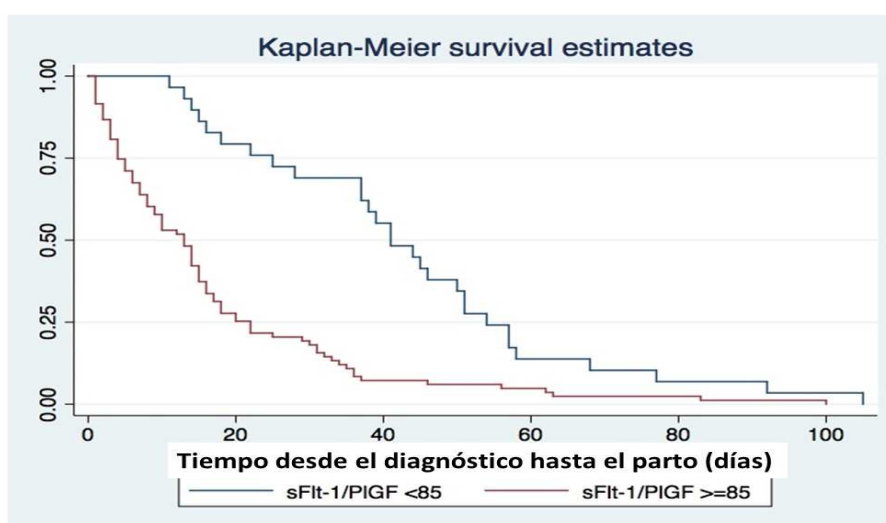
El análisis de supervivencia se presenta en la Figura 3. La Tabla 4 muestra las probabilidades de dar a luz en < 1 , < 2 , < 3 y < 4 semanas tras el diagnóstico de CIR precoz con flujo anterógrado de AU, según el cociente sFlt-1/PIGF. En 31 (26,7%) casos, se indicó parto en < 1 semana, todos ellos tenían un cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 en el momento del diagnóstico. Por otro lado, en 38 (32,8%) casos, el embarazo continuó ≥ 4 semanas. La probabilidad de alcanzar una prolongación del embarazo de ≥ 4 semanas aumentó significativamente al 72,4 % (21/29) cuando la relación sFlt-1/PIGF era < 85 en el momento del diagnóstico.

Tabla 4. Supervivencia y riesgo relativo de parto en los 116 casos de recién nacidos vivos con crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y flujo anterógrado en arteria umbilical, en función del cociente sFlt-1/PIGF < 85 o ≥ 85 al diagnóstico.

Tiempo hasta el parto	sFlt1/PIGF \geq 85 (n=87)		sFlt1/PIGF $<$ 85 (n=29)		RR (IC 95%) de parto (\geq 85 vs. $<$ 85)	p
	Incidencia acumulada de parto, n (%)	Supervivientes sin parto, % (IC 95%)	Incidencia acumulada de parto, n (%)	Supervivientes sin parto, % (IC 95%)		
<1 sem.	31 (35.6)	64.4 (53.4-73.4)	0 (0)	100 (67.0-100)	NA	0.03
<2 sem.	47 (54.0)	46.0 (35.3-56.0)	2 (6.9)	93.1 (75.1-98.2)	7.8 (2.0-30.3)	<0.01
<3 sem.	66 (75.9)	24.1 (15.8-33.5)	6 (20.7)	79.3 (59.6-90.1)	3.7 (1.8-7.6)	<0.01
<4 sem.	70 (80.5)	19.5 (12.0-28.4)	8 (27.6)	72.4 (52.3-85.1)	2.9 (1.6-5.3)	<0.01

IC, intervalo de confianza; NA, no aplicable

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo desde el diagnóstico hasta el parto en la población de estudio 120 gestaciones con crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y flujo anterógrado en arteria umbilical, en función del cociente sFlt-1/PIGF $<$ 85 o \geq 85 al diagnóstico.



Discusión

En fetos con CIR precoz con flujo telediastólico anterógrado en la AU, el tiempo durante el cual se puede prolongar el embarazo con seguridad es incierto. El intervalo desde el diagnóstico hasta el parto varía ampliamente, con una mediana (rango intercuartílico) de 16 (7-36) días en nuestra serie, lo cual está de acuerdo con lo publicado en la literatura^{6,7}. Nuestro estudio proporciona nueva evidencia sobre la utilidad del cociente sFlt-1/PIGF en la predicción del tiempo restante hasta el parto en este desafiante escenario.

El corte de 85¹¹ se superó en el 75% de los casos al diagnóstico, de los cuales el 36% requirió parto dentro de la primera semana, en comparación con el 0% en el grupo con cociente sFlt-1/PIGF < 85. Es probable que este intervalo más corto sea responsable de la mayor tasa de morbilidad perinatal observada en este grupo. Por otro lado, el 72,4% de las mujeres del grupo con cociente sFlt-1/PIGF < 85, tuvieron un embarazo que se prolongó durante ≥ 4 semanas, en comparación con el 19,5% en el grupo con cociente sFlt-1/PIGF ≥ 85 . De forma particular, en el subgrupo de casos con Doppler fetal normal al diagnóstico, un resultado de < 85 indica un patrón progresivo leve con un tiempo prolongado hasta el parto de 50 (41–57) días.

El manejo del CIR precoz se basa en la observación del estado fetal para identificar el óptimo balance beneficio-riesgo de prolongar el embarazo. También debe garantizarse la vigilancia materna, ya que la preeclampsia se asocia frecuentemente (52,5% de los casos en nuestro estudio). A pesar del riesgo fetal de prolongar la gestación, esperar hasta que ocurran los cambios hemodinámicos tardíos puede beneficiar el resultado a largo plazo de la gestación²³. La secuencia del deterioro fetal está bien descrita, y todas las decisiones importantes (frecuencia de seguimiento, hospitalización, administración de corticoides/sulfato de magnesio, y modo e indicación de parto) se basan en este conocimiento. Sin embargo, hay una variabilidad entre fetos considerable con respecto los cambios en el estudio Doppler⁷. La edad gestacional más temprana al momento del diagnóstico y la aparición de preeclampsia son los principales desencadenantes que contribuyen a un deterioro acelerado y más impredecible, haciendo aparecer la necesidad de finalizar la gestación antes. Esto no es sorprendente ya que tanto el CIR como la preeclampsia se asocian con disfunción placentaria. No

obstante, los protocolos basados en estadios ampliamente usados en la práctica clínica para el manejo del CIR precoz no consideran estos factores en la determinación de los intervalos de seguimiento. Cuando hay flujo anterógrado en la AU, se ha recomendado el seguimiento ambulatorio semanal, sin considerar otros factores^{18,24,25}. Además, el CIR ha sido eliminado como un criterio de preeclampsia severa ya que se maneja de manera similar en mujeres con y sin preeclampsia²⁶. El cociente sFlt-1/PIGF se ha estudiado ampliamente en el contexto de preeclampsia, pero no se altera exclusivamente en este trastorno. Nosotros⁹ y otros grupos²⁷ hemos descrito que la relación también aumenta en el CIR, y las elevaciones son mayores en casos de inicio más temprano, con los valores más altos cuando se asocian CIR y PE.

Además, hemos detallado los cambios longitudinales del cociente sFlt-1/PIGF en las últimas semanas antes del parto de los casos con CIR precoz, de manera que se eleva desde al menos 4 semanas antes del parto, y el aumento es más pronunciado en los casos con preeclampsia asociada y al acercarse el momento del parto¹⁰. Por lo tanto, el cociente sFlt-1/PIGF es un buen candidato para ser utilizado como indicador del grado de disfunción placentaria. Esta propiedad se usa en la preeclampsia precoz para identificar qué casos son más propensos a tener complicaciones en el corto plazo y cuáles pueden ser manejados con seguridad de manera expectante, evitando así generar prematuridad iatrogénica. Entre las mujeres con preeclampsia precoz, el parto ocurrió dentro de las 2 semanas en el 86% de los casos cuando la relación sFlt-1/PIGF fue ≥ 85 , en comparación con el 16% en aquellos con relación sFlt-1/PIGF < 85 ¹². De manera destacada, el conocimiento de la información que ofrecen los biomarcadores se asocia con una menor incidencia de resultados perinatales adversos en casos de preeclampsia, debido a una vigilancia prenatal más adecuada y una notable optimización del momento del parto²⁸.

En este estudio, demostramos que la capacidad del cociente sFlt-1/PIGF para discriminar el riesgo de parto en el corto plazo también es aplicable en las fases iniciales del CIR precoz, proporcionando información útil para personalizar la vigilancia prenatal. De hecho, la preeclampsia y el ICP no han demostrado ser útiles para orientar el manejo de estos embarazos¹, mientras que un punto de corte del cociente sFlt-1/PIGF de 85 parece ser muy prometedor en la predicción del intervalo de tiempo hasta el parto. El

seguimiento semanal parece ser insuficiente por encima este punto de corte ya que uno de cada tres casos con cociente sFlt-1/PlGF ≥ 85 requiere finalizar la gestación en la primera semana, y además puede aparecer en ese intervalo una PE. Incluso debe considerarse la hospitalización y la administración de corticosteroides. Por el contrario, si el cociente sFlt-1/PlGF es < 85 , la necesidad de parto en la primera semana y la aparición de una preeclampsia es muy poco probable (0% en nuestra serie), independientemente del resultado del estudio Doppler al diagnóstico. Por tanto, estos casos no requieren una vigilancia tan intensiva y podría retrasarse visita de seguimiento en un centro de referencia más de 1 semana cuando hay dificultades logísticas. La mayoría de los embarazos con cociente sFlt-1/PlGF < 85 continúan durante ≥ 4 semanas, lo que puede ser tranquilizador cuando el diagnóstico se establece cerca de los límites de la viabilidad fetal, especialmente si el estudio Doppler fetal es normal.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, los médicos conocían el resultado del cociente sFlt-1/PlGF, y esto podría haber sesgado los resultados, particularmente con respecto a la interpretación subjetiva de los signos y síntomas asociados con preeclampsia, lo que podría causar un parto prematuro iatrogénico. Sin embargo, un ensayo clínico reciente mostró que el conocimiento de los valores de los biomarcadores no acorta el tiempo hasta el parto²⁸. En segundo lugar, el ampliamente utilizado punto de corte del cociente sFlt-1/PlGF de 85 se ha extrapolado del descrito para la preeclampsia^{11,12} ya que no existen puntos de corte para CIR. En tercer lugar, aunque observamos mayores valores del cociente sFlt-1/PlGF en mujeres hispanas, en correlación con su mayor riesgo de preeclampsia²⁹, no se hicieron ajustes dado que el grado de desviación de la variable por factores como la etnia, el índice de masa corporal o la paridad es insuficiente para necesitar una corrección³⁰. Finalmente, el tamaño muestral no tuvo suficiente poder estadístico para análisis de subgrupos adicionales de interés clínico como los casos diagnosticados antes de la viabilidad, aquellos con trastornos hipertensivos concurrentes o aquellos con Doppler fetal normal. En este último grupo, realizamos un análisis con resultados sugeridos, pero los resultados son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre si este representa un grupo con características clínicas y de manejo diferentes. Se necesitan más ensayos clínicos para

especificar el impacto del cociente sFlt-1/PIGF sobre el resultado perinatal en el CIR precoz.

En conclusión, el cociente sFlt-1/PIGF podría ser una herramienta útil en el CIR precoz con flujo anterógrado en la AU para estimar el tiempo hasta el parto y gestionar oportunamente el manejo prenatal de estos casos.

sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow

M. S. QUEZADA, J. RODRÍGUEZ-CALVO, C. VILLALÁIN^{ORCID}, P. I. GÓMEZ-ARRIAGA, A. GALINDO and I. HERRAIZ^{ORCID}

Fetal Medicine Unit-SAMID, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

KEYWORDS: early-onset; fetal growth restriction; placental growth factor; soluble fms-like tyrosine kinase-1; umbilical artery Doppler

CONTRIBUTION

What are the novel findings of this work?

In pregnancies with early-onset fetal growth restriction and antegrade umbilical artery flow, soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio at diagnosis is associated with the time interval to delivery.

What are the clinical implications of this work?

Determination of sFlt-1/PlGF ratio in pregnancies with early-onset fetal growth restriction and antegrade umbilical artery flow may be helpful in planning surveillance, corticosteroid administration and outpatient *vs* inpatient management.

ABSTRACT

Objective To analyze the value of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio in predicting the time to delivery in early-onset fetal growth restriction (FGR) with preserved antegrade umbilical artery (UA) flow at diagnosis.

Methods This was a prospective observational single-center cohort study of pregnancies with early-onset (<32 + 0 weeks) FGR and antegrade UA flow, in which maternal serum sFlt-1/PlGF ratio was determined at diagnosis. FGR was defined as estimated fetal weight <3rd centile or <10th centile with UA pulsatility index >95th centile, fetal middle cerebral artery pulsatility index <5th centile or cerebroplacental ratio <5th centile. The previously described sFlt-1/PlGF ratio cut-off value of 85 for facilitating the diagnosis of pre-eclampsia was assessed in the prediction of the need to deliver in <1 week and ≥4 weeks.

Results In total, 120 cases were included. There were 116 (96.7%) liveborn neonates and 108 (90.0%) perinatal survivors. Median (interquartile range (IQR)) gestational age at diagnosis of early-onset FGR was 27.1 (25.7–29.4) weeks. Median (IQR) sFlt-1/PlGF ratio at diagnosis was 196 (84–474). Ninety (75.0%) cases had a sFlt-1/PlGF ratio ≥85. Among pregnancies with a liveborn neonate, median (IQR) interval to delivery in the groups with sFlt-1/PlGF ratio <85 and ≥85 was 41 (22–54) days and 11 (4–20) days, respectively ($P < 0.01$). The probability of having to deliver within 1 week after diagnosis was 0% and 35.6% in those with sFlt-1/PlGF ratio <85 and ≥85, respectively ($P = 0.03$), and the probability of delaying delivery for ≥4 weeks was 72.4% and 19.5%, respectively ($P < 0.01$).

Conclusion sFlt-1/PlGF ratio <85 at diagnosis of early-onset FGR with antegrade UA flow identifies a group of pregnancies in which the need to deliver within 1 week is very low and the interval to delivery is expected to be prolonged for ≥4 weeks in >70% of cases. Copyright © 2019 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

INTRODUCTION

Early-onset fetal growth restriction (FGR) in the absence of congenital anomalies is defined as a distinct phenotype of FGR that arises before 32 weeks. This concept has emerged as a pragmatic attempt to dichotomize a continuous biological phenomenon in which the degree of placental dysfunction is related negatively to the gestational age at presentation with FGR and positively to the risk of pre-eclampsia, adverse perinatal outcome and long-term sequelae^{1,2}.

Correspondence to: Dr I. Herraiz, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain (e-mail: ignacio.herraiz@salud.madrid.org)

Accepted: 4 December 2019

The main challenge in the antenatal surveillance of early-onset FGR is thus to achieve the optimal balance between the fetal risks of continuing the pregnancy and the neonatal risks of preterm delivery. Therefore, precise adjustment of monitoring intervals based on disease progression is essential^{3,4} and, to guide them, Doppler evaluation of the umbilical arteries (UA) has been a cornerstone test since its use is associated with improved outcome⁵. The loss of end-diastolic UA flow reflects end-stage placental dysfunction and chronic fetal hypoxia, which precedes the need to deliver, as determined by abnormal computerized cardiotocography, by 1 week on average⁶, so intensive surveillance should be implemented. However, when antegrade UA flow is still present, the chronology of fetal deterioration is particularly difficult to predict. The interval to delivery usually varies widely from 1 to 5 weeks⁷, and an optimal surveillance regimen is lacking. One in three cases shows non-progressive UA patterns allowing near-term delivery, while critical circumstances related to severely impaired placental function (i.e. extremely early gestational ages or associated pre-eclampsia) can trigger an accelerated deterioration^{7,8}. Thus, we hypothesized that the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio may be helpful in planning fetal surveillance in early-onset FGR since it is related to the placental dysfunction underlying pre-eclampsia and FGR^{9,10} and is associated with a shortened time until delivery when it exceeds the cut-off value of 85^{11,12}.

The aim of this study was to evaluate the sFlt-1/PlGF ratio cut-off of 85 for the prediction of the need to deliver in < 1 week and ≥ 4 weeks in pregnancies with early-onset FGR and antegrade UA flow. Secondarily, we explored its performance in the subgroup of cases with normal fetal Doppler at diagnosis.

METHODS

Study design and population

This was an observational prospective cohort study conducted in a single tertiary care referral hospital. We selected all consecutive singleton pregnancies that attended from February 2014 to October 2018, fulfilling the criteria for early-onset FGR before 32 + 0 weeks of gestation² and with antegrade UA end-diastolic flow at diagnosis. Those recruited before August 2016 took part in a previous study⁹. sFlt-1/PlGF ratio was measured at diagnosis since early-onset FGR has been proposed as a criterion for suspicion of pre-eclampsia, in which the angiogenic-related biomarkers can be used to rule out or rule in the disease^{13,14}. Those fetuses with an origin of growth restriction other than placental dysfunction (major malformation, congenital infection or chromosomal anomaly) were excluded, as well as those without sFlt-1/PlGF ratio determination or incomplete perinatal outcome. Written informed consent was obtained before participation and the local Research Ethics Committee approved the study (PI13/02405).

The original study protocol for the identification and intensive monitoring of pregnancies complicated by early-onset FGR or pre-eclampsia has been described elsewhere in detail¹⁵. In brief, we implemented a contingent strategy consisting of selection of women at high risk for FGR or pre-eclampsia based on data from maternal history and second-trimester uterine artery Doppler. Intensive monitoring was carried out, including measurement of the sFlt-1/PlGF ratio at 24–28 weeks or when suspicion of pre-eclampsia arose. Serial follow-up examinations were tailored, taking into account the results of the sFlt-1/PlGF ratio (every 2 weeks if sFlt-1/PlGF ratio was > 38 and two or three times a week if the value of 85 was exceeded). This strategy allowed us to detect most cases of early-onset FGR at an initial stage in which antegrade UA flow was still conserved. Nonetheless, we also included patients referred from other centers with an established diagnosis of early-onset FGR if they met the study criteria.

Data collection and outcome measures

At the first ultrasound examination, we recorded maternal characteristics including age, height, weight, smoking status, race, method of conception, low-dose aspirin intake, heparin prophylaxis and risk factors for pre-eclampsia and other placental dysfunction-related disorders according to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines¹⁶.

Gestational age was estimated according to the American College of Obstetricians and Gynecologists (last menstrual period was corrected by the crown–rump length before 14 + 0 weeks or biparietal diameter from 14 + 0 weeks to 21 + 6 weeks, when a significant discrepancy of more than 7 days or more than 10 days was found, respectively)¹⁷.

The diagnosis of early-onset FGR, fetal surveillance and timing and mode of delivery essentially followed the stage-based protocol proposed by Figueras and Gratacós¹⁸. Thereby, early-onset FGR was diagnosed whenever estimated fetal weight (EFW)¹⁹ was < 3rd centile, or when EFW was < 10th centile combined with (1) UA pulsatility index (PI) > 95th centile, (2) fetal middle cerebral artery (MCA) PI < 5th centile or (3) cerebroplacental ratio (CPR) < 5th centile, before 32 + 0 weeks of gestation. EFW centiles were customized using the GROW software, validated for use in the Spanish population²⁰, and PI centiles were calculated using the online software available at <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>. After diagnosis, weekly monitoring (UA, MCA, CPR and ductus venosus Doppler plus conventional cardiotocography) was planned and labor induction was indicated after 37 weeks. If absent end-diastolic UA flow was detected, subsequent follow-up examinations were performed every 48–72 h and elective Cesarean section was recommended at 34 weeks. When reversed end-diastolic UA flow or ductus venosus PI > 95th centile was found, hospitalization and daily monitoring were indicated until elective Cesarean section at 30 weeks. Whenever reversed a-wave flow in the ductus venosus or spontaneous decelerations

on cardiotocography were noted, elective Cesarean section was indicated, provided that the gestational age was $\geq 26+0$ weeks and EFW was ≥ 500 g (if any of these thresholds was not reached, the decision to deliver was agreed with the parents after detailed neonatal counseling). After confirming the diagnosis of FGR, corticosteroids for fetal maturity (betamethasone 12 mg/day for 2 days) were administered at or beyond $25+0$ weeks. A second cycle of corticosteroids and magnesium sulfate for fetal neuroprotection was indicated if there was a risk for imminent delivery at $31+6$ weeks or less.

The presence of pre-eclampsia was evaluated at each visit by measuring blood pressure and determining proteinuria. Pre-eclampsia was defined according to the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy²¹. In cases in which pre-eclampsia was confirmed, maternal indications for delivery followed current protocols, as described previously¹⁵. During expectant management, maternal complications were assessed, including eclampsia, pulmonary edema, refractory hypertension, HELLP syndrome (complete or incomplete hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count), oliguria < 500 mL/24 h and placental abruption. If any of these complications was identified, immediate delivery was indicated. Delivery was also recommended in the presence of severe features of pre-eclampsia after $34+0$ weeks and in any cases with pre-eclampsia after $37+0$ weeks.

Maternal serum samples were collected at the time of diagnosis (± 3 days) of FGR, and the sFlt-1/PlGF ratio was measured. sFlt-1 and PlGF concentrations (pg/mL) were determined using an automated assay system (Cobas® 6000 e701 module, Roche Diagnostics, Penzberg, Germany). The sFlt-1/PlGF ratio was expressed in absolute values. The previously described cut-off value of 85 for aiding in the diagnosis of PE¹¹ was used for interpretation of the results, since it has also been validated as a surrogate marker of placental dysfunction that conditions a shortening of the time from presentation to delivery^{11,12}. The results of the sFlt-1/PlGF ratio were known by the clinicians, but they were advised to keep the decision to deliver adjusted to current protocols.

Perinatal data were recorded, including gestational age at delivery, mode of delivery, birth weight, Apgar score, arterial cord pH, neonatal intensive care unit admission, severe morbidity at discharge (bronchopulmonary dysplasia, hypoxic ischemic encephalopathy, intraventricular hemorrhage Grade ≥ 3 , cystic periventricular leukomalacia Grade ≥ 2 , necrotizing enterocolitis, sepsis and retinopathy of prematurity) and mortality. Postnatal follow-up for at least 6 months was available for all survivors.

Sample size was estimated for a 5% significance level and 90% power and assuming that the risk for delivery in < 1 week in early-onset FGR with antegrade UA flow is about 20%⁷, being three times more frequent when sFlt-1/PlGF ratio is ≥ 85 at diagnosis⁹. Thus, we calculated that 112 early-onset FGR cases were required to identify a difference of 30% in the need to deliver within 1 week. We

additionally attempted a preliminary (unpowered) subgroup analysis in those cases with a FGR diagnosis based only on EFW $< 3^{\text{rd}}$ centile, with normal fetal Doppler at the time of diagnosis. The rationale was that, in these cases, the diagnosis and management of early-onset FGR is particularly challenging and, if the information provided by the sFlt-1/PlGF ratio in this particular subgroup is sufficiently predictive of the interval to delivery, it may be developed further to aid in diagnosis and reduce the need for such close monitoring in favorable situations.

Statistical analysis

The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement was followed for reporting the results²². Continuous variables were expressed as mean (SD) or as median (interquartile range (IQR)) when non-normally distributed. Categorical variables were expressed as n (%). Univariate comparisons between cases with sFlt-1/PlGF ratio < 85 vs ≥ 85 at diagnosis of early-onset FGR were performed using Student's t -test or the Mann-Whitney U -test for continuous variables and the chi-square or Fisher's exact test for categorical variables. Kaplan-Meier survival curves were generated for the analysis of time to delivery after the diagnosis of early-onset FGR. Due to insufficient sample size for comparison, subgroup analysis of time to delivery in cases with normal UA Doppler was limited to assessing the distributions using box-and-whiskers plots. Two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant. Data were entered carefully and analyzed after data cleansing, using the statistical package Stata, version 14.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

RESULTS

A total of 229 fetuses were diagnosed with early-onset FGR during the study period. In total, 120 singleton pregnancies fulfilled the inclusion criteria and were included in the analysis (Figure 1). Of those, 70 (58.3%) were referred from other centers, and the remaining 50 were identified by following our protocol for early recognition of pregnancies complicated by placental dysfunction. The initial diagnosis of FGR was based on EFW $< 3^{\text{rd}}$ centile with normal fetal Doppler in 27 (22.5%) cases, EFW $< 10^{\text{th}}$ centile with CPR or MCA-PI $< 5^{\text{th}}$ centile in 48 (40.0%) cases and EFW $< 10^{\text{th}}$ centile with UA-PI $> 95^{\text{th}}$ centile in 45 (37.5%) cases. The overall median (IQR) sFlt-1/PlGF ratio at diagnosis of early-onset FGR was 196 (84–474). In 90 (75.0%) cases, the sFlt-1/PlGF ratio was ≥ 85 . Maternal characteristics of the study groups are presented in Table 1. There was a higher percentage of Hispanic women in the group with sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 than in those with sFlt-1/PlGF ratio < 85 (28.9% vs 10.0%, $P = 0.02$). No other significant differences were observed. Sonographic characteristics at FGR diagnosis are described in Table 2. The overall median (IQR) gestational age at initial diagnosis of FGR was 27.1 (25.7–29.4) weeks, and no significant difference

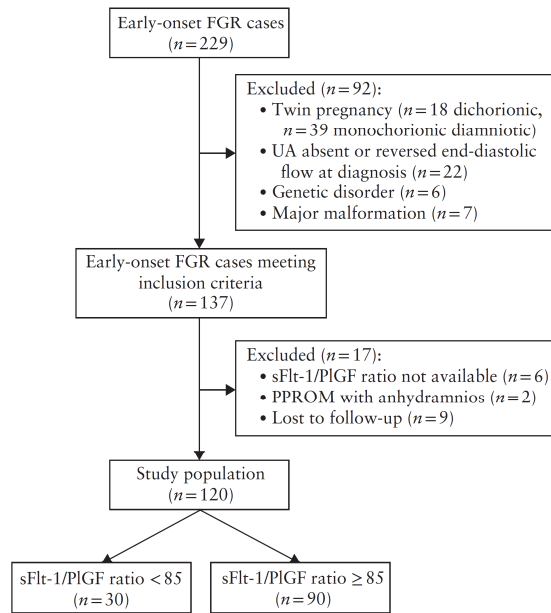


Figure 1 Flowchart summarizing inclusion of study population of pregnancies with early-onset fetal growth restriction (FGR) and antegrade umbilical artery (UA) flow. PlGF, placental growth factor; PPROM, preterm prelabor rupture of membranes; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

was observed between the sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 and < 85 groups. Signs of fetal brain sparing were present more often in the group with sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 . In 25 (20.8%) cases, we observed progression towards abnormal ductus venosus PI ($> 95^{\text{th}}$ centile), of which 23 had sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 .

Maternal and perinatal outcomes are shown in Table 3. Pre-eclampsia was present at diagnosis in 21 (17.5%) cases, and another 42 (35.0%) cases developed pre-eclampsia after diagnosis. All the latter cases belonged to the sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 group. There was a significant difference in composite neonatal morbidity, with a higher rate in the sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 group when compared with the sFlt-1/PlGF ratio < 85 group (53.7% vs 28.6%; $P=0.04$). One case opted for termination of pregnancy, three cases (one with sFlt-1/PlGF ratio < 85) resulted in stillbirth (in all cases, neonatal comfort care was agreed with the parents after detailed neonatal counseling due to EFW < 500 g or gestational age < 26 weeks) and there were eight neonatal deaths (one with sFlt-1/PlGF ratio < 85). Therefore, the overall perinatal survival rate was 108/120 (90.0%). There were four deaths after the perinatal period, giving an overall survival rate of 86.7%.

Time-to-delivery analysis

Only the 116 cases resulting in delivery of a liveborn neonate were considered for the analysis of time to delivery. Median (IQR) interval to delivery in the study

Table 1 Baseline characteristics of study population of 120 pregnancies with early-onset fetal growth restriction and antegrade umbilical artery flow, according to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio < 85 or ≥ 85 at diagnosis

Characteristic	sFlt-1/PlGF ratio		P
	≥ 85 (n=90)	< 85 (n=30)	
Age (years)	33.0 \pm 5.7	33.6 \pm 5.6	NS
Height (cm)	161.3 \pm 6.4	162.5 \pm 6.9	NS
Prepregnancy weight (kg)	66.6 \pm 11.5	64.0 \pm 14.6	NS
BMI (kg/m ²)	25.5 \pm 4.8	24.2 \pm 5.3	NS
Smoking status			
Current smoker	14 (15.6)	8 (26.7)	NS
Cigarettes per day	7 (2–22)	9 (3–20)	NS
Race or ethnicity			0.02†
White or Caucasian	59 (65.6)	26 (86.7)	
Hispanic	26 (28.9)	3 (10.0)	
Asian	1 (1.1)	1 (3.3)	
Black or African-American	3 (3.3)	0 (0)	
Other	1 (1.1)	0 (0)	
Risk factors for placental dysfunction			
High			
Previous PE	11 (12.2)	1 (3.3)	NS
Chronic hypertension	8 (8.9)	1 (3.3)	NS
Prepregnancy diabetes	2 (2.2)	0 (0)	NS
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (3.3)	NS
Thrombophilia	2 (2.2)	2 (6.7)	NS
SLE	0 (0)	0 (0)	NS
Moderate			
Nulliparous	63 (70.0)	19 (63.3)	NS
Age ≥ 40 years	7 (7.8)	5 (16.7)	NS
BMI ≥ 35 kg/m ²	5 (5.6)	3 (10.0)	NS
Family history of PE*	6 (6.7)	2 (6.7)	NS
≥ 1 high-risk or ≥ 2 moderate-risk factors	30 (33.3)	8 (26.7)	NS
Mode of conception			NS
Spontaneous	80 (88.9)	27 (90.0)	
In-vitro fertilization	8 (8.9)	1 (3.3)	
Oocyte donation	2 (2.2)	2 (6.7)	
Low-dose (100 mg/day) aspirin			NS
No	75 (83.3)	23 (76.7)	
Starting ≤ 16 weeks	11 (12.2)	4 (13.3)	
Starting > 16 weeks	4 (4.4)	3 (10.0)	
Low-dose heparin prophylaxis			NS
No	87 (96.7)	27 (90.0)	
Starting ≤ 16 weeks	1 (1.1)	3 (10.0)	
Starting > 16 weeks	2 (2.2)	0 (0)	

Data are given as mean \pm SD, n (%) or median (range). *First-degree relative (mother or sister) with history of pre-eclampsia (PE). †Significant difference after Bonferroni adjustment in proportion of Caucasian and Hispanic women. BMI, prepregnancy body mass index; NS, not significant; SLE, systemic lupus erythematosus.

population was 16 (7–36) days. An overall shorter latency time was observed in the sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 group compared with in the sFlt-1/PlGF ratio < 85 group (11 (4–20) vs 41 (22–54) days; $P < 0.01$). Figure 2 shows the distribution of the interval to delivery, according to sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 or < 85 and whether fetal Doppler findings were normal or pathological at diagnosis. In those with normal Doppler, median (IQR) time until delivery

Table 2 Sonographic characteristics at diagnosis in study population of 120 pregnancies with early-onset fetal growth restriction (FGR) and antegrade umbilical artery flow, according to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio < 85 or ≥ 85 at diagnosis

Characteristic	sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 (n = 90)	sFlt-1/PlGF ratio < 85 (n = 30)	P
Gestational age at diagnosis of FGR (weeks)	27.1 (25.9–29.4)	26.6 (23.1–29.6)	NS
Estimated fetal weight (g)	769 ± 286	740 ± 306	NS
Customized centile	2 (1–4)	2 (1–3)	NS
< 3 rd centile	78 (86.7)	27 (90.0)	NS
Deepest amniotic fluid pocket diameter (cm)	4.2 ± 1.2	5.0 ± 1.3	NS
Umbilical artery pulsatility index	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.3	NS
Centile	92 (82–99)	82 (66–94)	0.02
> 95 th centile	38 (42.2)	7 (23.3)	NS
Middle cerebral artery pulsatility index	1.6 ± 0.4	1.8 ± 0.3	0.03
Centile	9 (2–34)	14 (8–50)	0.03
< 5 th centile	32 (35.6)	3 (10.0)	< 0.01
Cerebroplacental ratio	1.0 ± 0.3	1.3 ± 0.5	< 0.01
Centile	2 (1–4)	3 (1–29)	< 0.01
< 5 th centile	73 (81.1)	16 (53.3)	< 0.01

Data are given as median (interquartile range), mean ± SD or *n* (%). NS, not significant.

Table 3 Maternal and perinatal outcomes of study population of 120 pregnancies with early-onset fetal growth restriction (FGR) and antegrade umbilical artery flow, according to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio < 85 or ≥ 85 at diagnosis

Outcome	sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 (n = 90)	sFlt-1/PlGF ratio < 85 (n = 30)	P
Corticosteroids for fetal maturation*	77/77 (100)	17/17 (100)	NS
Magnesium sulfate for fetal neuroprotection†	60/63 (95.2)	11/13 (84.6)	NS
Delivery indication			
Fetal condition	59 (65.6)	28 (93.3)	< 0.01
Maternal condition	31 (34.4)	2 (6.7)	
Gestational age at delivery (weeks)	29.4 (27.1–31.0)	31.9 (29.6–35.0)	< 0.01
Diagnosis-to-delivery interval (days)	11 (4–20)	41 (22–54)	< 0.01
Birth weight (g)‡	940 ± 331	1306 ± 482	< 0.01
Female fetal gender‡	40/87 (46.0)	18/29 (62.1)	NS
5-min Apgar score < 7‡	14/87 (16.1)	3/29 (10.3)	NS
Arterial cord pH ≤ 7.00‡	0/87 (0)	0/29 (0)	NS
Cesarean section‡	83/87 (95.4)	23/29 (79.3)	< 0.01
Perinatal mortality	10 (11.1)	2 (6.7)	NS
Pre-eclampsia			
At diagnosis of FGR	17 (18.9)	4 (13.3)	NS
After diagnosis of FGR	42 (46.7)	0 (0)	< 0.01
Maternal morbidity			
HELLP syndrome	12 (13.3)	1 (3.3)	NS
Refractory hypertension	4 (4.4)	2 (6.7)	NS
Pulmonary edema	1 (1.1)	0 (0)	NS
Oliguria	5 (5.5)	0 (0)	NS
Placental abruption	11 (12.2)	1 (3.3)	NS
Eclampsia	0 (0)	0 (0)	NS
Any maternal morbidity§	26 (28.9)	4 (13.3)	NS
Neonatal morbidity among perinatal survivors			
BPD	8/80 (10.0)	1/28 (3.6)	NS
Hypoxic ischemic encephalopathy	0/80 (0)	0/28 (0)	NS
IVH Grade 3 or 4	1/80 (1.2)	0/28 (0)	NS
PVL Grade 2 or 3	2/80 (2.5)	0/28 (0)	NS
Necrotizing enterocolitis	8/80 (10.0)	1/28 (3.6)	NS
Retinopathy of prematurity	15/80 (18.8)	0/28 (0)	0.01
Sepsis	34/80 (42.5)	7/28 (25.0)	NS
Any neonatal morbidity§	43/80 (53.8)	8/28 (28.6)	0.04
Admitted to NICU	78/80 (97.5)	19/28 (67.9)	< 0.01
Days in NICU	27 (14–48)	12 (0–36)	< 0.01

Data are given as *n/N* (%), *n* (%), median (interquartile range) or mean ± SD. *In live births ≤ 34 + 6 weeks. †In live births ≤ 31 + 6 weeks. ‡In live births. §More than one condition observed in some cases. BPD, bronchopulmonary dysplasia (defined as oxygen need at 36 weeks); HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count; IVH, intraventricular hemorrhage (Grade 3, with dilation of lateral ventricles; Grade 4, intraparenchymal hemorrhage); NICU, neonatal intensive care unit; NS, not significant; PVL, cystic periventricular leukomalacia (Grade 2, small localized periventricular cysts; Grade 3, extensive periventricular cysts in frontoparietal and occipital regions).

was 20 (10–34) days vs 50 (41–57) days in the groups with sFlt-1/PlGF ≥ 85 and < 85 , respectively ($P < 0.01$).

Survival analysis is presented in Figure 3. Table 4 shows the probabilities of delivering in < 1 , < 2 , < 3 and

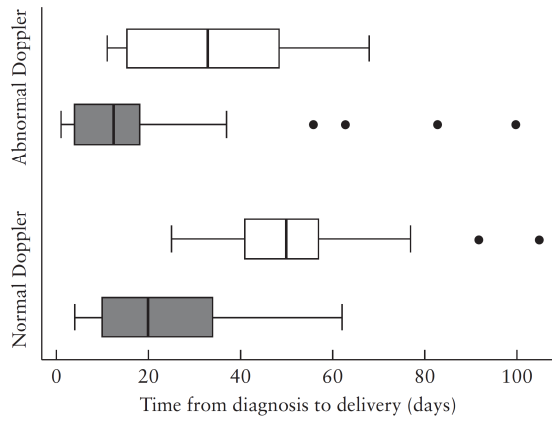


Figure 2 Box-and-whiskers plot showing distribution of time to delivery in 116 pregnancies (those ending in live birth) with early-onset fetal growth restriction and antegrade umbilical artery flow, according to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio < 85 (□) or ≥ 85 (■) and fetal Doppler status (normal or abnormal) at diagnosis. Boxes are median and interquartile range (IQR). Whiskers are range excluding outliers more than $1.5 \times$ IQR from upper or lower quartile. Circles are outliers.

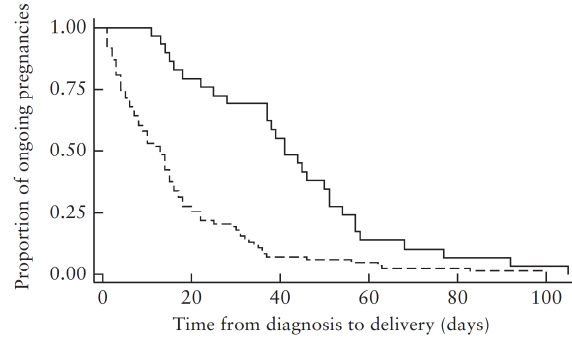


Figure 3 Kaplan–Meier graph showing time from diagnosis to delivery in pregnancies with early-onset fetal growth restriction and antegrade umbilical artery flow, according to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio < 85 (—) or ≥ 85 (---) at diagnosis.

Table 4 Survival and relative risk (RR) of delivery in 116 pregnancies with early-onset fetal growth restriction and antegrade umbilical artery flow that delivered a liveborn neonate, according to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio < 85 or ≥ 85 at diagnosis

Time until delivery	sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 (n = 87)		sFlt-1/PlGF ratio < 85 (n = 29)		RR of delivery* (95% CI)	P
	Cumulative incidence of delivery (n (%))	Survival without delivery (% (95% CI))	Cumulative incidence of delivery (n (%))	Survival without delivery (% (95% CI))		
< 1 week	31 (35.6)	64.4 (53.4–73.4)	0 (0)	100 (67.0–100)	—	0.03
< 2 weeks	47 (54.0)	46.0 (35.3–56.0)	2 (6.9)	93.1 (75.1–98.2)	7.8 (2.0–30.3)	< 0.01
< 3 weeks	66 (75.9)	24.1 (15.8–33.5)	6 (20.7)	79.3 (59.6–90.1)	3.7 (1.8–7.6)	< 0.01
< 4 weeks	70 (80.5)	19.5 (12.0–28.4)	8 (27.6)	72.4 (52.3–85.1)	2.9 (1.6–5.3)	< 0.01

*In pregnancies with sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 vs < 85 .

< 4 weeks after the diagnosis of early-onset FGR with antegrade UA flow, according to sFlt-1/PlGF ratio. In 31 (26.7%) cases, delivery was indicated in < 1 week, all of which had sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 at diagnosis. On the other hand, in 38 (32.8%) cases, the pregnancy continued ≥ 4 weeks. The probability of reaching a prolongation of pregnancy of ≥ 4 weeks increased significantly to 72.4% (21/29) when sFlt-1/PlGF ratio was < 85 at diagnosis.

DISCUSSION

In early-onset FGR with antegrade end-diastolic flow in the UA, the time for which the pregnancy can be prolonged safely is uncertain. The interval from diagnosis to delivery varies widely, with a median (IQR) of 16 (7–36) days in our series, which is in agreement with the published literature^{6,7}. Our study provides new evidence on the usefulness of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction of the remaining time until delivery in this challenging scenario. The cut-off of 85¹¹ was exceeded in 75% of cases at diagnosis, of which 36% required delivery within 1 week, compared with 0% in the group with sFlt-1/PlGF ratio < 85 . This shorter interval is likely to be responsible for the higher rate of perinatal morbidity observed in this group. On the other hand, 72.4% of women in the group with sFlt-1/PlGF ratio < 85 had their pregnancy prolonged for ≥ 4 weeks, compared with 19.5% in the group with sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85 . Particularly in the subgroup of cases with normal fetal Doppler at diagnosis, a result of < 85 indicates a mild progressive pattern with a long time to delivery of 50 (41–57) days.

The management of early-onset FGR is limited to the observation of fetal status to identify the optimal benefit–risk balance of prolonging the pregnancy. Maternal surveillance should also be ensured since pre-eclampsia is frequently associated (52.5% of cases in our study). Despite the intrauterine fetal risks, waiting until late hemodynamic changes occur may benefit long-term outcome²³. The sequence of fetal deterioration is well described, and all critical decisions (frequency of monitoring, hospitalization, administration of steroids/magnesium sulfate, and mode and indication for delivery) are based on this knowledge. However, there is considerable variability in the Doppler changes between fetuses⁷. Earlier gestational age at diagnosis and the concurrence of pre-eclampsia are the main triggers

contributing to an accelerated and more unpredictable need for delivery. This is not surprising since both FGR and pre-eclampsia are associated with poorer placental function. Nonetheless, the widespread stage-based protocols for managing early-onset FGR do not consider these factors in the determination of follow-up intervals. When antegrade UA flow is present, weekly outpatient follow-up has been recommended, without considering other factors^{18,24,25}. Moreover, FGR has been removed as a criterion of severe pre-eclampsia since it is managed similarly in women with and those without pre-eclampsia²⁶.

The sFlt-1/PIGF ratio has been studied extensively in the context of pre-eclampsia, but it is not altered exclusively in this disorder. We⁹ and others²⁷ have described that the ratio is also increased in FGR, and elevations are greater in cases of earlier onset, with the highest values being observed in those with both FGR and pre-eclampsia. Furthermore, we have detailed the longitudinal changes in the sFlt-1/PIGF ratio in the last weeks before delivery in early-onset FGR. It is elevated from at least 4 weeks before delivery, and the increase is more pronounced in cases with associated pre-eclampsia and as the time of delivery approaches¹⁰. Therefore, the sFlt-1/PIGF ratio is a very good candidate to be used as an objective surrogate of the degree of placental dysfunction. This property has been used in early-onset pre-eclampsia to identify which cases are more likely to have complications in the short term and which others can be safely managed expectantly, without precipitating an iatrogenic decision to deliver. Thus, among women with early-onset signs or symptoms of pre-eclampsia, delivery occurred within 2 weeks in 86% of cases when sFlt-1/PIGF ratio was ≥ 85 , compared with 16% in those with sFlt-1/PIGF ratio < 85 ¹². Importantly, knowledge of the information offered by the biomarkers is associated with a lower incidence of adverse outcome in pre-eclampsia, attributable to more appropriate antenatal surveillance and more timely delivery²⁸.

In this study, we showed that the ability of the sFlt-1/PIGF ratio to stratify the risk for short-term delivery is also applicable at initial phases of early-onset FGR, providing useful information for individual tailoring of surveillance. In fact, while pre-eclampsia and CPR have not proved to be useful in guiding the management of these pregnancies¹, a sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 85 seems to be promising in the prediction of the time-to-delivery interval. Weekly monitoring may be insufficient above this cut-off since one in three cases with sFlt-1/PIGF ratio ≥ 85 requires delivery within 1 week, and both women and clinicians should be aware of recognizing the features of pre-eclampsia. Moreover, hospitalization and corticosteroid administration should be considered. On the contrary, if sFlt-1/PIGF ratio is < 85 , the need to deliver in < 1 week and the presence of associated pre-eclampsia are highly unlikely (0% in our series), irrespective of the result of the Doppler study at diagnosis. Therefore, these cases do not require such intensive monitoring, and delaying the follow-up examination in a referral center by more than 1 week could be considered when there are difficulties in transfer. Most pregnancies

with sFlt-1/PIGF ratio < 85 continue for ≥ 4 weeks, which can be reassuring when the diagnosis is established near viability, especially if fetal Doppler is still normal.

Our study has some limitations. First, the clinicians were not blinded to sFlt-1/PIGF ratio values, and this could have biased the results, particularly with regards to the subjective interpretation of the signs and symptoms associated with complicated pre-eclampsia, leading to iatrogenic delivery. Nevertheless, a recent clinical trial showed that knowledge of the biomarker values did not shorten the time until delivery²⁸. Second, the widely used sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 85 has been inferred from that described for pre-eclampsia^{11,12} since there are no specific thresholds for FGR. Third, although we observed higher values of the sFlt-1/PIGF ratio in Hispanic women, in correlation with their higher risk for pre-eclampsia²⁹, we did not make adjustments since the impact of confounding factors such as ethnicity, BMI or parity on the ratio is insufficient to require correction³⁰. Finally, the sample size was underpowered for further subgroup analyses of clinical interest such as cases diagnosed before viability, those with concurrent hypertensive disorders or those with normal fetal Doppler. In the latter, we performed an exploratory analysis with suggestive results, but the findings are too limited to draw conclusions on whether this represents a differentiated group. Further clinical trials are needed to clarify the impact of the sFlt-1/PIGF ratio on perinatal outcome in early-onset FGR.

In conclusion, the sFlt-1/PIGF ratio might be a useful tool in early-onset FGR with antegrade UA flow to stratify the short-term risk of delivery and to guide timely management.

ACKNOWLEDGMENT

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

Disclosure

I.H. and A.G. have received lecture fees and consultancy payments from Roche Diagnostics.

REFERENCES

- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339.
- Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 99–105.
- Ganzevoort W, Mensing van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schelembach D, Schneider KTM, Todros T, Valcamonica A, Visser GHA, Van Wassenaer-Leemhuis A, Lees CC, Wolf H; the TRUFFLE Group. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery below 32 weeks: a post-hoc sensitivity analysis of the TRUFFLE-study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 769–777.
- Seravalli V, Baschat AA. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42: 275–288.
- Alfirevic Z, Stampalija T, Dowsell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD007529.

6. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 140–146.
7. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 160–167.
8. Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age baby: 2. Longitudinal analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; **106**: 453–466.
9. Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2014; **124**: 265–273.
10. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 631–638.
11. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moerl MG, Manfred G, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **202**: 161.e1–11.
12. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; **125**: 911–919.
13. Hund M, Allegrezza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; **14**: 324.
14. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegrezza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; **374**: 13–22.
15. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, Garcia-Burguillo A, López-Jiménez EA, Galindo A. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2018; **13**: 279–285.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE Guidelines NG133. NICE: London, 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
17. American College of Obstetrics and Gynecology. Committee Opinion No. 611: Method for estimating due date. *Obstet Gynecol* 2014; **124**: 863–866.
18. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 86–98.
19. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **151**: 333–337.
20. Gardosi J, Francis A. *Customized Weight Centile Calculator. GROW version 8.0.1*. Gestation Network/Perinatal Institute: Birmingham, 2018. www.gestation.net.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. 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.
22. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of the Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; **370**: 1453–1457.
23. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilaro CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemer A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; **385**: 2162–2172.
24. 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.
25. Seravalli V, Baschat AA. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; **42**: 275–288.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; **122**: 1122–1131.
27. Crispi F, Llorba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 303–309.
28. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARRROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019; **393**: 1807–1818.
29. Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis KV, Epstein FH, Taylor RN, Ecker JL, Karumanchi SA, Thadhani R. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 16–22.
30. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Crovetto F, Peguero A, Parra-Saavedra M, Ortiz JU, Crispi F, Gratacós E. Levels of maternal serum angiogenic factors in third-trimester normal pregnancies: reference ranges, influence of maternal and pregnancy factors and fetoplacental Doppler indices. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 38–43.

5.3. Tercer artículo

Predicción de la supervivencia perinatal en el crecimiento intrauterino restringido de inicio precoz: papel del factor de crecimiento placentario.

Introducción

El crecimiento intrauterino restringido de inicio precoz (CIR precoz) sin anomalías congénitas asociadas se define por el consenso Delphi como una entidad que se diagnostica antes de las 32 semanas¹. Pertenece al espectro de manifestaciones relacionadas con la disfunción placentaria severa y afecta aproximadamente a uno de cada 300 embarazos. La incidencia anual estimada en Europa es de 3,3 por 10.000 habitantes, cumpliendo los criterios de enfermedad rara². No se han desarrollado intervenciones terapéuticas eficientes, y el CIR precoz sigue siendo una de las principales causas de prematuridad iatrogénica, muerte perinatal y morbilidad a largo plazo³.

El reconocimiento del CIR precoz suele ser sencillo con una correcta vigilancia prenatal, ya que produce a una serie de manifestaciones clínicas y ecográficas manifiestas, como disminución de la altura del fondo uterino, preeclampsia (PE), biometría fetal pequeña y aumento de las resistencias en las arterias uterina y umbilical. Sin embargo, el manejo obstétrico del CIR precoz sigue siendo un importante desafío en cuanto a la necesidad de establecer un seguimiento adecuado para prevenir la muerte fetal y que el parto tenga lugar en el momento oportuno para evitar la muerte posnatal por prematuridad⁴. Debido a la falta de tratamientos efectivos y las dificultades para predecir el comportamiento intrauterino del CIR precoz, el asesoramiento a los padres en el momento del diagnóstico deja una gran incertidumbre pronóstica. El asesoramiento actual se basa en el uso de tablas actualizadas de supervivencia neonatal para bebés prematuros ajustados por edad gestacional (EG) al momento del parto, peso al nacer y sexo⁵. También se deben considerar las variaciones en los resultados entre hospitales, especialmente en bebés extremadamente prematuros⁶. Además, el estado del Doppler fetal podría tener un papel pronóstico^{7,8}. El principal problema es que el tiempo hasta el parto tras el diagnóstico es muy variable en función de la velocidad de progresión del deterioro fetoplacentario, y ninguno de estos parámetros lo estima con precisión⁹. Los factores angiogénicos (tirosina quinasa-1 similar al fms soluble, sFlt1;

factor de crecimiento placentario, PIGF) son marcadores indicativos de la disfunción placentaria y tienen la propiedad de estar relacionados con el intervalo de tiempo hasta el parto en el contexto de trastornos relacionados con la disfunción placentaria^{10,11}. Sin embargo, solo recientemente se han propuesto como herramientas útiles para el seguimiento y la evaluación pronóstica en el CIR precoz¹²⁻¹⁴.

Nuestro estudio tiene como objetivo predecir la supervivencia perinatal y, secundariamente, la morbilidad neonatal grave utilizando variables maternas, parámetros ecográficos y marcadores angiogénicos en el diagnóstico del CIR precoz.

Métodos

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio observacional prospectivo de cohortes realizado en un hospital de tercer nivel. Incluimos todos los embarazos únicos consecutivos que fueron diagnosticados con CIR precoz de origen placentario, es decir, ausencia de anomalías congénitas¹, entre febrero de 2014 y septiembre de 2020 (aquellos reclutados antes de octubre de 2018 también se incluyeron en un artículo anterior¹²). En nuestro centro, seguimos un protocolo previamente descrito para la identificación de formas tempranas de PE/CIR¹⁵ basado en el uso del Doppler de la arteria uterina (UtA) y la relación sFlt-1/PIGF en mujeres seleccionadas, pero también se incluyeron los casos de CIR precoz derivados de otros centros.

Se realizó una evaluación completa en el diagnóstico inicial, incluido el examen ecográfico y la medición de los niveles séricos del cociente sFlt-1/PIGF. Se realizó un asesoramiento perinatal junto con un neonatólogo experto y apoyo psicológico cuando fue necesario. También medimos la presión arterial materna, la proteinuria (índice proteína:creatinina en una muestra aleatoria de orina) para determinar la coexistencia de PE y para adaptar el manejo clínico¹⁶. La existencia de PE no fue motivo de exclusión. Se excluyeron los casos con diagnóstico prenatal o posnatal de anomalías congénitas, falta de medición del sFlt-1/PIGF o seguimiento incompleto. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito antes de la participación. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética en Investigación (PI13/02405). Se revisaron los ítems de la declaración para la mejora en la comunicación de los estudios observacionales

(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology: STROBE) para estudios de cohortes¹⁷.

Recogida de datos y definición de los eventos

Registramos todos los datos maternos y de las ecografías en nuestro sistema de informes (ViewPoint 5, GE Healthcare, Chicago, IL). Estos incluyeron la edad materna, el peso, la altura, el tabaquismo, la raza/origen étnico, el modo de concepción, la profilaxis con aspirina a dosis bajas, la profilaxis con heparina de bajo peso molecular y los factores de riesgo de PE (que son comunes con los de CIR precoz) descritos por las guías del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido¹⁸.

La EG se estimó utilizando la fecha de última regla, la cual se corrigió por la longitud cráneo-raquis (entre 9+0 y 14+0 semanas) si presentaba una discrepancia > 7 días, o por el diámetro biparietal (entre 14+0 y 21+6 semanas) si la discrepancia era > 10 días¹⁹. A partir de las 14 semanas, se midió sistemáticamente el diámetro biparietal, el perímetro cefálico, el perímetro abdominal (CA) y la longitud femoral en todas las exploraciones de rutina y se calculó el peso fetal estimado (PFE) mediante la fórmula de Hadlock²⁰. Realizamos una customización para el cálculo de los percentiles del PFE aplicando el software GROW para la población española²¹. Siempre que se sospechó un CIR antes de las 32 semanas (PFE/CA o altura del fondo uterino por debajo del percentil 10, descenso en el percentil de crecimiento, movimientos fetales reducidos, bajo volumen de líquido amniótico o patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizador), el caso se remitió a nuestra unidad de medicina fetal, donde una vez confirmado el diagnóstico y realizado un examen fetal detallado, se solicitó despistaje de infecciones mediante serología TORCH y se ofreció un estudio citogenético mediante amniocentesis. Los exámenes ecográficos fueron realizados por alguno de los autores (J.R.-C., C.V., P.I.G.-A., M.S.Q. or I.H., todos especialistas en medicina materno-fetal) con un equipo de alta calidad (Aplio 500, Canon Medical Systems, Otawara, Japón). La evaluación Doppler feto-placentaria incluyó el índice de pulsatilidad en arteria umbilical (IP-AU), IP en arterias uterinas, IP en arteria cerebral media (IP-ACM), índice cerebroplacentario (ICP) e IP en ductus venoso (IP-DV). El IP-DV se midió siempre que IP-AU fuera > percentil 95, IP-ACM < percentil 5 o ICP < percentil 5. Los percentiles de los IP se obtuvieron con una calculadora online gratuita disponible en <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/> basada en los estudios

Doppler de Arduini y Rizzo²², Hecher *et al.*²³ y Baschat y Gembruch²⁴. Para los propósitos predictivos de este estudio, el Doppler alterado se definió como ausencia/reversión del flujo en arteria umbilical (AU) y deterioro de IP-ACM (< percentil 5), ya que esta combinación de parámetros ha mostrado recientemente la mejor asociación con complicaciones perinatales en CIR precoz, por delante de IP-AUt y IP-DV⁸.

El diagnóstico de CIR precoz se estableció, según la definición basada en el consenso de Delphi¹, cuando en un examen ecográfico realizado antes de las 32 semanas, (1) se demostró la ausencia de flujo telediastólico en la AU, o (2) el PFE o la CA fetal estaba por debajo del percentil 3, o (3) el PFE/CA estaba por debajo del percentil 10 combinado con IP-AU o IP-arterias uterinas por encima del percentil 95. Aunque este consenso se publicó después del inicio de nuestro estudio, hemos revisado cuidadosamente todos los casos y hemos establecido el momento del diagnóstico de CIR precoz coincidiendo con la ecografía en la que se cumplieron los criterios Delphi por primera vez. La vigilancia prenatal y la decisión de parto siguieron el protocolo por etapas de Figueras y Gratacós⁴. En resumen, el estadio I (flujo telediastólico anterógrado de la AU) se controló semanalmente con ecografía más cardiotocografía convencional, y se planificó la inducción del parto alrededor de las 37 semanas. El estadio II (flujo telediastólico ausente en AU) se controló cada 48-72 horas y el parto se planificó alrededor de las 34 semanas por cesárea electiva. El estadio III (flujo telediastólico reverso en AU o IP-DV por encima del percentil 95) se sometió a monitorización diaria en el hospital hasta la cesárea electiva alrededor de las 30 semanas. En estadio IV (onda a reversa en DV o desaceleraciones espontáneas en la cardiotocografía), se indicó cesárea electiva en las siguientes 12 horas. Esto se aplicó sistemáticamente siempre que se hubieran alcanzado las 26+0 semanas de gestación y el PFE fuese superior a 500g, ya que estos son los criterios que se consideran para establecer el límite razonable de la viabilidad en el CIR precoz^{7,25}. En todos estos casos, se administró un primer ciclo de corticoterapia prenatal para la maduración fetal consistente en dos dosis intramusculares de 12 mg de betametasona poco después de confirmar el diagnóstico de CIR precoz. Se indicó un nuevo ciclo de corticosteroides si se esperaba que el parto tuviera lugar en los siguientes 7 días y antes de las 34 semanas de gestación, siempre que el curso anterior se hubiera administrado más de 14 días antes. Además, se utilizó

sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal con un bolo de 6 g seguido de una infusión constante de 2 g por hora²⁶ cuando se preveía un parto inminente antes de las 32 + 0 semanas. En casos muy seleccionados y después de un detallado asesoramiento, se pudo ofrecer la misma forma de manejo a petición de los padres, incluso cuando no se cumplieran los criterios previos de viabilidad. Sin embargo, no nos enfrentamos a este escenario en nuestra casuística.

Se descartó sistemáticamente la existencia de PE. En cada control, se midieron la presión arterial y la proteinuria. Se mantuvo siempre un alto índice de sospecha de PE, y siempre que se encontró hipertensión arterial o un cociente sFlt-1/PIGF > 85 (punto de corte definido para ayuda en el diagnóstico de PE²⁷), se duplicó la frecuencia de visitas, incluso en ausencia de proteinuria u otros criterios de daño orgánico. Sin embargo, para fines de investigación, la PE fue definida por la demostración tanto de hipertensión como de proteinuria²⁸. En los casos con PE coexistente, se intentó un manejo expectante hasta llegar al término, a menos que se presentaran signos o síntomas de complicaciones inminentes, o se demostrara algún criterio de gravedad después de la 34 + 0 semanas²⁹.

La medición de sFlt-1 y PIGF en el suero materno se realizó en el momento del diagnóstico de CIR precoz (+/- 3 días). Las concentraciones en pg/ml de sFlt-1 y PIGF se analizaron con un ensayo automatizado (módulo Cobas® 6000 e701, Roche Diagnostics, Penzberg, Alemania). Los valores absolutos se transformaron en múltiplos de la mediana (MoM) ajustados por edad gestacional³⁰. Los clínicos tuvieron pleno acceso a estos resultados, pero la decisión del parto se tomó de acuerdo con los protocolos descritos anteriormente. No obstante, no se pudo evitar la influencia indirecta de los biomarcadores angiogénicos a la hora de interpretar datos clínicos, ecográficos o analíticos que pudieran influenciar en tal decisión.

Los datos perinatales se recopilaron de los registros hospitalarios e incluyeron la fecha y la vía del parto, el peso al nacer, el sexo, la puntuación de Apgar a los 5 minutos, el pH arterial del cordón umbilical, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y los días en la UCIN. La supervivencia perinatal se definió como un niño vivo después de los primeros 28 días de vida. La morbilidad neonatal grave compuesta en supervivientes perinatales se definió como la presencia de al menos una

de estas complicaciones al momento del alta: displasia broncopulmonar (necesidad de oxigenoterapia o presión positiva en las vías respiratorias o soporte de ventilación mecánica en bebés nacidos a las 36 semanas o más de EG), enterocolitis necrotizante que requiere cirugía, encefalopatía hipóxico-isquémica, leucomalacia periventricular \geq grado 2, hemorragia intraventricular \geq grado 3, sepsis (sepsis clínica o confirmada por aislamiento de hemocultivo bacteriano), retinopatía del prematuro \geq grado 3, conducto arterioso permeable que requiere tratamiento quirúrgico o la necesidad de terapia vasopresora. El seguimiento posnatal incluyó un periodo de al menos 12 meses.

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño de la muestra se obtuvo para una potencia del 85 % y un error alfa del 5 %, suponiendo que la supervivencia perinatal en el CIR precoz es de alrededor del 85 %, y que el mejor modelo predictivo para la predicción de la supervivencia perinatal podría diferenciar entre un grupo con > 95 % de supervivencia y otro con < 75 % de supervivencia. Con estos supuestos, se requería un mínimo de 112 casos de fetos con CIR precoz para tener suficiente poder estadístico.

Las principales variables dependientes fueron la supervivencia perinatal (resultado primario) y la morbilidad neonatal grave compuesta (resultado secundario). Las variables independientes fueron seleccionadas de acuerdo con la literatura previa sobre los principales determinantes de la morbimortalidad perinatal en el CIR precoz^{7,8,14,31}, e incluyeron las características basales maternas, EG al diagnóstico de CIR precoz, ecografía (PFE, Doppler alterado) y analítica (sFlt-1, PIGF) en el diagnóstico de CIR precoz.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables independientes. Además, se realizó una comparación entre supervivientes perinatales y no supervivientes para el subgrupo de casos de CIR precoz diagnosticados antes de las 28 semanas, ya que no se observó mortalidad después de esta EG. También se presentó un análisis descriptivo de los resultados perinatales. Tuvimos <5 % de valores perdidos en las variables obtenidas en el diagnóstico, seguimiento y parto y se trataron como perdidos completamente al azar (Tabla S1). Las variables continuas se presentaron como media \pm DE o mediana (rango intercuartílico) cuando no tenían una distribución normal. Las variables

categorías se presentaron como n (%). Las comparaciones univariadas entre las variables independientes y los resultados primarios y secundarios se realizaron mediante las pruebas oportunas (prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney para continuas y chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas). Aquellas variables que mostraron un valor de $p < 0,10$ en los análisis univariados se incluyeron en un modelo de regresión logística para la predicción de la supervivencia perinatal y la morbilidad neonatal grave. Debido al número limitado de casos que desarrollaron el evento en estudio, solo se incluyeron combinaciones de dos variables en estos modelos de regresión logística. La precisión diagnóstica de cada modelo se evaluó a través de la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos, las curvas de características operativas del receptor (ROC) y el área bajo la curva ROC (AUC-ROC) con un IC 95% obtenido mediante la técnica de “bootstrapping” (1000 réplicas). Los valores de corte óptimos se identificaron mediante el método de Youden (maximizando la suma de la sensibilidad y la especificidad). Las curvas ROC pareadas se compararon mediante el método de De Long. Se consideraron significativos los valores de p bilaterales de $< 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico STATA, versión 14.1 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX, EE. UU.: StataCorp LP).

Resultados

Hubo 230 fetos con CIR precoz de los cuales 210 se incluyeron finalmente para el análisis (Figura S1). La mediana de EG en el momento del diagnóstico de CIR precoz fue de 27 + 0 semanas. La mayoría (197/210, 93,8%) alcanzó criterios de viabilidad. Los 13 casos restantes (6,2 %) no lo hicieron porque la EG era $< 26+0$ semanas o el PFE era < 500 g en la última ecografía. Los casos de muerte intrauterina, así como aquellos casos de muerte neonatal en los que el parto fue indicado por causa materna y los fetos que no alcanzaron criterios de viabilidad, se muestran en la Tabla S2. La supervivencia perinatal fue de 88,1% (185/210), con 13 muertes intrauterinas y 12 neonatales.

La descripción de las principales características basales se muestra en la Tabla 1, donde los resultados se estratifican por supervivencia perinatal.

Figura S1. Diagrama de flujo de la población de estudio.

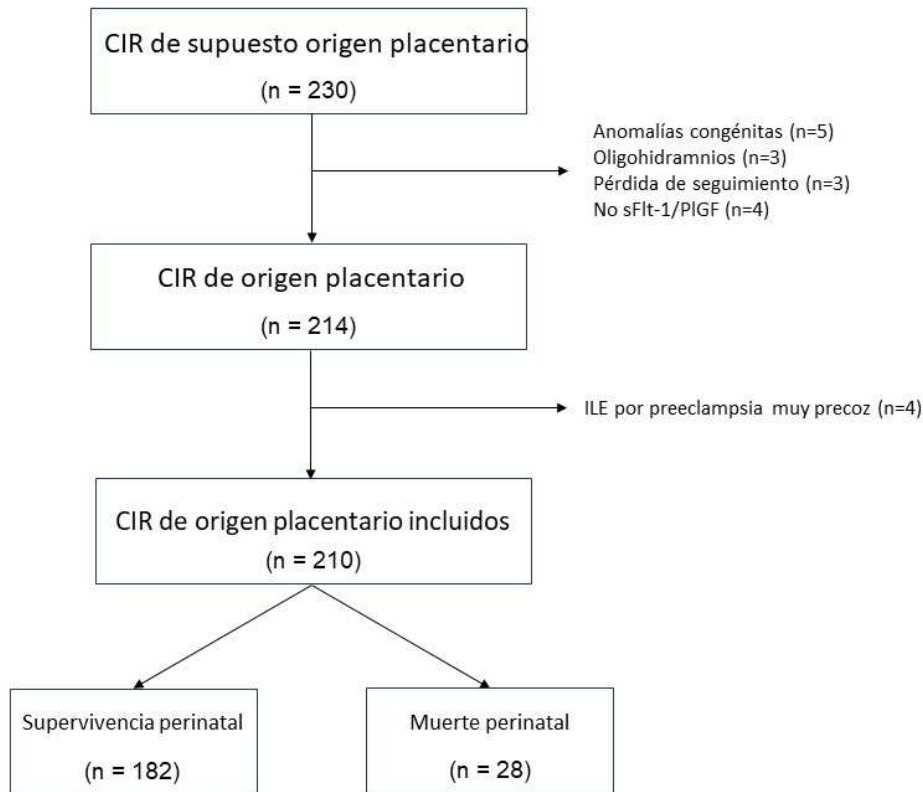


Tabla 1. Características basales de la población de estudio en función de la supervivencia perinatal, para todos los casos de crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz y para aquellos diagnosticados antes de las 28 semanas.

Característica	CIR precoz superviviente perinatal (n=185)	CIR precoz diagnosticado <28 semanas (n=114)		p
		Supervivencia perinatal (n=89)	Muerte perinatal (n=25)	
Referido desde otro centro	95 (51.4)	51 (52.0)	14 (56.0)	0.72
Edad materna (años)	32.2 ± 5.9	32.3 ± 5.7	34.2 ± 4.7	0.15
Altura (cm)	162 ± 7	163 ± 7	164 ± 6	0.80
Peso pregestacional (kg)	66.6 ± 11.5	66.7 ± 12.6	64.0 ± 14.6	0.32
IMC pregestacional (kg/m ²)	24.8 ± 4.9	24.8 ± 4.9	25.1 ± 4.7	0.51
Hábito tabáquico	22 (12.1)	11 (11.3)	2 (8.0)	0.63
Cigarrillos/día (mediana, rango)	7 (2 - 22)	6 (1 - 23)	9 (3 - 20)	0.61

Raza o grupo étnico				
Blanco o caucásico	124 (67.0)	65 (66.3)	20 (80.0)	0.54
Hispano	31 (16.8)	16 (16.3)	1 (4.0)	
Asiático	6 (3.2)	4 (4.1)	1 (4.0)	
Negro o afroamericano	16 (8.7)	7 (7.1)	1 (4.0)	
Otro	8 (4.3)	6 (6.1)	2 (8.0)	
Factores de riesgo de disfunción placentaria				
Alto				
PE previa	24 (13.1)	12 (12.2)	2 (8.0)	0.55
Hipertensión crónica	17 (9.2)	9 (9.3)	3 (12.0)	0.68
Diabetes pregestacional	3 (1.6)	1 (1.0)	0 (0)	0.61
Enfermedad renal crónica	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0)	0.61
Trombofilia	3 (1.6)	1 (1.0)	0 (0)	0.61
LES	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	NA
Moderado				
Nuliparidad	116 (62.7)	61 (62.2)	19 (76.0)	0.20
Edad ≥ 40 años	17 (9.2)	11 (11.2)	3 (12.0)	0.91
IMC pregestacional ≥35k/m ²	7 (3.8)	4 (4.1)	1 (4.0)	0.99
Historia familiar de PE*	9 (4.9)	3 (2.2)	2 (8.0)	0.31
Al menos 1 factor de alto riesgo o 2 de riesgo moderado	58 (31.4)	29 (29.6)	8 (32.0)	0.82
Método de concepción				
Espontáneo	165 (89.1)	86 (87.8)	21 (84.0)	0.62
Fecundación <i>in vitro</i>	20 (10.9)	12 (12.2)	4 (16.0)	
Baja dosis de aspirina (100 mg/día)				
No	139 (75.1)	69 (79.4)	22 (88.0)	0.05
Iniciada ≤ 16 semanas	39 (21.1)	25 (25.5)	1 (4.0)	
Iniciada > 16 semanas	7 (3.8)	4 (4.1)	2 (8.0)	
Baja dosis de heparina profiláctica				
No	176 (95.1)	92 (93.9)	24 (96.0)	0.31
Iniciada ≤ 16 semanas	8 (4.3)	5 (5.1)	0 (0)	
Iniciada > 16 semanas	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (4.0)	

Todos los casos diagnosticados ≥28 semanas sobrevivieron. Las comparaciones se realizaron entre los casos diagnosticados <28 semanas. Datos presentados como media ± desviación estándar o n (%), a menos que se indique de otra manera. * Familiar de primer grado (madre o hermana) con historia de PE. † Diferencias significativas entre caucásicas e hispanas tras ajuste de Bonferroni. IMC, índice de masa corporal; LES, lupus eritematoso sistémico; NS, no significativo.

Como se indicó en la sección de métodos, dado que todas las muertes perinatales ocurrieron en casos diagnosticados antes de las 28 semanas, las comparaciones se

realizaron entre supervivientes perinatales y no supervivientes con un diagnóstico < 28 semanas. No hubo diferencias en las características basales entre estos dos grupos.

Los principales resultados perinatales de los nacidos vivos se muestran en la Tabla 2. La mediana de EG al parto fue de 30 + 6 semanas y 32/197 (16,2%) casos tuvieron un parto a término. En 4/32 (12,5%) recién nacidos a término, se confirmó un peso al nacer entre el percentil 10 y 20 al nacer. Estos cuatro casos tenían en común un PIGF normal al diagnóstico de CIR precoz (entre 295 y 732 pg/dl). Se administraron corticoides prenatales y sulfato de magnesio en el 99,3% y 88,7% de los casos que sobrevivieron al periodo perinatal, respectivamente. El principal motivo de indicación del parto entre los nacidos vivos estuvo asociado al CIR precoz (68,5%) pero hasta un 20,3% (40/197) de los casos requirieron que tuviera lugar el parto por complicaciones maternas asociadas a PE (síndrome HELLP en el 4,6%, fallo renal en el 2%, hipertensión refractaria en el 1,5%, desprendimiento de placenta en el contexto de PE en el 1,5%, una combinación de estos en el 7,2%) o PE con o sin criterios de gravedad que alcanzaron las 34 o 37 semanas, respectivamente (2,5% y 1,0%). Adicionalmente, en el 6,6% de los recién nacidos vivos hubo un desprendimiento de placenta sin PE que condicionó el parto inmediato. Hubo morbilidad neonatal severa en el 42,7% de los supervivientes al periodo perinatal. La complicación más frecuente fue la sepsis neonatal, en el 27,0% de los casos, seguida de la necesidad de tratamiento vasopresor en el 17,8% de los neonatos.

Tabla 2. Resultados perinatales entre los casos de crecimiento intrauterino restringido nacidos vivos.

Resultado	Supervivencia perinatal (n=185)	Muerte neonatal (n=12)	p
Edad gestacional al parto (semanas)	31.0 (29.0 – 34.6)	26.6 (26.0 – 27.5)	<0.001
Tiempo desde el diagnóstico al parto (días)	19 (9 - 46)	7 (3 -15)	0.01
Corticoides para la maduración fetal*	140 (99.3)	11 (100)	0.78
Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal [†]	94 (88.7)	10 (90.9)	0.02
PE	92 (49.7)	8 (66.7)	0.26

Estadio del CIR al parto			0.04
Estadio I	92 (49.7)	2 (16.7)	
Estadio II	18 (9.7)	2 (16.7)	
Estadio III	53 (28.7)	3 (25.0)	
Estadio IV	22 (11.9)	5 (41.7)	
Inicio del parto			0.89
Espontáneo	4 (2.2)	0 (0)	
RPMP	3 (1.6)	0 (0)	
Indicación maternal, PE	36 (19.5)	4 (33.3)	
Indicación fetal, CIR	127 (68.7)	8 (66.7)	
Desprendimiento placenta sin PE	13 (7.0)	0 (0)	
Otra indicación	2(1.1)	0 (0)	
Peso al nacimiento (g)	1100 (800 - 1485)	540 (465 - 640)	<0.001
Sexo femenino	83 (45.1)	2 (16.7)	0.05
Apgar 5-min < 7	15 (8.1)	6 (50.0)	<0.001
pH arterial ≤ 7.00	1 (0.5)	0 (0)	NA
Cesárea	151 (81.6)	12 (100)	0.26
Morbilidad neonatal entre los supervivientes perinatales [‡]			
Compuesta	79 (42.7)	12 (100)	<0.001
DBP	25 (13.7)	1 (9.1)	0.66
HIV grado III o IV	2 (1.1)	1 (9.1)	0.05
Enterocolitis necrotizante	14 (7.6)	0 (0)	0.66
Sepsis	50 (27.0)	9 (75.0)	<0.001
Retinopatía de la prematuridad grado III-IV	4 (2.2)	0 (0)	NA
Ductus arterioso persistente	18 (9.7)	2 (16.7)	0.46
Necesidad de terapia vasoactiva	33 (17.8)	10 (83.3)	<0.001
Admisión a UCIN	148 (80.0)	11 (91.7)	0.32
Días en UCIN	24 (12 - 47)	10 (4-13)	<0.001

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico), n/N (%) o n (%). *Incluye los recién nacidos vivos entre las 24 + 0 y 34 + 6 semanas. † Incluye los recién nacidos vivos ≤ 31 + 6 semanas. ‡ Algunos casos presentan más de una alteración. DBP, displasia broncopulmonar (definida como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas); EG, edad gestacional; HIV, hemorragia intraventricular (grado III: con dilatación de los ventrículos laterales); grado IV: hemorragia intraparenquimatosa); NA, no aplicable; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales; PE, preeclampsia; RPMP, rotura prematura de membranas pretérmino.

Predicción de supervivencia perinatal en CIR precoz diagnosticados antes de las 28 semanas

Los parámetros ecográficos y los biomarcadores de angiogénesis más relevantes evaluados en el diagnóstico de CIR precoz se muestran en la Tabla S3. Entre los casos diagnosticados antes de las 28 semanas, los que alcanzaron la supervivencia perinatal tuvieron una EG significativamente mayor en el momento del diagnóstico (26,1 frente a 24,4 semanas, $p < 0,001$), PFE (626 vs 384g) e ICP (1,1 vs 0,9), y un perfil angiogénico menos alterado, con un menor cociente sFlt-1/PlGF (129 vs 479) y niveles de PlGF particularmente bajos, tanto en valores absolutos (41 vs 18 pg/mL) como en MoM (0,10 vs 0,06).

Se probaron modelos de una y dos variables a partir de las variables que obtuvieron diferencias significativas en el estudio univariante, y los resultados más relevantes se presentan en la Tabla 3. El AUC medio después del *bootstrapping* para todos los modelos evaluados se representa gráficamente en la Figura 1a. Los modelos que incluían PlGF (o PlGF en MoM) funcionaron significativamente mejor que los demás y el mejor rendimiento se logró con la combinación de PFE y PlGF (o PlGF en MoM) en el momento del diagnóstico, que fue significativamente mejor que la combinación de PFE y GA en el momento del diagnóstico ($p=0,04$). El punto de corte para PlGF que produjo el mejor balance de sensibilidad/especificidad fue de 37 pg/mL (y 0,07 para PlGF en MoM). Los casos con PlGF < 37 pg/dl al diagnóstico tuvieron menores tasas de supervivencia (64% vs 95%; $P < 0,001$), menor tiempo hasta el parto (14 vs 43 días; $P < 0,001$) y menor ganancia de PFE entre el diagnóstico y el parto (302 vs 674g; $P < 0,001$). La supervivencia perinatal con PlGF < 37 pg/mL y PlGF ≥ 37 pg/mL fue del 58,1% vs 92,3% ($p = 0,001$), respectivamente, en embarazos sin PE y del 71,0% vs 100% ($p = 0,006$) en casos de PE, respectivamente.

La Figura 2 ilustra las tasas de supervivencia, el tiempo hasta el parto y el aumento de peso estimado desde el diagnóstico hasta el parto cuando se estratifican por PFE y PlGF en el momento del diagnóstico.

Tabla 3. Rendimiento de diferentes modelos de predicción de supervivencia perinatal en fetos diagnosticados de crecimiento intrauterino restringido precoz < 28 semanas.

Modelo	Sensibilidad (IC 95%) (%)	Especificidad (IC 95%) (%)	VPP (IC 95%) (%)	VPN (IC 95%) (%)	AUC (IC 95%)
PFE*	74.5 (64.7 – 82.8)	64.0 (42.5 – 82.0)	89.0 (80.2 – 94.9)	39.0 (24.2 – 55.5)	0.692 (0.587 – 0.798)
EG al diagnóstico*	98.0 (92.8 – 99.8)	56.0 (34.9 – 75.6)	86.4 (77.0 – 93.0)	33.3 (19.6 – 49.5)	0.637 (0.528 – 0.746)
PIGF*	59.2 (48.8 – 69.0)	88.0 (68.8 – 97.5)	95.1 (86.3 – 99.0)	35.5 (23.7 – 48.7)	0.736 (0.655 – 0.817)
PIGF (MoM)	68.4 (58.2 – 77.4)	72.0 (50.6 – 87.9)	90.5 (81.5 – 96.1)	36.7 (23.4 – 51.7)	0.702 (0.601 – 0.803)
Doppler alterado[†]	98.0 (92.8 – 99.8)	4.0 (0.1 – 20.4)	80.0 (78.6 – 81.3)	33.3 (19.6 – 49.5)	0.510 (0.468 – 0.551)
PFE + EG al diagnóstico	95.9 (89.9 – 98.9)	20.0 (6.8 – 40.7)	82.5 (74.2 – 88.9)	55.6 (21.2 – 86.3)	0.765 (0.655 – 0.876)
PFE + PIGF[‡]	98.0 (92.8 – 99.8)	36.0 (18.0 – 57.5)	85.7 (77.8 – 91.6)	81.8 (48.2 – 97.7)	0.831 (0.737 – 0.924)
PFE + PIGF (MoM)	95.9 (89.9–99.4)	44.0 (24.4–65.1)	87.0 (79.2–92.7)	73.3 (44.9–92.2)	0.835 (0.747–0.923)
PFE + Doppler alterado[†]	95.9 (89.9 – 99.4)	20.0 (6.8 – 40.7)	82.5 (74.2 – 88.9)	55.6 (21.2 – 86.3)	0.766 (0.643 – 0.876)
EG al diagnóstico + Doppler alterado[†]	98.0 (92.8 – 99.8)	28.0 (12.1 – 49.4)	84.2 (80.7 – 87.2)	77.8 (43.6 – 94.1)	0.751 (0.651 – 0.852)
EG al diagnóstico + PIGF	98.3 (95.2 – 99.7)	26.1 (10.2 – 48.4)	91.2 (89.1 – 93.0)	66.7 (34.9 – 88.1)	0.794 (0.690 – 0.817)
PIGF + Doppler alterado	90.0 (55.5 – 99.7)	0 (0 -13.7)	26.5 (12.9 – 44.4)	0 (0 – 97.5)	0.809

					(0.706–0.913)
PIGF (MoM) + estudio Doppler	98.9 (94.4 - 100)	0 (0 – 13.7)	79.5 (71.3 – 86.3)	0 (0 – 97.5)	0.724 (0.627 - 0.821)

*Evaluado a partir de los puntos de corte obtenidos mediante el índice de Youden (peso fetal estimado (PFE) < 501g; edad gestacional al diagnóstico < 25+0 semanas, factor de crecimiento placentario (PIGF) < 37 pg/mL, PIGF en múltiplos de la mediana (MoM) < 0,07). †Definido como flujo ausente o reverso en arteria umbilical y alteración del flujo en la arteria cerebral media. ‡Diferencias estadísticamente significativas (P < 0,05) cuando se compara con todos los modelos univariantes y bivariantes sin PIGF. AUC, área bajo la curva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

Figura 1. Área bajo la curva *receiver operating characteristics* de los principales modelos propuestos para la predicción de supervivencia perinatal (a) y morbilidad neonatal severa (b) tras *bootstrapping* (1000 repeticiones) en casos de crecimiento intrauterino restringido precoz. El Doppler alterado fue definido como un flujo ausente o reverso en arteria umbilical y alteración del flujo en la arteria cerebral media.

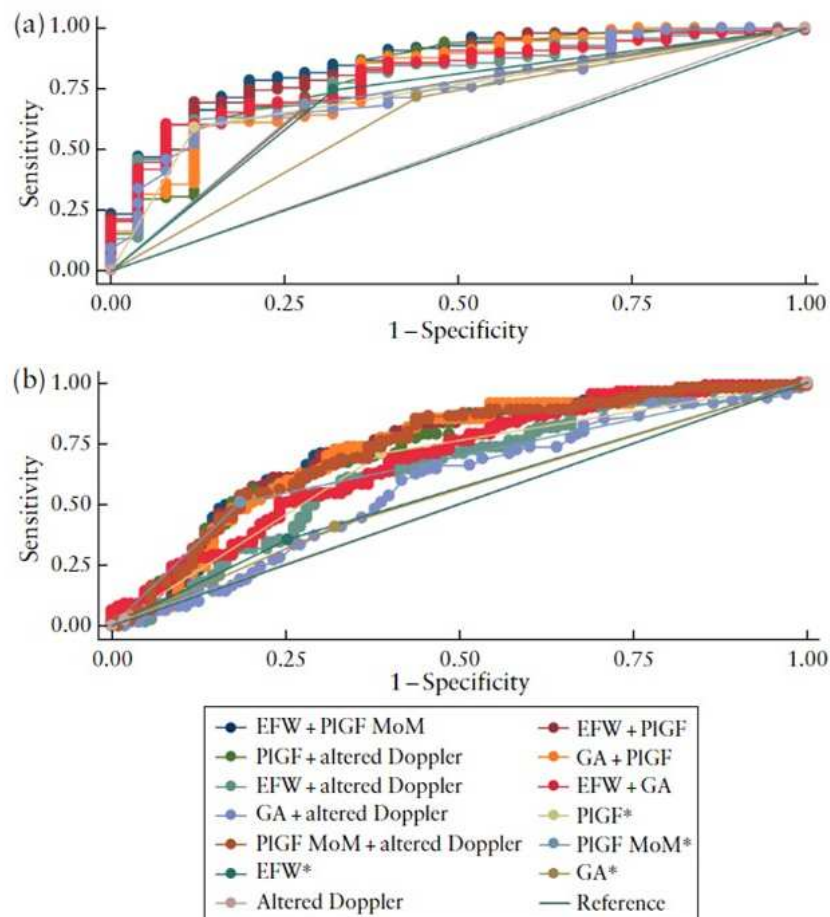
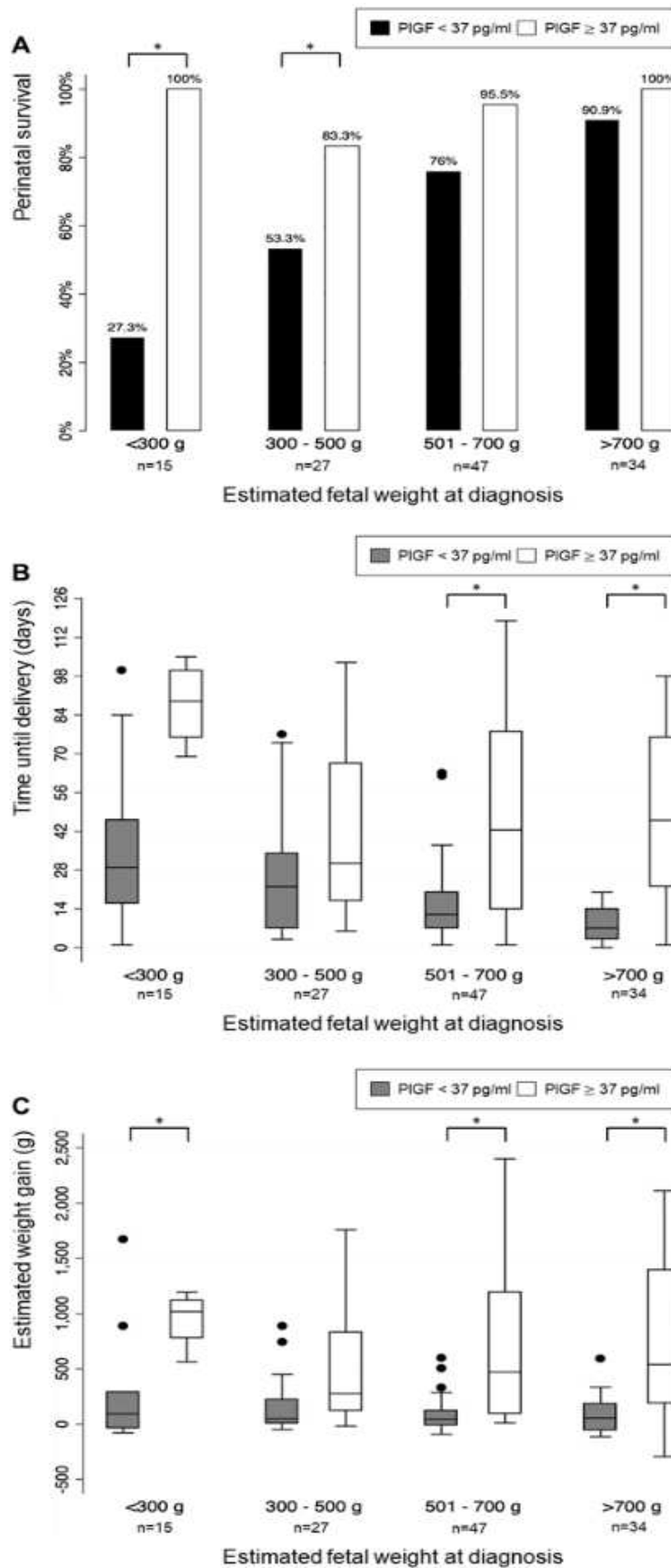


Figura 2. Tasas de supervivencia perinatal (A), tiempo hasta el parto (B) y peso ganado (C) entre el diagnóstico y el parto



Predicción de morbilidad neonatal severa en el CIR precoz

Las principales características del Doppler y los resultados de los biomarcadores de angiogénesis estratificados por morbilidad neonatal grave compuesta se presentan en la Tabla S4. Aquellos con alguna morbilidad severa tenían un PFE más bajo (702 vs 854g, $p < 0,001$) y un estado del Doppler más alterado, aunque no se asoció con un estadio de CIR precoz más avanzado. Finalmente, los neonatos con morbilidad presentaron mayor desequilibrio angiogénico, sobre todo a expensas de menores valores de PlGF (32 vs 71 pg/mL; $P < 0,001$).

Se intentó una predicción de una combinación de morbilidad neonatal grave utilizando los mismos modelos desarrollados para la predicción de la mortalidad perinatal (Tabla 4). El rendimiento de todos los modelos fue bajo, oscilando el AUC entre 0,503 y 0,726. La mejor AUC se obtuvo con el PlGF MoM en combinaciones de dos variables con PFE, EG o Doppler alterado (0,731 vs 0,722 vs 0,725), siendo todos ellos significativamente mejores que el resto. El rendimiento de todos los modelos para la predicción del resultado adverso compuesto se presenta en la Tabla 4. El AUC medio después del *bootstrapping* para los modelos evaluados se representa en la Figura 1b.

El rendimiento de los principales modelos predictivos de supervivencia perinatal y morbilidad neonatal grave con tasas fijas de falsos positivos se presenta en la Tabla S5.

Tabla 4. Rendimiento de diferentes modelos de predicción de morbilidad neonatal en fetos diagnosticados de crecimiento intrauterino restringido precoz < 28 semanas y supervivientes al periodo perinatal.

Modelo	Sensibilidad (IC 95%) (%)	Especificidad (IC 95%) (%)	VPP (IC 95%) (%)	VPN (IC 95%) (%)	AUC (IC 95%)
PFE*	75.5 (66.2 – 83.3)	35.4 (25.0 – 47.0)	61.1 (52.2 – 69.5)	51.9 (37.8 – 64.7)	0.555 (0.487 – 0.621)
EG al diagnóstico*	66.0 (56.2 – 75.0)	44.3 (33.1 – 55.9)	61.4 (51.8 – 70.4)	49.3 (37.2 – 61.4)	0.552 (0.480 – 0.623)
PIGF*	62.3 (52.3 – 71.5)	70.9 (59.6 – 80.6)	74.2 (63.8 – 82.9)	58.3 (47.8 – 68.3)	0.661 (0.597 – 0.734)
PIGF (MoM)	49.4 (37.9 – 60.9)	17.9 (11.2 – 26.6)	31.0 (23.3 – 39.8)	32.2 (20.6 – 45.6)	0.661 (0.593 – 0.730)
Doppler alterado[†]	98.1 (93.4 – 99.8)	2.5 (0.3 – 8.9)	57.4 (49.9 – 64.8)	50.0 (6.8 – 93.2)	0.503 (0.481 – 0.525)
PFE + EG al diagnóstico	76.4 (67.2 – 84.1)	50.6 (39.1 – 62.1)	67.5 (58.3 – 75.8)	61.5 (48.6 – 73.3)	0.682 (0.605 – 0.758)
PFE + PIGF[‡]	76.7 (67.3 – 84.5)	60.8 (49.1 – 71.6)	71.8 (62.4 – 80.0)	66.7 (54.6 – 77.3)	0.726 (0.651 – 0.801)
PFE + PIGF (MoM)	59.5 (47.9 – 70.4)	72.8 (63.2 – 81.1)	62.7 (50.7 – 73.6)	70.1 (60.5 – 78.6)	0.731 (0.656 – 0.804)
PFE + Doppler alterado[†]	78.3 (69.2 – 85.7)	32.9 (22.7 – 44.4)	61.0 (52.3 – 69.3)	53.1 (38.3 – 67.5)	0.640 (0.560 – 0.721)
EG al diagnóstico + Doppler alterado[†]	78.3 (69.2 – 85.7)	32.9 (22.7 – 44.4)	61.0 (52.3 – 69.3)	53.1 (38.3 – 67.5)	0.574 (0.490 – 0.658)
EG al diagnóstico + PIGF	80.6 (71.6 – 87.7)	49.4 (37.9 – 60.9)	67.5 (58.4 – 75.6)	66.1 (52.6 – 77.9)	0.722 (0.644 – 0.798)

PIGF + Doppler alterado	82.5 (73.8 – 89.3)	45.6 (34.3 – 57.2)	66.4 (57.5 – 74.5)	66.7 (52.5 - 78.9)	0.722 (0.648 – 0.797)
PIGF (MoM) + Doppler alterado	53.2 (41.6 – 64.5)	80.6 (71.6 – 87.7)	67.7 (54.7 – 79.1)	69.2 (60.1 – 77.3)	0.725 (0.651 – 0.780)

*Evaluado a partir de los puntos de corte obtenidos mediante el índice de Youden (peso fetal estimado (PFE) < 650g; edad gestacional al diagnóstico < 26+4 semanas, factor de crecimiento placentario (PIGF) < 46 pg/mL, PIGF en múltiplos de la mediana (MoM) < 0,07). †Definido como flujo ausente o reverso en arteria umbilical y alteración del flujo en la arteria cerebral media. ‡Diferencias estadísticamente significativas (P < 0,05) cuando se compara con todos los modelos sin PIGF. AUC, área bajo la curva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

Discusión

Hallazgos principales

Nuestro estudio mostró que, en el momento del diagnóstico de CIR precoz, la mejor forma de predecir la supervivencia perinatal se obtiene combinando PFE y PIGF. Siempre que el PFE sea > 500g o el PIGF sea > 37 pg/ml, el escenario es relativamente optimista ya que la supervivencia perinatal es al menos del 80% y aumenta a más del 95% si ambas condiciones están presentes. Con un PFE de ≤ 500 g, un PIGF < 37 pg/ml conlleva un pronóstico ominoso, y más de la mitad de estos casos no sobrevivirán. Sin embargo, no encontramos predictores prenatales adecuados de morbilidad neonatal.

Interpretación de resultados

El asesoramiento adecuado de los padres de CIR precoz sigue siendo un desafío, especialmente cuando el diagnóstico se realiza en torno a la viabilidad. Se sabe que, controlando por la EG, los recién nacidos extremadamente prematuros expuestos a un CIR precoz tienen un riesgo de mortalidad 3 veces mayor y un retraso de 2 semanas en la supervivencia en comparación con los fetos de crecimiento normal, por lo que su viabilidad se ve comprometida cuando el parto se produce antes de las 25 - 26 semanas³². Sin embargo, a la hora de diagnosticar CIR precoz es difícil establecer cuándo habrá que indicar el parto, especialmente en los estadios más tempranos de deterioro fetal. En el estudio de Story *et al.* que incluyó 20 CIR precoces diagnosticados antes de las 24 semanas, cuatro bebés nacieron a término y no requirieron ingreso neonatal. Esto

también ocurrió en el 15% de nuestros casos de CIR precoz. Del mismo modo, existe una amplia variabilidad en la progresión de las alteraciones del Doppler desde el diagnóstico hasta el parto en el CIR precoz³³. Por lo tanto, actualmente nuestra capacidad para predecir la supervivencia en CIR precoz es limitada. Este estudio proporciona nueva evidencia sobre la utilidad de PIGF para predecir mejor la supervivencia en CIR precoz diagnosticados antes de las 28 semanas. En el momento del diagnóstico, la combinación de PFE y PIGF proporciona información más precisa que la EG o el estado Doppler. Esto no contradice el hecho de que la EG al nacimiento siga siendo el principal determinante de la supervivencia, ni tampoco la importancia de prolongar el embarazo el mayor tiempo posible en el CIR precoz³⁴. El PIGF, un conocido marcador de la función placentaria, se correlaciona bien con el tiempo esperado hasta el parto en la PE^{10,35}, y también se ha demostrado que el cociente sFlt-1/PIGF se relaciona estrechamente con el tiempo hasta el parto en el CIR precoz^{12,13}. En este estudio, hemos observado que el CIR precoz con valores de PIGF < 37 pg/mL, que es el primer percentil a las 20-32 semanas²⁷, alcanzan intervalos de tiempo hasta el parto 3 veces más cortos (14 frente a 43 días) y menos de la mitad de la ganancia de peso estimada hasta el parto (302g vs 674g). En resumen, un PIGF muy bajo al diagnóstico de un CIR precoz hace más probable un rápido deterioro materno-fetal y un menor aumento de peso fetal. Esto se traduce en una menor supervivencia perinatal independientemente de la presencia de PE. En casos periviables, esta información podría usarse para orientar el asesoramiento de los padres y la toma de decisiones.

Nuestros hallazgos están en línea con un análisis secundario del estudio STRIDER UK que reclutó gestaciones únicas con CIR precoz entre las 22+0 y 29+6 semanas. El análisis de regresión multivariable identificó al PFE y los biomarcadores angiogénicos como predictores independientes de la supervivencia global, con un AUC de 0,88¹⁴ (vs 0,83 en nuestro estudio). Esto respalda aún más nuestra elección del PFE como el parámetro asociado con PIGF en el modelo de supervivencia, aunque no hubo diferencias entre los modelos con PIGF en términos de su AUC. Además, el modelo con PIGF y PFE presentó un mejor ajuste a los datos, con una sensibilidad y especificidad más compensada. A diferencia del estudio mencionado anteriormente, donde se utilizó el cociente sFlt-1/PIGF, no encontramos que el sFlt-1 mejorara la predicción. Sin embargo,

recomendamos medirlo también en el momento del diagnóstico de CIR precoz, ya que el sFlt-1 está fuertemente asociado con el desarrollo de PE en el CIR precoz ¹².

En cuanto a la morbilidad neonatal del CIR precoz, sigue siendo difícil de predecir prenatalmente. Recientemente, Meler *et al.*⁸ reportaron que, en fetos previables pequeños para la edad gestacional diagnosticados entre las 22+0 y 25+6 semanas, la combinación del flujo telediastólico ausente/inverso en AU y el Doppler alterado en la ACM alcanza una sensibilidad del 87%, una tasa de falsos positivos del 14 % y AUC de 0,89 (IC 95 %, 0,81 – 0,96) para la predicción de morbilidad grave. Nosotros usamos los mismos criterios para definir "Doppler alterado", pero no pudimos replicar tales resultados, siendo nuestro AUC de 0,50 (IC del 95%, 0,48 - 0,53). Una posible explicación es que no incluimos fetos con PFE < percentil 10 que no cumplían con los criterios Delphi para CIR precoz. La existencia de un buen pronóstico en estos casos es probablemente más fácil de predecir cuando no hay alteraciones Doppler. La adición del PIGF también mejoró nuestros modelos predictivos de morbilidad neonatal grave, pero los resultados fueron modestos. Especulamos que la morbilidad neonatal grave en CIR precoz depende en gran medida de factores intercurrentes que aparecen o se manifiestan después del nacimiento, como la sepsis (el principal contribuyente a la morbilidad grave en nuestra serie), que es poco probable que se prediga prenatalmente.

Fortalezas y limitaciones

Reconocemos algunas limitaciones. Primero, es un estudio llevado a cabo en un solo centro y nuestros resultados perinatales pueden no ser extrapolables a otros. Sin embargo, nuestra tasa de supervivencia (88%) es comparable con la observada en una revisión sistemática reciente (81%)³. Segundo, solo hemos incluido casos de CIR precoz después de cumplir los criterios de Delphi que, a diferencia de los criterios de Figueras y Gratacós que hemos seguido en la práctica clínica, no tienen en cuenta la existencia de redistribución de flujos cerebrales (IP-ACM < percentil 5 o ICP < percentil 5). Sin embargo, esto solo implicó un retraso diagnóstico en 20 casos. Tercero, aunque se han incluido algunas medidas para reducir el riesgo de sobreajuste, como el *bootstrapping*, nuestros resultados necesitan validación tanto interna como externa para los puntos de corte propuestos. Cuarto, hemos utilizado la plataforma Elecsys® (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) para la medición de PIGF, que arroja resultados ligeramente diferentes a


los de otras³⁶, y por ello recomendamos la transformación de los puntos de corte propuestos a la plataforma empleada³⁷. Finalmente, los clínicos conocían los resultados de los marcadores angiogénicos, los que podría haber sesgado la decisión de indicar la finalización del embarazo, si bien se ha descrito que el conocimiento de los biomarcadores no supone un adelanto en el momento del parto³⁸.

Conclusión

Nuestro estudio indica que el PIGF muestra un gran potencial para mejorar nuestra capacidad de predecir las posibilidades de supervivencia cuando se diagnostica un CIR precoz.



Prediction of perinatal survival in early-onset fetal growth restriction: role of placental growth factor

J. RODRÍGUEZ-CALVO^{1,2,3}, C. VILLALAIN^{1,2,3} , P. I. GÓMEZ-ARRIAGA^{1,2,3},
M. S. QUEZADA^{1,2,3}, I. HERRAIZ^{1,2,3}  and A. GALINDO^{1,2,3} 

¹Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain; ²Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin (RICORS network), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ³Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

KEYWORDS: early-onset; fetal growth restriction; FGR; perinatal survival; PIGF

CONTRIBUTION

What are the novel findings of this work?

In early-onset fetal growth restriction (eoFGR), a model combining estimated fetal weight and placental growth factor (PIGF) at the time of diagnosis provides the best prediction of perinatal survival. Prenatal prediction of severe neonatal morbidity in eoFGR is modest regardless of the model used.

What are the clinical implications of this work?

Determination of PIGF at diagnosis of eoFGR should help the clinician to assess the chances of perinatal survival.

ABSTRACT

Objective To analyze the ability to predict perinatal survival and severe neonatal morbidity of cases with early-onset fetal growth restriction (eoFGR) using maternal variables, ultrasound parameters and angiogenic markers at the time of diagnosis.

Methods This was a prospective observational study in a cohort of singleton pregnancies with a diagnosis of eoFGR (<32 weeks of gestation). At diagnosis of eoFGR, complete assessment was performed, including ultrasound examination (anatomy, biometry and Doppler assessment) and maternal serum measurement of the angiogenic biomarkers, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PIGF). Logistic regression models for the prediction of perinatal survival (in cases diagnosed at <28 weeks) and severe neonatal morbidity (in all liveborn cases) were calculated.

Results In total, 210 eoFGR cases were included, of which 185 (88.1%) survived perinatally. The median gestational age at diagnosis was 27 + 0 weeks. All cases diagnosed at ≥ 28 weeks survived. In cases diagnosed <28 weeks, survivors (vs non-survivors) had a higher gestational age (26.1 vs 24.4 weeks), estimated fetal weight (EFW; 626 vs 384 g), cerebroplacental ratio (1.1 vs 0.9), PIGF (41 vs 18 pg/mL) and PIGF multiples of the median (MoM; 0.10 vs 0.06) and lower sFlt-1/PIGF ratio (129 vs 479) at the time of diagnosis (all $P < 0.001$). The best combination of two variables for predicting perinatal survival was provided by EFW and PIGF MoM (area under the receiver-operating-characteristics curve (AUC), 0.84 (95% CI, 0.75–0.92)). These were also the best variables for predicting severe neonatal morbidity (AUC, 0.73 (95% CI, 0.66–0.80)).

Conclusions A model combining EFW and maternal serum PIGF predicts accurately perinatal survival in eoFGR cases diagnosed before 28 weeks of gestation. Prenatal prediction of severe neonatal morbidity in eoFGR cases is modest regardless of the model used. © 2022 The Authors. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

INTRODUCTION

Early-onset fetal growth restriction (eoFGR) without demonstrable congenital anomaly is defined by a Delphi consensus as a fetus that does not reach its growth potential diagnosed before 32 weeks of gestation¹. It

Correspondence to: Dr C. Villalain, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda de Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain (e-mail: cecilia.villalain@salud.madrid.org)

#I.H. and A.G. contributed equally to this study.

Accepted: 18 October 2022

belongs to the spectrum of manifestations related to severe placental dysfunction and affects approximately one in 300 pregnancies. The estimated annual incidence in Europe is 3.3 per 10 000 population, meeting the criteria for a rare disease². Efficient therapeutic interventions have not been developed and eoFGR remains a leading cause of iatrogenic prematurity, perinatal death and long-term morbidity³.

The recognition of eoFGR is usually straightforward with correct antenatal surveillance, as this condition leads to a series of pronounced clinical and sonographic manifestations, such as decreased fundal height, pre-eclampsia (PE), small measurements on fetal biometry and increased resistance in the uterine and umbilical arteries. However, obstetric management of eoFGR remains a major challenge in terms of establishing adequate follow-up to prevent stillbirth and to achieve timely delivery to avoid postnatal death from prematurity⁴. Because of the lack of effective treatments and difficulties in predicting the intrauterine behavior of eoFGR, parental counseling at the time of diagnosis has an element of uncertainty. Current assessment is based on updated neonatal survival charts for preterm infants adjusted by gestational age (GA) at delivery, birth weight and gender⁵. Between-hospital variation in outcome should also be considered, especially in extremely preterm infants⁶. Additionally, fetal Doppler status may have a prognostic role^{7,8}. The main issue is that the time-to-delivery interval after diagnosis is highly variable depending on the rate of progression of the fetoplacental deterioration, and none of these parameters estimates it accurately⁹. Angiogenic factors (soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF)) are surrogate markers of placental dysfunction and are related to the time-to-delivery interval in the setting of placental-dysfunction-related disorders^{10,11}. Nevertheless, only recently have they been proposed as useful tools for monitoring and prognostic assessment in eoFGR^{12–14}.

This study aimed to predict perinatal survival and, secondarily, severe neonatal morbidity using maternal variables, ultrasound parameters and angiogenic markers at the time of diagnosis of eoFGR.

METHODS

Study population

This was an observational prospective cohort study carried out in a tertiary hospital. All consecutive singleton pregnancies that were diagnosed with eoFGR of placental origin, i.e. in the absence of congenital anomalies¹, between February 2014 and September 2020 (those recruited before October 2018 were also included in a previous paper¹²) were included. In our center, we followed a previously described screening protocol for the identification of early forms of PE/FGR¹⁵ based on the use of uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio in selected women, but cases of eoFGR referred from other centers were also included.

Complete assessment was performed at the initial diagnosis, including ultrasound examination, measurement of serum levels of sFlt-1 and PlGF, and calculation of the sFlt-1/PlGF ratio. Perinatal counseling involving an expert neonatologist and psychological support when needed was undertaken. We also measured maternal blood pressure and screened for proteinuria (spot urine protein–creatinine ratio) to determine the co-occurrence of PE and to tailor management¹⁶. The PE status was not a cause for exclusion. Cases with a prenatal or postnatal diagnosis of congenital anomaly, lack of sFlt-1/PlGF measurement or incomplete follow-up were excluded. Written informed consent was obtained prior to participation. The study was approved by the local research ethics committee (PI13/02405). The items of the Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement for cohort studies were checked¹⁷.

Data collection and outcomes

We recorded all maternal and ultrasound scan data in our reporting system (ViewPoint 5; GE Healthcare, Chicago, IL, USA). They included maternal age, weight, height, smoking habit, race/ethnicity, mode of conception, low-dose aspirin prophylaxis, low-molecular-weight heparin prophylaxis and risk factors for PE (that are shared with eoFGR) described by the guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence¹⁸.

GA was estimated based on the last menstrual period, which was corrected by the crown–rump length (between 9 + 0 and 14 + 0 weeks' gestation) if a discrepancy of > 7 days was present or by the biparietal diameter (between 14 + 0 and 21 + 6 weeks) if there was a > 10-day discrepancy¹⁹. From 14 weeks of gestation onwards, biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference (AC) and femoral length were measured systematically on all routine scans and estimated fetal weight (EFW) was calculated using Hadlock's formula²⁰. Customization was used to calculate the EFW centiles by applying the GROW software for the Spanish population²¹. Whenever FGR was suspected before 32 weeks (EFW/AC or fundal height below the 10th centile, decline in growth centile, reduced fetal movements, low amniotic fluid volume or non-reassuring fetal heart rate pattern), the case was referred to our fetal medicine unit, in which, once the diagnosis was confirmed and a detailed fetal examination was carried out, TORCH screen of maternal serum was ordered and a cytogenetic analysis via amniocentesis was offered. Ultrasound examinations were performed by one of the authors (J.R.-C., C.V., P.I.G.-A., M.S.Q. or L.H., all maternal–fetal medicine specialists) using high-quality equipment (Aplio 500; Canon Medical Systems, Otawara, Japan). Fetoplacental Doppler evaluation included umbilical artery (UA)-pulsatility index (PI), uterine artery-PI, middle cerebral artery (MCA)-PI, cerebroplacental ratio (CPR) and ductus venosus (DV)-PI. DV-PI was measured whenever UA-PI was > 95th centile, MCA-PI < 5th centile or CPR < 5th centile. PI centiles were obtained using a free online calculator ([© 2022 The Authors. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* published by John Wiley & Sons Ltd
on behalf of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

medicinafetalbarcelona.org/calc/) based on the Doppler charts of Arduini and Rizzo²², Hecher *et al.*²³ and Baschat and Gembruch²⁴. For the predictive purposes of this study, altered Doppler was defined as absent/reversed UA flow and impaired MCA-PI (<5th centile) since this combination of parameters has recently shown the best association with perinatal complications in eoFGR, greater than that of uterine artery-PI and DV-PI⁸.

The diagnosis of eoFGR was established, according to the Delphi consensus-based definition¹, when an ultrasound examination performed before 32 weeks of gestation revealed (1) absent end-diastolic flow in the UA, (2) EFW or fetal AC below the 3rd centile or (3) EFW/AC below the 10th centile combined with UA-PI or uterine artery-PI above the 95th centile. Although this consensus was released after the start of this study, we have reviewed carefully all cases and have established the moment of eoFGR diagnosis coinciding with the scan in which Delphi criteria were met for the first time. Prenatal surveillance and decision to deliver followed the stage-based protocol of Figueras and Gratacós⁴ for FGR management. In brief, Stage I (antegrade UA end-diastolic flow) was monitored weekly using ultrasound plus conventional cardiocotography, and labor induction was planned around 37 weeks' gestation. Stage II (absent end-diastolic UA flow) was monitored every 48–72 h, and delivery was planned around 34 weeks by elective Cesarean section. Stage-III cases (reversed end-diastolic UA flow or DV-PI above the 95th centile) underwent daily in-hospital monitoring until elective Cesarean section around 30 weeks. In Stage-IV cases (reversed DV a-wave or spontaneous decelerations on cardiocotography), elective Cesarean section within 12 h was indicated. This was applied systematically whenever 26 + 0 weeks of gestation had been reached and EFW was greater than 500 g, since these are the criteria that are considered to establish the reasonable limit of viability in eoFGR^{7,25}. In all these cases, an initial course of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation consisting of two 12-mg intramuscular doses of betamethasone was administered shortly after confirming the eoFGR diagnosis. A repeat course of corticosteroids was indicated if delivery was expected within 7 days and before 34 weeks of gestation, provided that the prior course had been administered more than 14 days before. Furthermore, magnesium sulfate was used for fetal neuroprotection with a 6-g bolus followed by a constant infusion of 2 g per h²⁶ when imminent delivery was expected before 32 + 0 weeks. In highly selected cases and after extensive counseling, the same management pathway could be offered at parental request even if the prior viability criteria were not met. However, we did not face this scenario in our sample.

The existence of PE was ruled out systematically. At each visit, blood pressure and urine protein were measured. A high degree of suspicion for PE was always maintained, and whenever hypertension or an sFlt-1/PlGF ratio > 85 (cut-off for the diagnosis of PE²⁷) was found, the frequency of visits was doubled, even in the

absence of proteinuria or other criteria of organ damage. Nevertheless, for research purposes, PE was defined by the demonstration of both hypertension and proteinuria²⁸. If there was coexisting PE, expectant management was intended until term, unless signs or symptoms of imminent complications were present, or any severity criteria were demonstrated after 34 + 0 weeks²⁹.

Measurement of sFlt-1 and PlGF in maternal serum was carried out at diagnosis of eoFGR (\pm 3 days). The concentrations in pg/mL of sFlt-1 and PlGF were analyzed using an automated assay (Cobas[®] 6000 e701 module; Roche Diagnostics, Penzberg, Germany). Absolute values were transformed into multiples of the median (MoM) adjusted by GA³⁰. Attending clinicians had full access to these results, but the decision to deliver was made according to previously described protocols^{13,28}. Nevertheless, the indirect influence of angiogenic biomarkers when interpreting clinical, ultrasound and biochemical data that could lead to a decision to deliver could not be avoided.

Perinatal data were collected from hospital records and included the date and route of delivery, birth weight, sex, 5-min Apgar score, umbilical cord arterial pH, admission to the neonatal intensive care unit (NICU) and days in NICU. Perinatal survival was defined as a child surviving the first 28 days postpartum. Composite severe neonatal morbidity in perinatal survivors was defined as the presence of at least one of these complications at discharge: bronchopulmonary dysplasia (need for oxygen therapy or positive airway pressure, mechanical ventilator support in babies born at or beyond 36 weeks of GA), necrotizing enterocolitis requiring surgery, periventricular leukomalacia \geq Grade 2, intraventricular hemorrhage \geq Grade 3, sepsis (clinical or confirmed sepsis by bacterial hemoculture isolation), retinopathy of prematurity \geq Grade 3, patent ductus arteriosus requiring surgical treatment and need for vasopressor therapy. Postnatal follow-up was available for at least 12 months.

Statistical analysis

Sample size calculation was 85% powered for a 5% alpha level, assuming that perinatal survival in eoFGR is about 85%, and that the best predictive model for perinatal survival prediction could differentiate between a group with > 95% of survival and another with < 75% of survival. With these assumptions, a minimum of 112 eoFGR cases were required to have sufficient statistical power.

The main dependent variables were perinatal survival (primary outcome) and composite severe neonatal morbidity (secondary outcome). The independent variables were selected in accordance with the previous literature on the main determinants of perinatal morbidity and mortality in eoFGR^{7,8,14,21}, and included baseline maternal characteristics, GA at diagnosis of eoFGR, ultrasound (EFW, altered Doppler) and biochemical (sFlt-1, PlGF) data at diagnosis of eoFGR.

A descriptive analysis of the independent variables was performed. Furthermore, a comparison between perinatal survivors and non-survivors was performed for

the subgroup of eoFGR cases diagnosed before 28 weeks' gestation since no mortality was observed after this GA. A descriptive analysis of the perinatal outcomes was also presented. Fewer than 5% of data for variables obtained at diagnosis, follow-up and delivery were missing, and they were treated as missing completely at random (Table S1). Continuous variables are presented as mean \pm SD or median (interquartile range) when normally or non-normally distributed, respectively. Categorical variables are presented as n (%). Univariate comparisons between independent variables and the primary and secondary outcomes were performed using the appropriate tests (Student's *t*-test or Mann-Whitney *U*-test for continuous and chi-square or Fisher's exact test for categorical variables). Variables with a *P*-value < 0.10 on the univariate analysis were included in a logistic regression model for the prediction of perinatal survival and neonatal severe morbidity. Due to the limited number of cases developing the event in the study, only combinations of two variables were included in these logistic regression models. Diagnostic accuracy of each model was assessed through sensitivity, specificity, predictive values, receiver-operating-characteristics (ROC) curves and area under the ROC curve (AUC) with 95% CI obtained by bootstrapping (1000 replicates). Optimal cut-off values were identified by Youden's method (maximizing the sum of the sensitivity and specificity). Paired ROC curves were compared by the DeLong method. Two-sided *P*-values of < 0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using statistical package STATA, version 14.1 (StataCorp. LLC, College Station, TX, USA).

RESULTS

Of 230 fetuses with eoFGR, 210 were included in the analysis (Figure S1). The median GA at diagnosis of eoFGR was 27 + 0 weeks. The majority (197/210, 93.8%) of cases met the viability criteria. The remaining 13 (6.2%) cases did not because the GA was $< 26 + 0$ weeks or EFW was < 500 g at the last ultrasound examination. Cases of intrauterine death, as well as those of neonatal death in which delivery was indicated for maternal reasons and fetuses did not reach viability criteria, are shown in Table S2. Perinatal survival rate was 88.1% (185/210), with 13 intrauterine and 12 neonatal deaths.

Main baseline characteristics according to perinatal outcome are presented in Table 1. As stated in the Methods section, given that all perinatal deaths occurred in cases diagnosed before 28 weeks of gestation, comparisons were made between perinatal survivors and non-survivors with a diagnosis < 28 weeks. There were no differences in baseline characteristics between the two groups.

The main perinatal outcomes of liveborn cases are shown in Table 2. The median GA at delivery was 30 + 6 weeks and 32/197 (16.2%) cases had a term delivery. In 4/32 (12.5%) term newborns, birth weight between the 10th and 20th centiles was confirmed. All four cases had normal PIGF at eoFGR diagnosis (between

295 and 732 pg/mL). Antenatal corticosteroids and magnesium sulfate were administered in 99.3% and 88.7% of cases with perinatal survival, respectively. The main indication for delivery among liveborn cases was related to eoFGR (68.5%), but up to 20.3% (40/197) of cases required delivery due to maternal complications associated with PE (HELLP syndrome in 4.6%, renal failure in 2.0%, refractory hypertension in 1.5%, placental abruption in the context of PE in 1.5%, a combination of these in 7.2%) or PE with or without severe features reaching 34 or 37 weeks of gestation, respectively (2.5% and 1.0%). Additionally, in 6.6% of liveborn cases, placental abruption without PE warranted prompt delivery. Severe neonatal morbidity occurred in 42.7% of cases with perinatal survival. The most frequent complication was neonatal sepsis, which occurred in 27.0% of cases, followed by need for vasopressor therapy in 17.8% of neonates.

Prediction of perinatal survival in eoFGR diagnosed before 28 weeks

The most relevant sonographic parameters and angiogenic biomarkers evaluated at diagnosis of eoFGR are presented in Table S3. Among cases diagnosed before 28 weeks of gestation, those achieving perinatal survival had a significantly higher GA at diagnosis (26.1 vs 24.4 weeks; $P < 0.001$), EFW (626 vs 384 g) and cerebropoplacental ratio (1.1 vs 0.9), and a less altered angiogenic profile, with lower sFlt-1/PlGF ratio (129 vs 479) and a particular difference seen in the PlGF levels, both in absolute (41 vs 18 pg/mL) and MoM values (0.10 vs 0.06).

Single- and two-variable models of statistically significant variables on univariate analysis were tested and the most relevant are presented in Table 3. The mean AUCs after bootstrapping for all evaluated models are presented in Figure 1a. Models including PlGF (or PlGF MoM) performed significantly better than other models, and the best performance was achieved by the combination of EFW and PlGF (or PlGF MoM) at diagnosis, which was significantly better than the combination of EFW and GA at diagnosis ($P = 0.04$). The cut-off for PlGF that yielded the best sensitivity/specificity balance was 37 pg/mL (0.07 for PlGF MoM). Cases with PlGF < 37 pg/mL at diagnosis had lower survival rates (64% vs 95%; $P < 0.001$), shorter time to delivery (14 vs 43 days; $P < 0.001$) and lower estimated weight gain from diagnosis to delivery (302 vs 674 g; $P < 0.001$). The perinatal survival rate with PlGF < 37 pg/mL and PlGF ≥ 37 pg/mL was 58.1% vs 92.3% ($P = 0.001$), respectively, in normotensive pregnancies and 71.0% vs 100% ($P = 0.006$), respectively, in PE cases.

Figure 2 illustrates the survival rates, time to delivery and estimated weight gain from diagnosis to delivery when stratified by EFW and PlGF at diagnosis.

Prediction of severe neonatal morbidity in eoFGR

The main Doppler characteristics and angiogenic biomarker results stratified by composite severe neonatal morbidity are presented in Table S4. Those with

Table 1 Baseline characteristics of pregnancies with early-onset fetal growth restriction (eoFGR) achieving perinatal survival and those diagnosed before 28 weeks according to pregnancy outcome

Characteristic	All eoFGR with perinatal survival (n = 185)	eoFGR diagnosed < 28 weeks (n = 123)		P
		Perinatal survival (n = 98)	Perinatal death (n = 25)	
Referred from another center	95 (51.4)	51 (52.0)	14 (56.0)	0.72
Maternal age (years)	32.2 ± 5.9	32.3 ± 5.7	34.2 ± 4.7	0.15
Height (cm)	162 ± 7	163 ± 7	164 ± 6	0.80
Prepregnancy weight (kg)	66.6 ± 11.5	66.7 ± 12.6	64.0 ± 14.6	0.32
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	24.8 ± 4.9	24.8 ± 4.9	25.1 ± 4.7	0.51
Current smoker	22 (11.9)	11 (11.2)	2 (8.0)	0.63
Cigarettes per day	7 (2–22)	6 (1–23)	9 (3–20)	0.61
Race or ethnicity				0.54†
White or Caucasian	124 (67.0)	65 (66.3)	20 (80.0)	
Hispanic	31 (16.8)	16 (16.3)	1 (4.0)	
Asian	6 (3.2)	4 (4.1)	1 (4.0)	
Black or African American	16 (8.6)	7 (7.1)	1 (4.0)	
Other	8 (4.3)	6 (6.1)	2 (8.0)	
Risk factors for placental dysfunction				
High				
Previous PE	24 (13.0)	12 (12.2)	2 (8.0)	0.55
Chronic hypertension	17 (9.2)	9 (9.2)	3 (12.0)	0.68
Pregpregnancy diabetes	3 (1.6)	1 (1.0)	0 (0)	0.61
Chronic kidney disease	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0)	0.61
Thrombophilia	3 (1.6)	1 (1.0)	0 (0)	0.61
Systemic lupus erythematosus	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	NA
Moderate				
Nulliparous	116 (62.7)	61 (62.2)	19 (76.0)	0.20
Age ≥ 40 years	17 (9.2)	11 (11.2)	3 (12.0)	0.91
Pregpregnancy BMI ≥ 35 kg/m ²	7 (3.8)	4 (4.1)	1 (4.0)	0.99
Family history of PE*	9 (4.9)	3 (3.1)	2 (8.0)	0.31
More than one high-risk or two moderate-risk factors	58 (31.4)	29 (29.6)	8 (32.0)	0.82
Mode of conception				0.62
Spontaneous	165 (89.2)	86 (87.8)	21 (84.0)	
In-vitro fertilization	20 (10.8)	12 (12.2)	4 (16.0)	
Low-dose aspirin intake (100 mg/day)				0.05
No	139 (75.1)	69 (70.4)	22 (88.0)	
Starting at or before 16 weeks	39 (21.1)	25 (25.5)	1 (4.0)	
Starting after 16 weeks	7 (3.8)	4 (4.1)	2 (8.0)	
Low-dose heparin prophylaxis				0.31
No	176 (95.1)	92 (93.9)	24 (96.0)	
Starting at or before 16 weeks	8 (4.3)	5 (5.1)	0 (0)	
Starting after 16 weeks	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (4.0)	

Data are given as n (%), mean ± SD or median (interquartile range). All cases diagnosed ≥ 28 weeks survived, so comparisons according to perinatal outcome were made among cases diagnosed < 28 weeks. *First-degree relative (mother or sister) with a history of pre-eclampsia (PE). †Significant differences between Caucasian and Hispanic women after Bonferroni adjustment. BMI, body mass index; NA, not applicable.

any severe morbidity had lower EFW (702 vs 854 g; $P < 0.001$) and poorer Doppler status, although it did not imply a more advanced FGR stage. Finally, neonates with morbidity had a higher angiogenic imbalance, especially in terms of lower PIGF values (32 vs 71 pg/mL; $P < 0.001$).

A prediction of composite severe neonatal morbidity was attempted using the same models developed for the prediction for perinatal mortality (Table 4). The performance of all models was low, with the AUC ranging from 0.503 to 0.731. The best AUC was obtained by PIGF MoM in two-variable combinations with EFW, GA or altered Doppler (0.731 vs 0.722 vs 0.725), which were all significantly better than other models. The mean AUCs after bootstrapping for all evaluated models are presented in Figure 1b.

The performance of the main predictive models for perinatal survival and severe neonatal morbidity at fixed false-positive rates is presented in Table S5.

DISCUSSION

Main findings

This study showed that, at the time of eoFGR diagnosis, perinatal survival is best predicted by combining EFW and PIGF. Whenever EFW is > 500 g or PIGF is ≥ 37 pg/mL, the scenario is relatively optimistic since perinatal survival is at least 80% and increases to more than 95% if both conditions are met. With EFW of ≤ 500 g, PIGF < 37 pg/mL carries an ominous prognosis, and more than

Table 2 Perinatal outcomes of liveborn cases with early-onset fetal growth restriction (FGR) according to survival

Outcome	Perinatal survival (n = 185)	Neonatal death (n = 12)	P
GA at delivery (weeks)	31.0 (29.0–34.6)	26.6 (26.0–27.5)	<0.001
Time from diagnosis to delivery (days)	19 (9–46)	7 (3–15)	0.01
Corticosteroids for fetal maturation*	140/141 (99.3)	11/11 (100)	0.78
Magnesium sulfate for fetal neuroprotection†	94/106 (88.7)	10/11 (90.9)	0.02
PE	92 (49.7)	8 (66.7)	0.26
FGR stage at delivery			0.04
Stage I	92 (49.7)	2 (16.7)	
Stage II	18 (9.7)	2 (16.7)	
Stage III	53 (28.6)	3 (25.0)	
Stage IV	22 (11.9)	5 (41.7)	
Onset of delivery			0.89
Spontaneous	4 (2.2)	0 (0)	
PPROM	3 (1.6)	0 (0)	
Maternal indication, related to PE	36 (19.5)	4 (33.3)	
Fetal indication, related to FGR	127 (68.6)	8 (66.7)	
Placental abruption without PE	13 (7.0)	0 (0)	
Other indication	2 (1.1)	0 (0)	
Birth weight (g)	1100 (800–1485)	540 (465–640)	<0.001
Female gender	83 (44.9)	2 (16.7)	0.05
5-min Apgar score < 7	15 (8.1)	6 (50.0)	<0.001
Arterial pH ≤ 7.00	1 (0.5)	0 (0)	NA
Cesarean section	151 (81.6)	12 (100)	0.26
Neonatal morbidity among perinatal survivors‡			
Composite	79 (42.7)	12 (100)	<0.001
BPD	25 (13.5)	1 (8.3)	0.66
IVH Grade III or IV	2 (1.1)	1 (8.3)	0.05
Necrotizing enterocolitis	14 (7.6)	0 (0)	0.66
Sepsis	50 (27.0)	9 (75.0)	<0.001
Retinopathy of prematurity Grade III or IV	4 (2.2)	0 (0)	NA
Periventricular leukomalacia ≥ Grade II	4 (2.2)	0 (0)	NA
Patent ductus arteriosus	18 (9.7)	2 (16.7)	0.46
Need for vasopressor therapy	33 (17.8)	10 (83.3)	<0.001
NICU admission	148 (80.0)	11 (91.7)	0.32
Days in NICU	24 (12–47)	10 (4–13)	<0.001

Data are given as median (interquartile range), n/N (%) or n (%). *Including those liveborn between 24 + 0 and 34 + 6 weeks. †Including those liveborn at or before 31 + 6 weeks. ‡More than one condition observed in some cases. BPD, bronchopulmonary dysplasia (defined as need for supplementary oxygen at 36 weeks); GA, gestational age; IVH, intraventricular hemorrhage (Grade III, dilation of lateral ventricles; Grade IV, intraparenchymal hemorrhage); NA, not applicable; NICU, neonatal intensive care unit; PE, pre-eclampsia; PPRM, preterm prelabour rupture of membranes.

Table 3 Performance of different models for prediction of perinatal survival in fetuses with a diagnosis of early-onset growth restriction < 28 weeks

Model	Sensitivity (95% CI) (%)	Specificity (95% CI) (%)	PPV (95% CI) (%)	NPV (95% CI) (%)	AUC (95% CI)
EFW*	74.5 (64.7–82.8)	64.0 (42.5–82.0)	89.0 (80.2–94.9)	39.0 (24.2–55.5)	0.692 (0.587–0.798)
GA at diagnosis*	98.0 (92.8–99.8)	56.0 (34.9–75.6)	86.4 (77.0–93.0)	33.3 (19.6–49.5)	0.637 (0.528–0.746)
PIGF*	59.2 (48.8–69.0)	88.0 (68.8–97.5)	95.1 (86.3–99.0)	35.5 (23.7–48.7)	0.736 (0.655–0.817)
PIGF MoM*	68.4 (58.2–77.4)	72.0 (50.6–87.9)	90.5 (81.5–96.1)	36.7 (23.4–51.7)	0.702 (0.601–0.803)
Altered Doppler†	98.0 (92.8–99.8)	4.0 (0.1–20.4)	80.0 (78.6–81.3)	33.3 (19.6–49.5)	0.510 (0.468–0.551)
EFW + GA at diagnosis	95.9 (89.9–98.9)	20.0 (6.8–40.7)	82.5 (74.2–88.9)	55.6 (21.2–86.3)	0.765 (0.655–0.876)
EFW + PIGF‡	98.0 (92.8–99.8)	36.0 (18.0–57.5)	85.7 (77.8–91.6)	81.8 (48.2–97.7)	0.831 (0.737–0.924)
EFW + PIGF MoM	95.9 (89.9–99.4)	44.0 (24.4–65.1)	87.0 (79.2–92.7)	73.3 (44.9–92.2)	0.835 (0.747–0.923)
EFW + altered Doppler	95.9 (89.9–99.4)	20.0 (6.8–40.7)	82.5 (74.2–88.9)	55.6 (21.2–86.3)	0.766 (0.643–0.876)
GA at diagnosis + altered Doppler	98.0 (92.8–99.8)	28.0 (12.1–49.4)	84.2 (80.7–87.2)	77.8 (43.6–94.1)	0.751 (0.651–0.852)
GA at diagnosis + PIGF	98.3 (95.2–99.7)	26.1 (10.2–48.4)	91.2 (89.1–93.0)	66.7 (34.9–88.1)	0.794 (0.690–0.817)
PIGF + altered Doppler	90.0 (55.5–99.7)	0 (0–13.7)	26.5 (12.9–44.4)	0 (0–97.5)	0.809 (0.706–0.913)
PIGF MoM + altered Doppler	98.9 (94.4–100)	0 (0–13.7)	79.5 (71.3–86.3)	0 (0–97.5)	0.724 (0.627–0.821)

*Evaluated at cut-offs obtained by Youden's index (estimated fetal weight (EFW) < 501 g, gestational age (GA) at diagnosis < 25 + 0 weeks, placental growth factor (PIGF) < 37 pg/mL, PIGF multiples of the median (MoM) < 0.07). †Defined as absent or reversed umbilical artery flow and impaired middle cerebral artery flow. ‡Statistically significant differences (P < 0.05) when compared to all univariate models and bivariate models without PIGF. AUC, area under the receiver-operating-characteristics curve; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

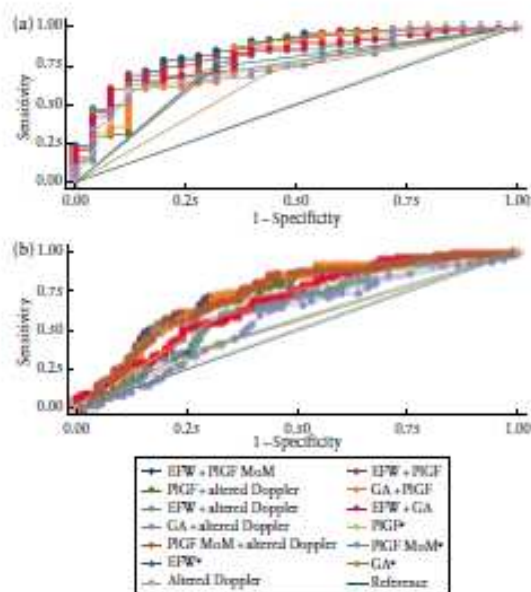


Figure 1 Mean area under the receiver-operating-characteristics curve of different proposed models for prediction of perinatal survival (a) and severe neonatal morbidity (b) after bootstrapping (1000 replications) in cases with early-onset fetal growth restriction. Altered Doppler was defined as absent or reversed umbilical artery flow and impaired middle cerebral artery flow. *Evaluated at cut-offs obtained by Youden's index (for perinatal survival: estimated fetal weight (EFW) < 501 g, gestational age at diagnosis (GA) < 25 + 0 weeks, placental growth factor (PIGF) < 37 pg/mL, PIGF multiples of the median (MoM) < 0.07; for neonatal morbidity: EFW < 650 g, GA < 26 + 4 weeks, PIGF < 46 pg/mL, PIGF MoM < 0.07).

half of such cases will not survive. However, we did not find adequate prenatal predictors of neonatal morbidity.

Interpretation of results

Accurate parental counseling in the context of eoFGR remains challenging, especially when the diagnosis is made around viability. It is known that, controlling for GA, extremely preterm infants with eoFGR have a 3-fold higher risk of mortality and a 2-week lag in survival compared with normally grown fetuses; and their viability is compromised when delivery occurs before 25–26 weeks of gestation³². However, at the time of diagnosing eoFGR, it is difficult to establish when delivery will be indicated, especially at the earliest stages of fetal deterioration. In the study of Story *et al.*³³, including 20 eoFGR cases diagnosed before 24 weeks' gestation, four babies were delivered at term and did not require neonatal admission. This also occurred in 15% of our cases of eoFGR. Similarly, there is a wide variability in the progression of Doppler abnormalities from diagnosis to delivery in eoFGR²⁴. Therefore, our current ability to predict survival in eoFGR is limited. This study supplies new evidence regarding the utility of PIGF to better predict survival in eoFGR diagnosed before 28 weeks. At

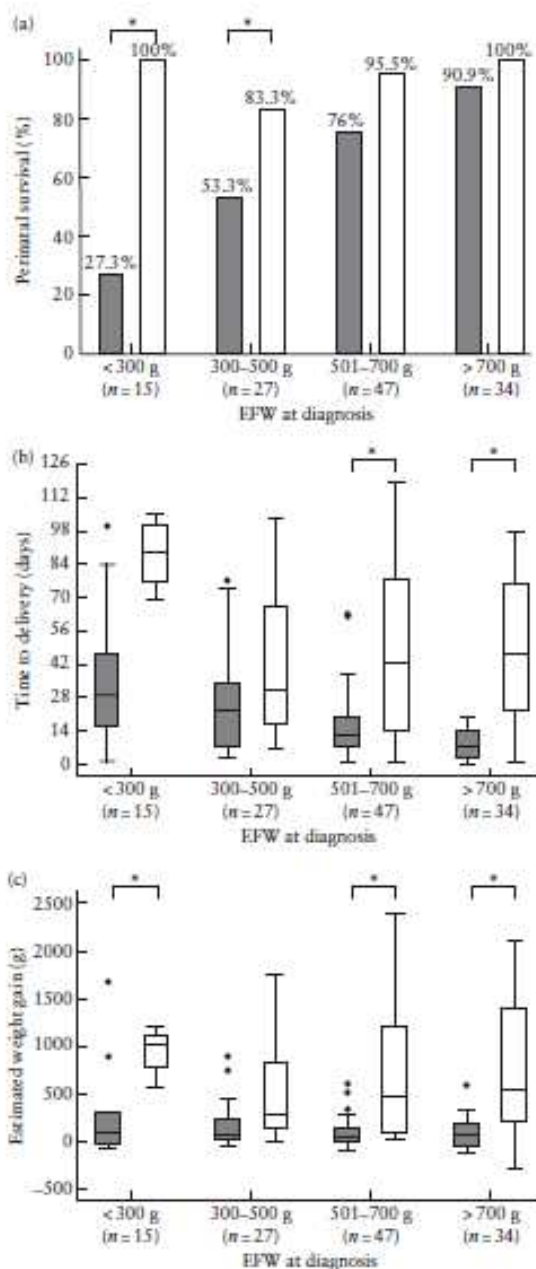


Figure 2 Perinatal survival rates (a), time from diagnosis to delivery (b) and estimated weight gain from diagnosis to delivery (c) in cases with early-onset fetal growth restriction, according to estimated fetal weight (EFW) and placental growth factor at diagnosis (PIGF) (■, PIGF < 37 pg/mL; □, PIGF ≥ 37 pg/mL). In boxplots, boxes with internal lines are median and interquartile range, whiskers are values 1.5-times the interquartile range and individual datapoints are outliers. *P < 0.05.

diagnosis, the combination of EFW and PIGF provides more accurate information than does GA or Doppler status. This does not contradict that the GA at birth

Table 4 Performance of different models for prediction of neonatal morbidity in surviving neonates with a prenatal diagnosis of early-onset fetal growth restriction

Model	Sensitivity (95% CI) (%)	Specificity (95% CI) (%)	PPV (95% CI) (%)	NPV (95% CI) (%)	AUC (95% CI)
EFW*	75.5 (66.2–83.3)	35.4 (25.0–47.0)	61.1 (52.2–69.5)	51.9 (37.8–64.7)	0.555 (0.487–0.621)
GA at diagnosis*	66.0 (56.2–75.0)	44.3 (33.1–55.9)	61.4 (51.8–70.4)	49.3 (37.2–61.4)	0.552 (0.480–0.623)
PIGF*	62.3 (52.3–71.5)	70.9 (59.6–80.6)	74.2 (63.8–82.9)	58.3 (47.8–68.3)	0.661 (0.597–0.734)
PIGF MoM*	49.4 (37.9–60.9)	17.9 (11.2–26.6)	31.0 (23.3–39.8)	32.2 (20.6–45.6)	0.661 (0.593–0.730)
Altered Doppler†	98.1 (93.4–99.8)	2.5 (0.3–8.9)	57.4 (49.9–64.8)	50.0 (6.8–93.2)	0.503 (0.481–0.525)
EFW + GA at diagnosis	76.4 (67.2–84.1)	50.6 (39.1–62.1)	67.5 (58.3–75.8)	61.5 (48.6–73.3)	0.682 (0.605–0.758)
EFW + PIGF‡	76.7 (67.3–84.5)	60.8 (49.1–71.6)	71.8 (62.4–80.0)	66.7 (54.6–77.3)	0.726 (0.651–0.801)
EFW + PIGF MoM	59.5 (47.9–70.4)	72.8 (63.2–81.1)	62.7 (50.7–73.6)	70.1 (60.5–78.6)	0.731 (0.656–0.804)
EFW + altered Doppler	78.3 (69.2–85.7)	32.9 (22.7–44.4)	61.0 (52.3–69.3)	53.1 (38.3–67.5)	0.640 (0.560–0.721)
GA at diagnosis + altered Doppler	78.3 (69.2–85.7)	32.9 (22.7–44.4)	61.0 (52.3–69.3)	53.1 (38.3–67.5)	0.574 (0.490–0.658)
GA at diagnosis + PIGF	80.6 (71.6–87.7)	49.4 (37.9–60.9)	67.5 (58.4–75.6)	66.1 (52.6–77.9)	0.722 (0.644–0.798)
PIGF + altered Doppler	82.5 (73.8–89.3)	45.6 (34.3–57.2)	66.4 (57.5–74.5)	66.7 (54.5–77.9)	0.722 (0.648–0.797)
PIGF MoM + altered Doppler	53.2 (41.6–64.5)	80.6 (71.6–87.7)	67.7 (54.7–79.1)	69.2 (60.1–77.3)	0.725 (0.651–0.780)

*Evaluated at cut-offs obtained by Youden's index (estimated fetal weight (EFW) < 650 g, gestational age (GA) at diagnosis < 26 + 4 weeks, placental growth factor (PIGF) < 46 pg/mL, PIGF multiples of the median (MoM) < 0.07). †Defined as absent or reversed umbilical artery flow and impaired middle cerebral artery flow. ‡Statistically significant difference ($P < 0.05$) when compared to models without PIGF. AUC, area under the receiver-operating-characteristics curve; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

continues to be the main determinant of survival, nor does it undermine the importance of prolonging the pregnancy as long as possible in eoFGR²⁵. PIGF, which is a known surrogate for placental function, correlates well with the expected time-to-delivery in PE^{10,36}, and the sFlt-1/PIGF ratio has also been shown to be predictive of the time-to-delivery interval in eoFGR^{12,13}. We have now observed that eoFGR cases with PIGF values < 37 pg/mL, which is the 1st centile at 20–32 weeks²⁷, have a 3-times shorter time-to-delivery interval (14 vs 43 days), and they achieve less than half of the estimated weight gain between diagnosis and delivery (median, 59 vs 373 g). In short, very low PIGF at eoFGR diagnosis increases the risk of rapid maternal–fetal deterioration and lower fetal weight gain. This translates to lower perinatal survival irrespective of the presence of PE. In periviable cases, this information could be used for guiding parental counseling and decision-making options.

Our findings are in line with a secondary analysis of the STRIDER UK study¹⁴ that recruited eoFGR singletons between 22 + 0 and 29 + 6 weeks of gestation. Multivariate regression analysis identified EFW and angiogenic biomarkers as the independent predictors of overall survival, with AUC of 0.88 (vs 0.83 in this study). This further supports our choice of EFW as the parameter associated with PIGF in the survival model, although there were no differences among the different models with PIGF in terms of their AUC. In addition, the model with PIGF and EFW demonstrated a better fit to the data, with more balanced sensitivity and specificity. In contrast to the STRIDER UK study¹⁴, in which the sFlt-1/PIGF ratio was used, we did not find that sFlt-1 improved the prediction. However, we still encourage its measurement at diagnosis of eoFGR, as sFlt-1 is associated strongly with the development of PE in the setting of eoFGR¹².

Regarding neonatal morbidity in eoFGR cases, it remains difficult to predict prenatally. Recently, Meler

et al.⁸ reported that, in periviable small-for-gestational-age fetuses diagnosed at 22 + 0 to 25 + 6 weeks of gestation, the combination of absent/reversed end-diastolic UA flow and abnormal MCA Doppler had a sensitivity of 87%, a false-positive rate of 14% and AUC of 0.89 (95% CI, 0.81–0.96) for the prediction of severe morbidity. We used the same criteria to define our altered Doppler outcome, but we were unable to replicate such results (our AUC, 0.50 (95% CI, 0.48–0.53)). A possible explanation is that we did not include fetuses with EFW < 10th centile that did not meet the Delphi criteria for eoFGR. A good prognosis in these cases is probably easier to predict when Doppler alterations are absent. The addition of PIGF also improved our predictive models for severe neonatal morbidity, but the results were modest. We speculate that severe neonatal morbidity in eoFGR depends largely on intercurrent factors that appear or manifest after birth, such as sepsis (the main contributor to severe morbidity in our series), which are unlikely to be predicted prenatally.

Strengths and limitations

We acknowledge some limitations. First, this is a single-center study, and our perinatal results may not be extrapolated to other centers. However, our survival rate (88%) is comparable with that observed in a recent systematic review³ (81%). Second, we included eoFGR cases only if they fulfilled the Delphi criteria, which do not account for brain-sparing features (MCA-PI or CPR < 5th centile), unlike the Figueras and Gratacós⁴ criteria that we have followed in clinical practice. However, this implied a diagnostic delay in only 20 cases. Third, although some measures have been included to reduce the risk of overfitting, such as bootstrapping, our results need both internal and external validation of the proposed cut-offs.

Fourth, we used the Elecsys® (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) platform for the measurement of PIGF, which yields slightly different results compared with others³⁷, and we recommend the transformation of the proposed cut-offs to the available platform³⁸. Finally, clinicians were not blinded to angiogenic marker data, and this could have biased the decision to deliver, although it has been reported that the knowledge of the biomarkers did not shorten the time until delivery³⁹.

Conclusion

This study indicates that PIGF shows great potential to improve capability to predict the chances of survival when eFGR is diagnosed.

ACKNOWLEDGMENTS

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

Disclosure

C.V., I.H. and A.G. have received lecture fees and consultancy payments from Roche Diagnostics.


REFERENCES

- Gardijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Garavito W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339.
- Spencer R, Bovic C, Lees M, Pelella D, Brocklehurst P, Martin J, Hanson SR, Hecher K, Maroul K, Figueras F, Gratacos E, David AL, EVEHRENT Consortium. Achieving orphan designation for placental insufficiency: annual incidence estimations in Europe. *BJOG* 2019; 126: 1157–1167.
- Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Lemlein AG, Limpens J, Garavito W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 153–166.
- 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.
- Manktelow BN, Scatton SE, Field DJ, Draper ES. Population-based estimates of in-utero survival for very preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131: e425–432.
- Ryanny MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, Vohr BR, Carlo WA, Shankaran S, Walsh MC, Tyson JE, ICM, Smith PB, Murray JC, Colaiuri TT, Brambough JE, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2015; 372:1801–1811.
- Baschat AA, Gomi E, Bilarde CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer D, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Miller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CB. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253–261.
- Meier E, Matarica E, Pagnaro A, Gonzalez A, Marinetti J, Bouda D, Velfek K, Arca G, Gómez-Roig MD, Gratacos E, Figueras F. Death and severe morbidity in isolated periviable small-for-gestational-age fetuses. *BJOG* 2022. DOI: 10.1111/1471-0528.17181.
- Turan OM, Turan S, Gangor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CB, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167.
- Verlooven S, Herraiz I, Lapaine O, Schlenker D, Mierci M, Zeiler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engle T, Denk B, Sepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in pre-eclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 58.e1–8.
- Herraiz I, Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Gómez-Muñoz E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 631–638.
- Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalain C, Gómez-Arriaga PI, Galindo A, Herraiz I. sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 549–556.
- Menshina M, Hurtado I, Romcuna E, García-Matua P, Serrano R, Tur H, Roldo C, Maiz N, Carreras E. Individual risk assessment for perinatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100: 504–512.
- Sharp A, Jackson R, Cornforth C, Herraiz I, Turner MA, Kenny L, Baker PN, Johnson ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papageorghiou AT, Alfirevic Z. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 241: 109–118.
- Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillos A, López-Jiménez EA, Galindo A. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 279–285.
- Zeiler H, Llarba E, Chantraine F, Vaitoh M, Staff AC, Sennarath M, Olovaara M, Bennecke SP, Siepan H, Allegrezza D, Döhr P, Schoell M, Hand M, Verlooven S. Predictive Value of the sFlt-1/PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374: 13–22.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370: 1453–1457.
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE Guideline (NG133). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
- Committee opinion no 611: method for estimating due date. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 863–866.
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RJ, 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.
- Gardijn J, Francis A. Customized Weight Centile Calculator. GROW version 8.0.1, 2018. Gestation Network, www.gestation.net.
- Anhaini D, Hizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990; 18: 165–172.
- Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and arteriovenous blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381–390.
- Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 124–127.
- Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdon J, Poon LC, Solomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312.
- Rouse DJ, Hertz DC, Thom E, Varner MW, Sprong CY, Mercer RM, Iams JD, Wagner BJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM Jr, Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, Mindorick M, Moawa' A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caerin SN, Roberts JM; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 895–905.
- Verlooven S, Galindo A, Schlenker D, Zeiler H, Herraiz I, Mierci MG, Manfred G, Pape J, Duizendhausen JW, Denk B, Siepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 202: 161.e1–11.
- Region of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 51–72.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy MJ, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoye G, Idraka S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; 72:24–43.
- Verlooven S, Herraiz I, Lapaine O, Schlenker D, Zeiler H, Calda P, Salvia J, Manfeldt-Ernl F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Sepan H. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63: 346–352.
- Newathe A, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2017; 38: 24–37.
- Visser GH, Bilarde CM, Lees C. Fetal growth restriction at the limits of viability. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 162–165.
- Sory L, Shankaran S, Mallin E, Tan S, Russell G, Kumar S, Kyle P. Survival of pregnancies with small for gestational age detected before 24 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 188: 100–103.
- Turan OM, Turan S, Gangor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CB, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167.
- Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Lemlein A, Arabin B, Bilarde CM, Brezina C, Calvert S, Derks JB, Dierren A, Duvelot JJ, Ferrazzi E, Franca T, Garavito W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlenker D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Vakamanchi A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomized trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172.
- Duhig KE, Myers JE, Gale C, Geling JC, Harding K, Sharp A, Simpson NAR, Tuffnell D, Seed PT, Sherman AH, Chappell LC. Placental growth factor

- measurements in the assessment of women with suspected Preeclampsia: A stratified analysis of the PABROT trial. *Pregnancy Hypertension* 2021; 23: 41–47.
37. Simon E, Herrera I, Vilalain C, Gómez-Arriaga PL, Quezada MS, López-Jiménez EA, Galindo A. Correlation of Kryptor and Elia® immunoassay sFlt-1/PlGF ratio on early diagnosis of preeclampsia and fetal growth restriction: A case-control study. *Pregnancy Hypertension* 2020; 20: 44–49.
 38. Burke O, Benson S, Szefraniski P, von Dadelszen P, Babunski SC, Gein I, Chappell L, Figueras F, Galindo A, Herrera I, Holman C, Habel C, Knudsen U, Kronborg C, Laisvori H, Lapaire O, McElrath T, Moeri M, Myers J, Neus RB, Oliveira L, Olson G, Panton L, Riv-Stalpers C, Roberts JM, Schalekamp-Timmermans S, Schlemmich D, Steegers E, Stepan H, Tasciari V, van der Pijl JA, Verdelaten S, Villa PM, Williams D, Zeiler H, Redman CW, Staff AC; Global Pregnancy Collaboration. Extending the scope of pooled analyses of individual patient biomarker data from heterogeneous laboratory platforms and cohorts using merging algorithms. *Pregnancy Hypertension* 2016; 6: 53–59.
 39. Klein E, Schlemmich D, Ramoni A, Langer E, Bahmann F, Geil S, Schaffrath H, van der Does R, Mousinger D, Verhagen-Kamerbeek WD, Reim M, Hurd M, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One* 2016; 11: e0156013.

SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:

-  **Table S1** Missing data of evaluated variables
- Table S2** Cases of intrauterine death and neonatal death that did not reach 26 + 0 weeks of gestation or birth weight of at least 500 g
- Table S3 and S4** Characteristics of study population at diagnosis of early-onset fetal growth restriction according to perinatal survival and gestational age at diagnosis (Table S3) or presence or absence of neonatal morbidity (Table S4)
- Table S5** Performance of four best predictive models for perinatal survival and severe neonatal morbidity at 5% and 10% fixed false-positive rates (FPR)
- Figure S1** Flowchart of study population.

6. Discusión

El CIR precoz es una entidad relacionada con la DP de presentación relativamente infrecuente, lo que ha podido contribuir a la falta de desarrollo de terapias eficaces para su tratamiento. Se ha calculado que tiene una incidencia anual de 3.3/10.000 personas europeas, habiendo obtenido el reconocimiento de “enfermedad huérfana”⁴⁵. No obstante, su contribución a la morbilidad y mortalidad perinatal es elevada y cuando se presenta supone un constante reto obstétrico. En primer lugar, su manejo es delicado, ya que se debe realizar un seguimiento estrecho con el fin de establecer el momento ideal para el parto, ponderando el riesgo de muerte intrauterina y daño neurológico por acidosis mientras se prolonga el embarazo con el riesgo asociado a la prematuridad iatrogénica. En segundo lugar, su pronóstico es incierto, ya que existe una amplia variabilidad en la evolución de los casos desde su diagnóstico hasta el nacimiento. Además, aunque la etiología más habitual es la DP, en ocasiones puede tener un origen genético, infeccioso o malformativo, que condicionen la supervivencia y los problemas posnatales asociados.

La mayoría de las sociedades científicas fundamentan el diagnóstico, seguimiento y toma de decisiones en base a parámetros ecográficos y el RCTG como reflejo de las adaptaciones hemodinámicas fetales a la situación de hipoxia crónica. Este modelo presenta limitaciones evidentes, ya que no tiene en cuenta aspectos como la edad gestacional o la coexistencia de PE, que aceleran la historia natural de la enfermedad. Por ello, no se dispone hasta el momento de herramientas que permitan anticipar de forma adecuada el ritmo de deterioro fetal, lo que limita tanto la planificación del seguimiento como el asesoramiento de los padres respecto al pronóstico de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad grave a corto y medio plazo.

El advenimiento de los marcadores angiogénicos y la posibilidad de determinar en plataformas automatizadas el cociente sFlt-1/PlGF en pocos minutos abre la puerta a su empleo en el CIR para cubrir las dificultades que existen actualmente en el manejo del CIR precoz. Esto se debe a la propiedad de estos marcadores de reflejar el estado de DP y su estrecha relación con el intervalo de latencia hasta el parto que se puede conseguir.

Sin embargo, hasta el momento la utilización de estos marcadores se ha centrado en el campo de la PE. Los hallazgos de las investigaciones realizadas en esta Tesis Doctoral permiten abrir la oportunidad de incorporarlos también al manejo del CIR. De este modo, se incorpora plenamente al CIR dentro del concepto de síndrome angiogénico-placentario, que propone integrar de forma indisoluble todas aquellas complicaciones del embarazo relacionadas con la DP, entendidas como una única entidad⁴⁶.

Previamente habíamos demostrado cómo los marcadores angiogénicos se elevan en el CIR de forma similar a como lo hacen en la PE, ya que el CIR comparte con la PE el sustrato de DP. Pudimos observar cómo esta elevación del cociente sFlt-1/PIGF es proporcional al grado de DP, siendo más acentuada en los casos más graves y precoces. Además, su aumento es más pronunciado cuando se asocia CIR y PE²⁸. Esto no ocurre así con otros marcadores. Por ejemplo, el aumento del IPmAUt solamente es indicativo de una situación de placentación anómala, siendo útil para la predicción de la DP, pero no para detectar el momento de aparición o su gravedad.

Partiendo del conocimiento de que la alteración del cociente sFlt-1/PIGF se encuentra presente en la PE más de un mes antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos²⁷, nos propusimos en primer lugar describir cuál era la evolución de los marcadores angiogénicos en el CIR precoz, desde el diagnóstico hasta el parto. Pudimos demostrar que, de forma análoga a lo observado en la PE, se pueden encontrar valores elevados del sFlt-1/PIGF (> 38) en la mayoría de los casos de CIR precoz desde 4 semanas antes de que tenga lugar el parto. Esto se pudo comprobar en tres de cada cuatro casos de CIR precoz aislado y en la totalidad de casos de CIR precoz con PE coexistente al diagnóstico. Además, el seguimiento longitudinal de estos casos puede ser útil para anticipar la aparición de complicaciones maternas o fetales que requieran la finalización del embarazo en el corto plazo (< 48 horas) cuando se superan valores extremadamente altos (> 655). En vista de lo anterior, es posible plantear el seguimiento del CIR precoz con la determinación seriada del cociente sFlt-1/PIGF para adecuar el manejo, al menos en términos de hospitalización y optimización del momento para la administración de corticoides para la maduración fetal.

En vista de que también en el CIR hay una correlación inversa entre el valor del cociente sFlt-1/PIGF y la duración del embarazo, nos propusimos aplicar esta propiedad

a la evaluación del CIR precoz al diagnóstico cuando este se presenta en estadios iniciales (con flujo AU anterógrado). En estos casos resulta especialmente complicado predecir su curso clínico debido a la gran variabilidad que presenta. Sin embargo, el valor del cociente sFlt-1/PIGF en esta etapa permite diferenciar qué casos pueden tener una evolución más favorable y qué otros pueden estar en riesgo de sufrir un deterioro hemodinámico en el corto plazo. Así, cuando el valor del cociente sFlt-1/PIGF al diagnóstico de un CIR precoz con flujo anterógrado en AU (estadio I) es < 85 (25% de los casos) podemos tener confianza en que el parto es improbable que ocurra en el corto plazo, ya que la mediana de tiempo hasta el parto en este subgrupo es de 41 días. Además, en ningún caso el parto se produjo en la primera semana, por lo que existe una buena seguridad para aplicar el protocolo habitual de seguimiento semanal. Por el contrario, cuando el cociente sFlt-1/PIGF ya alcanza o supera el valor de 85 al diagnóstico, es más probable que se acelere el curso del deterioro hemodinámico. Incluso, en el 35,6% de casos el parto se produce en la primera semana tras el diagnóstico, por lo que se debería seguir una vigilancia más estrecha de la propuesta por los protocolos actuales de seguimiento del CIR. Además, en estos casos se debe observar con atención la posibilidad de que aparezca una PE de forma concurrente. De hecho, en nuestra serie, el 46% de los casos de CIR aparentemente aislado al diagnóstico asociaron PE cuando el cociente sFlt-1/PIGF era ≥ 85 al diagnóstico. Sin embargo, la causa de finalización del embarazo en este grupo de ≥ 85 no es predominantemente debida a complicaciones maternas, sino a un curso más acelerado de las alteraciones hemodinámicas del CIR, por lo que parece prudente aumentar la frecuencia de los controles ecográficos en este subgrupo.

Por último, nos propusimos abordar el problema del asesoramiento del pronóstico de supervivencia y supervivencia libre de morbilidad grave en el CIR precoz cuando se realiza el diagnóstico. En este caso, también demostramos que las propiedades de los marcadores angiogénicos, y en concreto del PIGF, mejoraban el rendimiento de las tablas pronósticas actuales, basadas en la edad gestacional y el peso. Hemos comprobado que la combinación de PFE y PIGF al diagnóstico proporciona la mejor orientación pronóstica cuando nos enfrentamos a casos de CIR muy precoz, diagnosticados antes de la semana 28. Debido a la asociación de niveles bajos de PIGF


(< 37 pg/ml) con una menor ganancia ponderal del feto y un menor intervalo de tiempo hasta el parto, este marcador refleja con una fidelidad superior a la de la edad gestacional al diagnóstico cuál es el pronóstico de supervivencia de estos casos que se encuentran en los límites de la viabilidad. Su aplicación en la práctica clínica puede conllevar una mayor precisión y seguridad en el asesoramiento parental y una mayor objetividad para la toma de decisiones de los padres respecto a la continuidad del embarazo y de los neonatólogos respecto a la intensidad del soporte posnatal.

7. Conclusiones

1. Existen niveles elevados de sFlt-1/PIGF en la mayoría de los embarazos con CIR precoz desde 4 semanas antes del parto, encontrándose valores más altos cuando coexiste una PE. Sin embargo, las mediciones seriadas del cociente presentan un valor limitado, siendo útiles solo para anticipar la necesidad de un parto inminente cuando se alcanzan valores de sFlt-1/PIGF ≥ 655 en casos de CIR con PE.
2. La obtención de un cociente sFlt-1/PIGF < 85 en el momento del diagnóstico del CIR precoz con flujo AU anterógrado permite identificar a un subgrupo de casos en los que la necesidad de dar a luz en menos de 1 semana es muy baja y el intervalo hasta el parto se prolonga en más de ≥ 4 semanas en $> 70\%$ de las ocasiones.
3. El peso fetal estimado y la determinación del PIGF en suero materno predicen con precisión la supervivencia perinatal en casos de CIR precoz diagnosticados antes de las 28 semanas. La predicción prenatal de morbilidad neonatal grave en el CIR precoz tiene resultados modestos.

8. Anexos

8.1. Anexo 1. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica

 Hospital Universitario 12 de Octubre <small>Comunidad de Madrid</small>		 i+12 Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre
Nº CEIC: <u>13/371</u>		
INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA		
Dña. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.		
CERTIFICA:		
Que este Comité, en la reunión celebrada el día 26/11/2013 , ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación PI13/02405 titulado:		
INCORPORACIÓN CLÍNICA DE LOS BIOMARCADORES DE ANGIOGÉNESIS (RATIO SFIT-1/PIGF) PARA LA DETECCIÓN PRECOZ Y EL SEGUIMIENTO DE LA PREECLAMPSIA		
Del cual el Dr. Alberto GALINDO IZQUIERDO , Del Servicio de OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA es el Investigador Principal		
Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité INFORMA FAVORABLEMENTE a la realización de dicho proyecto en este Centro.		
Lo que firmo en Madrid, a 26 de noviembre de 2013,		
		
Firmado: <i>Dra. Maria Ugalde Diez</i> Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.		
<small>Comité Etico Investigacion Clinica Hospital 12 de Octubre • Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid Centro Actividades Ambulatoria, Bloque D, Planta 6ª • Telf. 91 779 26 15 • e-mail: ceic@h12o.es</small>		

8.2. Anexo 2. Autorización para la publicación de los artículos

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Mar 03, 2023

This Agreement between Jesús Rodríguez Calvo ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5501211210696
License date	Mar 03, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ULTRASOUND IN OBSTETRICS and GYNECOLOGY
Licensed Content Title	Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction
Licensed Content Author	A. Galindo, C. Villalán, E. Gómez-Montes, et al
Licensed Content Date	Nov 5, 2018
Licensed Content Volume	52
Licensed Content Issue	5
Licensed Content Pages	8
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	Evolución perinatal y a corto-medio plazo de los recién nacidos con crecimiento intrauterino restringido
Institution name	Universidad Complutense
Expected presentation date	Apr 2023

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Mar 02, 2023

This Agreement between Jesús Rodríguez Calvo ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5500770247308
License date	Mar 02, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ULTRASOUND IN OBSTETRICS and GYNECOLOGY
Licensed Content Title	sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow
Licensed Content Author	I. Herraiz, A. Galindo, P. I. Gómez-Arriaga, et al
Licensed Content Date	Oct 1, 2020
Licensed Content Volume	56
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	8
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	Evolución perinatal y a corto-medio plazo de los recién nacidos con crecimiento intrauterino restringido
Institution name	Universidad Complutense
Expected presentation date	Apr 2023

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Mar 02, 2023

This Agreement between Jesús Rodríguez Calvo ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5500761265268
License date	Mar 02, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ULTRASOUND IN OBSTETRICS and GYNECOLOGY
Licensed Content Title	Prediction of perinatal survival in early-onset fetal growth restriction: role of placental growth factor
Licensed Content Author	J. Rodríguez-Calvo, C. Villalán, P. I. Gómez-Arriaga, et al
Licensed Content Date	Feb 1, 2023
Licensed Content Volume	61
Licensed Content Issue	2
Licensed Content Pages	10
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	Evolución perinatal y a corto-medio plazo de los recién nacidos con crecimiento intrauterino restringido
Institution name	Universidad Complutense
Expected presentation date	Apr 2023

9. Bibliografía

- ¹ Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:3977-87.
- ² 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.
- ³ Steckel RH. Birth weights and stillbirths in historical perspective. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52 Suppl 1:S16-20.
- ⁴ Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71:159–63.
- ⁵ Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:162-7.
- ⁶ Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top guideline no. 31. 2013. 2nd ed. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/media/t3lmjhn/gtg_31.pdf. Último acceso: 12 de noviembre de 2022.
- ⁷ Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021 Feb 1;137(2):e16-e28. doi: 10.1097/AOG.0000000000004251. PMID: 33481528.
- ⁸ Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Oct;161(4):1055-60. doi: 10.1016/0002-9378(89)90783-7. PMID: 2679101.
- ⁹ Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1379-87. doi: 10.1016/0002-9378(95)90466-2. PMID: 7755042.
- ¹⁰ Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:17-28.
- ¹¹ SEGO. Defectos del Crecimiento Fetal. Documentos de Consenso. 2014. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v60-017/n4/01_CIR_SESEGO_SEMEPE.pdf. Último acceso: 12 de noviembre de 2022.

¹² Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:117-26.

¹³ 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.e1-6.

¹⁴ Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:400-8.

¹⁵ Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36:86-98.

¹⁶ Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 124–7.

¹⁷ 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;44:264-70.

¹⁸ Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36:99-105.

¹⁹ Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:333-9.

²⁰ Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56:298–312.

-
- ²¹ Visser GHA, Nicholson WK, Barnea ER, Ramasauskaite D, Nassar AH; FIGO Safe Motherhood, Newborn Health Committee. FIGO position paper on reference charts for fetal growth and size at birth: Which one to use? *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152:148–151.
- ²² Meler E, Mazarico E, Eixarch E, Gonzalez A, Peguero A, Martinez J, Boada D, Vellvé K, Gomez-Roig MD, Gratacós E, Figueras F. Ten-year experience of protocol-based management of small-for-gestational-age fetuses: perinatal outcome in late-pregnancy cases diagnosed after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57:62-69.
- ²³ Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol* 2014;38:133-8.
- ²⁴ Friedman AM, Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol* 2014;38:177-82.
- ²⁵ Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol* 2014; 38:139-45.
- ²⁶ Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012;58:837-45.
- ²⁷ Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
- ²⁸ Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S: Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2014;124:265-73.
- ²⁹ Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension* 2018;71:306-16.
- ³⁰ Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PlGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 ;49:73-7.

³¹ De Paco Matallana K, Llurba Olivé E. Guía de Asistencia Práctica: trastornos hipertensivos en la gestación. *Prog Obstet Gynecol* 2020;63:244-72.

³² Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, Lapaire O, Llurba E, Ramoni A, Vatish M, Wertaschnigg D, Galindo A: Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:241-6.

³³ Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:S829-40.

³⁴ Pels A, Derks J, Elvan-Taspinar A, van Drongelen J, de Boer M, Duvekot H, van Laar J, van Eyck J, Al-Nasiry S, Sueters M, Post M, Onland W, van Wassenaer-Leemhuis A, Naaktgeboren C, Jakobsen JC, Glud C, Duijnhoven RG, Lely T, Gordijn S, Ganzevoort W; Dutch STRIDER Trial Group. Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e205323.

³⁵ Di HK, Gan Y, Lu K, Wang C, Zhu Y, Meng X, Xia WQ, Xu MZ, Feng J, Tian QF, He Y, Nie ZQ, Liu JA, Song FJ, Lu ZX. Maternal smoking status during pregnancy and low birth weight in offspring: systematic review and meta-analysis of 55 cohort studies published from 1986 to 2020. *World J Pediatr*. 2022;18:176-85.

³⁶ Crovetto F, Crispi F, Casas R, Martín-Asuero A, Borràs R, Vieta E, Estruch R, Gratacós E; IMPACT BCN Trial Investigators. Effects of Mediterranean Diet or Mindfulness-Based Stress Reduction on Prevention of Small-for-Gestational Age Birth Weights in Newborns Born to At-Risk Pregnant Individuals: The IMPACT BCN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326:2150-60.

³⁷ Cole TJ, Hey E, Richmond S. The PREM score: a graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F14-9.

³⁸ 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:S855-68.

³⁹ Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B,

Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109:253-61.

⁴⁰ Visser GH, Bilardo CM, Lees C. Fetal growth restriction at the limits of viability. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36:162-5.

⁴¹ Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:160-7.

⁴² Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1(8489):1077-81.

⁴³ Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:860110.

⁴⁴ Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:403-23.

⁴⁵ Spencer R, Rossi C, Lees M, Peebles D, Brocklehurst P, Martin J, Hansson SR, Hecher K, Marsal K, Figueras F, Gratacos E, David AL; EVERREST Consortium. Achieving orphan designation for placental insufficiency: annual incidence estimations in Europe. *BJOG.* 2019;126:1157-67.

⁴⁶ Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020;75:918-26.