



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i1.6302>

Predicción de la restricción del crecimiento fetal con el algoritmo del tamiz 11-14

Prediction of fetal growth restriction with the 11-14 sieve algorithm.

Carla Padilla-Amigo,¹ Jana López-Félix,² Enrique Martínez-Villafaña,¹ Nancy Sierra-Lozada³

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation* para determinar el riesgo de restricción del crecimiento fetal en las embarazadas atendidas en el Hospital Ángeles Lomas considerando el peso al nacimiento por debajo del percentil 10 y 3.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva, transversal y analítico efectuado en las pacientes que acudieron en el 2019 a la Clínica de Medicina Materno Fetal del Hospital Ángeles Lomas para evaluación ultrasonográfica de las 11-14 semanas. En las pacientes con embarazo único se combinó el "Duo Test" para calcular el riesgo de restricción del crecimiento fetal con la herramienta de la *Fetal Medicine Foundation*. El resultado se comparó con los desenlaces al nacimiento para los percentiles del peso fetal por debajo del 10 y del 3.

RESULTADOS: Se estudiaron 352 pacientes y 42 (11.9%) tuvieron un riesgo alto de restricción del crecimiento fetal. El peso al nacimiento se ubicó en el percentil correspondiente según las tablas Fenton. Se obtuvo un percentil menor al 10 con sensibilidad del 16%, especificidad del 90%, valor predictivo positivo del 42%, valor predictivo negativo del 70% y menor al percentil 3: sensibilidad del 32%, especificidad del 88%, valor predictivo positivo del 19%, valor predictivo negativo del 94%.

CONCLUSIONES: La sensibilidad fue menor a la publicada por la *Fetal Medicine Foundation* aunque los resultados fueron similares, con significación estadística y posibilidad de identificar una cantidad importante de pacientes que resultaron con restricción del crecimiento fetal.

PALABRAS CLAVE: Predicción; restricción del crecimiento fetal; pequeño para la edad gestacional; tamiz; ultrasonido 11-14; arterias uterinas.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of the Fetal Medicine Foundation calculator to determine the risk of fetal growth restriction in pregnant women attended at Hospital Ángeles Lomas considering birth weight below the 10th percentile and below the 3rd percentile.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective, cross-sectional, analytical cohort study performed in patients who attended the Maternal-Fetal Medicine Clinic of Hospital Ángeles Lomas in 2019 for ultrasonographic evaluation at 11-14 weeks. In patients with singleton pregnancy, the "Duo Test" to calculate the risk of fetal growth restriction was combined with the Fetal Medicine Foundation tool. The result was compared with birth outcomes for fetal weight percentiles below 10 and 3.

RESULTS: 352 patients were studied and 42 (11.9%) were at high risk for fetal growth restriction. Birth weight was at the corresponding percentile according to the Fenton tables. A percentile below the 10th percentile was obtained with sensitivity of 16%, specificity of 90%, positive predictive value of 42%, negative predictive value of 70%

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia.

² Médica adscrita a la Clínica de Medicina Materno Fetal.

³ Jefa de la Clínica de Medicina Materno Fetal. Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

Recibido: junio 2021

Aceptado: julio 2021

Correspondencia

Carla Padilla Amigo
carlapamigo@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Padilla-Amigo C, López-Félix J, Martínez-Villafaña E, Sierra-Lozada N. Predicción de la restricción del crecimiento fetal con el algoritmo del tamiz 11-14. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (1): 1-7.

and below the 3rd percentile: sensitivity of 32%, specificity of 88%, positive predictive value of 19%, negative predictive value of 94%.

CONCLUSIONS: Sensitivity was lower than that published by the Fetal Medicine Foundation although the results were similar, with statistical significance and possibility of identifying a significant number of patients who resulted with fetal growth restriction.

KEYWORDS: Prediction; Fetal growth restriction (FGR); Small for gestational age (SGA); Screening; Ultrasound 11-14; Uterine arteries.

ANTECEDENTES

La restricción del crecimiento fetal es la segunda causa más común de óbito. Se entiende por tal a la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento. Esta alteración implica efectos adversos cardiovasculares, neurológicos y metabólicos, entre

otros, que afectan desde la vida fetal hasta la adultez. Por esta razón el tamizaje, la profilaxis, el diagnóstico temprano y el adecuado seguimiento de los fetos con esta patología es fundamental.^{1,2,3} En el ámbito internacional afecta, aproximadamente, al 10% de los embarazos, porcentaje dependiente de la definición utilizada.^{1,2}

| Definiciones utilizadas por distintas instituciones | |
|---|--|
| Institución | Definición |
| American College of Obstetrics and Gynecologists | <ul style="list-style-type: none"> • Peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional⁴ |
| Royal College of Obstetricians and Gynaecologists | <ul style="list-style-type: none"> • Peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional • Circunferencia abdominal por debajo del percentil 10³ |
| Guías Mexicanas (CENETEC) | <ul style="list-style-type: none"> • Peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional • Circunferencia abdominal por debajo del percentil 10 • 2 desviaciones estándar abajo respecto de su tendencia de crecimiento previa⁵ |
| Clinic Barcelona | <ul style="list-style-type: none"> • Peso fetal estimado por debajo del percentil 3 para la edad gestacional con estudio Doppler en parámetros de normalidad • Peso fetal estimado por debajo del percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas • Feto pequeño para la edad gestacional es el peso del feto estimado inferior al percentil 10 y mayor al percentil 3 con estudio Doppler en parámetros de normalidad⁶ |



Durante la vida fetal, el peso se estima con las tablas de Hadlock. Al igual que hay una falta en la uniformidad de las definiciones de restricción del crecimiento fetal, también lo hay para establecer el percentil del peso al nacimiento, porque no se dispone de un patrón de referencia. El peso al nacimiento es determinante para establecer el diagnóstico de restricción del crecimiento.⁷⁻¹⁰

La restricción del crecimiento fetal, cuando el peso es menor al percentil 10, es causa de mayor riesgo de óbito en un 1.5%, que es el doble de la tasa convencional. El riesgo se incrementa 2.5% cuando el peso fetal estimado está por debajo del percentil 5. Una restricción del crecimiento fetal sin detección prenatal se asocia con mayores riesgos neonatales en comparación con los que sí se detectan.^{1-4,11}

La *Fetal Medicine Foundation* publicó, en 2010, un modelo de predicción en el que, al combinar factores maternos, bioquímicos y mediciones ultrasonográficas entre las semanas 11 y 14 de la gestación en su población alcanzaban una tasa de detección de restricción del crecimiento del 73% para los fetos pequeños para edad gestacional nacidos antes de las 37 semanas y al 46% de los pequeños para la edad gestacional nacidos a término con una tasa de falsos positivos del 5 al 10%.¹² En el 2012, igualmente la *Fetal Medicine Foundation* publicó un algoritmo con un riesgo de corte de 1:150 para restricción del crecimiento fetal con una tasa de detección del 55.5% para los recién nacidos pretérmino y del 44.3% para los nacidos a término, con una tasa de falsos positivos del 10.9%.¹³

El algoritmo de *Fetal Medicine Foundation*, ubicado en la calculadora para tamiz 11 a 14, se usa regularmente en México, a pesar de no haberse validado localmente su eficacia para la predicción de riesgo de restricción del crecimiento fetal. Por eso el objetivo de este estudio fue: evaluar la eficacia de la calculadora de la

Fetal Medicine Foundation para determinar el riesgo de restricción del crecimiento fetal en las embarazadas atendidas en el Hospital Ángeles Lomas considerando el peso al nacimiento por debajo al percentil 10 y al percentil 3.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva, transversal y analítico efectuado en las pacientes que acudieron en el 2019 a la Clínica de Medicina Materno Fetal del Hospital Ángeles Lomas para evaluación ultrasonográfica de las 11-14 semanas combinado con “Duo Test”. Se excluyeron las pacientes con embarazos múltiples y a quienes no se practicaron otros estudios durante el embarazo, o no tenían un ultrasonido combinado entre la semana 11 y 14 de la gestación.

En ese estudio se hizo un cálculo de riesgo de restricción del crecimiento fetal durante el embarazo con la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation*. Las medidas ultrasonográficas fueron tomadas por cinco médicos certificados por el Consejo Mexicano de Medicina Materno Fetal y con licencia para el cálculo de riesgo por la *Fetal Medicine Foundation*. La medición de proteína plasmática tipo A asociada al embarazo y fracción libre beta de hormona gonadotropina coriónica humana (Duo Test) la llevó a cabo un laboratorio con certificación.

Los cálculos de riesgo obtenidos, lo mismo que las distintas variables recabadas en la Clínica de Medicina Materno Fetal Ángeles Lomas, se registraron en una base de datos de Excel. También se recabó información de la base de datos del hospital y de los consultorios de los obstetras tratantes; esto último para obtener los desenlaces al nacimiento.

Las variables recabadas fueron: edad de la paciente, embarazos, antecedente de restricción del crecimiento fetal en el embarazo previo,

peso al inicio del embarazo, comorbilidades, hábito tabáquico, tensión arterial tomada el día del ultrasonido en ambos brazos, ingesta o no de aspirina diariamente durante el embarazo comenzando antes de la semana 16, edad gestacional, índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas, fracción libre beta de hormona gonadotropina coriónica humana y proteína plasmática tipo A asociada al embarazo en MoMs (Brahams Kryptor) y cálculo de riesgo para restricción del crecimiento fetal.

Por lo que se refiere a los desenlaces perinatales se registraron: semanas de gestación al momento del nacimiento, sexo del recién nacido, peso al nacer y el percentil del peso al nacimiento determinado por una calculadora que utiliza las tablas de Fenton.^{8, 9,14,15}

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS de IBM, versión 21. Todas las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentajes. Se utilizó χ^2 para diferenciar proporciones entre grupos. Se obtuvieron resultados para recién nacidos con peso por debajo del percentil 3 y del percentil 10.

RESULTADOS

Se estudiaron 352 pacientes y 42 (11.9%) tuvieron un riesgo alto de restricción del crecimiento fetal. El peso al nacimiento se ubicó en el percentil correspondiente según las tablas Fenton. Se obtuvo un percentil menor al 10 con sensibilidad del 16%, especificidad del 90%, valor predictivo positivo del 42%, valor predictivo negativo del 70% y menor al percentil 3: sensibilidad del 32%, especificidad del 88%, valor predictivo positivo del 19%, valor predictivo negativo del 94%.

DISCUSIÓN

El desempeño del tamizaje combinado de las 11 a 14 semanas para la detección de aneuploidias

es indiscutible; sin embargo, para la predicción de otros riesgos fetales aún no logra la unanimidad de todos los estudiosos. En la actualidad existen distintas estrategias de tamizaje para restricción del crecimiento fetal que incluyen, o no, diversos marcadores bioquímicos. Las bajas concentraciones de proteína plasmática tipo A asociada al embarazo se han asociado con restricción del crecimiento fetal.¹⁶⁻²¹ En este estudio se compararon las determinaciones de proteína plasmática tipo A asociada al embarazo en pacientes que tuvieron un recién nacido con un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 y las que tuvieron un recién nacido con un peso por arriba del percentil 10 (**Cuadro 1**) con una media en el primer grupo de 1.03 MoM y en el segundo grupo de 1.05 MoM, en donde, aunque la media es menor en el grupo afectado, la *p* fue de 0.75, valor que no demuestra significación estadística.

En nuestro estudio, al hacer el cálculo de riesgo con la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation* encontramos que 42 de las pacientes tuvieron un riesgo alto de restricción del crecimiento fetal, equivalente al 11.9% de nuestra población y 310 pacientes tuvieron un riesgo bajo (88.1%). **Cuadro 2**

Los fetos aumentan exponencialmente su crecimiento de la semana 22 a la 40. En 2006 la OMS publicó un estudio en el que se integraron las

Cuadro 1. Comparación de proteína plasmática tipo A asociada al embarazo

| Proteína plasmática tipo A asociada al embarazo | Recién nacidos con peso > de 10 (n = 266) | Recién nacidos con peso < de 10 (n = 86) | p* |
|---|---|--|------|
| Media | 1.0582 MoMs | 1.0317 MoMs | 0.75 |
| Mediana | 0.92 MoMs | 0.86 MoMs | |
| Moda | 0.72 MoMs | 0.68 MoMs | |

*Cálculo con χ^2



Cuadro 2. Riesgo de restricción del crecimiento fetal determinado por la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation*

| Riesgo | Número |
|--------------------------------|-------------|
| Riesgo alto (mayor a 1 en 150) | 42 (11.9%) |
| Riesgo bajo (menor a 1 en 150) | 310 (88.1%) |

tablas de crecimiento neonatal con la evaluación del crecimiento de niños de seis países. Esto con la intención de representar a las distintas poblaciones para que tuviera diversidad (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos).²² En el 2013 se publicó un metanálisis en el que se incluyeron tablas de crecimiento fetal y neonatal de seis países desarrollados (Alemania, Italia, Estados Unidos, Australia, Escocia y Canadá). Ese ensayo reunió casi medio millón de neonatos. Los investigadores concluyeron que no es posible determinar una tabla de crecimiento universal por la distinta diversidad encontrada.⁸ En el 2018 el grupo de Nicolaides, en Inglaterra, publicó un estudio en el que se concluye que cada país debe tener sus propias tablas de crecimiento que incluyan el peso al nacimiento y el peso del feto. Esto porque las tablas actuales no pueden usarse de manera uniforme y recomiendan utilizar una calculadora de peso fetal para establecer el percentil del peso al nacimiento para evitar subdiagnosticar a los recién nacidos pretérmino.⁷

En el **Cuadro 3** se encuentra la relación entre el riesgo prenatal calculado para restricción del crecimiento y los desenlaces al nacimiento. Se observó significación estadística para detectar fetos que tendrán un peso al nacimiento por debajo del percentil 3. Encontramos mayor porcentaje de recién nacidos con peso al nacimiento catalogado como pequeño para la edad gestacional en pacientes que habían tenido un riesgo alto en el primer trimestre comparado con los que habían tenido un riesgo bajo.

Cuadro 3. Relación entre riesgo prenatal de restricción del crecimiento fetal y desenlace al nacimiento con peso en percentil

| Peso al nacimiento | Riesgo bajo | Riesgo alto | p* |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------|
| Percentil menor de 10 (110) | 92 (29.7%) | 18 (42.9%) | 0.08 |
| Percentil mayor de 10 (242) | 218 (70.%) | 24 (57.1%) | |
| Percentil menos de 3 (25) | 17 (5.5%) | 8 (19%) | 0.001 |
| Percentil mayor de 3 (327) | 293 (94.5%) | 34 (81%) | |

*Cálculo con χ^2

En el **Cuadro 4** se encuentran los cálculos estadísticos, con una mejor tasa de detección de la prueba cuando se utiliza el percentil menor al 3 que cuando se utiliza el percentil 10. Con una sensibilidad de detección del 32%. Una sensibilidad menor cuando se compara con los resultados obtenidos por el algoritmo de la *Fetal Medicine Foundation* donde reportaron una sensibilidad del 55.5% en pretérmino y 44.3% a término.¹³

Las diferencias de nuestro estudio con el de la *Fetal Medicine Foundation* de 2012, cuando se dio a conocer el algoritmo del cálculo, son: ellos tomaron como pequeño para la edad gestacional a los recién nacidos con peso por debajo del percentil 5 y nosotros por debajo del percentil 3 o percentil 10. Además, establecieron la diferencia entre nacimientos pretérmino y a término. En nuestro estudio no se hizo esa diferencia. Otra diferencia fue que en nuestro cálculo de riesgo no se tomó en cuenta la determinación del factor de crecimiento placentario.¹³

En 2021 la *Fetal Medicine Foundation* publicó un ajuste a su algoritmo de 2018 con nuevas tablas para determinar el percentil del peso al nacimiento conformadas, específicamente, para su población. En el ajuste tomaron en cuenta el

Cuadro 4. Datos estadísticos

| Percentil | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
|-----------------------|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| Percentil menor de 10 | 16% | 90% | 42% | 70% |
| Percentil menor de 3 | 32% | 88% | 19% | 94% |

peso fetal y neonatal. Para esto consideraron un grupo con un percentil menor al 10 y otro menor al 3, con una tasa de detección para recién nacidos por debajo del percentil 10 y pretérmino del 48.6% y 34.3% a término y por debajo del percentil 3. 53.2% pretérmino y 39.9% a término. Al comparar los resultados obtenidos originalmente con el algoritmo del 2012, la sensibilidad de la prueba disminuyó, con resultados a término en el percentil menor al 3 similares a los conseguidos en nuestro estudio.^{7,23}

En el 2014, en Barcelona, se efectuó un estudio similar al nuestro con el mismo modelo de cálculo de riesgo. La principal diferencia es que ellos dividieron a las pacientes según si tuvieron restricción del crecimiento fetal temprano o tardío y si se acompañaban o no de preeclampsia en una cohorte de 4970 pacientes; su prevalencia para restricción temprana fue de 0.6% y tardía de 7.9%. La detección para restricción temprana, acompañada por preeclampsia, fue del 75% y, en ausencia de preeclampsia, fue del 30% para restricción temprana y de 22.3% para la tardía.²⁴

En Australia (2019) llevaron a cabo un ensayo para evaluar la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation* en su población y lo hicieron con 3008 pacientes e identificaron al 15% de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional nacidos antes de las 37 semanas y al 23.4% de los nacidos posterior a las 37 semanas, con una tasa de falsos positivos del 10%. Esos investigadores concluyeron que su tasa de detección fue mucho menor en su población que la publicada

por la *Fetal Medicine Foundation* en Inglaterra. Sin embargo, reconocieron que sí mejora la detección cuando se utilizan los distintos parámetros en conjunto que cuando se hace de manera individual.²⁵

Un estudio brasileño (2019) que evaluó a 1480 pacientes tuvo una tasa de detección, con la calculadora, de nacimientos pretérmino del 47% y a término del 66.6%.²⁶

CONCLUSIONES

Los cálculos de riesgo efectuados con el programa de la *Fetal Medicine Foundation* son relevantes porque permiten identificar a un porcentaje significativo de pacientes con alto riesgo de recién nacido pequeño para la edad gestacional. Esto confirma la importancia del tamizaje combinado del primer trimestre para la identificación de pacientes con riesgo alto y permitir un seguimiento más estrecho. Si bien la sensibilidad del cálculo fue menor a la publicada por la *Fetal Medicine Foundation* los desenlaces fueron muy similares. Deben llevarse a cabo más estudios con una muestra poblacional más grande y conformar tablas de crecimiento fetal y neonatal acordes con nuestra población.

REFERENCIAS

1. Colella M, et al. Neonatal and long-term consequences of fetal growth restriction. *Current Pediatric Reviews* 2018;14 (4): 212-218. doi:10.2174/1573396314666180712114531
2. Smith GCS. Universal screening for fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 16-28. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.02.008



3. Blue NR, et al. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018; 131 (5):835-41 doi:10.1097/AOG.0000000000002564
4. Practice Bulletin. Fetal Growth Restriction. *Obstetrics & Gynecology* 2019; 133 (2): 97-109. doi:10.1097/AOG.0000000000003070
5. Andrade, FJ, et al. Diagnóstico y tratamiento de la restricción del crecimiento intrauterino. *Guía de Práctica Clínica México Secretaría de Salud*. 2011. 1-64.
6. Figueras, f, et al. Protocolo Defectos del crecimiento fetal. *Clinic Barcelona Hospital Universitari*. 2019. 1-9.
7. Nicolaides KH, et al. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52 (1): 44-51. doi:10.1002/uog.19073
8. Fenton, TR, et al. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 2013; 13(59). doi:10.1186/1471-2431-13-59
9. Fenton, TR, et al. Validating the weight gain of preterm infants between the referent growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatrics* 2013; 13(92). doi:10.1186/1471-2431-13-92
10. Dietitians of Canada; Canadian Paediatric Society; College of Family Physicians of Canada; Community Health Nurses of Canada, Secker D. Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: using the new WHO growth charts. *Can J Diet Pract Res* 2010; 71(1):1-3. doi: 10.3148/71.1.2010.54
11. Policiano C, et al. National-survey for evaluation of the screening method of late fetal growth restriction in low risk pregnancy: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 204: 187-191. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.07.009
12. Karagiannis, G, et al. Prediction of Small-for-Gestation Neonates from Biophysical and Biochemical Markers at 11-13 Weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 148-54. doi:10.1159/000321694
13. Poon, LCY, et al. Combined Screening for Preeclampsia and Small for Gestational Age at 11-13 Weeks. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 16-27. doi:10.1159/000341712
14. Hadlock FP. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151 (3): 333.
15. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984; 150 (2): 535.
16. Nawathe A, et al. Prophylaxis and Treatment of Fetal Growth Restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018: 1-26. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.02.007
17. Kumar M, et al. Adverse Fetal outcome: Is first trimester ultrasound and Doppler better predictor than biomarkers? *Fetal Diagn Ther* 2016. doi:10.1080/14767058.2016.1214709
18. Hoseini MS, et al. The evaluating of pregnancy-associated plasma proteína-A with likelihood of small for gestacional age. *Obstet Gynecol Sci* 2020; 63 (3): 225-230. doi:10.5468/ogs.2020.63.3.225
19. Agarwal, R, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A Levels in Late First Trimester Pregnancies with Small-for-Gestational Age Neonates: A Prospective Case–Control Study. *J Obstet Gynaecol India* 2017; 67 (4): 247-52. doi:10.1007/s13224-016-0954-3
20. Gaccioli, F, et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol* 2017. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.002
21. Biyuan, H, et al. First-trimester screening for fetal growth restriction using Doppler color flow analysis of the uterine artery and serum PAPP-A levels in unselected pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 1-5. doi:10.1080/14767058.2019.1701646
22. Borghi, E, et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Statistics in Medicine*. 2006; 25: 247-265. doi:10.1002/sim.2227
23. Papastefanou, I, et al. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57: 52. 61. doi:10.1002/uog.23523
24. Khong, SL, et al. First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications. *Disease Markers* 2015. 1-10. doi:10.1155/2015/679730
25. Graham, K, et al. Clinical evaluation of a first trimester pregnancy algorithm predicting the risk of small for gestational age neonates. *Aust NZ J Obstetr Gynecol* 2019: 1-7. doi:10.1111/ajo.12951
26. Rezende, L, et al. Evaluation of fetal medicine foundation algorithm in predicting small for gestacional age neonates. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2019. doi:10.1080/14767058.2019.1622664