



ARTÍCULOS ORIGINALES

ORIGINAL PAPERS

RESULTADOS PERINATALES EN FETOS DEL SEGUNDO TRIMESTRE CON FÉMUR CORTO AISLADO

Resumen

Antecedentes: El hallazgo ecográfico de fémur corto (longitud menor del percentil 5) en la valoración ecográfica rutinaria del feto del segundo trimestre plantea un desafío diagnóstico y de manejo. Clásicamente ha sido asociado a cromosomopatías y displasia esquelética. Existen pocos reportes que valoran los resultados perinatales de los fetos con fémur corto en el examen del segundo trimestre. **Objetivos:** Determinar la asociación de fetos con fémur corto aislado en fetos del segundo trimestre y recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y su asociación con otros resultados perinatales adversos. **Diseño:** Estudio de cohorte retrospectivo. **Institución:** Unidad de Medicina Fetal, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú. **Participantes:** Gestantes de 16 a 28 semanas. **Intervenciones:** Para cumplir con el tamaño muestral, se seleccionó los fetos evaluados durante el periodo de tres años (2006 a 2008) que cumplieron los criterios de inclusión. Se clasificó los fetos de 278 gestantes de 16 a 28 semanas en dos grupos: 89 con longitud de fémur corto aislado como único hallazgo, sin RCIU al momento de la evaluación (casos), y 189 fetos con longitud de fémur normal (controles). Se excluyó las gestantes cuyos fetos tenían anomalías cromosómicas o estructurales y aquellas gestaciones con embarazos múltiples. Se realizó un análisis univariado mostrando porcentajes y medidas de tendencia central y un análisis bivariado con la prueba t, para las variables continuas, y la prueba exacta de Fisher, para las variables categóricas. **Principales medidas de resultados:** Asociación del fémur corto fetal con complicaciones fetales y maternas. **Resultados:** El grupo de fetos con fémur corto aislado tuvo recién nacidos con peso promedio significativamente menor que las gestantes de fetos con longitud de fémur normal, con una diferencia estadística y clínicamente significativa de 412,3 g (P=0,000), encontrándose un mayor porcentaje de recién nacidos con RCIU en 14,6% versus 6,8% en el grupo control (p=0,000). Calculamos un OR de 2,32 (IC95%:1,03 a 5,23) para RCIU. Además, se observó que las gestantes con fetos de fémur corto aislado desarrollaron hipertensión gestacional (11,2% versus 4,8%, p=0,046) y preeclampsia (11,2% versus 2,1%, p=0,001). Asimismo, hubo mayor número de casos con puntaje de Ápgar <7 a los 5 minutos en el grupo de fetos con fémur corto (4,5% versus 0,5%, p=0,02). Igualmente, hubo dos casos de muerte perinatal en el grupo de fetos con fémur corto aislado. **Conclusiones:** El fémur corto, como hallazgo ecográfico aislado en fetos del segundo trimestre, está asociado a recién nacidos con RCIU y con gestaciones complicadas con hipertensión gestacional o preeclampsia. Este es la cohorte más grande publicada hasta el momento de fetos con fémur corto aislado.

Palabras clave: Fémur corto, restricción de crecimiento intrauterino, hipertensión gestacional, preeclampsia.

WALTER VENTURA¹, JOHNNY HUAMÁN², JAIME INGAR¹, ERASMO HUERTAS¹, CONNY NAZARIO², ÓSCAR LIMAY¹

¹ Unidad de Medicina Fetal, Instituto Nacional Materno Perinatal

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Conflicto de intereses: Ninguno

Tema Libre Ganador del Primer Premio al mejor trabajo de investigación presentado al XVIII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, octubre 2010.

Correspondencia:

Walter Ventura, MD.
Av. Miró Quesada 941, Lima 1, Perú
Teléfono: 00 51-1-328 1370. Ext. 1395
Correo electrónico: walterichard@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2011; 57: 33-37

Perinatal outcomes in second-trimester fetuses with isolated short femur

ABSTRACT

Background: The finding of short femur (length below the 5th centile) at second trimester ultrasound examination is a diagnostic challenge. Classically, the short femur has been associated to chromosomal abnormalities and skeletal dysplasias. A few reports have been published

on fetuses with isolated short femur outcomes. **Objectives:** To determine perinatal outcomes in the second-trimester fetuses with isolated short femur and to determine its association with fetal growth restriction. **Design:** Retrospective cohort study, also called historical or concurrent study. **Setting:** Fetal Medicine Unit, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Peru.

Participants: Women with 16 to 28 weeks pregnancies. **Interventions:** The sample size was drawn from our 2006-2008 databases and consisted in 278 fetuses 16 to 28 weeks who had ultrasound examination. We categorized two groups: fetuses with isolated short femur (cases) and fetuses with normal femur length (controls). We excluded from analysis fetuses with



abnormalities or multiple gestations. T-student bivariate analysis was done to compare continuous variables and categorical variables were analyzed by Fisher's exact test. **Main outcome measures:** Association of fetal short femur with fetal and maternal complications. **Results:** Fetuses with isolated short femur showed significantly lower mean birth weight by 412,3 g ($p=0,000$). Odds ratio for growth restriction was 2,32 (95%CI: 1,03-5,23). Additionally we observed more cases of mothers developing preeclampsia (11,2% vs. 2,1%, $p=0,001$) and gestational hypertension (11,2% vs. 4,8%, $p=0,046$). Also, fetuses with isolated short femur had more frequently 5 minute Apgar score <7 than fetuses with normal femur (4,5% vs. 0,5%, $p=0,02$). There were two cases of neonatal death in fetuses with isolated short femur. **Conclusions:** Isolated short femur in second-trimester fetuses is associated with growth restriction, preeclampsia, and gestational hypertension.

Keywords: Short femur, fetal growth restriction, preeclampsia, gestational hypertension.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en el crecimiento fetal -sobre todo la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)- se asocian con un aumento del riesgo de la morbilidad y la mortalidad perinatal ⁽¹⁾. La identificación de estos fetos con RCIU es crucial, porque su manejo apropiado puede dar lugar a un resultado favorable ⁽²⁾. El Doppler de la arterias uterinas es la herramienta más útil en la predicción del feto con restricción del crecimiento intrauterino en el primer trimestre ⁽³⁾ y en el segundo trimestre ⁽⁴⁾. En estudios recientes se ha encontrado que la longitud fetal del fémur debajo del percentil 5 en el examen ecográfico rutinario del segundo trimestre está asociado con fetos pequeños para la edad gestacional y el posterior desarrollo de RCIU ^(5,6). Del mismo modo, es conocida su asociación como marcador de aneuploidías y displasias esqueléticas ⁽⁷⁻⁹⁾. Sin embargo, los estudios llevados a cabo en relación a fémur corto y resultados perinata-

les han sido descriptivos o de series de casos en centros de referencia de alta prevalencia de casos de RCIU y de patología fetal.

Clásicamente, se ha aceptado el fémur corto como característica del feto con RCIU ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Sin embargo, también puede corresponder a un hallazgo enteramente normal o puede ser un marcador de aneuploidías (síndrome de Down) o asociado a displasia esquelética ⁽¹³⁾.

El Perú tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad perinatal, de las cuales un buen número corresponde a fetos con RCIU y peso bajo al nacer, por lo que es trascendente conocer los fetos que tienen más riesgo de desarrollar dichos eventos.

La detección de un fémur corto, definido como una longitud debajo del percentil 5 en la valoración ecográfica del feto del segundo trimestre, constituye un problema de abordaje y de manejo en medicina fetal. Existe poca bibliografía al respecto, por lo que nos planteamos realizar un estudio en una cohorte de fetos con fémur corto como único hallazgo en el momento de la valoración ecográfica para determinar su asociación a restricción de crecimiento fetal y a otros resultados perinatales adversos.

MÉTODOS

El presente es un estudio de cohorte retrospectivo o concurrente.

Se calculó un tamaño muestral con el programa *epidat* 3.0, teniendo como referencia el estudio de Todoros y col ⁽⁹⁾, que encuentra una frecuencia de RCIU en fetos con fémur corto aislado de 21% versus los datos informados por el INMP de RCIU en 10%. Se consideró una potencia de 80%, se tomó dos controles por cada caso y se adicionó 10% por las probables pérdidas; así se obtuvo 89 casos de fetos con fémur corto aislado y 189 controles de fetos con longitud de fémur normal, que correspondieron a fetos

valorados ecográficamente durante tres años de estudio (2006 a 2008), en la Unidad de Medicina Fetal del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP). Se consideró casos a todos los fetos con diagnóstico ecográfico de fémur corto, esto es menor o igual del percentil 5 en el segundo trimestre del embarazo, sin otro hallazgo ecográfico; y controles, a todos los fetos con longitud femoral mayor del percentil 5.

Fue variable independiente el fémur corto aislado, es decir, la longitud del fémur debajo del percentil 5 para la edad gestacional, medida por ecografía en el segundo trimestre, según tabla de Hadlock I ⁽¹⁴⁾; tenían adecuado crecimiento fetal al momento del examen, circunferencia abdominal mayor del percentil 5 y sin alguna anomalía evidenciable a la ecografía o al nacimiento. La variables dependientes fueron la restricción de crecimiento uterino (RCIU), según tablas de Hadlock 15, la preeclampsia (presión arterial $>140/90$ y presencia de proteinuria en gestantes con más de 22 semanas de edad gestacional) y la hipertensión gestacional (presión arterial $>140/90$ sin proteinuria en gestantes con más de 22 semanas de edad gestacional).

Se incluyó los fetos entre 16 y 28 semanas de edad gestacional, embarazo único y edad gestacional por fecha de última regla conocida o por ecografía del primer trimestre. En casos de discordancia mayor de 7 días, se tomó como base la ecografía del primer trimestre. Se excluyó el embarazo múltiple, fetos con malformaciones diagnosticados en su control prenatal, fetos con cromosomopatías y embarazo complicado con diabetes mellitus.

El análisis estadístico se efectuó con ayuda del programa STATA 10.0 (StataCorp LP, College Station, TX). En el análisis descriptivo univariado se midió pruebas de tendencia central y medidas de dispersión. Las variables categóricas (peso al nacer categorizado, preeclampsia,



RCIU, puntaje Ápgar menor de 7 a los 5 minutos) fueron analizados con la prueba exacta de Fisher, y las variables continuas de peso al nacimiento y edad gestacional con la prueba t no pareada. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 2006 a 2008, 278 fetos entre 16 a 28 semanas cumplieron con los criterios de inclusión; 89 correspondieron a

fetos con fémur corto aislado y 189 a fetos con longitud de fémur normal.

En la tabla 1 se compara los grupos de acuerdo a las características generales. No hubo diferencia en la edad materna de las mujeres que gestaban fetos con fémur corto versus las mujeres con fetos de fémur normal (29,3 versus 30,4, $p=0,22$). Asimismo, la edad gestacional de los fetos fue similar (22,8 versus 22,4, $p=0,39$). Sin embargo, hubo diferencia significativa en cuanto

al antecedente de RCIU en los fetos con fémur corto comparado con los fetos con fémur normal (5 versus 1, $p=0,006$) y en el antecedente de preeclampsia (4 versus 0, $p=0,006$). Se evidenció más casos de multíparas en el grupo de fetos con fémur normal (66,7% versus 51,7%, $p=0,016$).

En la tabla 2 se compara los principales resultados de acuerdo a los grupos de estudio. La media de la longitud femoral en el grupo de casos fue significativamente más corto

Tabla 1. Características generales de la población estudiada.

	Fémur corto n = 85	Fémur de longitud normal n = 189	Significancia
Edad materna (RIC) ⁽ⁱ⁾	29,3 ± 7,5	30,4 ± 7,3	$p=0,22$
EG al examen ⁽ⁱ⁾	22,8 ± 3,2	22,4 ± 3,5	$p=0,39$
Paridad ⁽ⁱⁱ⁾			
- Nulípara	43 (48,3%)	63 (33,3%)	$p=0,016$
- Multípara (≥1 parto)	46 (51,2%)	126 (66,7%)	
Antecedente de preeclampsia ⁽ⁱⁱ⁾	4 (4,5%)	0 (0%)	$p=0,006$
Antecedente gestación con RCIU ⁽ⁱⁱ⁾	5 (5,6%)	1 (0,5%)	$P=0,006$

La comparación se realizó con (i) t-student para las variables continuas con distribución normal y (ii) chi cuadrado para las variables categóricas
RIC = rango intercuartil EG = edad gestacional RCIU = restricción del crecimiento intrauterino

Tabla 2. Resultados perinatales en fetos con fémur corto y fémur normal.

	Fémur corto n = 89	Fémur de longitud normal n = 189	Significancia
Longitud del fémur ⁽ⁱ⁾	34,1 ± 8,8	40,1 ± 8,8	$p=0,0000^*$
Peso al nacimiento ⁽ⁱ⁾	2881,0 ± 796,0	3293,4 ± 588	$p=0,000^*$
Edad gestacional ⁽ⁱ⁾	37,5 ± 3,2	38,6 ± 2,0	$p=0,000^*$
RCIU ⁽ⁱⁱ⁾			
- No	76 (85,4%)	176 (93,1%)	$p=0,039^*$
- Sí	13 (14,6%)	13 (6,9%)	
Hipertensión gestacional ⁽ⁱⁱ⁾			
- No	79 (88,7%)	180 (95,2%)	
- Sí	10 (11,2%)	9 (4,8%)	$p=0,046^*$
Preeclampsia ⁽ⁱⁱ⁾			
- No	79 (88,8%)	185 (97,9%)	
- Sí	10 (11,2%)	4 (2,1%)	$p=0,001^*$
Ápgar <7 a los 5 minutos ⁽ⁱⁱ⁾			
- No	85 (95,5%)	188 (99,5%)	$p=0,020^*$
- Sí	4 (4,5%)	1 (0,5%)	

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. La comparación se realizó con (i) t-student para las variables continuas con distribución normal y (ii) chi cuadrado para las variables categóricas

(*) Significativo $p < 0,05$



(34,1 versus 40,1, $p=0,000$). Hubo más casos de hipertensión gestacional en el grupo de fetos con fémur corto (11% versus 4%, $p=0,046$) y más casos de preeclampsia (11% versus 2%, $p=0,001$). Los fetos con fémur corto tuvieron menor peso promedio al nacimiento que los fetos con fémur normal al segundo trimestre (2 881 g versus 3 293 g, $p=0,000$). Del mismo modo, los casos considerados RCIU de acuerdo a nuestra definición fue mayor en el grupo de fetos con fémur corto (14% versus 6%, $p=0,039$). Hubo más casos de puntaje Ápgar menor de 7 a los 5 minutos en el grupo de fetos con fémur corto (4,5% versus 0,5%, $p=0,02$).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó que gestantes de fetos con fémur corto aislado tuvieron recién nacidos con peso promedio significativamente menor que las gestantes de fetos con longitud de fémur normal, con una variación de 412,3 g ($p=0,000$), como también se demostró en estudios previos^(5,6). Del mismo modo, demostramos que en población no seleccionada de gestantes el fémur corto fetal aislado al momento del examen ecográfico del segundo trimestre fue un predictor de restricción de crecimiento intrauterino. El OR 2,32 (IC95%: 1,03 a 5,23) que reportamos es significativo, la sensibilidad 14,6% (IC95%: 7,3 a 21,9) es baja, la especificidad es 93,1% (IC 95%: 89,5 a 96,7), el valor predictivo positivo es 50% (IC95%: 30,8 a 69,2%) y el valor predictivo negativo es 69,8% (IC 95%: 64,7 a 75,5), similar a lo encontrado por Weiz⁽⁶⁾.

Algunos autores han recomendado el uso de tablas de crecimiento intrauterino locales o validadas, teniendo en consideración las variaciones étnicas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾; sin embargo, debido a que en nuestro trabajo diario utilizamos las tablas ecográficas de Hadlock I, realizamos el estudio tomando en consideración dichas tablas^(14,15).

Varios trabajos de series de casos han mostrado una asociación entre fémur corto aislado y restricción del crecimiento intrauterino. Bromley y col⁽¹⁹⁾ hallaron 4 casos de fetos con fémur corto que presentaban 2 a 4 desviaciones estándar debajo del promedio comparado con el diámetro biparietal; en el seguimiento se encontró que estos fetos nacieron con RCIU severo sin evidencia de displasia esquelética. Otros dos estudios también describieron esta asociación de fémur corto y RCIU. O'Brien y col⁽¹⁰⁾, encontraron retardo en el crecimiento de la longitud del fémur en siete fetos con RCIU; así mismo, Woo y col⁽¹²⁾ observaron que 12 de 30 fetos con RCIU tuvieron una longitud de fémur debajo de 2 desviaciones estándar para la edad gestacional. Todros y col⁽⁹⁾ evaluaron 86 casos de gestantes que tenían fetos con longitud de fémur debajo del percentil 10, y encontraron que 21% de estas pacientes tuvieron neonatos pequeños para la edad gestacional y que el diagnóstico de pequeños para la edad gestacional fue hecho 9 semanas después de encontrar el fémur corto, a pesar que el Doppler uterino y umbilical fue normal a las 22 a 24 semanas de gestación. En la serie más grande de fetos de 18 a 22 fémur corto aislado ($n=56$)⁽⁶⁾, se encontró un OR de 3,0 para fetos pequeños para la edad gestacional y 2,6 para peso menor de 2 500 g al nacimiento; sin embargo, su población, a diferencia de la nuestra, fue multiétnica y las gestantes habían sido previamente tamizadas para síndrome de Down, es decir, probablemente no se incluyó las gestantes con riesgo de cromosomopatías.

La etiología del acortamiento del fémur en los fetos pequeños para la edad gestacional es incierta. Podría existir una redistribución de flujo sanguíneo a temprana edad gestacional, con flujo incrementado al corazón y cerebro y disminución del flujo sanguíneo a la parte inferior del cuerpo fetal^(20,21). Se ha especulado que una placentación anormal altera

los niveles de receptores del factor de crecimiento de fibroblasto, resultando en restricción del crecimiento de los huesos largos⁽²²⁾. Por otro lado, en pacientes diabéticas se ha comprobado que los niveles de FCF-2 cambian en relación al tamaño fetal y placentario. Por ello se piensa que las placentas anormales alteran los niveles de FCF-2 y por lo tanto causarían restricción aislada de los huesos largos fetales^(9,22).

Nuestro estudio observó que en el grupo de fémur corto aislado hubo más casos de hipertensión gestacional (11% versus 4,7%) y preeclampsia (11% versus 2,1%), con diferencia significativa. Aunque el tamaño muestral no es el adecuado para valorar estos resultados y los grupos no fueron homogéneos en cuanto a estos antecedentes obstétricos que se sabe son factores de riesgo, queda aún la hipótesis de que existe alguna conexión entre placentación anormal y fémur corto, como ha sido sugerido por algunos autores^(5,10,19,22).

A diferencia de otros estudios, nosotros evaluamos el puntaje Ápgar menor de 7 a los 5 minutos en ambos grupos como medida del resultado perinatal. Encontramos menor puntaje Ápgar en los fetos con fémur corto ($p=0,02$), lo que se explica porque tuvimos dos casos de óbito fetal y dos casos de preeclampsia severa en el grupo de fetos con fémur corto.

El futuro de la Obstetricia y en particular de la Medicina Fetal está en la predicción de los eventos obstétricos, tal como lo demostráramos recientemente para parto pretérmino⁽²³⁾. Por lo que nuestros hallazgos son de trascendental importancia por cuanto, a diferencia de los estudios en otros países, nuestras gestantes constituyen población no seleccionada sin tamizaje de cromosomopatías, donde el hallazgo ecográfico del fémur corto en el segundo trimestre no asociado a otra patología y con crecimiento normal



al momento del examen ecográfico constituye un predictor de restricción de crecimiento intrauterino. En países como el nuestro, donde no existe una política de tamizaje para RCIU y preeclampsia⁽²⁴⁻²⁶⁾, el hallazgo ecográfico del fémur corto aislado debe ser motivo de plantear una valoración ecográfica seriada del crecimiento fetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part II. Diagnosis and management. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):140-6.
- Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):194-200.
- Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):583-6.
- Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaidis KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441-9.
- Papageorghiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):507-11.
- Weisz B, David AL, Chitty L, Peebles D, Pandya P, Patel P, Rodeck CH. Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):512-6.
- Nyberg DA, Resta RG, Hickok DE, Hollenbach KA, Luthy DA, Mahony BS. Femur length shortening in the detection of Down syndrome: is prenatal screening feasible? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1247-52.
- Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):534-8.
- Todros T, Massarenti I, Gaglioti P, Biolcati M, Botta G, De Felice C. Fetal short femur length in the second trimester and the outcome of pregnancy. *BJOG.* 2004;111(1):83-5.
- O'Brien GD, Queenan JT. Ultrasound fetal femur length in relation to intrauterine growth retardation. Part II. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(1):35-9.
- Pattarelli P, Pretorius DH, Edwards DK. Intrauterine growth retardation mimicking skeletal dysplasia on antenatal sonography. *J Ultrasound Med.* 1990;9(12):737-9.
- Woo JS, Wan CW, Fang A, Au KL, Tang LC, Ghosh A. Is fetal femur length a better indicator of gestational age in the growth-retarded fetus as compared with biparietal diameter? *J Ultrasound Med.* 1985;4(3):139-42.
- Parra-Cordero M, Quiroz L, Rencoret G, Pedraza D, Muñoz H, Soto-Chacón E, Miranda-Mendoza I. Screening for trisomy 21 during the routine second-trimester ultrasound examination in an unselected Chilean population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(7):946-51.
- Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, Park SK. Fetal femur length as a predictor of menstrual age: sonographically measured. *Am J Roentgenol.* 1982;138(5):875-8.
- Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984;150(2):535-40.
- Kovac CM, Brown JA, Apodaca CC, Napolitano PG, Pierce B, Patience T, Hume RF Jr, Calhoun BC. Maternal ethnicity and variation of fetal femur length calculations when screening for Down syndrome. *J Ultrasound Med.* 2002;21(7):719-22.
- Shipp TD, Bromley B, Mascola M, Benacerraf B. Variation in fetal femur length with respect to maternal race. *J Ultrasound Med.* 2001;20(2):141-4.
- Drooger JC, Troe JW, Borsboom GJ, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Snijders RJ, Verhulst FC, Witteman JC, Steegers EA, Joong IM. Ethnic differences in prenatal growth and the association with maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(2):115-22.
- Bromley B, Brown DL, Benacerraf BR. Short femur length associated with severe intrauterine growth retardation. *Prenat Diagn.* 1993;13(6):449-52.
- Peeters LL, Sheldon RE, Jones MD, Jr., Makowski EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135(5):637-46.
- Sheldon RE, Peeters LL, Jones MD, Jr., Makowski EL, Meschia G. Redistribution of cardiac output and oxygen delivery in the hypoxemic fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135(8):1071-8.
- Zalel Y, Lehavi O, Schiff E, Shalmon B, Cohen S, Schulman A, Achiron R. Shortened fetal long bones: a possible in utero manifestation of placental function. *Prenat Diagn.* 2002;22(7):553-7.
- Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaidis K. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010;En prensa.
- Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):524-9.
- Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaidis KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(3):310-3.
- Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(3):182-8.