

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

Walter Castillo Urquiaga

RESUMEN

La Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) es un crecimiento anormal que se asocia a pronóstico adverso a corto, mediano y largo plazo. Los factores etiológicos pueden estar actuando sinérgicamente y por tanto el uso de múltiples parámetros son de utilidad diagnóstica. La detección, seguimiento y manejo dependen del conocimiento de la nueva terminología y parámetros para su identificación que está en relación a su presentación clínica y progresión dependiente de la edad gestacional y de su etiología. Se describen las presentaciones típicas de la RCF temprana y tardía y la necesidad de diferenciarla del Pequeño constitucional normal (PCN).

Palabras clave: *Restricción del Crecimiento Fetal; RCIU; Pequeño constitucional normal; RCF temprana y tardía; Pequeño para la edad gestacional (fuente: DeCS BIREME).*

FETAL GROWTH RESTRICTION

SUMMARY

Fetal Growth Restriction (FGR) is an abnormal growth associated with adverse prognosis in the short, medium and long term. Etiological factors may be acting synergistically and therefore the use of multiple parameters is useful in diagnosis. The detection, monitoring and management depend on knowledge of the new terminology and parameters for identification that is related to clinical presentation and progression in relation to gestational age and from its etiology. We describe the typical presentations of early and late FGR and the need to differentiate the normal constitutionally small (NCS).

Key words: *Fetal Growth Restriction; IUGR; normal constitutionally small; early and late FGR; Small for gestational age (source: MeSH NLM).*

INTRODUCCIÓN

La Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) es un crecimiento anormal de origen multifactorial que complica el embarazo y se asocia a un pronóstico adverso a corto, mediano y largo plazo¹⁻⁴.

La terminología usada actualmente para el crecimiento fetal anormal es aún confusa. Los términos PEG (Pequeño para la Edad Gestacional) y RCF se han estado usando erróneamente como sinónimos¹⁻⁵. Y aunque se han precisado mejor los términos e identificado nuevos parámetros y diferentes tipos de presentación, sigue siendo un reto la detección de restricción del crecimiento con Doppler umbilical normal y su diferenciación de los Pequeños Constitucionales Normales (PCN)^{2, 6-9}.

Por último, el riesgo incrementado de morbilidad fetal/neonatal, de desarrollo neurológico anormal y de complicaciones cardiovasculares en la vida adulta son problemas de impacto^{9, 10-12}.

La presente revisión se centrará en las precisiones diagnósticas actuales y la descripción de la presentación temprana y tardía con la finalidad de brindar una mayor comprensión sobre el crecimiento fetal anormal que permita mejorar la detección, manejo y pronóstico de la RCF.

EPIDEMIOLOGÍA

No hay una estadística exacta de PEG ni de RCF, y en general representan un 4% a 15% de los embarazos¹³, por debajo de algunos países con semejantes características. García y col¹⁴ hallaron en el INMP el año 1998 una frecuencia de RCIU (<P10) de 6.8% y para el año 2012¹⁵, los PEG representaron el 13.8 % de los egresos hospitalarios en neonatología del INMP y tampoco hay datos de la frecuencia de RCF y PCN.

En general, la proporción de PEG en una población es fija pero la proporción de RCF variará con la salud de la población pudiendo ser teóricamente cero en gestantes saludables y sin comorbilidad con fetos genéticamente normales⁷.

Por tanto la baja identificación de PEG y de RCF existente se explica por la diferente terminología, los diversos percentiles, las diferentes curvas de crecimiento, las imprecisas determinaciones de la edad gestacional y el desconocimiento de las diferentes presentaciones^{5-9, 13, 16-18}.

PORQUE DETECTAR PEG Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

Por su demostrado pronóstico adverso a corto, mediano y largo plazo¹⁻⁴:

¹ Médico GinecoObstetra. Unidad de Medicina Fetal. Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima-Perú.

A CORTO PLAZO: Flenady et al¹⁹ en un meta análisis encontraron que el riesgo de muerte fetal fue 4 veces mayor en PEG. Pilliod et al²⁰ en un estudio en PEG de 24 a 41 semanas encontró riesgos de muerte fetal de 58/10,000 en <P3, 43.9/10,000 en <P5 y 26.3/10,000 en <P10 comparado a 5.1/10,000 en no PEG. Trudell et al²¹ han encontrado en RCIU catalogados como PEG < P10 que el riesgo de muerte fetal aumenta desde 28/10,000 a las 37 semanas hasta 120/10,000 a las 40 semanas y en PEG <P5 el riesgo aumenta desde 23/10,000 a las 37 semanas hasta 176/10,000 a las 40 semanas proponiendo considerar una política de parto a las 37 a 38 semanas. Aunque no evaluaron la presencia de alteración Doppler ni diferenciaron entre Pequeños constitucionales y verdadera RCF. Además, hay mayor riesgo de asfixia intraparto y morbilidad neonatal como hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipotermia, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria y muerte neonatal^{1, 2, 10, 19-21}.

A MEDIANO PLAZO: Se está evidenciando pronóstico adverso neuroconductual y en el neurodesarrollo y cambios en la microestructura cerebral. También está en cuestión el efecto “preservador cerebral” el cual posiblemente ya traduce lesión neurológica^{9, 11, 22}.

A LARGO PLAZO: Desde la “hipótesis de Barker”²³ en relación a la “programación fetal” en la cual el feto malnutrido es programado a exhibir un “fenotipo ahorrativo” debido a cambios epigenéticos en la regulación metabólica, numerosas publicaciones asocian la RCIU con obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria en el adulto²⁴. Crispi et al^{25, 26} han mostrado una “hipótesis cardíaca alternativa” de cambios cardiovasculares que persisten en la niñez y ocurren independientemente del Doppler, del percentil de crecimiento y de la edad gestacional de presentación. Recientemente, Bjarnegard²⁷ evidenció cambios cardiovasculares a los 20 años en nacidos con RCIU. Así, la “programación” metabólica y cardiovascular fetal se asocia a consecuencias negativas para la función cardiovascular adulta.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA RCF

La regulación del crecimiento fetal es multifactorial, compleja y sujeta a factores intrínsecos fetales, maternos y del entorno gestacional^{1, 2, 7, 17, 28} (Tabla 1). En la RCF de origen cromosómico se han encontrado reducciones en los troncos vellositarios terciarios y mosaicismos placentarios. El citomegalovirus causa citólisis directa y pérdida de células funcionales, la Rubéola daña el endotelio, la Sífilis crea vasculitis, trombosis y edema vellosito en la placenta, la Malaria activa una respuesta inmune con depósito plaquetario a nivel vascular. En pacientes con cardiopatía materna cianótica, enfermedad pulmonar, hemoglobinopatías, tabaquismo puede predominar inicialmente una defectuosa capacidad transportadora de oxígeno y en menor cuantía la disminución del flujo

útero placentario que es predominante en los trastornos hipertensivos, autoinmunes y vasculares. Sin embargo, con frecuencia tienen la misma vía final común: perfusión y nutrición fetal subóptimas.

La fisiopatología de la RCF de origen placentario más aceptada en la actualidad es la vasoconstricción crónica de los troncos vellositarios terciarios debida a un remodelamiento vascular defectuoso de las arterias espirales^{1, 29-32}. Se postula que la RCF es un fenotipo más de los “Grandes Síndromes Obstétricos” asociados a trastornos de la placentación predominantemente profunda (miometrial). Se han recopilado y descrito^{8, 9, 33} que en la fase pre clínica, hay reducción del flujo venoso umbilical y del gasto cardíaco fetal. Aumenta el shunt a través del ductus venoso hacia el corazón afectando el flujo hepático. Se da una “regulación en bajada” del eje de crecimiento glucosa-insulina-factor de crecimiento con disminución en el almacenamiento de glucógeno disminución del tamaño hepático y retraso del crecimiento abdominal. Con mayor disfunción placentaria y aumento en la resistencia vellosa aumenta la resistencia umbilical, disminuye el ratio cerebroplacentario, y aumenta el flujo en arteria cerebral media. El aumento en la resistencia placentaria aumenta la post carga ventricular derecha mientras que la caída en la resistencia al flujo cerebral disminuye la post carga ventricular izquierda. A nivel cardíaco, se da un incremento relativo del gasto ventricular izquierdo. La magnitud de esta “redistribución” es mayor cuando la diástole umbilical es ausente o reversa que produce un aumento medible en el gasto ventricular izquierdo. Adicionalmente, la dirección neta del flujo a nivel del istmo aórtico es determinada pasivamente por esta relación de post carga derecha-izquierda y el gasto ventricular de cada ventrículo. Con mayor redistribución central, el flujo parcialmente disminuido de la aorta descendente revierte hacia la circulación cerebral vía istmo aórtico. Cuando la deficiencia nutricional es severa o ha persistido por largo tiempo, disminuye la velocidad de crecimiento de todas las medidas fetales y el peso estimado cae por debajo del percentil 10. Una vez desarrollada la restricción del crecimiento, la progresión difiere en relación a la edad gestacional^{1, 2, 6, 8, 9, 33}.

A nivel tisular evidencia actual Bloomfield³⁴ indica que el eje materno-placento-fetal del Factor de crecimiento placentario (PIGF) juega un rol clave en la alteración de la nutrición y crecimiento fetal por trastorno de la placentación. Se han encontrado bajos niveles de PIGF y altos niveles de su inhibidor soluble (sFlt-1) en la circulación materna asociados con vasculogénesis y angiogénesis alterada, falla de la invasión trofoblástica e inadecuado desarrollo placentario³⁵.

Finalmente cabe precisar que los factores etiológicos parecerían actuar sinérgicamente. Por tanto el término RCF idiopática debe usarse sólo cuando no se ha identificado ninguna de las diferentes etiologías ni factores asociados.

Tabla 1. Factores asociados a restricción del crecimiento fetal

FETALES
Aneuploidías (trisomía 18, 13 y 21; triploidías, disomías unipaternas para cromosomas 6, 14 y 16)
Malformaciones no cromosómicas (Gastrosquisis, Onfalocele, Cardiopatías, etc.)
Síndromes genéticos (Cornelia de Lange, Brachman-de Lange, Russell-Silver, Fanconi, Roberts, etc.)
Infecciones (Citomegalovirus, Sífilis, Malaria, Rubeola, Toxoplasma, TBC, HIV, etc.)
MATERNO Y ENTORNO GESTACIONAL: MAYORES OR > 2
Edad materna > 40 a
Tabaquismo \geq 11/día
Usaria de Cocaína
Ejercicio vigoroso diario
PEG-RCF-Óbito anterior
PEG-RCF materno
Hipertensión Crónica
Diabetes y Enfermedad vascular
Enfermedad Renal
Síndrome Antifosfolípido
PEG-RCF paterno
Amenaza de aborto
Pre eclampsia o Hipertensión gestacional severa actual
Baja ganancia ponderal
MATERNO Y ENTORNO GESTACIONAL : MENORES OR < 2
Anemia materna moderada a severa
Edad materna \geq 35 a
Nuliparidad
Índice de Masa Corporal < 20 o \geq 25
Tabaquismo 1 a 10/día
Embarazo tras Fertilización in vitro
Baja ingesta de frutas pre gestacional
Pre eclampsia previa
Intervalo gestacional < 6m y \geq 60 m
Hipertensión gestacional leve
Consumo de alcohol
Comorbilidades como cardiopatía, enfermedad pulmonar, gastrointestinal, etc.
Consumo de cafeína \geq 300 mg/día en el 3er trimestre
PLACENTARIAS
Placenta Previa
Tumores placentarios (Corioangiomas, hemangiomas, inserción velamentosa, etc.)
Mosaicismo placentario aislado
Hemorragia anteparto inexplicada
Arteria umbilical única aislada

TERMINOLOGÍA

El término “*Retardo del crecimiento intrauterino*” fue acuñado por primera vez por Warkany³⁶ el año 1961. El año 1967 Battaglia y Lubchenco³⁷ acuñaron el término PEG para definir recién nacidos con un peso para la edad gestacional menor al percentil 10. Con el tiempo los términos sufrieron modificaciones³⁸, y hasta fueron usados indistintamente para clasificar al feto con déficit de crecimiento. Las guías más actuales llaman al crecimiento patológico Restricción del crecimiento Fetal^{1,2} aunque no se ha desechado el término RCIU¹⁷.

La definición conceptual^{1,2,29} de Restricción del Crecimiento Fetal es ampliamente conocida y se refiere a que “*el feto no ha alcanzado su potencial de crecimiento genéticamente determinado*” debido a una razón patológica o efecto en útero sobre la transferencia de nutrientes. Sin embargo; dado que es imposible determinar con exactitud el potencial de crecimiento de un feto, se usan definiciones operacionales.

El ACOG¹ y el RCOG² establecen que no es lo mismo PEG y RCF; sin embargo, no los diferencian objetivamente en sus guías. Es más, en diferentes estudios las definiciones operacionales de RCF varían en relación a la severidad del déficit de crecimiento y la presencia de alteración hemodinámica, y otros usan RCF como sinónimo de PEG creando que sus conclusiones y recomendaciones no sean totalmente válidas y aplicables a todos los casos^{1,2,14,17,38}.

Evidencia actual^{6,7,18} permite establecer el término Pequeño para la Edad Gestacional como una generalidad y es definido como aquel con un peso estimado o al nacer por debajo del percentil 10. Y dentro de estos², se incluyen en un 10 a 15 % a los afectados en su crecimiento de una forma patológica mediados por la placenta (RCF), otro 50-70% son pequeños constitucionales y por tanto sanos (PCN) y sin pronóstico adverso ni a corto ni a largo plazo pues su pequeñez, en relación a una tabla poblacional, es explicada por su constitucionalidad genética y por último, otro 5-10% de los PEG están asociados con anomalías estructurales y cromosómicas, o infección intrauterina (PEG Anormales o No mediados por la Placenta). Así, PEG resulta ser sólo una definición operativa ponderal con base estadística que exige la identificación de una causa o precisión diagnóstica.

Además la clasificación como PEG-RCF es un tanto imprecisa pues depende de factores^{16,18,39} como el tener un punto de corte uniforme, una edad gestacional lo más exacta posible, un correcto estimado ponderal biométrico, una curva de crecimiento actual y lo más personalizada y la consideración de factores o indicadores de crecimiento patológico.

Puntos de corte o Percentiles: Hay amplio consenso^{1-7,13,16} en usar el Peso menor del Percentil 10 como criterio de calificación de PEG y el déficit menor del percentil 3 como RCF independientemente de otros criterios^{2,18}. Pero debemos precisar que se eligió el percentil 10 sólo con fines de tener mayor sensibilidad en detectar un crecimiento fuera de lo normal a expensas de perder verdaderos fetos con afección de su potencial genético y cuyo peso final está por encima del percentil 10 frente a la curva poblacional⁷.

Edad Gestacional (EG): Su determinación es esencial para determinar el percentil de crecimiento, la toma de decisiones y el manejo del embarazo^{1,2,7,17,39}. El patrón estándar para su determinación considera semanas completas de embarazo desde la Fecha de

Última Menstruación (FUR) para su cálculo inicial, y se corrige según el examen ultrasonográfico confiable durante el primer o segundo trimestre del embarazo (en caso de observar discordancia > 7 -10 días considerar corregir la FUR). Cuando no se disponga de una FUR ni ecografías previas confiables, el uso de "múltiples parámetros no biométricos" como el diámetro transcerebeloso, longitud renal y núcleos de osificación son de utilidad^{40, 41}. Lo real es que algunos determinan la adecuación del crecimiento neonatal según la edad por examen físico y no por FUR como se recomienda, así haya un aval de seguridad en base a una ecografía precoz. Esto también crea una inexactitud y subdiagnóstico en la valoración del crecimiento, pues no es lo mismo comparar un peso de 2500 a las 37 semanas que frente a 39 semanas.

Estimado ponderal biométrico: La exactitud de las fórmulas aumenta cuando se toman medidas de la cabeza, el abdomen y el fémur^{42, 43}. La fórmula de Hadlock⁴⁴ que considera DBP, CC, CA y LF es de gran precisión y recomendación. Además de resaltar la necesidad de un buen conocimiento biométrico para vencer las modificaciones y dificultades para obtener buenas medidas en el tercer trimestre, se recomienda un intervalo de al menos 3 semanas y menos si ya hay algún parámetro < P10 o evidencia de velocidad de crecimiento reducida^{1, 2}.

Curvas de crecimiento: Algunas se basan en estimados ecográficos (Hadlock⁴⁵) y otras en datos neonatales

(Williams⁴⁶). La mayoría usan datos poblacionales tipo referencias (fetos complicados y normales sin discriminación), pocos son estándares (fetos normales), pero muy raramente datos personalizados que reflejen el ideal ponderal genéticamente determinado⁷. Así, pueden presentarse fetos con RCF que se encuentran dentro del grupo de peso adecuado para la edad gestacional (AEG) según la curva usada, tornando más difícil su diagnóstico^{7, 13, 16}. Las trayectorias de crecimiento⁴⁷ y las curvas personalizadas según sexo, talla, peso, paridad y origen étnico mejoran la detección de RCF optimizando la distinción entre la pequeñez fisiológica y la patológica^{6, 17, 48}.

En el Perú se usan tablas de referencia neonatal como la del INPROMI⁴⁹, del CLAP¹⁶, la de Parra⁵⁰ y en los ecógrafos las curvas de Hadlock y la de Williams. Algunas de estas son inapropiadas por problemas metodológicos, poblaciones extranjeras, presentar variables interferentes y ser desactualizadas. En el 2008, Ticona y Huanco⁵¹ presentan una curva de crecimiento obtenida a partir de una población bien nutrida y sana de recién nacidos vivos sucesivos en 29 Hospitales del Ministerio de Salud nacidos en el año 2005, para ser usada como meta a alcanzar por los programas de salud (Figura 1). Recientemente Tipiani y col⁵² presentan una curva personalizada en población de ESSAUD que permitiría optimizar la detección de RCF. Sin embargo, hasta el momento no se ha normado oficialmente ninguna para uso a nivel nacional.

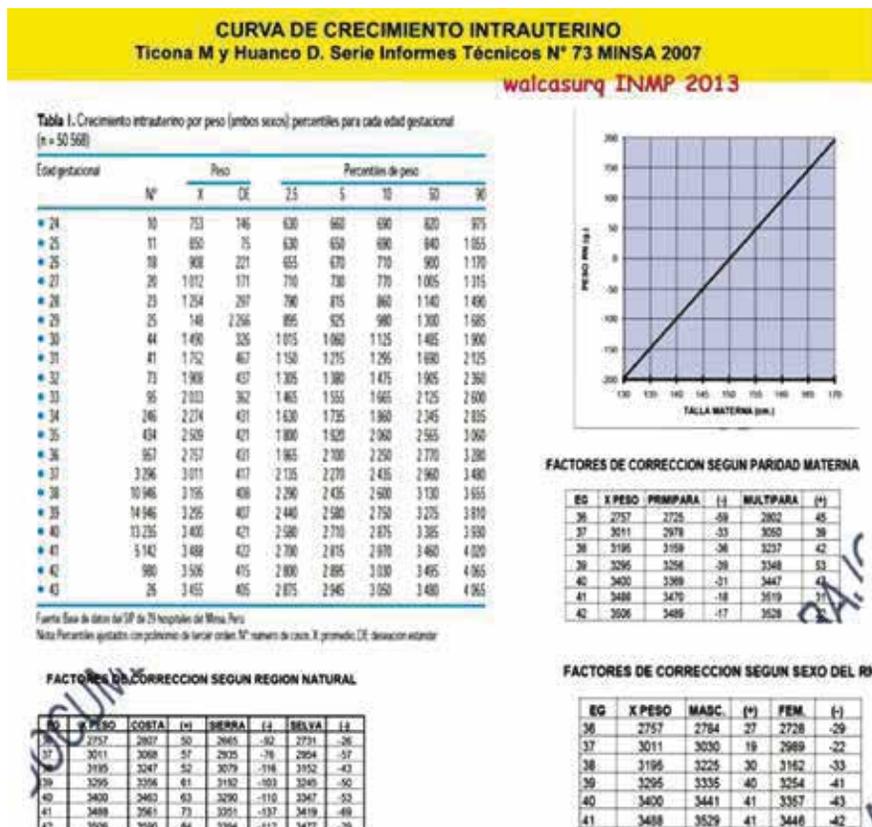


Figura 1. Curva de crecimiento de Ticona-Huanco y sus factores de corrección

TIPOS DE PRESENTACION DE RCF

La tipificación en simétrico y asimétrico ya no tiene correlación ni con la causa ni con el manejo y se ha recomendado su abandono y clasificar en Temprana (<34 semanas) y Tardía (>34 semanas) con diferentes bases patológicas^{31, 53-59} que tienen mayor utilidad clínica en el diagnóstico y en el manejo^{6, 8, 9, 17, 20, 30, 39}.

La RCF temprana, es fácilmente identificada por su típica anomalía hemodinámica en el Doppler de la arteria umbilical (DoAu) y las manifestaciones cardiovasculares de la disfunción placentaria son más frecuentes cuando la diástole umbilical es reversa progresando a territorios venosos y a parámetros biofísicos. La RCF tardía, que desde hace siglos ha estado presente esperando ser identificada y denominada, tiene típicamente el DoAu normal y las anomalías cardiovasculares no se extienden más allá de la circulación cerebral (vasodilatación de ACM o ratio cerebroplacentario anormal).

En algunos sectores se piensa aún, de forma dogmática, absolutista y errónea, que el DoAu anormal es requisito

para la catalogación de RCF y criterio estricto para que el resto de parámetros hemodinámicos puedan alterarse. Este conocimiento equivoco cataloga verdaderos déficit de crecimiento anormal como Pequeño Sano o Constitucional poniendo en riesgo el pronóstico perinatal ya que se ha visto que una proporción de óbitos cerca al término resultaron tener verdadera RCF no identificada. La Tabla 2 presenta las características diferenciales referidas.

PEQUEÑO CONSTITUCIONAL VERSUS RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

Identificado un PEG el problema persiste aún porque no hay consenso como diferenciar un PCN de uno con RCF. Dado que la gran mayoría de los últimos se deben a una disfunción placentaria de causa primaria o asociada, el Gold estándar que permitía diferenciarlos de los constitucionalmente pequeños era el DoAu^{6, 7}; sin embargo, evidencia actual demuestra que hay un grupo con diferente severidad de compromiso y manifestación que también presentan pronósticos perinatales y neuroconductuales adversos^{9, 18, 60, 61}. Estos hallazgos

Tabla 2. Tipos de presentación RCF menor y mayor de 34 semanas según características.

	CARACTERISTICAS	RCF TEMPRANA	RCF TARDIA
PLACENTA	Peso placentario < P10	69.5%-79.2%	37.5%-44%
	Lesiones de suministro vascular materno compuesto	91.3%-83.3%	87.5%-60%
	Lesiones vasculares de subperfusión materna	56.3%-41.7%	62.5-8.7%
	Lesiones de suministro vascular fetal compuesto	47.8%-16.7%	26.3%
	Placenta en Pre Eclampsia	RCF en 62.2% PE temprana	RCF en 25.8% de PE tardía
	Hemorragia placentaria	13%-12.5%	4%-2.4%
PLACENTA	Hallazgos de "Insuficiencia uteroplacentaria"	39.4%	32.4%
	Nudos sincitiales	15.2%	6.3%
	Impregnación meconial	14.5%	5.9%
MONITOREO	Doppler umbilical anormal	31 - 89%	3.6%
	Doppler de uterinas anormal	94.0%	26.0%
	Ductus venoso anormal	19 - 30%	0-0.5%
	NST no reactivo	81-100 %	49.0%
	PBF anormal	36 - 71 %	2.0%
	Preservación cerebral	55%	70%
CLÍNICA	Incidencia baja (<=0.5%)		Incidencia alta (>5%)
	Resultados perinatales malos: mortalidad y morbilidad acrecentado por prematuridad		Menor mortalidad, morbilidad neurológica por otros mecanismos
Tolerancia	Mejor Tolerancia a la hipoxia: Deterioro progresivo antes de muerte		Menor tolerancia a hipoxia, ausencia de secuencia clara habitualmente
Detección	Fácil: Signos y Secuencia Doppler relativamente constantes		Difícil: <50%, signos más sutiles y secuencia inconstante
	Frecuente asociación a Pre Eclampsia (PE)		Asociación débil a Pre Eclampsia
Seguimiento	Más fácil: Secuencia permite predecir muerte, excepto si PE asociada.		Difícil: Sin signos de deterioro vascular evidentes , usar múltiples parámetros
Pronóstico	Muy difícil mejorar el resultado perinatal		Impacto de detección y manejo adecuados muy evidente
	Doppler a. umbilical anormal y generalmente otros vasos arteriales y venosos		El Doppler umbilical normal ya no excluye RCIU
Mortalidad	Alta mortalidad perinatal		Muertes tardías , mayor contribución a mortalidad total
Parto	Otros índices Doppler estratifican el riesgo, pero no necesario para el Diagnóstico. La progresión de vasos arteriales a venosos permiten programar la vía y momento del parto		El Doppler umbilical es anormal en un 20-30%, y en un 5% se volverá anormal durante el seguimiento Doppler cerebral ayuda al momento del parto.
Manejo	Difícil: muy prematuro, cerca de inviabilidad por edad gestacional		Fácil: Terminar, por mayor sobrevida por edad gestacional

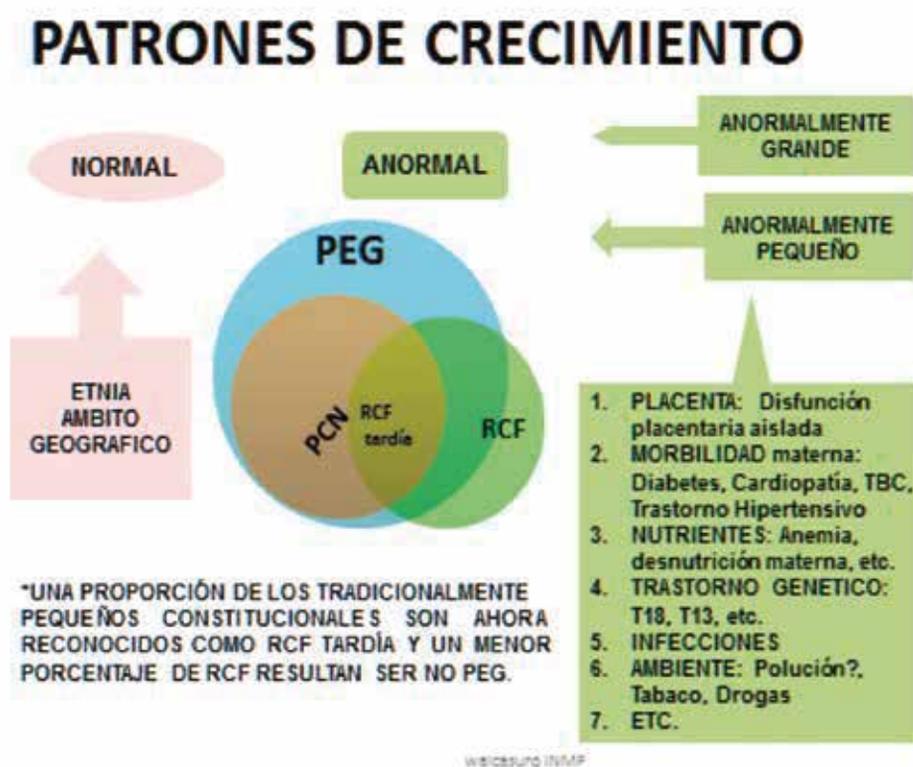


Figura 2. Clasificación del crecimiento intrauterino y terminología actual.

mejoran el juicio clínico al evaluar el crecimiento fetal brindando parámetros objetivos para una mejor identificación. Otras ratifican que el uso de parámetros como peso < P2.5-3, Doppler anormal de uterinas, ratio cerebro placentario anormal, Doppler anormal de arteria cerebral media entre otros, permiten mejorar la diferenciación entre PCN y RCF⁶²⁻⁶⁶.

Fundamentados en lo referido hallamos mediante un algoritmo multiparámetros⁶⁷ que el 69.5% de los PEG por el método local fueron RCF y el 30.5% PCN. Además, que la evaluación institucional de la edad gestacional por examen físico y el uso de la curva de crecimiento del INPROMI está subvalorando la verdadera prevalencia de PEG. Como resultado, hay evidencias que la proporción de PCN se acorta conforme se descubren más marcadores de crecimiento anormal frente al fisiológico.

Así, la discriminación entre los grupos de fetos afectados en su crecimiento considerando su diferente presentación, es esencial ya que van a presentar diferencias en el pronóstico, evolución y manejo antenatal y post natal y por tanto la diferenciación del PCN de los fetos con RCF de presentación tardía es retardadora y no puede basarse sólo en la anomalía del Doppler de la arteria umbilical^{6, 7, 8, 9, 61, 66} (Figura 2).

DIAGNÓSTICO DE RCF

A pesar que el diagnóstico de RCF es eminentemente ecográfico implica obligatoriamente tener un algoritmo visual o mental para su identificación.

Como se muestra en la Tabla 3 éste debe empezar por una determinación lo más exacta de la edad gestacional, una buena determinación ponderal por biometría, una comparación del percentil de crecimiento con una curva lo más adecuada y la identificación de factores maternos e indicadores asociados a RCF. Nuestro algoritmo⁶⁷ en gestaciones tardías (> 34 semanas) permitió identificar 19 de 22 (86.4 %) de casos de RCF a diferencia 4 de 22 (18%) sin el uso de éste. Además, permite identificar RCF de cualquier edad gestacional o tipo de presentación y de múltiples causas. Este incluyó las siguientes definiciones operativas:

Clasifique como RCF cualquiera de lo siguiente:

1. RCF 1: Peso < Percentil 2.5 con/sin presencia de factores maternos que afecten la transferencia de nutrientes o indicadores de trastorno de la placentación, de compromiso hemodinámico o de bienestar fetal anormal.

- RCF 2: Peso < Percentil 10 + al menos uno de lo siguiente: factor materno que afecte la transferencia de nutrientes, indicadores de trastorno de la placentación, de compromiso hemodinámico o de bienestar fetal anormal.
- RCF 3: Peso > Percentil 10 + indicador de compromiso hemodinámico fetal.

Clasifique como un PCN o “Pequeño Sano” lo siguiente:

Peso > P2,5 a < P10 sin Factores maternos ni Indicadores asociados a RCF.

Clasifique como Riesgo de RCF lo siguiente:

Peso AEG (P10 – <P25) asociado a factor materno que afecte la transferencia de nutrientes o indicador de trastorno de la placentación. Reevalúe en 2 a 3 semanas dependiendo de la edad gestacional.

Es necesario considerar que el uso de Percentil 2.5 está en relación a los percentiles de la Curva de crecimiento que recomendamos; sin embargo, debe usarse el Percentil 3 en donde se disponga de ello.

Debemos comentar también que si bien el diagnóstico de RCF es un tanto difícil en el ante parto, posnatalmente no persiste como diagnóstico neonatal limitando tener un perfil epidemiológico y un seguimiento y evaluación a mediano y largo plazo. Proponemos que si se demuestra exactitud ponderal neonatal y por tanto confirmación de RCF deba incluirse en el reporte neonatal.

TAMIZAJE DE RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

La medición de la altura uterina entre las 32 - 34 semanas tiene una sensibilidad de 65-85% y especificidad de 96% para detección de RCF y se recomienda desde las 24 semanas².

La resistencia aumentada en arterias uterinas durante el primer o segundo trimestre o su persistencia en el tercero se asocian a déficit de crecimiento y aún a pronóstico perinatal adverso y se afirma que puede ser comparable al Doppler umbilical como un predictor de pronóstico adverso en fetos con RCF^{68, 69}.

Respecto al valor predictivo de las arterias uterinas, se evidencia² que en aproximadamente 60% de casos con Doppler de uterinas anormal (DoAut) a las 20 – 22 semanas, el IP persiste aumentado a las 26-28 semanas y éstas pacientes tienen el mayor riesgo de RCF (32%) versus las que normalizaron (9.5%) y los controles normales del 2do trimestre (1%). Sin embargo, aun cuando el IP anormal se normalizara a esta edad, existe mayor frecuencia de RCF que en los controles. Diversos estudios han evaluado la resistencia aumentada de AUt como parte de un tamizaje integrado del primer trimestre para PEG-RCF combinando variables como características basales maternas, Proteína plasmática A asociada al embarazo, b-HCG y Presión Arterial. Estos encuentran tasas de detección muy variables, de 12% a 73%, que pueden estar en relación a la heterogeneidad en la definición de casos y en la no discriminación entre las formas tempranas y tardías de

ALGORITMO MULTIPARAMETRO PARA DIAGNÓSTICO DE RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL EN NO ANÓMALOS
 Unidad de Medicina Fetal, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú
 Castillo W. Rev Perú Investig Matern Perinat 2013; 2(1): 19-22

<p>actuales.</p> <ol style="list-style-type: none"> Cálculo del Peso Fetal : Fórmula de Hadlock 4 Determinación del Percentil de Crecimiento con Curva de Crecimiento adecuada para nuestra población y con corrección por factores como edad gestacional, sexo fetal, paridad y talla materna. (Curva de Ticonia). Búsqueda de Factores maternos e indicadores asociados a RCIU <p>4.1 Factores Maternos que afectan la transferencia de nutrientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trastorno Hipertensivo actual: Hipertensión Crónica, Hipertensión Gestacional o Pre Eclampsia () -Enfermedad autoinmune actual: Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome Antifosfolípido () -Diabetes Gestacional actual () -Desnutrición materna: Índice de Masa Corporal (IMC) pre gestacional < 18 () -Abuso de sustancias: alcohol, drogas o tabaco durante el embarazo () -Anemia severa durante el embarazo: Hemoglobina < 7 g/dl () -Antecedente de trastorno hipertensivo o RCIU en embarazo previo () <p>4.2 Indicador de Trastorno de la Placentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Resistencia aumentada en Uterinas (IP medio >P95) () -Presencia de Notch o Hendadura protodiastólica bilateral () -Madurez placentaria precoz () <p>4.3 Indicador de Compromiso Hemodinámico Fetal</p> <ul style="list-style-type: none"> -Doppler de Arteria Umbilical con Resistencia aumentada (IP >P95) o diástole ausente o reversa: () -Doppler de Arteria Cerebral Media con vasodilatación (IP <P5) () -Índice Cerebro placentario anormal: IP ACM / IP AU <P5 () -Ductus venoso anormal: IP DV >P95 u onda a ausente o reversa. () <p>4.4 Indicador de Bienestar Fetal Anormal</p> <ul style="list-style-type: none"> -Perfil Biofísico Fetal <4/10 o <6/10 con oligoamnios (ILA < 5) () -Cardiotocografía patológica, ≤ 7 pts. (Variabilidad <5 y no reactividad en ausencia de sedación, o patrón desacelerativo) () -Oligoamnios Severo (ILA < 2) sin PBF ni Cardiotocografía ni pérdida de líquido () 	<ol style="list-style-type: none"> RCIU 1: Peso < Percentil 2.5 con/sin presencia de Factores maternos que afecten la Transferencia de nutrientes o Indicadores de Trastorno de la Placentación, de Compromiso Hemodinámico o de Bienestar Fetal Anormal. RCIU 2: Peso < Percentil 10 + al menos uno de lo siguiente: Factor Materno que afecte la transferencia de nutrientes, Indicadores de Trastorno de la Placentación, de Compromiso Hemodinámico o de Bienestar Fetal Anormal. RCIU 3: Peso > Percentil 10 + Indicador de Compromiso hemodinámico Fetal. <p>6. Clasifique como un Pequeño Constitucional Normal o “Pequeño Sano” lo siguiente:</p> <p>Peso Estimado Fetal > P2,5 a < P10 sin Factores maternos ni Indicadores asociados a RCIU.</p> <p>7. Clasifique como Riesgo de RCIU lo siguiente:</p> <p>Peso Estimado Fetal AEG (P10 – <P25) asociado a Factor Materno que afecte la transferencia de nutrientes o Indicador de Trastorno de la Placentación. Riesgo reevaluación en 2 a 3 semanas dependiendo de edad gestacional.</p> <p>RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) O RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL (RCF): Recién nacido o Feto que no alcanza su potencial de crecimiento genéticamente determinado debido a diferentes Factores o Indicadores y con diversas manifestaciones dependientes de la edad de presentación y severidad del trastorno como magnitud del déficit de crecimiento según la Curva de Ticonia, signos de compromiso hemodinámico fetal o indicadores anormales del bienestar fetal.</p> <p>PEQUEÑO CONSTITUCIONAL NORMAL (PCN) O “PEQUEÑO SANO”: Peso al nacer entre el Percentil 2.5 a < del Percentil 10 según la Curva de Ticonia con un crecimiento apropiado para las características maternas. Sin presencia de Factores Maternos que afecten la transferencia de nutrientes ni Indicadores de Trastorno de la Placentación, de Compromiso hemodinámico o de Bienestar Fetal anormal.</p> <p>RESISTENCIA AUMENTADA EN UTERINAS: Índice de Pulsatilidad medio de arterias uterinas > Percentil 95 para la Edad gestacional según Gómez⁶⁸.</p> <p>MADUREZ PLACENTARIA PRECOZ: Placenta Grado III de Grannum antes de las 34 semanas o calificaciones en anillo a las 36 semanas o menos⁶⁹.</p> <p>ALTERACIÓN HEMODINÁMICA: Anormalidad en los flujos Doppler umbilical, cerebral media, índice cerebro placentario o ductus venoso^{68,69}.</p>
--	---

Tabla 3. Algoritmo diagnóstico de Restricción del Crecimiento Fetal.

presentación^{1, 2, 68, 69}. En una investigación reciente⁷⁰ se concluye que el tamizaje integrado en el primer trimestre predice PEG-RCF temprano principalmente debido a su asociación con pre eclampsia, y aunque la predicción de PEG-RCF tardío es más pobre, puede ser de utilidad para identificar gestantes que requieren evaluación ecográfica del crecimiento en el tercer trimestre.

También hay recomendaciones con buen nivel de evidencia (RCOG²) tabla:

- En todas las gestantes deben buscarse factores de riesgo (FR) para un feto o neonato PEG-RCF para identificar aquellas que ameritan una mayor vigilancia.
- Aquellas con un factor de riesgo mayor deben ser referidas para medición ecográfica seriada del tamaño y bienestar fetal con Doppler umbilical desde las 26-28 semanas.
- Aquellas con tres o más FR menores deben evaluarse uterinas entre las 20 a 24 semanas.

En nuestra Institución se fomenta la evaluación de uterinas como parte del tamizaje del primer trimestre. Esto nos permite identificar más temprano el riesgo de Pre eclampsia-RCF, tener la oportunidad de comenzar tratamiento profiláctico con Ácido acetil salicílico e ir dirigiendo mayor vigilancia y recomendaciones en las de mayor riesgo.

MANEJO, SEGUIMIENTO Y MOMENTO DEL PARTO EN RCF

Aunque no es el objetivo primario de esta revisión, debemos precisar que el manejo, seguimiento en relación a la progresión de alteraciones y el momento óptimo del parto en RCF depende de la etiología subyacente, de la edad gestacional y cuando el beneficio de culminar el embarazo sea mayor que los riesgos de continuarlo^{2, 3, 6, 9, 13, 16, 17, 39}. En cuanto a vigilancia fetal el NST y el Perfil Biofísico no han mostrado utilidad contundente sin embargo se vienen realizando con una utilidad relativa^{2, 17, 29}. Es necesario precisar que para catalogar el Doppler como anormal los valores deben ser constantes, persistentes y no asociados a factores de confusión y por tanto falsos positivos.

El RCOG² establece en PEG lo siguiente (Grado de recomendación A, B y C) y Punto de buena Práctica (✓) basada en la mejor experiencia clínica del grupo responsable de la Guía:

- Entre 24⁺⁰ a 35⁺⁶ semanas cuando se esté considerando el parto debe administrarse un curso único de corticoides (C).

El Doppler umbilical reduce la morbimortalidad perinatal, es la prueba de vigilancia primaria (A). Cuando es normal es razonable repetir cada 14 días

(B) y más frecuente en PEG severo (✓). Cuando el IP/IR umbilical sea > P95 y el parto no esté indicado repetir Doppler 2 veces/semana y diariamente si diástole ausente o reversa (✓).

La cardiotocografía computarizada (variabilidad a corto plazo) no debe usarse aisladamente como prueba únicas de vigilancia (A) ni tampoco el pozo máximo de líquido amniótico (✓). El Perfil Biofísico no debe usarse para vigilancia fetal en PEG pre término (A).

En el pre término el Doppler de ACM tiene limitada precisión para predecir acidemia y pronóstico adverso y no debe usarse para terminar el embarazo (B). El ductus venoso anormal tiene moderado valor predictivo para acidemia y pronóstico adverso (A) y debe usarse para vigilancia del feto pre término con Doppler umbilical anormal y para programar el parto (✓). En < 32 semanas con diástole umbilical ausente o reversa, el parto es recomendado cuando el ductus venoso se altere o aparezcan pulsaciones en vena umbilical, asegurándose que el feto sea considerado viable y después de completar corticoides. Aún cuando el ductus venoso sea normal, el parto se recomienda a las 32 semanas y considerarlo entre las 30 a 32 semanas (✓). En > 32 semanas con Doppler umbilical anormal, el parto no debe ser más allá de las 37 semanas (✓). En PEG > 32 semanas con Doppler umbilical normal, un especialista en medicina fetal debe estar involucrado en la determinación del momento y modo del parto y debe ofrecerse el parto a las 37 semanas (A).

- En PEG ≥ a 37 semanas con Doppler umbilical normal, el Doppler de ACM anormal (IP<P5) tiene moderado valor predictivo para acidosis y debe usarse para terminar el embarazo (C).

Si el Doppler de ACM es anormal, el parto debe recomendarse no más allá de las 37 semanas.

En fetos con diástole de arteria umbilical ausente o reversa se recomienda parto por cesárea (✓). En aquellos con Doppler umbilical normal o anormal con diástole (IP >P95), puede ofrecerse inducción de trabajo de parto pero se incrementan la frecuencia de cesárea de emergencia y se recomienda monitoreo continuo de la FCF desde el comienzo de las contracciones (B). En aquellas con PEG y trabajo de parto espontáneo debe darse admisión temprana para monitoreo continuo (✓).

El ACOG¹ establece lo siguiente cuando se decide el parto:

- 1) Parto a las 38 0/7 – 39 6/7 semanas en casos de RCF aislada y
- 2) Parto a las 34 0/7 – 37 6/7 semanas en casos con factores de riesgo para pronóstico adverso

(oligoamnios, Doppler umbilical anormal, factores de riesgo maternos o comorbilidades). Además neuroprotección con sulfato de magnesio en < 32 semanas y corticoide hasta las 34 semanas.

Se requieren más estudios que evalúan el momento y la vía del parto y den resultados más contundentes.

CONCLUSIONES

La RCF es un crecimiento anormal asociado a pronósticos adversos a corto, mediano y largo plazo desde muerte hasta desarrollo neuroconductual anormal y morbilidad del adulto.

Se han identificado tipos de presentación diferentes dependientes de la edad gestacional y del grado de severidad que permite identificar verdadera restricción del crecimiento que estaba siendo considerada simple variante de la normalidad.

Conforme se comprendan la terminología actual, sus precisiones y limitaciones y se establezcan la fisiopatología y se identifiquen más causas y manifestaciones del crecimiento anormal, la proporción de los pequeños constitucionales irá disminuyendo.

Todas las unidades obstétricas deben tener un sistema de auditoría que considere una evaluación formal del riesgo y frecuencia de RCF en base a curvas de crecimiento estándares y personalizadas usando una terminología actual y de consenso.

Dada su asociación a muerte fetal en RCF no advertidos, el mejoramiento en las tasas de detección puede influir en la morbimortalidad perinatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin. Obstet Gynecol 2013; 121 (5): 1122-1133.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top guideline No. 31. 2013.
- Intrauterine Growth Restriction. Clinical guideline Date Revised: December 2010 King Edward Memorial Hospital Review Team: OGCCU Perth Western Australia.
- Small for gestational age. Clinical guideline Date Revised: December 2010 King Edward Memorial Hospital Review Team: OGCCU Perth Western Australia.
- Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, et al. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin with other national guidelines. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (4): 409.e1-409.e6.
- Figueras F and Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. Am J Obstet Gynecol 2011; 204 (4): 288 – 300.
- Mayer C and Joseph K. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 41 (2): 136-145.
- Baschat A, Turan O, Galan H, Hilaganathan B, Nicolaides K, Gembruch U et al. Natural history of stillbirth in placenta based fetal growth restriction-implications for surveillance. doi:10.1016/j.ajog.2008.09.724 Am J Obstet Gynecol 2008.
- Baschat A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 37: 501–514.
- Chernausk S. Update: Consequences of abnormal fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:689-695.
- Cruz-Martinez R y col. Cerebral blood perfusión and neurobehavioral performance in full term small for gestational age fetuses. Am J Obstet Gynecol 2009; 201(5): 474 e1-7
- Gómez M y García-Algar O. crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido? An Pediatr 2011; 75 (3): 157-160.
- Sanín-Blair JE y col. Diagnosing and managing fetuses suffering from intrauterine growth restriction (IUGR) and fetuses which are small for their gestational age (SGA). Colombian consensus. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2009; 60 (3): 247-261.
- García P, Ruiz C, Huaman I. Incidencia y Factores asociados con el retardo de Crecimiento Intrauterino. Estudio de casos y controles. XIII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, 2000.
- INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL. Reporte estadístico. Consolidado anual 2012 (on-line). (PERU): <iemp.gob.pe>
- Fescina RH y col. Vigilancia del Crecimiento fetal 2da ed. Publicación Científica OPS CLAP/SMR 1586 2011
- Lausman A, McCarthy F, Walker M and Kingdom J. Screening, diagnosis and management of intrauterine growth restriction. 2012; 34 (1): 17-28.
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol 2013; 208 (4):290.e1-6.
- Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2011; 377: 1331-40.
- Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 039.
- Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, et al. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol 2013; 208: x-ex-ex.
- Sanz – Cortés M and col. Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36 (2): 159-165.
- Hales CN, Barker DJ: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 1992; 35: 595-601.
- Ross M and Beall M. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. Semin Perinatol 2008; 32: 213-218.
- Crispi F, Bijnesns B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. Circulation 2010; 121: 2427-2436.
- Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijnesns B and Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age relationship with prenatal signs of

- severity. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 12 (2): 121.e1-9.
27. Bjarnegard N, Morsing E, Cinthiol M, Lanne T and Brodzkisz J. Cardiovascular function in adulthood following intrauterine growth restriction with abnormal fetal blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(2): 177-184.
 28. Hendrix N and Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32: 161-165.
 29. Bamfo J and Odibo A. Diagnosis and management of fetal growth restriction. Review article. *J of Pregnancy* 2011; 1-15.
 30. Chander L and Sonal G. Colour Doppler in IUGR- where are we and where do we go? *J Obstet Gynecol India* 2010; 60(4): 301-311.
 31. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early-and late-onset preeclampsia: A role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (4): 373-382.
 32. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L and Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (3):193-201
 33. Turan O, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32 (2): 160–167.
 34. Bloomfield FH, Spiroski AM and Harding JE. Fetal growth factors and fetal nutrition. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2013; 18: 118-123.
 35. Vrachnis N, Kalampokas E, Sifakis S, Vitoratos N, Kalampokas T, Botsis D, et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26 (10): 995-1002.
 36. Warkany J, Monroe BB, Sutherland BS. Intrauterine growth retardation. *Am J Dis Child* 1961; 102:249–279.
 37. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71(2): 159-163.
 38. Rosso P and Winick M. Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. *J Perinat Med* 1974; 2: 147-160.
 39. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak F, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR), Recommendations and guidelines for perinatal practice. *J Perinat Med* 2008; 36: 277-281.
 40. Gottlieb A and Galan H. Nontraditional sonographic pearls in estimating gestational age. *Semin Perinatol* 2008; 32: 154-160.
 41. Seilanian F and Rezaie-Delui H. Evaluation of the normal fetal kidney length and its correlation with gestational age. *Acta medica Iranica* 2013; 51(5):303-6.
 42. Simic M, Amer-Wahlin I, Marsal K and Kallén. Effect of various dating formulae on sonographic estimation of gestational age in extremely preterm infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 179–185.
 43. Camaño I, García A, Reneses J, Villar R, Montañez D y Vallejo P. Estimación ecográfica del peso fetal: ¿Podemos mejorar nuestras predicciones? *Prog Obstet y Ginecol* 2011; 54 (9): 452-56.
 44. Hadlock FP, Harrist R, Carpenter R, Deter R and Park S. Sonographic estimation of fetal weight. *Radiology* 1984; 150: 535-540.
 45. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991; 181 (1): 129-33.
 46. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982; 59 (5): 624-632.
 47. Barker E, McAuliffe F, Alerdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary M, et al. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (2): 248-54.
 48. Gardosi J, Francis A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201 (1): 25.e1- 25.e7.
 49. Hernández J, Acosta M, Maldonado C, Societa L, Meza A. Curva de crecimiento intrauterino. *Pediatría UNMSM*. 1976; 1(1):7-18.
 50. Parra L, Hermosa S, Dávila R, Parra J, Chumbe O, Orderique. Curvas de crecimiento intrauterino en una población de recién nacidos peruanos. Resúmenes del XXIII Congreso Peruano de pediatría. Trujillo, 2004.
 51. Ticona M, Huanco D. Curvas de crecimiento intrauterino propias del Perú y su efecto en la identificación de una nueva población neonatal de riesgo nutricional. Serie Informes Técnicos N° 73, MINSA INS 2007
 52. Tipiani O, Malaverri H, Páucar M, Romero E, Broncano J, Aquino R, y col. Curva de crecimiento intrauterino en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y su aplicación en el diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino. *Rev Per Ginecol Obstet* 2011; 57 (2): 69-76.
 53. Crispi F y col. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (1): 201-7.
 54. Baschat A. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21 (1): 1-8.
 55. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush, Gold E, Golan A, Bar JI. The placental component in early-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. *Prenatal Diagn* 2012; 32(7): 632-7.
 56. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush, Cohen G, Weiner E, Golan A, et al. The placental factor in early-and late-onset normotensive fetal growth restriction. *Placenta* 2013; 34(4): 320-324.
 57. Apel-Sarid L, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Term and preterm (<34 and <37 weeks gestation) placental pathologies associated with fetal growth restriction. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(5): 487-92.
 58. Aolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M and Nicolaidis KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31 (1): 66–74.
 59. Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (6): 613.e1-e9.
 60. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F and Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39 (3): 299-303.
 61. Cruz-Martinez R y col. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for non-reassuring fetal status in term, small-for – gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (3): 618-26.
 62. Herskovitz R, Kingdom JCP, Geary M and Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery

- Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15 (3): 209-212.
63. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L and Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (3): 297-302.
64. Illa M, Coloma J, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Gardosi J, Gratacos E and Figueras F. Growth deficit in term small-for-gestational fetuses with normal umbilical artery Doppler is associated with adverse outcome. *J Perinat Med* 2009; 37 (1): 48-52.
65. Llurba E, Turan O, Kasdaglis T, Harman C and Baschat A. Emergence of late-onset placental dysfunction: Relationship to the change in uterine artery blood flow resistance between the first and third trimester. *Am J Perinatol* 2013; 30 (6): 505-12.
66. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E and Figueras F. Neurodevelopmental outcome of full-term, small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42 (2): 201-206.
67. Castillo W. Identificación de restricción del crecimiento intrauterino tardío con Doppler umbilical normal mediante algoritmo diagnóstico multiparámetro en el Instituto Nacional Materno Perinatal. *Rev Peru Investig Matern Perinat* 2013; 2 (1): 19-22.
68. Gómez O, Figueras F, Martínez J, Del Río M, Palacio M, Eixarch E, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28 (6): 802-808.
69. Maroni E, Youssef A, Arcangeli T, Nanni M, De Musso F, Contro E, et al. Increased uterine artery pulsatility index at 34 weeks and outcome of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38 (4): 395-399.
70. Savchev, S., Sanz-Cortes, M., Cruz-Martinez, R., Arranz, A., Botet, F., Gratacos, E. and Figueras, F. (2013), Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: (2): 201-206.