

RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Dra. María Soledad Scacchi **, Dr. Juan Van der Velde*, Dr. Rubén Vergara**, Dra. María Eugenia Rivas**, Dra. Sabrina Analis**, Dr. Pablo López Mautino**

* Jefe de Unidad 2 Embarazo de Alto Riesgo

**Médico de Planta División Obstetricia Unidad 2 Embarazo de Alto Riesgo

Equipo de Trabajo en Restricción de Crecimiento Fetal Intrauterino

1. INTRODUCCION

La evaluación del crecimiento fetal es una práctica obstétrica cotidiana cuya complejidad desafía a los obstetras. La dificultad se basa en el uso ambiguo de la terminología, la falta de criterio uniforme para el diagnóstico y la falta de correlación entre sospecha de Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU) y su confirmación postnatal.

La prevalencia documentada para nuestro hospital en el año 2017 fue del 6 % considerando como valor de corte el percentilo 10 para la edad gestacional. (Fuente: Sistema Informático Perinatal (SIP) del HMIRSardá)

Objetivo:

El objetivo de esta GPC es volcar una serie de recomendaciones para un cuidado estandarizado del binomio madre-hijo, las cuales representan prácticas basadas en la mejor evidencia disponible hasta la fecha de su elaboración.

Usuarios de esta Guía: Médicos Obstetras y Ginecólogos especialistas y Residentes, Lic en Obstetricia y Residentes de la Carrera de Lic. en Obstetricia, Médicos Neonatólogos Especialistas y Residentes, Especialistas en imágenes, Médicos clínicos, Médicos genetistas, etc de la Maternidad Sardá.

Fortaleza de la recomendación	Nivel de evidencia	Diseño
A	1a	Metaanálisis de ICAs
	1b	ICA Individual (resultado primario)
B	2a	Metaanálisis de Cohortes
	2b	Cohorte Individual
	3a	Metanálisis de Casos-Control
	3b	Caso-Control Individual
C	4	Serie de Casos
D	5	Opiniones de Expertos sin apreciación crítica explícita o basada en investigación fisiológica o básica. Revisiones Narrativas.

Cuadro N°1: Graduación de las recomendaciones para la práctica clínica

2. DEFINICION Y CLASIFICACION

Existe una gran falta de consenso acerca de la terminología, etiología y criterios diagnósticos para RCIU, con la consecuente dificultad a la hora de tomar decisiones acerca del manejo y momento óptimo de finalización. ⁽¹⁾

En general, se ha definido a los fetos pequeños como aquellos cuyo PFE y/o CA se encuentran por debajo del p10 (p: percentilo) para una determinada edad gestacional. El ACOG y el RCOG acuerdan en que a partir de este punto de corte el riesgo de morbilidad perinatal aumenta. ^(1,2)

Por otro lado, pueden existir fetos con biometría mayor al p10 que pueden no haber alcanzado su potencial de crecimiento, probablemente por insuficiencia placentaria, y por lo tanto de difícil detección, pero que, sin embargo, se encuentran dentro del grupo de riesgo incrementado de resultado perinatal adverso. ⁽²⁾

Entre aquellos fetos que no alcanzan el p10 podemos establecer la primera discriminación, a saber:

- Según su comportamiento clínico

1- Pequeño para la edad gestacional: (corresponden al 60 %) son aquellos con PFE y/o CA entre el p3 y p10 con: Valoración anatómica por ultrasonido normal, Doppler normal y Valoración prospectiva con persistencia de crecimiento ecográfico en similares percentilos.

2- Restricción de Crecimiento Intrauterino: (corresponden al 25%) Son fetos que demuestran una desviación del propio ritmo de crecimiento determinado según su potencial genético; está causado por insuficiencia placentaria. Se define por: ^(3, 4, 5)

- PFE y/o CA inferior al p3 como único dato positivo
- PFE y/o CA menor al p10 con Doppler patológico:
 - AU > p95 y/o AUt > p95 en menores de 32 semanas
 - AU > p95 o ICP < p5 en mayores de 32 semanas
- PFE y/o CA con descenso marcado en su carril de crecimiento en mayores de 32 semanas (caída de 2 cuartiles en dos ecografías separadas por al menos 2 semanas)

3- Fetos patológicos: (corresponden al 15%) son aquellos que se asocian con cromosomopatías, anomalías estructurales o infecciones intrauterinas crónicas.

Los embarazos afectados con RCIU significan un problema de salud pública mayor y están asociados con incremento de la morbilidad perinatal.

A su vez, dentro de los fetos con RCIU, vamos a poder establecer, una subclasificación, según el momento de aparición y según el grado de compromiso:

- Según el momento de aparición

A la luz de los conocimientos actuales dada la diferente evolución que pueden presentar, es preferible discriminar dos grupos principales para mejorar el seguimiento y la toma de decisiones, tomando como punto de corte la semana 32 dividiendo entre RCIU de aparición precoz (< 32 sem) y tardío (> 32 sem). (Cuadro Nro2) ^(1, 4, 6)

RCIU PRECOZ menor a 32 semanas	RCIU <u>TARDIO</u> mayor a 32 semanas
Incidencia baja (menor a 0.5%)	Incidencia elevada (mayor a 5 %)
Grado de insuficiencia placentaria alto	Grado de insuficiencia placentaria bajo
Hipoxia franca, genera adaptación vascular	Hipoxia sutil, por lo que no hay adaptación cardiovascular
Tolerancia fetal a la hipoxia alta, con deterioro progresivo antes de la muerte	Tolerancia fetal a la hipoxia baja, con secuencia poco clara de progresión
Resultados perinatales malos o muy malos. Alta mortalidad y morbilidad neurológica más franca.	Resultados perinatales malos en menor proporción, con menor mortalidad y morbilidad neurológica más sutil.
Detección fácil. Signos y secuencia de alteraciones en Doppler relativamente constantes.	Detección difícil.
Manejo difícil por prematuridad.	Manejo más expeditivo por mayor edad gestacional.
Alta asociación con Preeclampsia (PE)	Baja asociación con PE

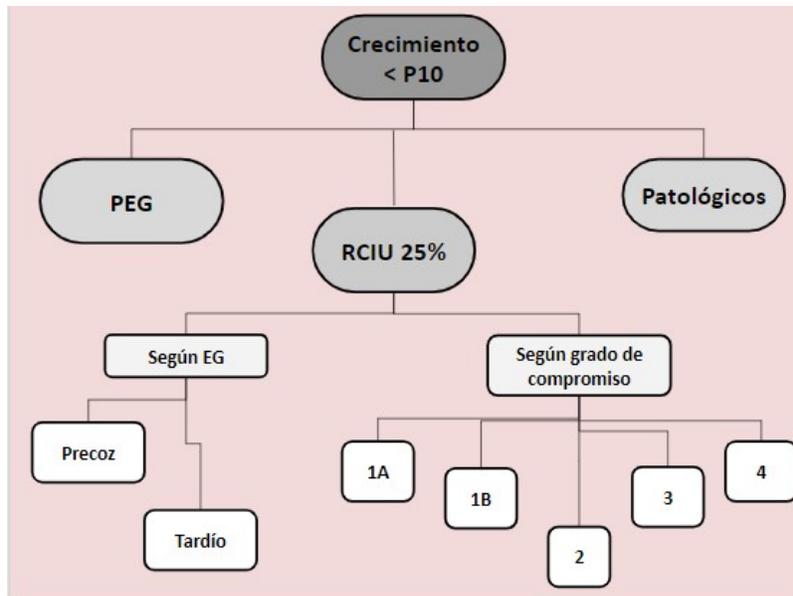
Cuadro N° 2: Clasificación de RCIU según su momento de aparición

- Según el grado de compromiso fetal

Por otro lado, y a los fines de establecer posteriormente un adecuado algoritmo de manejo, se presenta la clasificación según grado de compromiso fetal. (Cuadro Nro 3) (7)

Grado	Características
RCIU IA	PFE < P3 con doppler normal
RCIU IB	IP ACM < P5 IP AU > P95 ICP < P5
RCIU II	flujo diastólico ausente de AU en más del 50 % de los cortes
RCIU III	flujo diastólico reverso en AU IP del DV > P95 flujo diastólico ausente del DV
RCIU IV	flujo reverso del DV deceleraciones de la FCF

Cuadro N° 3: Clasificación de RCIU según grado de compromiso fetal PFE: peso fetal estimado - IP: Índice de Pulsatilidad - ACM: Arteria Cerebral Media – DV: ductus venoso - FCF: frecuencia cardíaca fetal



Cuadro N°4: Tipos de fetos pequeños y RCIU

3. ETIOLOGIA

Las causas de RCIU pueden dividirse en maternas, fetales y ovulares. ⁽⁸⁾

- Maternas: trombofilias, nefropatías, vasculopatías, hipoxia, cardiopatías, malnutrición, exposición a tóxicos y fármacos, infecciones.
- Fetales: cromosomopatías, genopatías, malformaciones congénitas, gemelaridad, infecciones, anemia.
- Ovulares: anomalías uterinas, miomas, tumores placentarios, trombohematomas placentarios, mosaicismos placentarios, inserción marginal y velamentosa del cordón umbilical, arteria umbilical única.

4. CONSECUENCIAS DEL RCIU

Las consecuencias para el feto afectado por una restricción no son sólo aquellas evidenciables en el recién nacido, sino que sus implicancias pueden hacerse evidentes aún en la edad adulta. ^(8, 9)

4.1 Consecuencias a corto plazo:

Muerte fetal intraútero: el PFE por debajo del p10 es el principal factor de riesgo para muerte fetal.

Muerte perinatal: la mortalidad neonatal aumenta 8 veces con peso al nacer menor al p10 y aumenta 20 veces con peso al nacer menor al p3, siendo el RCIU la segunda causa de muerte perinatal, luego de la prematuridad. La muerte neonatal aumenta linealmente a medida que disminuye el percentilo de crecimiento.

Alteración de la salud fetal intraparto: el 50 % presenta alteraciones en el registro cardiotocográfico.

Morbilidad neonatal: en neonatos de término, las tasas de Apgar bajo al 5to minuto, acidemia severa, necesidad de intubación inmediata, convulsiones en las primeras 24 horas de vida, sepsis, aumentan significativamente si el niño/a se encuentra por debajo del percentilo 3 de peso al nacer. Así también se reporta aumento de incidencia de ingreso a UTIN, encefalopatía perinatal, hipotermia, policitemia, mayor incidencia de asfixia perinatal, aspiración de líquido amniótico meconial, hipertensión pulmonar persistente, distress respiratorio, enterocolitis necrotizante e insuficiencia suprarrenal por hemorragia. ⁽³⁾

4.2 Consecuencias a largo plazo:

Las repercusiones de la restricción no finalizan con el nacimiento, sino que acompañan al recién nacido a lo largo de su vida, y esto ha cobrado particular relevancia en los estudios a partir de la formulación de la hipótesis de Barker de programación fetal o hipótesis del origen fetal de varias patologías de la edad adulta.

Se definen así situaciones tales como: deterioro en el Coeficiente Intelectual; crecimiento físico alterado con 5 veces más probabilidad de tener una talla baja en la vida

adulta, síndrome metabólico del adulto, dislipidemias, diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión (3,5 veces más probabilidad de ser hipertensos).⁽¹⁰⁾

Las mujeres nacidas con RCIU, cuando son madres, tienen 2,2 veces más probabilidad de tener hijos con RCIU y diabetes gestacional.⁽¹¹⁾

5. FACTORES DE RIESGO^(2, 8, 9)

5.1 Factores de riesgo mayores

- RCIU anterior
- Feto muerto anterior
- Preeclampsia en embarazo anterior
- Desprendimiento de Placenta Normoinserta (DPPNI) en embarazo anterior
- Índice de Pulsatilidad (IP) promedio de arterias uterinas en $p > 95$ para la edad gestacional.⁽¹²⁾
- Edad materna mayor a 40 años
- Tabaquista de más de 11 cigarrillos día
- Cocaína
- Ejercicio vigoroso habitual
- Patologías preexistentes: Hipertensión crónica, Diabetes con enfermedad vascular, Patología renal, trombofilias hereditarias y adquiridas, enfermedades autoinmunes (LES, AR, etc), TBC, Neumopatías, etc
- Madre pequeña al nacer
- Determinación de Papp-A en sangre materna con valor menor a 0.415 MoM
- Consumo de alcohol en el embarazo

5.2 Factores de riesgo menores

- Edad materna menor a 16 años o entre 35 y 40 años
- Bajo nivel socioeconómico
- Control prenatal insuficiente
- Técnicas de reproducción asistida
- Nuliparidad
- Índice de Masa Corporal (IMC) menor a 20 o mayor a 30
- Escaso incremento ponderal en el embarazo (menos de 8 kg al término)
- Baja talla (menor a 1.50 m.)
- Tabaquista de 1 a 10 cigarrillos día
- Consumo de cafeína mayor a 300 mg día en tercer trimestre
- Antecedente de ginecorragia en 1ra mitad del embarazo
- Estrés psico-físico
- Malnutrición (baja ingesta de frutas previa al embarazo)
- Intervalo intergenésico menor a 6 meses o mayor a 5 años
- Gemelaridad
- Anemia severa
- Infecciones víricas y parasitarias
- Malformaciones fetales
- Hipotiroidismo
- Exposición a teratógenos, fármacos y/o a contaminación del aire (productos de la combustión de gasolinas, pesticidas, IECAS, anticonvulsivantes, etc.)

6. PREVENCIÓN

6.1 Prevención primaria del RCIU

Toda mujer que planifique un embarazo, debe ser valorada preconcepcionalmente en el servicio de ginecología. Particularmente si presenta antecedentes de RCIU severo lejos del término, dicha evaluación debe ser efectuada por un tocoginecólogo con experiencia en alto riesgo obstétrico (nivel de evidencia IV, recomendación tipo D). La consulta previa a la gestación es una oportunidad para solicitud de perfil tiroideo y asesoramiento sobre modificaciones de eventuales estilos de vida, asesoramiento nutricional y abandono de consumo de alcohol, tabaco, fármacos y drogas, que potencialmente pueden perjudicar al desarrollo fetal (niveles de evidencia II y III, recomendaciones tipo C y D).^(9, 13)

Se debe recomendar la cesación tabáquica a toda paciente que busca embarazo desde los 4 meses antes del mismo.⁽⁹⁾

Se debe investigar el consumo de cocaína en particular y otras sustancias y fármacos en general y recomendar evitar el mismo.⁽⁹⁾

Por otro lado, todas las pacientes deben ser ofrecidas a las recomendaciones impartidas para población general, como ser una nutrición equilibrada y completa y la suplementación de Ácido Fólico desde los tres meses previos al inicio de la búsqueda de embarazo.

6.2 Prevención secundaria del RCIU^{(Algoritmo Nro1) (14)}

Durante el embarazo se debe investigar el consumo de tabaco, alcohol, fármacos y drogas de abuso en todas las consultas y recomendar la suspensión del mismo desde la primera vez y en las subsiguientes.^(2, 9, 15)

Se debe recomendar la administración de ácido acetilsalicílico a baja dosis (100-150 mg/día) desde la semana 12/16 de embarazo hasta las 36 semanas, a pacientes con:

- 1) Screening combinado de 1er trimestre o Doppler de arterias uterinas patológico en semana 11/13.6
- 2) Trombofilias
- 3) RCIU anterior de causa placentaria si no realizo screening combinado
- 4) Feto muerto anterior asociado a vasculopatía placentaria si no realizo screening combinado
- 5) Preeclampsia menor a 37 semanas en embarazo anterior si no realizo screening combinado

Su administración, entre las 12 y 16 semanas ha demostrado prevenir la incidencia de bajo peso y preeclampsia, especialmente antes de las 34 semanas, siendo menos efectiva cuando se la inicia entre las 16 y 22semanas. Este efecto preventivo, no se ha

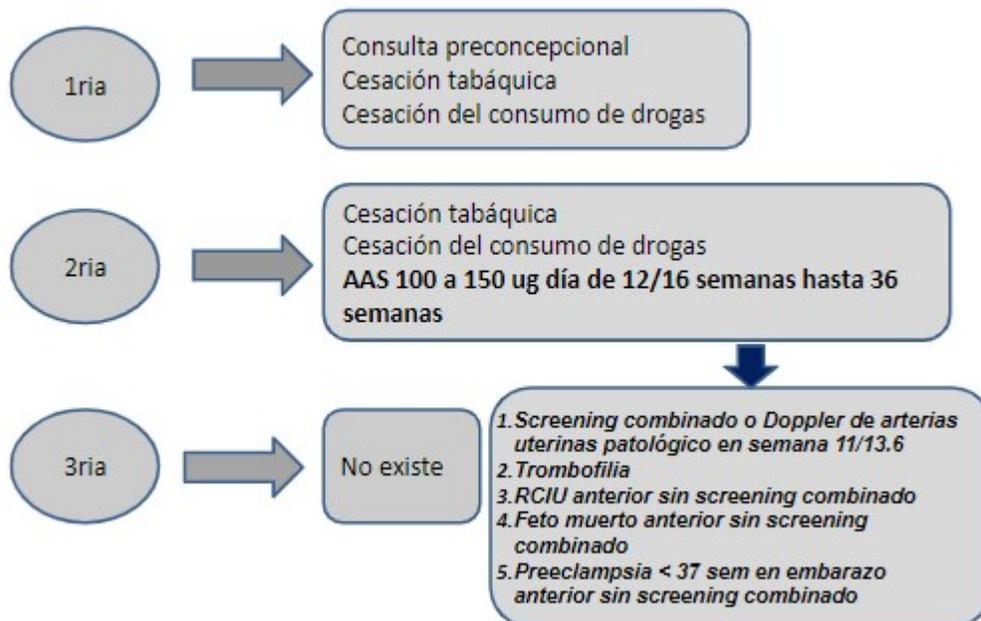
podido demostrar, en pacientes en quienes se instaura su administración luego de las 22 semanas.(nivel de evidencia II, recomendación tipo B) ^(13, 16)

6.3 Prevención terciaria del RCIU

No existe terapia intrauterina actualmente disponible para los fetos afectados. Debe evaluarse riesgo/beneficio de la finalización según edad gestacional. ⁽¹⁾

No existe evidencia suficiente para recomendar la oxigenoterapia, la terapia con suplementos nutricionales, la dieta hiperproteica, la hospitalización y el reposo en cama, los betamiméticos, la hormonoterapia y la expansión del volumen plasmático en el tratamiento del RCIU. Se necesitan ensayos aleatorios de diseño y tamaño de muestra adecuados para evaluar las posibles ventajas y los posibles riesgos de estas intervenciones para el manejo del retraso del crecimiento fetal presunto. ^(13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24) (nivel de evidencia Ib, recomendación tipo A).

A pesar de haberse descrito en algunas publicaciones sobre investigaciones que han evaluado el uso de diversos medicamentos vasodilatadores en el RCIU, como los bloqueantes de los canales de calcio o el sildenafil con el propósito de incrementar la perfusión sanguínea hacia el feto, su uso por el momento es controversial y no pueden ser recomendados para usarse en la práctica clínica. ⁽⁹⁾



Algoritmo N°1: Prevención de RCIU

7. TAMIZAJE Y DIAGNOSTICO

La vigilancia antenatal del crecimiento fetal debe contemplar:

1. Métodos de tamizaje para ser usados en la rutina del control prenatal en población general de embarazadas, en todos los niveles de atención.
2. Métodos diagnósticos de confirmación que requieren un nivel de complejidad mayor que cuente con recursos tecnológicos y recurso humano altamente especializado y que generalmente se encuentran en servicios perinatales de tercer nivel de complejidad. ^(2, 18, 25)

7.1 TAMIZAJE ^(Algoritmo Nro 2)

7.1.1 Diagnóstico de la edad gestacional. ^(25, 26, 27, 28, 29)

El método clínico más utilizado es el cálculo de edad gestacional a partir de la fecha de última menstruación (FUM). A los fines de minimizar el error se debe considerar la regularidad de los períodos menstruales, los ciclos oligomenorreicos, lactancia, ingesta de anticonceptivos o por el simple olvido de la FUM por parte de la paciente.

La edad gestacional calculada por FUM debe ser correlacionada con la primera ecografía realizada por la mujer embarazada. La longitud cráneo caudal (LCC) del primer trimestre es el método más exacto para establecer la edad cronológica de la gestación.

Si la ecografía es realizada hasta la semana 14 y la LCC es menor a 84 mm, el margen de error se considera de +/- 5 a 7 días.

En segundo trimestre, de 14.1 a 20 semanas, la medición que ofrece similar precisión a la LCC del primer trimestre, es el DBP, con un margen de error de 1.3 semanas ó 7-10 días.

Por otra parte, la biometría por ultrasonido entre las semanas 20 y 24 tiene margen de error de 10-14 días, utilizándose el DBP o la longitud del fémur como parámetros biométricos para cálculo de edad gestacional.

Cuando la edad gestacional es superior a 24 semanas y la FUM es conocida, se toma el fémur como parámetro de medición y se le asigna un margen de error de +/- 3 semanas. Si la FUM no es conocida, se establece la edad gestacional por fémur directamente.

Si la diferencia en días excede este rango, en cualquiera de los casos, la FUM se considera incierta, y se toma como edad gestacional, la aportada por la ecografía más precoz. (Recomendación IA) (Cuadro Nro5)

EDAD GESTACIONAL	PARAMETRO BIOMETRICO	MARGEN DE ERROR
MENOR A 14 SEMANAS	LCC	5 A 7 DIAS
14.1 A 20 SEMANAS	DBP	7 A 10 DIAS
20.1 A 24 SEMANAS	DBP O FEMUR	10 A 14 DIAS
MAYOR A 24 SEMANAS	FEMUR	+/- 3 SEMANAS

Cuadro N°5: Margen de error de parámetros biométricos según edad gestacional

7.1.2 Identificación de factores de riesgo:

Se recomienda la identificación de las mujeres con factores de riesgo en cada consulta para poder discriminar a aquellas que lo tengan incrementado.

La predicción o valor predictivo positivo (VPP) de RCIU a través de la detección de factores de riesgo en Historia Clínica es de sólo el 30%

7.1.3 Palpación abdominal

La palpación abdominal tiene precisión diagnóstica limitada para predecir un feto pequeño para la edad gestacional. Detecta solamente el 30 % de los mismos. Por este motivo, debe ser complementada con biometría ecográfica. (Nivel de evidencia III y IV, grado de la recomendación "C") ^(2, 25)

7.1.4 Altura uterina

La medición de la altura uterina per se, tiene precisión diagnóstica limitada para predecir un feto pequeño para la edad gestacional. (grado de la recomendación B) El hallazgo clínico clave para sospechar la presencia de una restricción del crecimiento, es una altura uterina menor a la esperada según el percentil para la edad gestacional.

La misma debe registrarse en todas las consultas desde la semana 24 en adelante. ⁽¹⁾

Si se sospecha de RCIU, la medición de la altura uterina siempre debe ser complementada con biometría ecográfica. ⁽¹⁾

La chance de error es mayor en pacientes obesas, demasiado delgadas, nulíparas con pared abdominal anterior musculosa, multíparas con musculatura abdominal anterior flácida y en presentaciones pelvianas o situación transversa También hay que considerar las variaciones en la medición hecha por diferentes operadores. ^(30, 31)

Se reporta una sensibilidad del método del 56 al 86 % y especificidad del 80 al 93 %. Las mediciones seriadas pueden mejorar la sensibilidad y la especificidad. (Niveles de evidencia II y III) ^(2, 23)

Técnica de medición de altura uterina: utilizar cinta métrica no extensible desde la sínfisis pubiana, hacia el fondo uterino, con los valores del centímetro fuera de la vista del observador hasta finalizar la maniobra. ^(2, 31)

La utilización de una cartilla de percentilos de altura uterina según edad gestacional mejora la exactitud para predecir pequeño para la edad gestacional. (grado de la recomendación “B”)

Es necesaria la utilización de curvas ajustadas a cada población, Por consenso en la Maternidad Sardá se adhiere a las curvas publicadas por el CLAP en 2011. La utilización de las mismas mejora la sensibilidad del método, incrementando en la detección de la patología, con una disminución en las internaciones y realización de estudios innecesarios. (Nivel de evidencia II) ^(20, 31, 32)

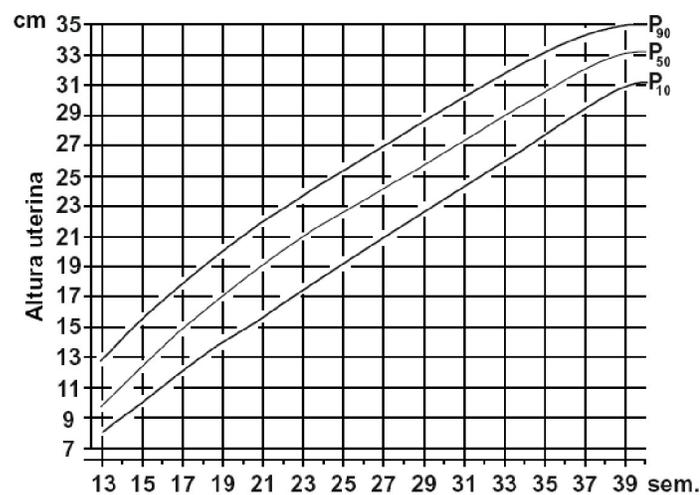


Gráfico N°1: Altura uterina en cm según edad gestacional (CLAP)

7.1.5 Evaluación de la ganancia ponderal materna

Cuando los valores de incremento de peso materno (utilizando como punto inicial el peso previo al embarazo) son inferiores a los que se consideran normales para esa población, hay riesgo para RCIU. Si se combina este método con la medición de la altura uterina, se incrementa la sensibilidad de los mismos (75 %). ⁽²⁵⁾

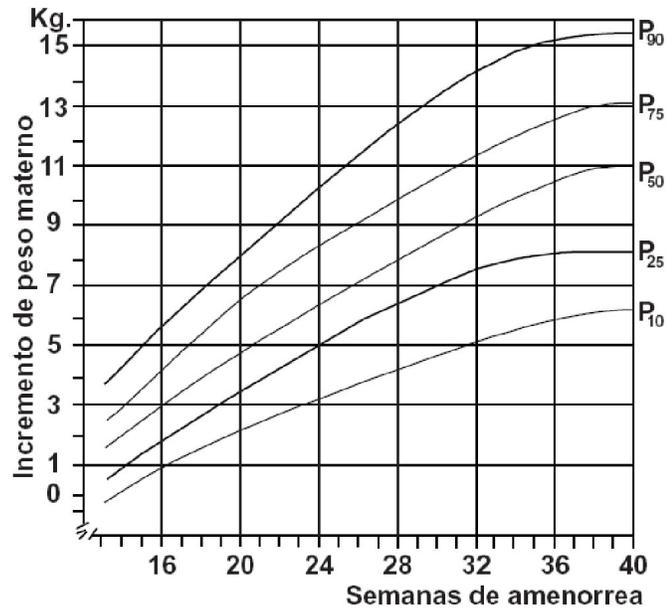


Gráfico N°2: Incremento de peso materno en kg en función de la edad gestacional (CLAP)

En aquellas pacientes en las cuales el peso inicial no fuere conocido y en las cuales por lo tanto resultara imposible el cálculo de la ganancia ponderal, se puede utilizar la tabla de IMC según edad gestacional. En estos casos, las gestantes con valores de IMC inferiores al percentil 10 nos indican un peso insuficiente.⁽³³⁾

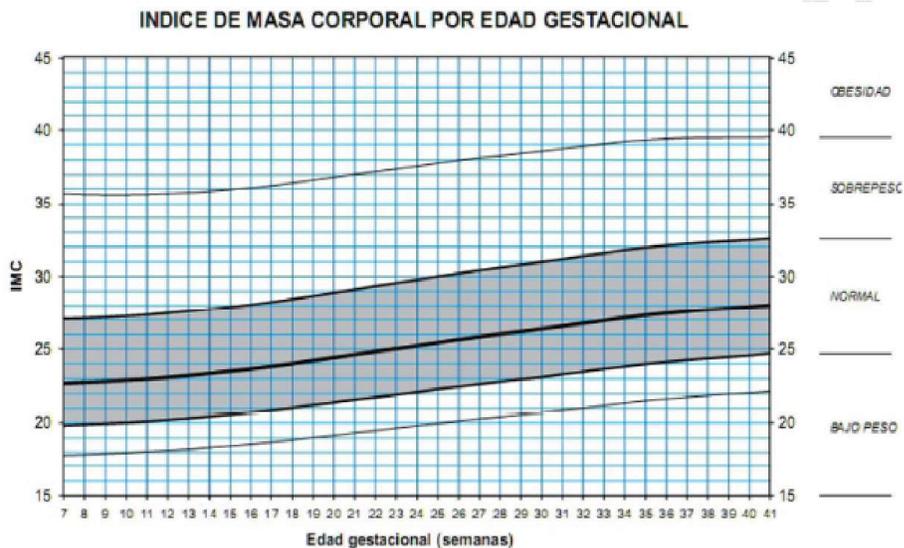


Gráfico N°3: Índice de masa corporal por Edad Gestacional.

7.1.6 Doppler (34)

La invasión anormal del trofoblasto hacia las arterias espiraladas puede ser evidenciada por un aumento en la impedancia del flujo sanguíneo hacia la placenta y cuantificada a través de la evaluación de la forma de la onda obtenida mediante ultrasonido de las arterias uterinas por medio de índices semicuantitativos como el índice de pulsatilidad (IP).⁽⁹⁾

La recomendación actual es la realización universal del screening combinado de primer trimestre en semana 11 a 13.6, a los fines de detectar a las pacientes que presentan riesgo incrementado de preeclampsia y RCIU.

Dicha realización será utilizada para seleccionar la población que se verá favorecida con la administración de AAS y como predictor de resultado y para definir pautas de seguimiento.

No fue posible demostrar ningún beneficio, ni para el feto ni para la madre, con el uso rutinario del doppler de arterias uterinas durante el segundo trimestre del embarazo, en población general, y por este motivo, no está recomendado en pacientes de bajo riesgo.^(15, 16)

En cambio, en las pacientes de alto riesgo, la utilización del Doppler de arterias uterinas en la semana 20/24 de gestación, permite identificar el subgrupo de pacientes que van a desarrollar una RCIU más severa y precoz y/o preeclampsia.⁽¹⁶⁾

Por lo tanto, se recomienda la realización de doppler de arterias uterinas entre las semanas 20/24 a toda paciente que presente 1 FR mayor o 3 FR menores para RCIU, a los fines de seleccionar la población que se verá favorecida con la realización posterior de biometría seriada y control de salud fetal.

7.1.7 Ecografía

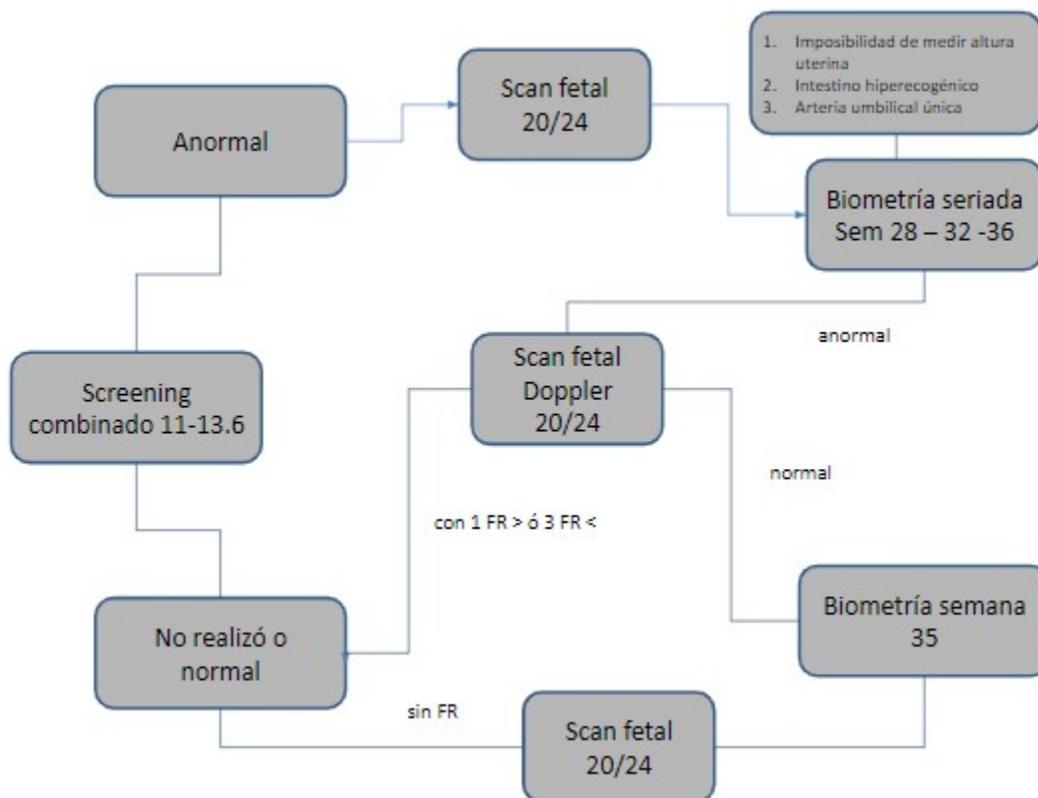
Siguiendo las recomendaciones mundiales, se considerará la realización de Scan fetal universal a toda paciente entre semana 20 y 24.

Se recomienda la biometría seriada (semana 28, 32 y 36) en pacientes con:

1. Screening combinado de primer trimestre que informa riesgo incrementado de RCIU y PE
2. Presencia de doppler de arterias uterinas patológico en semana 20/24.
3. Presencia de intestino fetal hiperecogénico.^(2, 35)
4. Presencia de arteria umbilical única detectada ecográficamente.
5. Imposibilidad de medir correctamente la altura uterina (ej. obesas).⁽²⁾

En todos aquellos casos en los cuales el tamizaje clínico dé la sospecha de crecimiento fetal potencialmente disminuído (ej. altura uterina en percentilo menor al 10 o caída de percentilo o en meseta en sucesivas consultas), debe realizarse una ecografía en la institución, en el día, para confirmar o descartar el diagnóstico.^(2, 15)

En semana 35 se ofrecerá ecografía de rutina a toda paciente controlada en la institución. ⁽³⁶⁾



Algoritmo N°2: Tamizaje de RCIU mediante uso de Ecografía y Doppler

7.2 METODOLOGÍA DIAGNOSTICA DE CONFIRMACION DE RCIU (Algoritmo Nro 3)

7.2.1 Ecografía

El examen de mayor precisión para confirmar el diagnóstico presuntivo de RCIU, es la ecografía, y todas las pacientes que requieran de esta confirmación, ya sea para manejo ambulatorio o para considerar internación, deben contar con una ecografía de la institución.

Es imperioso para el diagnóstico que se sigan procedimientos estandarizados y validados en la realización de los cortes ecográficos y una constante reevaluación de las biometrías efectuadas. Por otro lado, dado que existe una importante variabilidad entre operadores, resulta preferible que el seguimiento ecográfico de cada paciente sea realizado por el mismo operador, de ser posible, para minimizar esta variabilidad. (5)

La circunferencia abdominal, la circunferencia cefálica, el diámetro biparietal, la longitud femoral y el peso fetal son los parámetros biométricos mínimos que se deben consignar en todo estudio ecográfico. La circunferencia abdominal y el cálculo de peso

fetal estimado son las dos mediciones más adecuadas para predecir trastornos de crecimiento en el feto (Grado de la recomendación "B").^(1, 2, 5, 25, 31)

Utilizar como valor de corte el p10 para Peso Fetal Estimado y Circunferencia Abdominal. Existe evidencia que el p10 de PFE como punto de corte, tiene mejor sensibilidad y especificidad que otros percentilos comúnmente utilizados. (Nivel de evidencia II y III) (grado de la recomendación B)

Las medidas obtenidas deben ser comparadas con los patrones normales, utilizando en este caso las curvas Hadlock.⁽³⁷⁾

Se recomienda utilizar velocidad de crecimiento como complemento del tamaño fetal. Mediciones seriadas del perímetro abdominal y el cálculo del peso fetal estimado son superiores a mediciones aisladas solamente, como predictores de restricción del crecimiento y de mal resultado perinatal. La velocidad de crecimiento debe ser graficada en tablas de percentilos utilizando dos mediciones separadas por al menos 2 semanas entre ellas, ya que mediciones más cercanas podrían conducir a error. (Nivel de evidencia II, grado de la recomendación B).^(1, 25)

La velocidad de crecimiento del perímetro abdominal fetal es la de mayor eficacia diagnóstica. Esto es especialmente útil en situaciones en las que no resulta posible relacionar el perímetro abdominal con la edad gestacional (desconocimiento de FUM, consulta tardía). Se debe calcular el incremento en mm del perímetro abdominal durante el lapso de 2 semanas y ubicarlo en la curva de percentilos de velocidad de crecimiento.⁽²⁵⁾

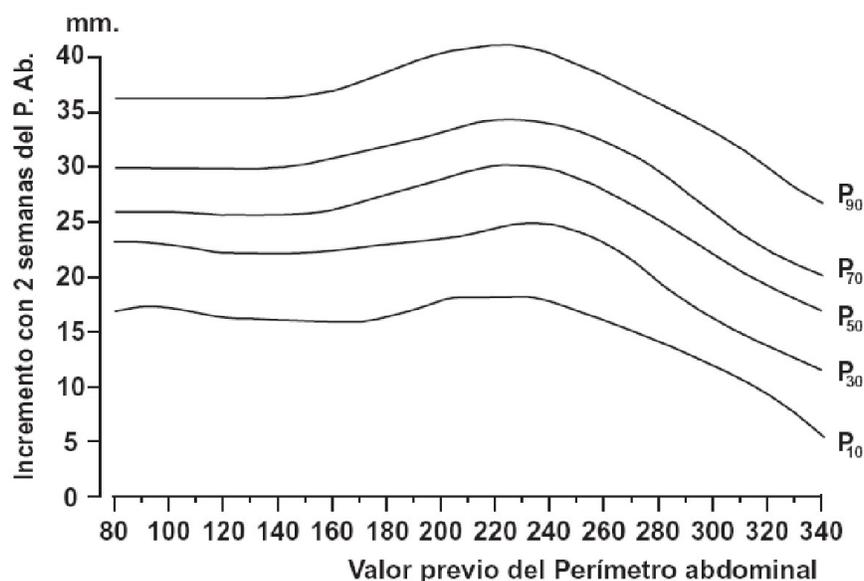


Gráfico N°4: Velocidad de crecimiento del perímetro abdominal según valor previo (CLAP)

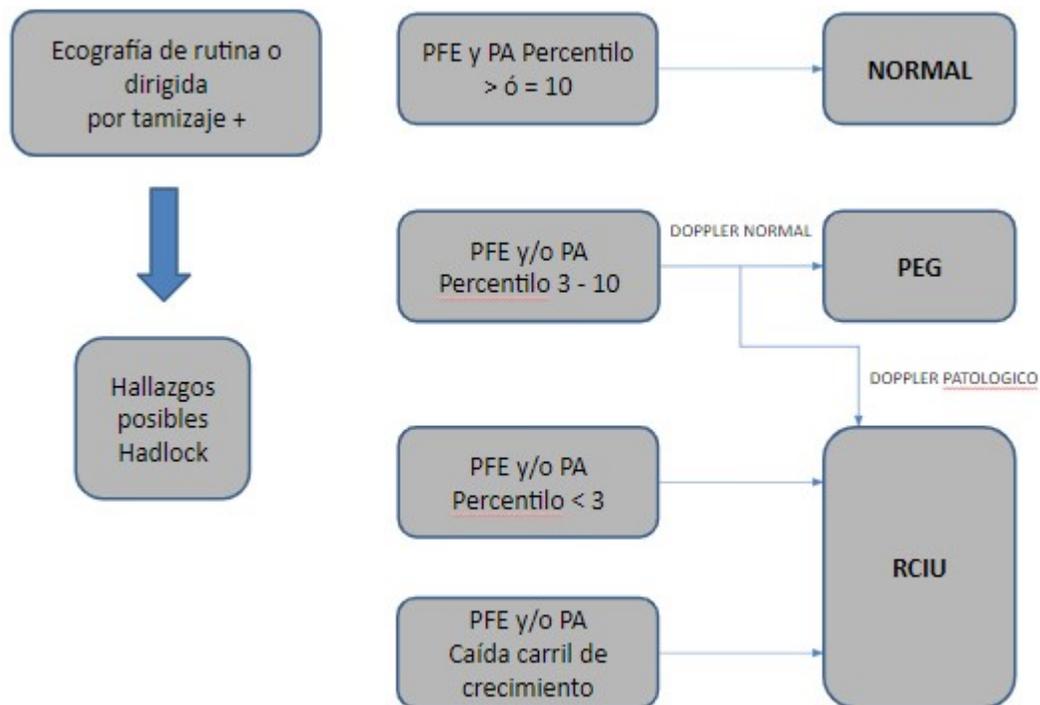
En pacientes con crecimiento por debajo del p10 de peso fetal y/o perímetro abdominal, se debe encontrar la causa subyacente. Para ello, se debe realizar un examen detallado de la anatomía fetal y placentaria, una valoración de líquido amniótico,

doppler de arterias uterinas (si no contase con ello) y doppler fetal, al momento del diagnóstico. Dicho estudio, debe ser realizado por profesionales especialistas de la institución y quedar correctamente documentado en el informe ecográfico y en la historia clínica. ^(2, 7, 15)

7.2.2 Otros parámetros ⁽²⁾

Todos los tests biofísicos, incluyendo volumen de líquido amniótico, doppler, monitoreo fetal y perfil biofísico, resultan pobres para el diagnóstico de restricción del crecimiento. Los mismos, son utilizados para vigilancia de salud fetal.

El oligoamnios es altamente sugestivo de una falla en el crecimiento e indica un riesgo incrementado de muerte fetal. Sin embargo, la ausencia de oligoamnios no debe alejarnos del diagnóstico de RCIU sospechado previamente. ⁽¹⁾ Esta cuantificación no está recomendada para realizar diagnóstico de RCIU. (nivel de evidencia II)



Algoritmo N° 3: Metodología diagnóstica del RCIU

8. MANEJO PERINATAL:

Para poder establecer un adecuado algoritmo de manejo, resulta necesario clasificar a estos embarazos según el grado de compromiso detectado en la realización del doppler fetal. (ver Cuadro N° 3: Clasificación de RCIU según grado de compromiso fetal).

Ante la sospecha de anomalía fetal, presencia de marcadores ecográficos de aneuploidía o ausencia de sospecha de insuficiencia placentaria, se recomienda ofrecer estudio/asesoramiento genético. ⁽¹⁵⁾

Ante el diagnóstico de RCIU precoz y severo, se recomienda considerar screening para infecciones como Citomegalovirus, rubeola, toxoplasmosis y sífilis ⁽¹⁵⁾ y la realización de una ecocardiografía fetal. ⁽³⁶⁾

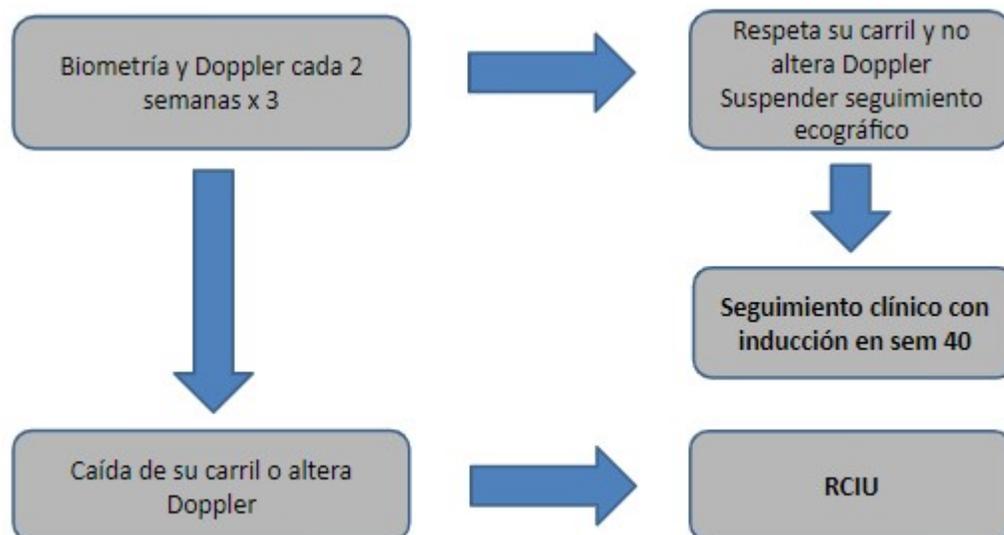
8.1 Vigilancia de Salud fetal ⁽²⁾

8.1.1 Ecografía seriada

La evaluación seriada de medidas fetales, es una herramienta fundamental para la monitorización del bienestar fetal.

En el caso de RCIU, se recomienda su realización a un intervalo de al menos 2 semanas hasta el momento del nacimiento.

Si fuera un PEG, se recomienda su realización a un intervalo de al menos 2 semanas por tres oportunidades y si el crecimiento continúa en el mismo percentilo sin alteración de la vitalidad, suspender y continuar control como bajo riesgo, esperando un parto a término de no mediar complicaciones. ⁽²⁵⁾



Algoritmo N°4: Manejo del PEG

8.1.2 Volumen de líquido amniótico

La medición de líquido amniótico debe realizarse utilizando bolsillo vertical máximo (BVM) cada vez que se realiza una ecografía. Existe evidencia de que la técnica del BVM sería más específica que el Índice de líquido amniótico (ILA) (tiene menos falsos positivos

que este último), lo que llevaría a reducir intervenciones innecesarias. (grado de la recomendación B) ⁽³⁸⁾

8.1.3 Perfil biofísico

El perfil biofísico fetal no ha demostrado mejora en los resultados perinatales; sin embargo, no existen suficientes datos como para descartar su utilidad. Por lo tanto, el mismo no está recomendado dentro el algoritmo como estudio de rutina y debería reservarse para situaciones excepcionales, como ser embarazos de muy baja edad gestacional donde la toma de decisiones presenta mayor dificultad. Existe evidencia que el perfil biofísico en mujeres de alto riesgo tiene un buen valor predictivo negativo. (La muerte fetal es rara en mujeres con un perfil biofísico fetal normal) (Nivel de Evidencia la Ib) ^(2, 31)

8.1.4 Doppler Fetal

En pacientes con crecimiento por debajo del p10 de peso fetal y/o perímetro abdominal se recomienda la realización de velocimetría doppler a partir de la semana 24. ^(2, 15)

El doppler de arteria umbilical es el primer estudio para vigilancia fetal en RCIU (grado de la recomendación A)

La utilización del mismo, parece reducir las probabilidades de internación en hospital durante el embarazo e inducciones de trabajo de parto programadas. ⁽³⁹⁾

Una variedad de índices descriptivos de la forma de la onda de la arteria umbilical en el doppler, tales como el índice de resistencia, la relación sístole/diástole, y el índice de pulsatilidad, son utilizados para predecir el resultado perinatal.

El índice de pulsatilidad, tiene la mejor capacidad para predecir resultados anormales tales como RCIU, puntuación de Apgar bajo, monitoreo fetal anormal, PH de cordón bajo, y necesidad de admisión en la unidad neonatal. (nivel de evidencia II) ⁽²⁾

El parámetro de velocimetría doppler a utilizar en pacientes con instalación precoz del PEG/RCIU, es la arteria umbilical y en el caso de que éste fuera patológico, continuar con las determinaciones de arteria cerebral media (ACM), DV y vena umbilical.

Los parámetros de velocimetría doppler a utilizar en pacientes con instalación tardía de PEG/RCIU, son AU, ACM, ICP y AUt.

El control de la vitalidad mediante la velocimetría doppler debería realizarse hasta el momento en que corresponda la finalización, con una frecuencia individualizada según el grado de compromiso fetal.

PEG	cada 2 semanas.
RCIU I A	Semanalmente
RCIU I B	Cada 72 horas.
RCIU II	Cada 72 hs
RCIU III	Diariamente.
RCIU IV	Cada 12 a 24 hs.

Cuadro N°6: Frecuencia recomendada para realizar Doppler

Evaluar frecuencia personalizada en casos de RCIU severo y precoz.

8.1.6 Monitoreo fetal electrónico anteparto o Cardiotocografía (NST)

Si bien las recomendaciones internacionales no ponen el énfasis en la utilización del monitoreo fetal en embarazos con RCIU (Recomendación A) y evidencia el hecho de que se necesitan mayores estudios con este método antes de recomendar su uso en la práctica extendida (Nivel de Evidencia Ia)⁽³⁰⁾; por consenso de expertos se ha convenido, no desestimar esta práctica por el momento.

El monitoreo fetal anteparto, deberá ser efectuado en las pacientes con RCIU, a partir de la semana 32 de gestación y cada 72 horas hasta el momento del nacimiento. Esta frecuencia podrá anticiparse ante cambios clínicos materno-fetales, ej: disminución o ausencia de movimientos fetales, etc

8.2 Vigilancia materna

La asociación con preeclampsia está incrementada debido a la fisiopatología similar de algunos casos de RCIU, fundamentalmente en aquellos de instalación precoz, por lo que se recomienda la realización de proteinuria de 24 hs y el control frecuente de tensión arterial en aquellos casos de RCIU menores a 32.⁽¹⁵⁾

8.3 Criterios de internación

Se indicará internación si se detectara:

1. RCIU
2. PEG con imposibilidad o dificultad de seguimiento ambulatorio
3. PEG con parto, trabajo de parto, dinámica uterina
4. PEG en semana 40 ⁽¹⁵⁾
5. Asociación con otra/s patología/s (Trastornos hipertensivos, etc)

9. Criterios y vía de finalización del embarazo ^(2, 7, 36, 40, 41, 42, 43, 44)

Una vez que se establece el diagnóstico de RCIU, la variedad de tratamientos intrauterinos es limitada, y el nacimiento suele ser la única opción y la decisión sobre el momento del mismo se determina a partir de una evaluación integral cuidadosa de la edad gestacional, la causa del RCIU, los resultados de doppler y estudios complementarios, lo cual determinará los riesgos fetales, neonatales y las preferencias de la familia. ⁽⁴⁵⁾

El momento del nacimiento de fetos con restricción del crecimiento debe ser individualizado y debe evaluarse en cada caso si el riesgo de la muerte fetal excede al de la muerte neonatal, teniendo en cuenta la edad gestacional. Se deben considerar las secuelas de prematuridad versus las secuelas neurológicas por hipoxia y acidosis. ^(2, 31)

El estudio GRIT demostró que no hay evidencia de que el nacimiento temprano para prevenir hipoxia severa y acidosis, disminuya los resultados adversos. También concluyó que generalmente, si el feto es menor a 31 semanas de gestación, es mejor demorar el nacimiento si no se tiene la certeza de una clara necesidad de intervención, antes que provocar el nacimiento de manera inmediata. ^(40, 46, 47)

Los cambios patológicos de la variabilidad en el monitoreo fetal y de la pulsatilidad en el ductus venoso, son los últimos en aparecer y los que más fuertemente se asocian a incremento en la mortalidad fetal. ⁽⁴⁸⁾

Al considerar las decisiones clínicas en una edad gestacional muy precoz, los valores anormales en el doppler fetal arterial permiten establecer un manejo expectante, en vista al alto riesgo de las complicaciones neonatales relacionadas a la prematuridad extrema, a pesar de su asociación con hipoxemia fetal. Estas anomalías pueden persistir, sin un deterioro claro, por un número considerable de semanas. La utilización de ACM en prematuros, es limitada para prevenir acidemia. Las decisiones de finalización a estas edades gestacionales tan precoces no deben estar apoyadas en los flujos por ACM. ^(2, 46)

En estos casos, la cardiotocografía y la velocimetría de arteria umbilical, no serían los mejores métodos para reconocer el deterioro inmediato de la condición fetal. El uso de otras técnicas de vigilancia, tales como el doppler venoso, podrían beneficiar a algunos fetos, con el retraso del parto en caso de patrones de normalidad del mismo. El DV con flujo ausente o reverso tiene alta sensibilidad para predecir hipoxia severa y acidosis

respectivamente. Debe ser utilizado para vigilancia fetal y definir el momento de la finalización en prematuros extremos. ⁽²⁾

Una disminución de la variabilidad del monitoreo por debajo de 3 lpm y un aumento en la velocidad de flujo del ductus venoso, ocurren tardíamente en el proceso de deterioro fetal y se relacionan a hipoxemia, acidosis y muerte intrauterina. Por otra parte, en el caso del índice de pulsatilidad del doppler venoso, una vez que el mismo se torna anormal, no se sabe con certeza aún cuál es el grado de deterioro que se puede tolerar. ⁽¹⁵⁾

En cuanto a la vía de finalización de la gestación, deberá ser discutida en cada caso en particular. La mejor vía dependerá de la edad gestacional, la condición fetal y las condiciones cervicales y condición y antecedentes maternos. ^(25, 31)

No existe evidencia suficiente como para justificar una política de cesárea electiva en todos los embarazos con RCIU. (nivel de evidencia Ia) ^(2, 48)

En este contexto, considerando la gravedad del cuadro se indica la finalización ante las siguientes condiciones:

PEG	a partir de la semana 40 mediante la inducción al parto vaginal, salvo contraindicación del mismo. ^(7, 36)
RCIU I	a las 37 semanas de edad gestacional mediante la maduración cervical y/o inducción al parto vaginal, según corresponda a condiciones cervicales, salvo contraindicación del mismo. (grado de la recomendación C) ^(2, 7)
RCIU II	a las 34 semanas por cesárea electiva. ^(2, 7)
RCIU III	en semana 30 mediante cesárea electiva.
RCIU IV	a partir de la semana 26 mediante cesárea electiva

Cuadro N°7: Recomendaciones para finalización electiva en RCIU

Estadio	Correlato fisiopatológico	Criterio (cualquiera de)	Seguimiento	Edad gestacional	Vía de parto
IA	Restricción severa del crecimiento o	PFE o PA P < 3	Semanal	37	Parto
IB	Insuficiencia placentaria leve	ICP P < 5 IP AU P > 95 IP ACM P < 5 IP AUt P > 95	Cada 72 hs		
II	Insuficiencia placentaria severa	AU con Ausencia de flujo diastólico en más del 50% de los cortes	Cada 72 hs	34	Cesárea
III	Baja sospecha de acidosis	AU con Flujo diastólico reverso DV con IP P > 95 o flujo diastólico ausente	Cada 24 hs	30	Cesárea
IV	Alta sospecha de acidosis	DV con Flujo reverso NST con pérdida de variabilidad y deceleraciones	Cada 12 a 24 hs	26	Cesárea

Algoritmo N°5: Seguimiento y finalización según grado de compromiso

Antes de las 26 semanas, se considera al neonato pre o periviable, con altas probabilidades de mortalidad neonatal o de supervivencia sin secuela grave inferiores al 50 %. Por este motivo, debe hacerse todo lo posible para que la gestación continúe. Estos casos requieren asesoramiento e información acerca del pronóstico feto-neonatal en conjunto de Obstetricia y Neonatología en caso de finalización y consenso de la familia para la toma de decisiones.

Se recomienda finalización del embarazo ante NST no reactivo (NST tipo III del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y/o cuando la evaluación del perfil biofísico resulta con puntaje menor o igual a 4.

En aquellos casos en que se plantea la vía vaginal, hay que tener en cuenta que estos fetos presentan una alta incidencia de asfixia intraparto, por lo que se recomienda una vigilancia clínica estricta. Se recomienda el monitoreo fetal intraparto continuo. (grado de recomendación C) ^(25, 31)

Signos de alarma del estado fetal:

Los datos que sugieren muerte fetal inminente son:

- Contracción atrial (Onda A) ausente en el DV
- Perfil biofísico menor a 4
- NST tipo III de la clasificación del ACOG. (ausencia de variabilidad, deceleraciones tardías o variables recurrentes, bradicardia, patrón sinusoidal) ⁽⁹⁾

10. Recomendaciones en prematurez

10.1 Maduración Pulmonar Fetal: ^(49, 50, 51, 52, 53)

Administrar corticoides antenatales si la finalización de la gestación se encuentra indicada en embarazos entre 24 y 33.6 semanas. (Recomendación A). Podría considerarse la aplicación de betametasona para maduración pulmonar fetal, más allá de la semana 34, en aquellas pacientes que presenten un análisis de líquido amniótico por amniocentesis compatible con inmadurez pulmonar fetal. De 34 a 36 sem podría verse beneficiados de acuerdo a recientes evidencias científicas. ⁽⁵⁴⁾

La terapia antenatal con corticoides para la inducción de la maduración pulmonar fetal disminuye la mortalidad, el síndrome de distress respiratorio y la hemorragia intraventricular en niños prematuros. (nivel de evidencia Ia)

Los glucocorticoides de elección son Betametasona 12 mg IM 2 dosis cada 24 hs o Dexametasona 6 mg IM cada 12 hs por 4 dosis. ⁽²⁾

10.2 Neuroprotección Fetal:

Se recomienda la administración de Sulfato de magnesio endovenoso para neuroprotección del feto en caso de que la finalización del embarazo fuera indicada de manera inminente (dentro de las próximas 12 hs) entre semanas 24 y 31.6. ^(8, 55)

El objetivo principal del tratamiento con SM es la prevención del daño neuronal que conduce a la PC y lograr disminuir su incidencia.

La dosis de ataque recomendada en los esquemas internacionales es de 4 a 6g. En Argentina la disponibilidad actual de la fórmula farmacéutica permite alcanzar la dosis de la siguiente manera: Dosis de ataque: 5g IV en bolo lento, (4 ampollas de 5 ml o 2 ampollas de 10 ml al 25% en 100 cc de sol. dextrosa al 5%, a pasar en 30 minutos).

Dosis de mantenimiento: 1g/hr hasta el nacimiento. Administrar con un goteo de 20 g de sulfato de magnesio (16 ampollas de 5 ml u 8 ampollas de 10 ml al 25%) en 500cc sol. dextrosa al 5%, a 7 gotas por minuto). De ser posible, por razones de seguridad, se recomienda uso de bomba de infusión continua, a 21 microgotas por minuto (1 gramo/hora)

En caso de Cesárea Programada comenzar la administración (idealmente) 4 horas antes de la intervención. La duración del tratamiento es hasta el nacimiento o hasta completar 12 hs de infusión IV.

El nacimiento debe realizarse en una unidad de alta complejidad neonatal. (Recomendación C)

Un neonatólogo experto debe estar presente en el momento del nacimiento. (Nivel de Evidencia IV)

11. Luego del nacimiento:

Se recomienda el envío de la placenta para estudio anatomopatológico. La presencia de depósito masivo de fibrina perivillositaria se asocia a un riesgo de recurrencia del 40 al 60 %.

Se debe brindar asesoramiento integral a toda mujer que presentó un embarazo complicado con RCIU, con el resultado del estudio de la placenta y evaluando los estudios complementarios que correspondan en el puerperio inmediato o alejado. (por ej. investigación de patologías inmunitarias: Trombofilias, Lupus sistémico, etc.) Este asesoramiento será fundamental para el futuro obstétrico y clínico de estas mujeres.^(16, 36)

12. Recurrencia:

RCIU puede recurrir en futuros embarazos, pero el riesgo depende de la causa subyacente y de la salud materna.^(56, 57)

Las mujeres con historia previa de otras enfermedades por vasculopatía placentaria (RCIU) también tienen incrementado el riesgo de repetición de la patología en subsecuentes embarazos. El análisis anatomopatológico de la placenta puede ser muy útil para abonar al diagnóstico.^(2, 58)

La insuficiencia placentaria severa tiene un 10 % de recurrencia en mujeres sanas ante un nuevo embarazo con la misma pareja,⁽⁵⁸⁾ y este riesgo se encuentra incrementado ante las siguientes circunstancias: hipertensión crónica, edad materna mayor a 35 años, enfermedad renal o autoinmune materna, trastornos de coagulación, obesidad materna IMC mayor a 30, persistencia de tabaquismo consumo de alcohol y drogas y ante algunos medicamentos consumidos a largo plazo.

Por lo tanto, toda paciente que ha presentado un RCIU, especialmente aquellas en las que haya sido severo y precoz, debe ser asesorada acerca de la importancia de realizar controles de salud preconceptionales a la hora de planificar un próximo embarazo.

ANEXO:

Biomarcadores para screening y manejo

Diversos estudios sustentan el hecho de que RCIU y preeclampsia tienen un origen común en la alteración de la placentación por inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espiraladas.⁽⁵⁹⁾

Por este motivo es que ambas patologías, se pueden predecir por los mismos métodos. Además de los factores de riesgo y doppler de arterias uterinas en semana 11-14, existen biomarcadores, como el cociente sFlt-1/PIGF, que podrían ser utilizados como complemento en el tamizaje, durante el mismo período. Hay estudios que sugieren que

incluir estos biomarcadores en el screening podría identificar la mitad de los embarazos que a posteriori van a desarrollar un RCIU, con una tasa de falsos positivos del 10%.⁽⁵⁶⁾

Una elevación del cociente sFlt-1/PIGF se observa en la mayoría de las pacientes que desarrollan RCIU precoz, desde 4 semanas antes de las manifestaciones clínicas y los valores tienden a ser mayores si el RCIU se asocia con Preeclampsia. Su valor absoluto, aumenta progresivamente a medida que avanza el embarazo. Este cambio en el valor, se debe principalmente al aumento del factor antiangiogénico (marcador de daño endotelial placentario y vascular) sFlt-1, que es el parámetro que mejor refleja la progresión de la enfermedad materna y placentaria.

Los valores de corte establecidos en los casos de preeclampsia son:

- Normal < 38
- Riesgo intermedio 38 a 85 en menores de 34 semanas y de 38 a 110 en mayores a 34 semanas
- Riesgo alto > 85 a 200 en menores de 34 semanas y >110 a 200 en mayores a 34 semanas
- Muy alto riesgo > ó igual a 200

Se ha observado que casi todos los embarazos complicados con RCIU precoz sin preeclampsia, exceden el valor de corte de 38 y el 75 % exceden el valor de corte de 85.

Se considera que, en el manejo clínico, podría ser útil para categorizar el riesgo y planificar el manejo ya sea ambulatorio o en la internación y ajustar el momento de administración del corticoide y del sulfato de magnesio indicado para neuroprotección.

No está claro aún el beneficio de mediciones seriadas. Algunos proponen que las mismas tendrían un valor limitado, considerándose útil solamente para anticipar la necesidad y el mejor momento para el nacimiento. Otros, abonan la hipótesis de que mediciones seriadas podrían ser útiles en el seguimiento clínico para monitoreo de pacientes con diagnóstico ya establecido de RCIU

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra Ingrid Di Marco (Jefa del departamento de Tocoginecología del HMIRS) por la revisión crítica del documento.

BIBLIOGRAFIA

1. ACOG Fetal growth restriction. Number 204, vol 133, N°2. Feb 2019.
2. RCOG The investigation and management of the small for gestational age fetus. Green top guideline N° 31. 2nd edition February 2013. Minor revisions January 2014.
3. Unterscheider J, Daly S, Geary M. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO study. [www. AJOG.org](http://www.AJOG.org)
4. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339

5. 'Salomon LJ, Alfircovic Z, da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorghiou AT, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 715–723.'
6. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo M, Botet F, Gratacos E; Evaluation of an Optimal Gestational Age Cut-Off for the Definition of Early and Late Onset Fetal Growth Restriction *Fetal Diagn Ther* 2014;36:99–105
7. Figueras F, Gómez L, Eixarch E, Paules C, Mazarico E, Pérez M, Gratacós E. Protocolo: Defectos del crecimiento fetal. Hospital Clínic. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. 2017
8. Valenti; Avila; Amenábar, Zanuttini, Crespo. Actualización de Consenso de Obstetricia FASGO 2017 "RCIU (Restricción de crecimiento intrauterino)"
9. Andrade Ancira F, García Baltazar J, Ramos Gonzalez R, Segura Zavala J, Urbano valencia Perez G. Diagnóstico y Tratamiento de la Restricción del Crecimiento Intrauterino México: Secretaría de Salud, 2011
10. Lees C, Marlow N , van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo C, Brezinka C, Calvert S, Derks J, Diemert A, Duvetkot J, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer, Papageorghiou E, Schlembach D, Schneider K, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser G, Wolf H, for the TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–72
11. Artículo especial Retardo del crecimiento intrauterino: un grave problema de los países en desarrollo. Reproducido con autorización de: *Salud Perinatal* 2000; 18:7-9 (CLAP-OPS-OMS). *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2001, 20 (1)
12. Gomez et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *ultrasound. obstet & gynecol* 2008; 32: 128-132.
13. Sanín-Blair JE, Gómez Díaz J, Ramírez J et al. Consenso Nacional de Expertos. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (PEG). Consenso colombiano. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2009 Vol. 60 No. 3: 247-261.
14. Poon L, Rolnik D, Tan M, Delgado J, Tsokaki, Akolekar R, Singh M, Andrade M, Efetur T, Jani J, Plasencia W, Papaioannou G, Blazquez A, Carbone F, Wright D And Nicolaides K. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 738–742
15. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. SOCG clinical practice guideline. N° 295. August 2013
16. Mc Cowan L, Bloomfield F. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies after 34 weeks gestation. SGA Guideline, NZMFMN , revised September 2013.
17. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Administración de suplementos de aceite marino y otros precursores de prostaglandinas durante el embarazo sin complicaciones por preeclampsia o retardo del crecimiento intrauterino *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
18. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bloqueadores del canal de calcio para tratar un posible retraso del crecimiento fetal. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
19. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Expansión del volumen plasmático para el retraso de crecimiento fetal presunto. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.

20. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Reposo en cama en el hospital para el presunto retraso del crecimiento fetal. Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2.
21. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Suplementos nutricionales maternos para un posible retraso del crecimiento fetal. Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
22. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Administración de oxígeno materno para el retraso de crecimiento fetal presunto. Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ: Hormonas para la sospecha de deterioro del crecimiento fetal (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
23. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Betamiméticos para la sospecha de retraso del crecimiento fetal. Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
24. Fescina R, Martínez G, De Mucio B: Vigilancia del crecimiento fetal: manual de autoinstrucción 2° ed. CLAP/SMR- OPS/OMS. 2011
25. Frailuna MA, Dericco M Guía de práctica clínica de 41 semanas. HMIRS. 2011
26. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers MK, Smith-Levitin M, Rosenwaks Z, et al. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? Am J Obstet Gynecol. 1998; 178: 678–87.
27. Taipale P, Hilesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. Obstet Gynecol. 2001; 97: 189–94.
28. Rolnik D, Wright D, Poon L, Syngelaki A, O’gorman N, De Paco Matallana C, Akolekar C, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina F, Persico N, Jani J, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K and Nicolaidis. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 492–495
29. Miller J, Turan S, Baschat A: Fetal Growth Restriction. Seminars in Perinatology 2008; 32: 274-80.
30. Sheridan C. Intrauterine Growth Restriction. Diagnosis and management. Australian family physician. 2005 Sep; vol 34, nº9
31. Mongelli M, Gardosi J. Fetal Growth. Curr Opin Obstet Gynecol. 2000: 12(2):111-115.
32. Laterra C, Susacasa , Di Marco I, Valenti E Guía de práctica clínica amenaza de parto pretérmino 2011 . disponible en www.sarda.org.ar
33. Rolnik D, Wright D, Poon L, Syngelaki A, O’gorman N, De Paco Matallana C, Akolekar C, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina F, Persico N, Jani J, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K and Nicolaidis. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 492–495
34. Goetzinger KR; Cahill AG; Macones GA; Odibo AO Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2011; 117(6):1341-8
35. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan L. J. SALOMON, Ultrasound Obstet Gynecol 2010
36. Blue NR, Beddow ME, Savabi M, Katukuri VR, Chao CR. Am J Obstet Gynecol. 2018 Aug 14.
37. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev 2008;3: CD006593 182:1581–8.
38. Neilson JP, Alfirevic Z. Ecografía Doppler para la evaluación fetal en embarazos de alto riesgo. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.

39. Felber B, Isaac E, Liddle L, McGhee T, Rowsell P. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. The GRIT Study Group BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology January 2003, Vol. 110, pp. 27–32
40. Boers K, Bijlenga D, WJ Mol B, LeCessie S, Birnie E, G van Pampus M, Stigter R, Bloemenkamp K, van Meir C, van der Joris AM, Bekedam D, Ribbert L, Drogtróp A, van der Salm P, Huisjes A, Christine Willekes A, Roumen F, Scheepers H, Boer K, Duvekot J, Thornton J, Scherjon S. Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term: DIGITAT. BMC Pregnancy and Childbirth 2007, 7:12
41. Visser G, Bilardo C, Derks J, Ferrazzi, Fratelli N, Frusca T, Ganzevoort W, Lees C, Napolitano, Todros T, Wolf and Hecher K, on behalf of the truffle group investigators. Fetal monitoring indications for delivery and 2-year outcome in 310 infants with fetal growth restriction delivered before 32 weeks' gestation in the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 347–352
42. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou A, Schlembach, Schneider, Thilaganathan, Todros, Van wassenaer-leemhuis, Valcamonico, Visser and Wolf, on behalf of the truffle group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–408.
43. Bilardo CM, Hecher K, Visser G, Papageorghiou A, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassernaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duveko JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D Valensise H, Thornton J, Wolf H y Lees C on behalf of the TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 285–290
44. Turan,S; Miller,J , Baschat A, Integración de pruebas y manejo de la restricción del crecimiento fetal. *Semin Perinatol* 2008; 32:194-200
45. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thornton JG. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan;204(1):34.e1-9. Epub 2010 Nov 5.
46. Walker DM et al The growth restriction intervention trial (GRIT): long term outcomes ina randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. Randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2011
47. Bilardo C, Wolf H, Stigter R, et al: Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 119–125
48. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2007; 92: 62– 67.
49. Lawson EE. Antenatal Corticosteroids - Too Much of a Good Thing? *JAMA.* 2001;286(13):1628- 1630. doi: 10.1001/jama.286.13.1628
50. Green-top Guideline No. 7. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2010 Oct. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/guidelines>
51. Green-top Guidelines (1B). Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2002 Oct. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/guidelines>

52. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 97: Fetal lung maturity. *Obstet Gynecol.* 2008 Sep;112(3):717-26
53. Gyamfi-Bannerman et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016; 374:1311-1320
54. Valenti E, Di Marco I. Neuroprotección fetal en parto pretérmino inminente. Recomendaciones de utilización del sulfato de magnesio 2014. Disponible en www.sarda.org.ar
55. Ananth C, Kaminsky L, Getahun D, Kirby R, Vintzileos L. Recurrence of fetal growth restriction in singleton and twin gestations *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, August 2009; 22(8): 654–661
56. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli ACJ, et al. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:374.e1-6.
57. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright R, Nicolaides K. Prediction of Small-for-Gestation Neonates from Biophysical and Biochemical Markers at 11–13 Weeks Fetal Diagn Ther November, 2010
58. Herraiz I, Quezada M, Rodríguez-Calvo J, Gomez-Montes E, Villalain C and Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 631–638