

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RCIU Y SU
RELACIÓN DOPPLER EN UN CENTRO DE III NIVEL DE POPAYÁN, PERIODO
2015 - 2016**

**PRESENTADO POR:
LOPEZ MOLINA PAULO CESAR
MOLINA BOLAÑOS CRISTIAN CAMILO
ESTUDIANTES DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO DE POSGRADOS
POPAYÁN - JUNIO 2018**

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RCIU Y SU
RELACIÓN DOPPLER EN UN CENTRO DE III NIVEL DE POPAYÁN, PERIODO
2015 - 2016**

PRESENTADO POR:

LOPEZ MOLINA PAULO CESAR

MOLINA BOLAÑOS CRISTIAN CAMILO

ESTUDIANTES DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR TÍTULO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

ASESOR CIENTÍFICO Y METODOLÓGICO

ORTIZ MARTINEZ ROBERTH A. M.D. MSc.

DOCENTE DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO DE POSGRADOS
POPAYÁN - JUNIO 2018**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO DE POSGRADOS
POPAYÁN - JUNIO 2018**

DEDICATORIA

El esfuerzo realizado en este trabajo refleja el apoyo de toda mi familia, la tolerancia de compañeros de estudio y trabajo, la dedicación de mis docentes.

Todo esto va para la abuela que me dio todo su amor y cariño, sé que me acompañas para siempre desde arriba. Todo esto para ti.

CRISTIAN MOLINA.

AGRADECIMIENTOS

El voto de confianza de mis docentes por permitir el paso a la formación de la rama más bonita de la salud, al Hospital San José por ser nuestro hogar y mi querida Universidad del Cauca por ser el camino a todo esto.

Mi total gratitud al Dr. Roberth Ortiz quién siempre nos acompañó en la realización de este trabajo y nos brindó más que su tiempo. Al Dr. Javier Castro quien proporciono las herramientas para poder realizar este proyecto.

CRISTIAN MOLINA

CONTENIDO

	PAG
I. Título del proyecto.	7
II. Planteamiento del problema.	8
III. Pregunta.	13
IV. Estado del arte.	14
V. Marco teórico.	26
VI. Objetivos.	37
1. Objetivo general.	37
2. Objetivo específico.	37
VII. Metodología de la investigación.	38
1. Tipo de estudio	38
2. Población y muestra.	38
3. Materiales y Métodos	39
4. Criterios de inclusión – exclusión	40
5. Definición operacional de Variables	41
6. Proceso para la recolección y administración de la Información. Validación Instrumento de recolección	43
7. Plan de análisis.	45
8. Consideraciones éticas.	45
9. Cronograma de actividades	47
10. Presupuesto	47
VIII. Resultados	49
1. Descripción de las características de las participantes	49
2. Tablas de análisis	49
IX. Discusión	59
X. Bibliografía.	61

Índice de tablas.	Pag.
Tabla 1. Variables sociodemográficas de fetos con RCIU en un III nivel de atención periodo 2015 – 2016.	49
Tabla 2. Variables Biológicas de fetos restringidos en un III nivel de atención 2015-2016	50
Tabla 3. Caracterización Doppler en RCIU en un III nivel de atención 2015-2016	51
Tabla 4. Descripción de nacimientos en fetos con RCIU periodo 2015-2016	52
Tabla 5. Rendimiento diagnóstico del Doppler con resultados perinatales en RCIU	53

I. TÍTULO DEL PROYECTO

Descripción de resultados perinatales en fetos con Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y hallazgos Doppler en el Hospital Universitario San José de Popayán, periodo 2015 – 2016.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La restricción del crecimiento intrauterino se define como aquel crecimiento fetal debajo del percentil 10, dentro de este grupo existe un extenso estudio para clasificarlo entre verdadera restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y feto pequeño para la edad gestacional (FPEG) (1), sin embargo existen una serie de definiciones en la literatura, entre ellas, la que se aproxima con más precisión, tasa de crecimiento menor de lo normal para el potencial de crecimiento de un feto específico, según su raza y género (2). Los fetos que no han alcanzado su potencial de crecimiento están en riesgo de resultados perinatales adversos, como también fetos que tienen un potencial de crecimiento normal que erróneamente no se estudian y presentan iguales desenlaces perinatales (3–6). La restricción del crecimiento fetal hace referencia a un feto que ha fallado en alcanzar su potencial de crecimiento el cual es determinado genéticamente, esto implica complicaciones fetales, post natales a corto y largo plazo(7). Un grupo al finalizar el embarazo, de FPEG no presentan anomalías en el estudio Doppler de la arteria umbilical (AUm), por lo tanto, estos fetos son considerados pequeños constitucionalmente con buen resultado perinatal. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado en la última década que en promedio dichos FPEG tienen resultados perinatales más pobres, por ejemplo, subóptimo neurodesarrollo, mayor riesgo cardiovascular postnatal en comparación con fetos con peso adecuado para la edad gestacional (8). Todo esto concluye que probablemente una proporción de FPEG en realidad experimentan formas de aparición tardía de RCIU en los cuales la insuficiencia placentaria no se refleja en estudios ecográficos Doppler, esto genera la necesidad de sintetizar marcadores adicionales y parámetros que permitan la detección entre FPEG e inicio tardío de RCIU (1,8).

Los recién nacidos pretérmino sin importar el percentil de crecimiento presentan tasas de morbimortalidad altas en comparación con los recién nacidos a término, si tienen un peso inferior al percentil 3 presentan mayor mortalidad neonatal con

un 50.3% en comparación con los recién nacidos con un potencial de crecimiento intrauterino normal, siendo esto estadísticamente significativo con una $P: <0.001$ (1,8). Los recién nacidos entre la semana 32 a 42 con un peso al nacer menor al percentil 10 tuvieron de 4 a 6 veces más probabilidades de presentar parálisis cerebral que los nacidos por encima de dicho valor (1,8).

La etiología de la RCIU es categorizada en factores maternos, fetales y placentarios, aunque el origen de cada uno es diferente el resultado es una vía común, una sub óptima perfusión feto placentaria y nutrición fetal (1,8).

El bajo peso al nacer (BPN), definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un peso <2.500 gr es una entidad común, especialmente en los países de bajos y medianos ingresos. Está claro que el BPN conduce a malos resultados de salud perinatal y en la vida adulta. Las estimaciones de la prevalencia del bajo peso al nacer realizado por la UNICEF y la OMS en 2004 reportan que el BPN está en el 16% a nivel mundial, alrededor del 96% de estos son países con bajos y medianos ingresos (9).

Uno de los cuatro factores más importantes en la vida fetal según la OMS es el RCIU. Datos obtenidos en países desarrollados demuestran que hay asociación entre RCIU y cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes e hipertensión arterial en la vida adulta aumentando el gasto en salud (10–12). Además, a largo plazo se asocia con parálisis cerebral, retraso en el desarrollo cognitivo y disfunción del comportamiento (13,14). La evidencia también sugiere que la restricción fetal tiene relación estrecha con el síndrome metabólico del adulto, aumentando la morbilidad de la población donde se presenta (13,14). Tal vez sea la pauta de crecimiento, es decir, un crecimiento fetal restringido seguido de un crecimiento posnatal con una rápida recuperación, lo que realmente imprima los mecanismos subyacentes de las enfermedades (15,16). Se cree que los principios de la recuperación del crecimiento marcan factores importantes en relación con el tiempo, antes de cumplir 2 años, es beneficioso para los resultados inmediatos, pero la recuperación del crecimiento que se produce después de

esta edad aumenta el riesgo de obesidad y de enfermedades no transmisibles (9). De ahí la importancia de un diagnóstico temprano y oportuno individualizando todos los casos para disminuir el impacto socioeconómico y la morbilidad que trae el desarrollo de este síndrome si se deja a evolución natural.

Se estima que alrededor de 13.7 millones de niños nacen cada año a término con BPN en países en desarrollo, una sexta parte de estos corresponde a la tasa en países de altos ingresos. La RCIU representa un 23.8% (aproximadamente 30 millones de recién nacidos por año). La incidencia de RCIU varía según los países, poblaciones y razas, la principal carga de RCIU está en Asia, que representa tres cuartas partes, seguida de África y América latina (2).

Al analizar los datos para algunos países de Suramérica, Perú, presenta el porcentaje más alto de niños y niñas recién nacidos con BPN con un 11%, Paraguay, Colombia y Venezuela ocupan el segundo lugar cerca del 9% (17). Colombia por datos vitales del departamento nacional de estadística (DANE) la proporción de BPN ha pasado de 7.2 en 1998 a 9.1 en el 2010 con un crecimiento continuo. Para el 2017 la cifra fue del 9,2%, datos que están en DANE estadísticas vitales (18).

El componente neonatal representa la mayor fracción de la mortalidad infantil (61%) en dicha Región. El 85% de todas las muertes neonatales están asociadas al bajo peso al nacer (≤ 2.499 gramos); las causas más comunes son los nacimientos pretérminos y la restricción del crecimiento intrauterino (19).

En 2006 la OMS estimó un total de 280.000 muertes perinatales (tasa de 17,3 por mil) en América, de las que alrededor del 45% fueron muertes fetales tardías y 55% (152.000) muertes neonatales precoces (19).

En un estudio realizado en nuestro medio sobre RCIU en el Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, Colombia, se determinó una prevalencia del 20%, cifra importante y mayor que la encontrada en otros países donde oscila entre el 6-10% (20)

Para el Instituto nacional de salud según datos del 2015, Al realizar el análisis de la proporción de BPN por la edad de la madre, la cual es una variable que está muy relacionada con esta condición, se observa que cerca del 20% del total se presenta en los dos primeros grupos quinquenales, es decir en las mujeres de menos de 20 años de edad, siendo mayor en las menores de 15 años (17,21). Este porcentaje disminuye con la edad, pero cobra mayor importancia a partir de los 40 años y aún más en el grupo de edad de 45 a 50 años, el grupo quinquenal que presenta el mayor porcentaje de BPN. Sin embargo, este grupo de edad representa menos del 2% de los nacimientos totales en 1 año. El bajo peso al nacer está asociado con mayor riesgo de muerte fetal, neonatal y en los primeros años de vida, así como padecer un retraso del crecimiento físico y cognitivo durante la infancia (17,21).

La restricción del crecimiento fetal aumenta el riesgo de muerte intrauterina, la morbilidad neonatal y muerte neonatal (22). En pesos fetales por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, el riesgo de muerte fetal es de aproximadamente 1,5%, que es el doble de la tasa para fetos con crecimiento normal, comparativamente, el riesgo de muerte fetal aumenta hasta 2,5% en fetos con crecimiento menor del percentil 5 para la edad gestacional, al igual que fetos con restricción del crecimiento con flujo diastólico ausente o invertido de la arteria umbilical tienen mayor riesgo de resultados adversos, mayor mortalidad y morbilidad neonatal (23–25).

Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional o de bajo peso están predispuestos a complicaciones a corto plazo, como la hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipotermia, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, convulsiones, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria y muerte neonatal (26–30) complicaciones a largo plazo como mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, renal, metabólica, del comportamiento y cognitivos (7), además según nuestro conocimiento no existe estudios en nuestro medio sobre RCIU y resultados perinatales y su relación con el resultados del Doppler, por lo que se plantea el presente estudio con el objetivo de describir los resultados adversos

perinatales en pacientes con RCIU y su relación con el hallazgo Doppler en un centro de atención de alta complejidad en el Hospital Universitario San José (HUSJ) Popayán. El presente estudio se traduce en brindar herramientas en la práctica clínica que nos ayuden a optimizar nuestros protocolos de atención y publicar estadísticas vitales.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el resultado perinatal en pacientes con RCIU y su relación con los hallazgos Doppler en el Hospital Universitario San José de Popayán?

IV. ESTADO DE ARTE

La restricción fetal es una de las complicaciones del embarazo, está asociada con insuficiencia placentaria y pobres resultados perinatales. En su estudio contamos con 2 entidades, el feto pequeño para la edad gestacional (FPEG), definido como crecimiento mayor al percentil 3 y debajo del percentil 10, generalmente con estudio Doppler sin alteración con resultados perinatales normales, y la restricción fetal. Hay casos de implicación placentaria en algunos FPEG y aunque su resultado no sea adverso, se han descrito consecuencias neurológicas, cardiovascular y endocrinológicas a largo plazo (31).

Es importante tener en cuenta, primero, identificar a fetos pequeños, segundo, diferenciar entre FPEG Y RCIU y tercero, definir claramente la terminación de la gestación con el deterioro fetal que es progresivo (31).

Según algunos estudios, se describe una falla en la detección de hasta el 75% en fetos con riesgo, lo cual afecta negativamente la tasa de mortalidad fetal (31).

El tamizaje con Doppler de arterias uterinas en primer y segundo trimestre detecta hasta un 90% de los casos en restricción temprana (32), modelos que asocian otros factores de riesgo. Tarea difícil con la restricción de inicio tardío, la cual no cuenta con predictores confiables por lo que cabe poner total atención a la tendencia del crecimiento en el 3 trimestre y los factores asociadas para una detección más oportuna (33).

El diagnóstico de RCIU está ampliamente aceptado cuando un feto crece por debajo del percentil 10, otras alternativas, perímetro abdominal por debajo del percentil 10 o una disminución en el crecimiento fetal definido como disminución de 2 cuartiles respecto a su curva normal de crecimiento (33). En la revisión de la literatura existen definiciones y consensos para su diagnóstico, seguimiento y terminación, que varían en algunos conceptos, como lo muestra una reciente publicación que caracteriza las principales guías de manejo de todo el mundo (33). La población de feto pequeño se puede categorizar en tres grupos. 1. Insuficiencia placentaria. Fetos verdaderamente restringidos. 2. Fetos en los cuales no se

detecta insuficiencia placentaria, se deben excluir otras causas para que se consideren fetos constitucionalmente pequeños y 3. Malformaciones congénitas (cromosomopatías) e infecciones (citomegalovirus o malaria) (34).

Uso del Doppler en el diagnóstico y la predicción del RCIU.

El Doppler de la arteria umbilical (AUm) capta adecuadamente la insuficiencia placentaria de inicio temprano. Una encuesta a 45 expertos encontró buen acuerdo que antes de las 32 semanas el Doppler anormal (ya sea el aumento del índice de pulsatilidad mayor al percentil 95 o ausencia de flujo / flujo invertido al fin de diástole) es un criterio para RCIU (35). El uso de la AUm en embarazos de alto riesgo se ha asociado con una reducción de los resultados adversos y una reducción de la mortalidad del 30%. Además de la AUm, el Doppler de la arteria uterina (AUt) refleja la insuficiencia placentaria desde la cara materna y puede detectar la insuficiencia placentaria secundaria a otros mecanismos fisiopatológicos distintos de los principios de la invasión trofoblástica defectuosa. Por lo tanto, existe un acuerdo para incluir este parámetro en la definición RCIU temprano (35).

En cuanto a la restricción fetal de aparición tardía la AUm no refleja de forma fiable la insuficiencia placentaria y los resultados adversos neonatales. Los casos de feto pequeño para la edad gestacional han demostrado histopatológicamente signos de hipoperfusión placentaria y consecuente resultados neonatales similares al verdadero RCIU; los cambios que se producen en el RCIU tardío no alteran el estudio Doppler de la AUm, para que esto suceda estudios en animales demuestran que el compromiso placentario debe ser de gran extensión (35). Por el contrario, la arteria cerebral media (ACM) anormal -considerada por debajo del percentil 5- en el 15 a 20% de los fetos pequeños tardíos se asocia con pobres resultados perinatales y neurológicos a largo plazo. De este modo la relación cerebro placentaria (RCP) que combina el índice de pulsatilidad de la ACM y la AUm se ve afectada en el 25% de los FPEG. la RCP es más sensible a la hipoxia

que sus componentes individuales y se correlaciona mejor con los resultados adversos. La AUt también se asocia con distrés fetal intraparto, cesárea de emergencia e ingreso a UCI neonatal (35). Por último, el peso fetal por debajo del percentil 3 predice los resultados adversos perinatales independientemente de los hallazgos Doppler (35).

Diferencia entre FPEG y RCIU

Existe un modelo combinado planteado por el Dr. Figueras y Col. en el cual con tasas de detección del 83% se predice resultados adversos perinatales, el cual integra peso fetal estimado y estudio Doppler del a AUm, ACM y AUt útil en evaluación de fetos con restricción de inicio temprano y tardío. RCIU se puede denominar a un FPEG que se combina con una AUm, RCP, AUt alterada, o un PFE debajo del percentil 3, esto es más útil en el diagnóstico de RCIU de inicio tardío, en el caso de inicio temprano con solo la arteria umbilical es suficiente para hacer el diagnóstico. El estudio en el cual se desarrolla este modelo estimó que el 40% de los fetos pequeños de causa no placentaria fueron representados por el 17% de los resultados adversos (cesárea por sufrimiento fetal o acidosis neonatal), mientras que el 60% correspondiente al inicio tardío y demostró un 83% de dichos hallazgos (36).

Resumen de las diferencias entre RCIU inicio temprano y tardío	
RCIU inicio temprano	RCIU inicio tardío
-Reto: Manejo -Prevalencia aprox. 1% -Enfermedad placentaria severa: AUm anormal. Asociación con preeclampsia -Hipoxia severa: Adaptación cardiovascular sistémica y alta morbi - mortalidad fetal	-Reto: Diagnóstico -Prevalencia aprox. 3-5% -Enfermedad placentaria leve: AUm normal. Pobre asociación con preeclampsia -Hipoxia leve: Adaptación cardiovascular central y baja mortalidad, pero causa común de muerte fetal tardía
<small>Tomado de: Figueras – Gratacós. An integrated approach to fetal growth restriction, 2017 Fuente ref: 35</small>	

Doppler y resultados perinatales

La importancia del amplio estudio realizado en fetos que no alcanzan su potencial de crecimiento con BPN, complicaciones a corto y largo plazo, como alteración del peso (mayor IMC), metabolismo de la glucosa, dislipidemia (9), y mortalidad resultante de dicho evento han interesado a todos los implicados en el manejo obstétrico y perinatal a buscar las herramientas para lograr la detección el diagnóstico y el manejo oportuno para evitar dichos desenlaces.

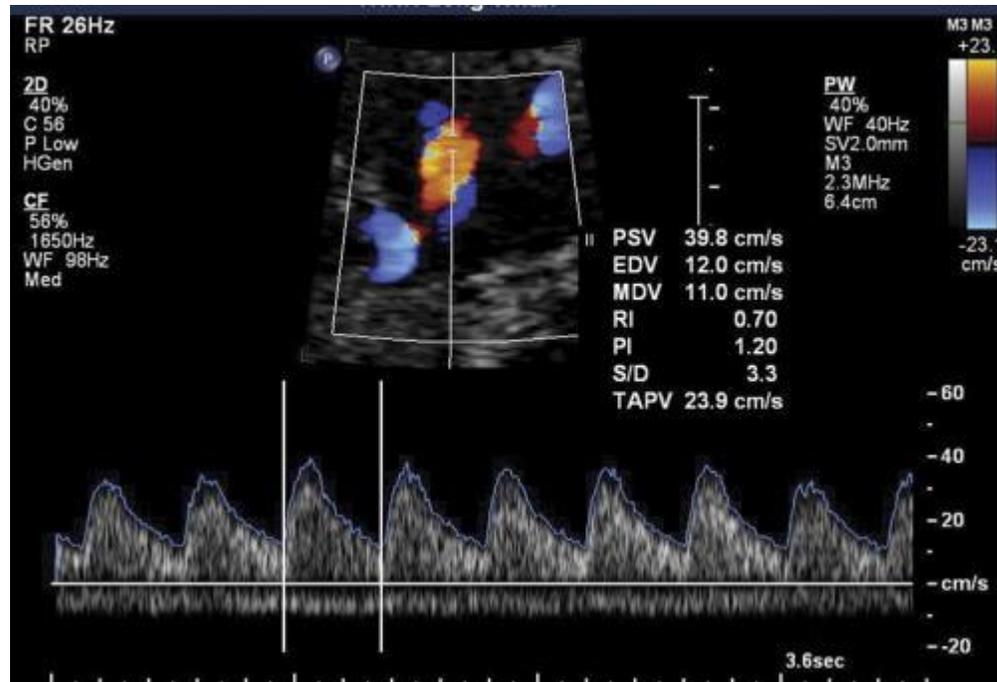
La mortalidad asociada al RCIU se ha documentado en varios estudios, tal vez el que hace un análisis juicioso del tema es el estudio ReCoDe (condición relevante de muerte) realizado en el año 2012 y que provee un sistema de clasificación para comprender las principales causas y condiciones asociados a la muerte fetal (37). Se analizan 2625 mortinatos, los principales resultados evidencian que el 66% de dichas muertes no tiene causa explicable, incluso en el estudio postmortem, la mediana de edad gestacional es de 33 semanas, la más alta en este grupo. La condición que sigue es el grupo de alteraciones congénitas o malformaciones, responsable del 15%, donde la restricción del crecimiento fetal aporta un 43% de los mortinatos explicados por esta causa (37).

Velocimetría Doppler:

El estudio ecográfico con la evaluación de los índices de pulsatilidad vascular a través del Doppler se usa para evaluar el estado fetal. Los índices más comúnmente utilizados son la relación de velocidad sistólica a diastólica, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia (8).

Los equipos para la evaluación ultrasonográfica avanzada están acondicionados con un software de reconocimiento automático de patrones de onda para el cálculo del índice basados en el auto trazado, útil en la mayoría de casos, pero con bajo reconocimiento con flujos lentos, mínimos, ausentes o reversos, por lo tanto, este trazado puede realizarse de forma manual por personal experimentado para obtener un resultado preciso. A continuación, imagen de auto trazado en

arterial umbilical:



Fuente: ref. 8

Arteria Umbilical

Como se ha descrito en esta revisión, la evaluación de la arteria umbilical se ha convertido en una parte esencial en fetos restringidos, la evaluación consiste en detectar un asa aproximadamente en la porción media del cordón, puede ser evaluada en extremos teniendo en cuenta las diferencias de onda. Durante la gestación normal hay un aumento progresivo de la velocidad tele diastólica en la arteria umbilical debido a la disminución de la impedancia en el lecho placentario a medida que dichos vasos crecen y se ramifican. La velocidad de onda de flujo de la AUm es el resultado de varios factores, entre ellos, la fuerza de la contracción cardiaca, densidad de la sangre, elasticidad de la pared del vaso y la resistencia del lecho útero placentario (40).

La evaluación Doppler de la velocidad de onda de flujo de la arteria umbilical es

ampliamente utilizada en la evaluación del bienestar fetal en el tercer trimestre. Los índices de impedancia se demuestran a través de los índices de pulsatilidad (IP) y relación sisto/diastólica. El uso del Doppler de la AUm ha demostrado reducción de la mortalidad perinatal en embarazo de alto riesgo, esto no sucede en poblaciones de bajo riesgo, según 2 revisiones sistemáticas de Cochrane al respecto. (38,39). Su evaluación y seguimiento mejora los resultados perinatales con una reducción hasta 29% de las muertes perinatales en revisiones realizadas por autores expertos en el tema (40).

El uso de la AUm ha sido de gran utilidad en la detección de RCIU como en la predicción de resultados adversos perinatales. Una revisión reciente de Cochrane 2017 en la evaluación de la AUm para evaluar el bienestar fetal y los resultados perinatales con 10667 mujeres con embarazo de alto riesgo está asociado con menos muertes perinatales (RR 0.71 IC 95% 0.52 - 0.98), menor inducción del trabajo de parto (RR 0.89, IC 95% 0.80 - 0.99), menor tasa de cesárea (RR 0.90 IC 95% 0.84 - 0.99) (38) (41).

Arteria cerebral media (ACM)

Para la correcta evaluación de la ACM se debe obtener una sección axial del cerebro, que incluye el tálamo, cavum del septum pellucidum. Se examina lo más cerca de su origen, con un ángulo de insonación en 0 grados en lo posible, evitando la respiración fetal para su correcto estudio (42- 44).

El Doppler de la arteria cerebral media se usa para estudio de anemia fetal, en función de la velocidad sistólica máxima, y para determinar la presencia de redistribución cerebral, fenómeno conocido en la literatura inglesa como *brain sparing* en restricción fetal. Sucede cuando se presenta un aumento en la impedancia del flujo placentario (patológico) y la redistribución conduce a la disminución de la impedancia en el flujo cerebral, traducidas en un aumento de las velocidades de flujo diastólico de la arteria para la protección cerebral. Esto a su vez conduce a una disminución de la relación cerebro placentaria antes mencionada (42–44). Fenómeno que se presenta elementalmente para protección

de órganos vitales que tengan más demanda de oxígeno como el cerebro, miocardio y glándulas suprarrenales, esto resulta en oligoamnios por disminución del flujo sanguíneo renal y cambios a nivel de la circulación cerebral que se caracterizan por el aumento de la velocidad de fin de diástole (45).

La medición del flujo de la arteria cerebral media es importante para la identificación y la predicción de resultados perinatales adversos en los casos de RCIU de inicio tardío; los casos en los que se encuentra un IP alterado tienen 6 veces más riesgo de cesárea de emergencia comparado con aquellos con IP normal en el trabajo de parto (40). La sensibilidad de la medición de este vaso es de 7,7% con especificidad de 90%, valor predictivo positivo de 87,5% y valor predictivo negativo de 9,78% (46).

La arteria cerebral media es un vaso de fácil acceso y evaluación, se correlaciona con la respuesta fetal a la redistribución cardiovascular y como respuesta a la hipoxia fetal, se han descrito parámetros hemodinámicos de embarazos de bajo riesgo los cuales se tienen para el seguimiento de embarazos de alto riesgo (47) hay dificultad para su reproducibilidad por la variabilidad inter operador, por lo tanto ha sido muy debatida antes de las 32 semanas para la toma de decisiones. Útil para la evaluación de fetos con alta probabilidad de RCIU por despercentilización como métodos diagnósticos y de predicción por encima de las 32 semanas (48).

La hipoxia genera vasodilatación, esto aumenta la velocidad en diástole y disminuye el IP. Esta alteración precede en unas 2 a 3 semanas el deterioro severo y no tiene utilidad para el seguimiento. Se considera que un feto tiene vasodilatación cerebral cuando el IP de la arteria cerebral media es menor al percentil 5 de manera persistente (dos determinaciones separadas por más de 12 horas). Los estudios de seguimiento en niños con vasodilatación de la arteria cerebral media en la vida intrauterina encontraron un rendimiento subóptimo en el CI (coeficiente intelectual) cuando el IP de la ACM era < percentil 5. Los fetos pequeños para la edad gestacional con Doppler de la arteria umbilical normal, que

cambian su clasificación debido a una alteración de la arteria cerebral media (IP < percentil 5) por vasodilatación, tienen mayor riesgo de un peor resultado perinatal (48).

Un estudio retrospectivo evaluó la relación entre la velocidad pico sistólica (VPS) de la arteria ACM y mortalidad perinatal en fetos con RCIU, el resultado primario concluyó que la VPS anormal fue el mejor parámetro en la predicción de la mortalidad con un (OR 14 IC 95% 1.4 - 130; P < 0.05) y este aumento de la velocidad está precedida de pruebas no tranquilizadoras, resultado mayor que el resultado IP de la ACM, este estudio está limitado por el tamaño de muestra (49).

Ductus venoso (DV)

El DV es un pequeño vaso que conecta la vena umbilical de porción intraabdominal con la vena cava inferior. Su posición anatómica sigue dirección opuesta la trayectoria de la vena umbilical la cual tiene una dirección caudal. Al ascender la porción subhepática gira bruscamente hacia la vena cava inferior y aurícula derecha. Esto brinda varias proyecciones de detección ecográfica para su estudio por lo que el operador debe confiar en el patrón característico del flujo sanguíneo del ductus.

El flujo venoso normal tiene un patrón trifásico, con flujo progresivo persistente durante todo el ciclo cardíaco y es un marcador directo de la presión de la aurícula derecha al no contar con una válvula aguas abajo de esta estructura, refleja cambios de presiones con los cambios de presiones intratorácica fetal. La vena hepática y la vena cava inferior tienen patrones de flujo sanguíneo bifásico donde se encuentra flujo retrógrado durante el fin de diástole, lo que sería un hallazgo anormal para el DV (50,51).

Los fetos con RCIU con flujo de ductus venoso ausente o inverso durante la sístole auricular tienen peores resultados perinatales con predicción de mortalidad fetal en 1 semana. Este hallazgo predice dichos resultados con una sensibilidad del 100%, especificidad del 80% con un LR 5.0 y p < 0.001 (8,50,51).

Istmo aórtico

El istmo refleja el balance entre la impedancia del cerebro y el sistema vascular. El aumento en la resistencia placentaria puede llevar a la disminución del flujo diastólico, y en casos más severos flujo reverso en diástole siendo un signo de deterioro avanzado. Es por esto que la monitorización del patrón de flujo a este nivel puede jugar un papel importante en la prevención de secuelas neurológicas posnatales ocasionadas por la lesión hipóxica, incluso, puede brindar datos de forma más temprana que algunos marcadores agudos como el ductus venoso (Hay acidemia y necrosis miocárdica) (52–55)

Relación cerebro/placentaria (RCP)

Esta medida se ha tomado como predictor de estancia en UCI neonatal, bajos puntajes de APGAR, valores de pH de sangre del cordón, cesáreas por sufrimiento fetal y otras complicaciones, es calculada por una división entre los índices de pulsatilidad de la arteria cerebral media y la arteria umbilical. La relación cerebro/placenta representa la interacción de las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral que se manifiestan como un aumento en el flujo diastólico como resultado de la vasodilatación de la arteria cerebral media secundario a la hipoxia y el aumento de la resistencia placentaria que se manifiesta como una disminución del flujo sanguíneo en diástole en la arteria umbilical, recientemente se ha reconocido esta relación como el indicador más sensible y específico para la detección de resultados adversos perinatales en embarazos de alto riesgo y es mejor predictor que el IP de la arteria cerebral media o el IP de la arteria umbilical cuando se usan por separado (56,57). Cuando se encuentra alteración en la relación cerebro/placenta en fetos a término, hay un aumento significativo en el porcentaje de estado fetal no satisfactorio durante el trabajo de parto (79,1% vs 10,7% $p < 0,001$) requiriendo cesáreas de emergencia, adicionalmente estos fetos tienen un menor pH en sangre de cordón (7.17 vs 7.25 $p < 0,001$), mayores admisiones a UCI neonatal (11,25% vs 5,6% $p < 0,03$) (36,58). La sensibilidad de esta medida para la detección de resultados adversos es de 68,8%, especificidad

de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 26,3% (46). Se ha generado la hipótesis que es un indicador de un crecimiento fetal subóptimo (59,60).

En una cohorte se incluyeron 9772 embarazos únicos donde se reportó una tasa de parto por cesárea por pruebas no tranquilizadoras e ingreso a unidad neonatal del 17 y 3.9% respectivamente. La RCP en dichos casos estaba alterada. La regresión logística multivariada tanto para RCP y percentil del peso fetal se asociaron independientemente con el riesgo de parto por cesárea por compromiso fetal con un (OR 0.67 IC 95% 0.52 - 0.87; P 0.003), por lo tanto los hallazgos de la RCP son de utilidad para la predicción de morbilidad perinatal y el tipo de parto en casos seleccionados, datos que requieren mayores estudios (61).

En una revisión sistemática que evalúa la utilidad de la RCP cuando se estudian fetos a término (a partir de las 37 semanas) como un predictor de resultados obstétricos y perinatales adversos, una RCP anormal tuvo un aumento de seis a diez veces la probabilidad de cesárea de emergencia por bienestar fetal no satisfactorio (OR 10.3 IC 95% 3.22 - 52.8). También se asocia con alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal en comparación con RCP normal de 86% vs 28% respectivamente. En cuanto al puntaje bajo de Apgar hay variedad en los reportes sin embargo 4 estudios reportaron la relación de RCP anormal y puntaje de Apgar menor de 7 al minuto y 5 minutos. Por último, la admisión a unidad neonatal también se relaciona en fetos con percentil < 10 y RCP anormal entre el 22 y 37%, independiente del peso, hay más probabilidad con un (ORa 0.55 IC 95% 0.33 - 0.92; P < 0.021). El resultado perinatal adverso compuesto provocó un aumento de más del doble en comparación a los anteriores con (OR 2.43 IC 95% 1.28 - 4.59) sensibilidad 87% y un VPN 93.7% (62).

En la evaluación de la RCP ajustada por MoM según edad gestacional en un estudio retrospectivo solo se encontró asociación significativa con una prueba cardiotocográfica patológica y una puntuación Apgar de 5 minutos < 7, cabe resaltar que el mayor número de pacientes que componen este grupo son de bajo riesgo (63).

Arteria uterina

El Doppler de la arteria uterina refleja la impedancia de flujo en la circulación útero-placentaria, que disminuye con la gestación hasta las 24 a 26 semanas de gestación atribuible a la invasión trofoblástica de la arteria espiral. Hay una disminución continua que puede explicarse además por un efecto hormonal persistente sobre la elasticidad de las paredes arteriales (64-68).

Una onda anormal se caracteriza por altos índices de pulsatilidad y puede encontrarse alterada en presencia de una arteria umbilical normal. La alteración en la perfusión de la placenta en RCIU de inicio temprano comparado con fetos que tienen peso adecuado, es más pronunciada en el tercer trimestre de la gestación, por lo que la persistencia de alteraciones en las arterias uterinas en el final del embarazo tiene un impacto negativo en el desenlace del mismo (64–66). Cuando es evaluada en fetos que crecen por debajo del percentil 10 y que se encuentran a término, puede ser de utilidad como predictor de resultados adversos durante el trabajo de parto (estado fetal no satisfactorio, acidosis neonatal) (67,68).

La AUt, vaso materno fundamental en la placentación y en la predicción tanto de preeclampsia como restricción fetal en gestaciones tempranas en embarazos de riesgo (69), se le ha prestado total atención en el seguimiento y el resultado perinatal, así descrito en varias publicaciones. Está descrito que hay una diferencia marcada en el flujo e IP en restricción fetal, la cual se puede detectar a la mitad de la gestación y que es comparable a gestacionales con crecimiento fetal “normal” que de algún modo pueden requerir intervenciones adicionales en el parto o la vida postnatal (70). Cuando la gestación complicada con RCIU se acerca al término el Doppler pierde su capacidad de predicción, de hecho los resultados normales del Doppler de la AUm son comunes en este periodo y el deterioro secuencial de los índices Doppler son raros después de la semana 34 (71), por lo tanto un estudio de cohorte prospectiva demuestra que la AUt puede identificar casos de RCIU con mayor riesgo de mortalidad. Se analizaron fetos con 34 semanas o más de gestación, manejo según protocolo sin tener en cuenta resultado de umbilical y cerebral media. Un total de 109 embarazos de 294

embarazos con RCIU tenían formas de onda Doppler anormales en las AUt desde el notch hasta IP. Los resultados estadísticamente significativos considerados con una $P < 0.05$ son: parto por cesárea por pruebas no tranquilizadoras, menor peso al nacer y admisión a unidad neonatal, esta última con OR de 4 (72).

Un estudio prospectivo doble ciego donde se incluyeron 359 embarazos con diagnóstico de RCIU de causa placentaria donde se les indico Doppler como estudio de seguimiento, en el análisis se documentó una anomalía de la AUt en el 34% de los fetos y de la AUm en 29% con resultados similares para cada uno, en fetos pequeño para la edad gestacional, cesárea de emergencia, parto antes de las 37 semanas e ingreso a unidad neonatal (73).

V. MARCO TEÓRICO

Hay consenso universal en la definición de un feto pequeño, dada por un peso absoluto al nacer o el percentil de peso a una edad gestacional determinada. En algunas revisiones se define como restricción fetal a un grupo de pacientes cuya gestación crece por debajo del percentil 10, dentro de éste habrá un extenso estudio para clasificarlo entre verdadera restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y el feto pequeño para la edad gestacional (FPEG) (1), sin embargo existe una definición que se ajusta más como una tasa de crecimiento menor de lo normal para el potencial de crecimiento de un feto específico según su raza y género (2). En este grupo se estudia a fetos que no han alcanzado su potencial de crecimiento, por tanto, están en riesgo de resultados perinatales adversos, como también fetos que tienen un potencial de crecimiento normal que erróneamente no se estudian y presentan iguales desenlaces perinatales (3–6). La restricción del crecimiento fetal hace referencia a un feto que ha fallado en alcanzar su potencial de crecimiento el cual es determinado genéticamente, esto implica complicaciones fetales, post natales a corto y largo plazo(7). Un pequeño grupo al finalizar el embarazo, la gran mayoría de FPEG no presentan anomalías en el estudio Doppler de la arteria umbilical (AUm), Por lo tanto, estos fetos son considerados pequeños constitucionalmente con buen resultado perinatal. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado en la última década que en promedio dichos FPEG tienen resultados perinatales más pobres, por ejemplo, subóptimo neurodesarrollo, mayor riesgo cardiovascular postnatal en comparación con fetos con peso adecuado para la edad gestacional. Todo esto concluye que probablemente una proporción de FPEG en realidad experimentan formas de aparición tardía de RCIU en los cuales la insuficiencia placentaria no se refleja en estudios ecográficos Doppler, esto genera la necesidad de sintetizar marcadores adicionales que permitan la detección entre FPEG e inicio tardío de RCIU (74). Las tendencias de crecimiento estudiadas pueden verse afectadas por conductas como el tabaquismo materno, por lo tanto pensar que el estándar del crecimiento

fetal está representado por el peso al nacer puede resultar erróneo si no se tienen en cuenta estos factores como se ha reportado en algunos estudios (74). Para poder estudiar y medir el efecto de la variación patológica, el estándar no debe ser fijado por un promedio de la población, si no, por lo esperable en situaciones especiales e ideales para cada grupo poblacional. A partir de estos hechos se toma como base fundamental lo planteado por el Dr. Heinz Prechtl quién dio a conocer el principio de “optimalidad” en el neurodesarrollo (75) y que replicado al crecimiento fetal, el potencial de crecimiento varía con las características maternas, embarazo y es diferente para cada feto en el cual sigue tres principios básicos:

- La norma tiene que reflejar la variación fisiológica dada por altura materna, peso al inicio del embarazo, el origen étnico, el orden de paridad / nacimiento y el sexo del recién nacido. Una vez reconocido se debe relacionar con los estudios poblacionales en el cual el potencial del crecimiento se puede esperar (76,77)
- Ausencia de patologías, tales como la enfermedad hipertensiva en el embarazo o diabetes. El ejemplo más común es el tabaquismo, se sabe que afecta el peso al nacer en una relación dependiente de la dosis hasta en 250 gr a término. El potencial de crecimiento define el peso que el feto debe ser capaz de lograr si tales factores patológicos no están presentes. Contra un nivel tan óptimo, si se produjo durante el embarazo, es más probable que llegue a RCIU (78–80)
- El parto prematuro es patológico y se asocia a RCIU

La restricción del crecimiento fetal hace referencia a un feto que ha fallado en alcanzar su potencial de crecimiento que es determinado genéticamente y que además lleva consigo complicaciones fetales, post natales a corto y largo plazo, por lo tanto realizar un adecuado diagnóstico, tratamiento son de vital importancia para esta entidad (7). Su etiología es categorizada en factores maternos, fetales y

placentarios, aunque el origen de cada uno es diferente el resultado es una vía común, una sub óptima perfusión feto placentaria y nutrición fetal(1).

Condiciones maternas

Son trastornos que esté asociado con enfermedad vascular, tales como enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, síndrome antifosfolípido, estados trombofílicos mediados inmunológicamente, en contraste la trombofilia hereditaria como el factor V de Leiden, mutación de protrombina no se han asociado con RCIU (81,82).

Uso de sustancias de abuso

El cigarrillo durante el embarazo está asociado con aumento del riesgo en 3.5 veces la aparición de FPEG como también se ha visto con alcohol, cocaína y narcóticos (82).

Nutrición de la madre

Estudios han demostrado que mujeres que concibieron y tuvieron partos en periodos de hambre (pobre ingesta de proteínas antes de la semana 26) han mostrado asociación entre desnutrición y FPEG. De igual forma la restricción calórica severa, es decir de 600-900 Kcal día se asoció con bajo peso al nacer. De forma contraria se ha demostrado que la terapia nutricional no impacta en la evolución favorable del feto restringido (83).

Gestación múltiple

A pesar de que los embarazos múltiples representan sólo el 2-3% de los nacimientos vivos en los Estados Unidos, representan el 10-15% de los resultados neonatales adversos están asociados con una mayor frecuencia de partos prematuros y RCIU. El riesgo de RCIU en las gestaciones múltiples se ha reportado en 25% de los embarazos de gemelos, el 60% de trillizos y cuatrillizos. Además, los embarazos de gemelos monocoriales están en riesgo de RCIU debido perfusión fetal desigual llamado síndrome de transfusión feto-feto (84–88)

Exposición a teratógeno

La exposición a ciertos medicamentos maternos se ha asociado con la restricción

del crecimiento fetal. El efecto de cualquier medicamento en particular depende de la teratogenicidad inherente del medicamento, el momento y la duración de la exposición, la dosis y la predisposición genética individual para el metabolismo del fármaco. El uso de ciertos medicamentos antineoplásicos (por ejemplo, ciclofosfamida), fármacos antiepilépticos (por ejemplo, ácido valproico), y fármacos antitrombóticos (por ejemplo, Warfarina), se ha asociado con un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal (89–93)

Enfermedades infecciosas

Se ha estimado que la infección intrauterina puede ser la etiología primaria subyacente de aproximadamente el 5-10% de los casos de RCIU. La malaria representa la mayoría de los casos en infecciones para RCIU en todo el mundo. Otras infecciones implicadas como causas de la restricción del crecimiento fetal incluyen citomegalovirus, rubéola, toxoplasmosis, la varicela y la sífilis (94–99).

Trastornos genéticos y estructurales

EL RCIU se asocia con ciertas anomalías cromosómicas: al menos el 50% de los fetos con trisomía 13 o trisomía 18 tienen restricción del crecimiento fetal. Mosaicismo placentario confinado que se identifica por muestreo de vellosidades coriónicas se ha asociado con la restricción del crecimiento fetal (100). Los fetos con muchos tipos de malformaciones estructurales (pero sin anomalías cromosómicas o genéticas) tienen un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal. Por ejemplo, fetos y recién nacidos con cardiopatía congénita tienen un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal y bajo peso al nacer, respectivamente, en comparación con los fetos y recién nacidos sin estas malformaciones. La gastrosquisis es otra malformación comúnmente asociada con la restricción del crecimiento fetal, que puede estar presente hasta en el 25% de los fetos con RCIU (101).

Trastornos de la placenta y anomalías del cordón umbilical

La placentación anormal traduce una pobre perfusión placentaria (es decir, insuficiencia placentaria), es la patología más común asociado con RCIU. Una asociación entre la restricción del crecimiento fetal y trastornos de la placenta (por

ejemplo, abrupcio de placenta, el infarto, hemangioma, y corioangioma) y anomalías del cordón umbilical (por ejemplo, velamentosa o inserción marginal de cordón) También son causa de RCIU, sin embargo, otros trastornos de la placenta, como placenta acreta y la placenta previa, no se han asociado de manera consistente con la restricción del crecimiento fetal (102). Aproximadamente el 1% de todos los embarazos se complica por la presencia de una sola arteria umbilical (103). La identificación de arteria umbilical única, en ausencia de anomalías anatómicas o cromosómicas adicionales, se ha asociado con la restricción del crecimiento fetal en algunos estudios, pero no en otros (104).

Las causas de restricción fetal pueden ser agrupadas y estudiadas según el denominador causal, así un tercio puede ser causada por desórdenes genéticos y dos tercios por el ambiente fetal. Se puede entender mejor esta organización en el siguiente recuadro (2):

Causas etiológicas del RCIU	
Causas maternas	Causas placentarias
<ul style="list-style-type: none"> - Edad materna - Estado socio económico - Sustancias de abuso - Medicación materna - Estatura y peso materno - Paridad y desnutrición - Periodo intergenésico largo - Antecedente de bajo peso al nacer y pretérmino - Reproducción asistida - No controles prenatales - Desórdenes hematológicos e inmunológicos - Desórdenes gestacionales (diabetes, vasculitis, enfermedad del colágeno) - Infección 	<ul style="list-style-type: none"> - Vasculatura placentaria anormal - Disfunción placentaria - Trombofilia relacionada con enfermedad útero placentaria - Arteritis arterial decidual o espiral - Infección múltiple - Mola parcial - Arteria umbilical única e inserción velamentosa - Hemangioma placentario - Vasculitis infecciosa - Gestación múltiple. - Vasculitis crónica de etiología desconocida.

Causas fetales	Causas genéticas
<ul style="list-style-type: none"> - Anormalidades cromosómicas - Síndromes genéticos - Anomalías congénitas mayores - Gestación múltiple - Infección congénita - Desórdenes metabólicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Genes placentarios - Genes Homeobox - Genes Cullin - Gen STOX1 - Factor de crecimiento placentario (PIGF) - Endotelina y leptina (ET-1) - Genes para trombofilias - Mutación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R)
<p>Adaptado de Sharma M.D. intrauterine growth restriction part 1. J. Matern fetal Neonatal Med. 2016 Fuente ref. 2</p>	

Detección del feto restringido

El examen clínico inicial es la primera herramienta que tiene el obstetra para identificar pacientes en riesgo. Desde el primer contacto con la paciente gestante podemos identificar el crecimiento fetal. Dentro de la historia clínica tenemos antecedentes maternos y evolución del embarazo que marcan la tendencia del crecimiento fetal. Se hará hincapié en cada método diagnóstico para la detección de la gestante con un feto restringido o pequeño para la edad gestacional. La altura uterina es un método sencillo y fácil de realizar, entre las 24 y 38 semanas se aproxima a una edad gestacional y con éste podemos identificar fetos que están creciendo por debajo del percentil 10 (105). Una medida única del fondo uterino entre la semana 32-34 de gestación se correlaciona con una sensibilidad del 65-85% y especificidad del 96% para identificar fetos con crecimiento restringido (106–108). Esta medida se puede ver afectada por obesidad materna y miomatosis uterina, eventos en los cuales se acudirá al estudio ecográfico. La evaluación del fondo uterino que determine una medida menos de 4 cm que la esperada para la edad gestacional hace sospechar RCIU y debe ser evaluado integralmente (106-108).

Estudio ecográfico

En el primer trimestre la longitud cráneo caudal es la más precisa para determinar la edad gestacional. La medición del cerebelo en corte transversal hace una aproximación a la edad gestacional en semanas; dichos parámetros pueden ser utilizados, pero hay estudios que muestran que esta medida puede estar normal en fetos con diagnósticos de RCIU. La biometría es la piedra angular del diagnóstico. Los criterios comúnmente utilizados son un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 determinando una edad gestacional clara inicialmente (8).

Para evaluar la restricción del crecimiento fetal, se utilizan comúnmente cuatro medidas biométricas: 1) el diámetro biparietal, 2) circunferencia cefálica, 3) la circunferencia abdominal, y 4) la longitud del fémur. Las medidas biométricas se pueden combinar para generar un peso fetal estimado (109). La estimación puede desviarse del peso al nacer hasta en un 20% a un 95% de los casos, y por el 5% restante de los casos, la desviación es incluso mayor que 20% (13). Si el peso fetal estimado por ecografía está por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, la evaluación adicional se debe considerar, tales como estudios de evaluación y el flujo sanguíneo Doppler, de líquido amniótico y de la arteria umbilical entre otros. Debido a que los fetos con restricción del crecimiento tienen una alta incidencia de anomalías estructurales y genéticas, se recomienda un examen ecográfico de la anatomía fetal (110-111).

En una revisión sistemática se determinó los parámetros biométricos para el diagnóstico de RCIU, se realiza una estimación de peso fetal por debajo del percentil 10 y circunferencia abdominal por debajo del percentil 5 los cuales cuentan con una sensibilidad del 89 - 98% y un valor predictivo positivo entre 45 - 37% respectivamente para la detección de esta entidad, parámetros que fueron adoptados para definir RCIU. La medida con mayor valor predictivo positivo fue medición de la circunferencia abdominal con un 67% (110,111).

Los fetos con RCIU deben tener evaluación de una a dos veces por semana con TNS y PBF, además de un estudio Doppler una vez por semana con medición de arteria umbilical, cerebral media, y Doppler del ductus venoso, evaluando si hay

aumento de resistencia en sístole, flujo ausente o reverso en fin de diástole de la arteria umbilical. La utilidad de la evaluación Doppler, sobre todo de la arteria umbilical, se ha estudiado y revisado extensamente en los casos de restricción del crecimiento fetal (112)(8,111).

Desarrollo placentario

El crecimiento fetal requiere de una placentación regulada en múltiples niveles para la coordinación de un adecuado intercambio entre los compartimentos maternos placentarios y fetales en toda la gestación. En el primer trimestre se facilita el desarrollo vascular que permite el aporte de nutrientes más oxígeno al crecimiento trofoblástico que van más allá de una difusión simple. En el segundo trimestre se dan los mecanismos de diferenciación entre el transporte y señalización. La iniciación exitosa de todos estos pasos permite el crecimiento placentario adecuado con transferencia eficaz de nutrientes y residuos (respuesta fetal a la insuficiencia placentaria basach) (1).

PREDICCIÓN EN RCIU

Antecedentes previos:

En un estudio de seguimiento por Patterson y Col en los cual 9596 pacientes estudiadas tuvieron 2 embarazos sin patología médica asociada, se identificó que la tasa global de RCIU en el primer hijo fue de 12.4%. Si el peso al nacer del primer hijo estaba por encima del percentil 10 el riesgo de RCIU en el segundo hijo fue de 8.2%. Si es menor al percentil 10 el riesgo fue de 20.1%. Se concluye que entre más grave el RCIU mayor riesgo de ocurrencia (113).

Marcadores séricos:

Marcadores séricos del primer y segundo trimestre pueden ser predictores efectivos de pacientes con RCIU. Entre ellos tenemos niveles de proteína A plasmática asociados al embarazo en los cuales niveles menores al percentil 1 (menos de 0.29 múltiplos de la mediana) y niveles menores al percentil 5 (menos

de 0.45 múltiplos de la mediana), Niveles de BHCG libre en el primer trimestre (menor a 0.21 múltiplos de la mediana), niveles bajos estriol no conjugado en el segundo trimestre (menor que 0.5 múltiplos de la mediana), inexplicable aumento de alfa feto proteína (más de 2.0 múltiplos de la mediana) en el segundo trimestre se han relacionado con bajo peso al nacer (113).

Rendimiento diagnóstico de las pruebas serológicas maternas durante el primer y segundo trimestre en RCIU						
Prueba	OR	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
1 Trimestre						
PAPP-A						
Menor percentil 5	2.74	2.16-2.81	10.4	95.4	18.7	91.3
Menor percentil 1	3.53	2.74-4.55	2.9	99.2	26.3	91.0
Bhcg libre						
Menor percentil 5	1.3	0.8-2.0	5.1	95.8	7.4	93.8
Menor percentil 1	1.3	0.8-2.0	5.1	95.8	7.4	93.8
2 Trimestre						
AFP						
Menor 1.5 MoM	1.41	1.07-1.87	19.6	90.4	3.9	98.3
Menor 2.0 MoM	1.65	1.28-2.12	-	-	-	-
uE3						
Menor 0.5 Mom	1.79	1.79-2.44	-	-	-	-
PAPA: Proteína plasmática asociada al embarazo. AFP: alfa feto proteína uE3: estriol no conjugado VPP: valor predictivo positivo VPN: valor predictivo negativo MoM: múltiplos de la media IC: intervalo de confianza. Adaptado de: Joshua Copel and Mert Ozan, A practical approach to fetal growth restriction 2014. Fuente ref. 113						

Hallazgos de ultrasonido:

La arteria umbilical única es la anomalía congénita más común del cordón umbilical. La prevalencia de esta entidad está del 0.2 al 11% dependiendo de la población estudiada. Los recién nacidos con arteria umbilical única aislada tienen el riesgo aumentado para RCIU (10.9% comparado con el 25%) y FPEG. Se ha protocolizado en algunas guías clínicas el control de crecimiento fetal a embarazos con arteria umbilical única a las 32 semanas de gestación, si la determinación de peso fetal estimado está por encima del percentil 10, el seguimiento se podría obviar para no incurrir en vigilancia excesiva. En un estudio retrospectivo de casos y controles realizado por Heinonen mostró que pacientes con inserción velamentosa de cordón tienen mayor riesgo de bajo peso al nacer (<2500 g),

FPEG, parto pretérmino y APGAR bajo al nacer (8).

Manejo de la restricción fetal

En el manejo se pueden aproximar tres escenarios en estos fetos: 1. Con menos de 26 semanas de gestación con una mortalidad mayor del 90%. 2. Entre 26 y 28 semanas con tasas de mortalidad entre 30-40%. 3. Mayor de 28 semanas, que en estos casos la mortalidad disminuye a menos del 10%. La clasificación del Doppler en estadios de acuerdo a la historia natural de los cambios en la circulación fetal ayuda al seguimiento y a la toma de decisiones (54,55,114).

La restricción fetal de aparición tardía puede cursar con la no alteración del flujo en la arteria umbilical, en estos casos la fisiopatología es diferente ya que el porcentaje de lesión placentaria es menor, la hipoxia es mínima, no hay adaptación cardiovascular sistémica y la tolerancia a la hipoxia es menor, por lo que la fase de descompensación se da con cambios mínimos. Estos fetos tienen peores resultados perinatales por lo tanto deben diagnosticarse y tratarse a tiempo. Los principales marcadores que indican pobre pronóstico perinatal son alteraciones en el Doppler de arterias uterinas, relación cerebro/placentaria y percentil de crecimiento <3 (3,115–117).

Se describe a continuación el protocolo según centro de medicina fetal de Barcelona, última actualización 2017 (118).

Estadio	Definición	Hallazgos	Monitorización	Terminación gestación
0	FPEG	Doppler arterias uterinas alterado	Cada 3 semanas. Mayor 38 semanas semanal	A término
I	RCIU Severo RCIU insuficiencia placentaria moderada	PFE Debajo de percentil 3 con perfil hemodinámico normal. PFE < percentil 10 Relación cerebro/placentaria < percentil 5 Arteria umbilical > percentil 95 Arteria cerebral media < percentil 5 Imp arterias uterinas > percentil 95	Semanal o cada 2 semanas	37 semanas idealmente parto vaginal* Cesárea si arteria cerebral media o relación cerebro/placenta ría alterada.
II	RCIU con insuficiencia placentaria severa	Arteria umbilical con flujo diastólico ausente Istmo aórtico con flujo reverso	Dos veces por semana	34 semanas por cesárea
III	RCIU con cambios sugestivos de acidosis fetal - baja sospecha	Arteria umbilical con flujo diastólico reverso IP ductus venoso > percentil 95 Ductus venoso con flujo diastólico ausente Vena umbilical pulsátil	Cada 24 - 48 horas	30 semanas por cesárea.
IV	RCIU con cambios de acidosis fetal - alta sospecha	Ductus venoso con flujo diastólico reverso TNS con desaceleraciones y/o variabilidad disminuida	Cada 12 horas	26 semanas por cesárea
<p>PFE: peso fetal estimado. IP: índice de pulsatilidad. TNS: Monitoria fetal no estrés. Fuente ref. 118</p>				

VI. OBJETIVOS

1. Objetivo General:

Describir los resultados adversos perinatales en pacientes con RCIU y su relación con el hallazgo Doppler feto placentario.

2. Objetivos específicos:

- Describir la población estudiada
- Describir factores de riesgo de pacientes con RCIU en nuestro medio
- Describir la vía del parto en pacientes con RCIU en nuestro medio.
- Estudiar la forma de presentación más común de los hallazgos Doppler y la relación con los resultados perinatales de nuestros pacientes.
- Determinar los desenlaces perinatales a corto plazo de nuestros recién nacidos
- Describir la morbimortalidad perinatal en fetos con RCIU en nuestro medio
- Generar hipótesis para nuevos trabajos de investigación

VII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1. Tipo de estudio

A través de un estudio descriptivo de corte transversal, se caracterizan fetos con diagnóstico de RCIU, su estudio Doppler, tipo de parto y desenlace perinatal en el HUSJ, a través de una base de datos de la unidad materno fetal entre los años 2015 y 2016.

Esta circunstancia una característica importante en la investigación retrospectiva, es la ausencia de intervención iatrogénica que mejora la validez de las observaciones sobre la historia natural de crecimiento anormal.

2. Población y muestra

Población objetivo: madres quienes asisten al área de urgencias y toma de ecografía en el servicio de medicina materno fetal del Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo entre 1 enero 2015 a 31 diciembre 2016.

Población estudio: madres con RCIU diagnosticadas en el servicio de medicina materno fetal en el Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo 1 enero 2015 a 31 diciembre 2016 y que fueron atendidas para su atención del parto en dicha institución. Total, universo 207 pacientes filtradas de la base de datos del servicio de perinatología FETALMED® HUSJ a cargo del Dr. Javier Castro

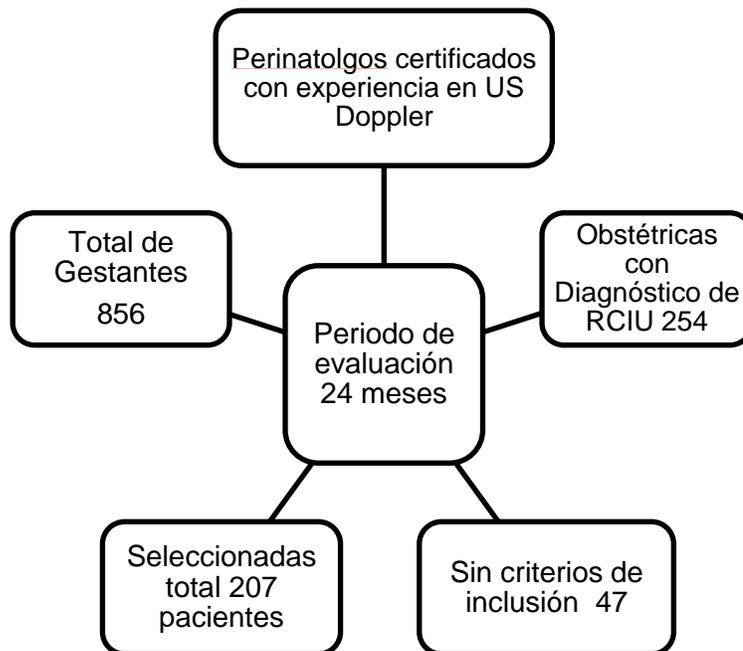
Dificultades del estudio y como se piensan afrontar

Por ser un estudio descriptivo, este estudio no puede generar asociaciones entre las variables estudiadas, nos limitamos a generar hipótesis y plantear tendencias.

La muestra estudiada es representativa pues este centro de estudio es 1 de 3 hospitales de III nivel de donde se atiende gran la población del Cauca.

Las historias incompletas que no puedan cumplir criterio saldrán del trabajo de investigación.

No hay control de las variables, por lo tanto, se utiliza un instrumento claro para evitar sesgos de selección



Equipo:

Equipo de Última Generación de Alta Resolución Sectorial TMVoluson® E6 examen ultrasonográfico integral con transductor electrónico convexo multifrecuencia abdominal volumétrico en tiempo real 3D/4D con técnica de alta definición [Modo Bidimensional con Escala de Grises, Harmónicas Power Doppler y Doppler Color con flujo de Alta Definición (HD-FlowTM)]

3. Materiales Y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de frecuencias y proporciones, en el que se incluyeron gestantes con RCIU con producto único vivo, que consultaron desde el 1 de enero 2015 al 1 de enero del 2016, en un hospital público de alta complejidad (HUSJ), centro de referencia del departamento del Cauca y sur occidente de Colombia, que atiende población del aseguramiento contributivo y subsidiado, en el sistema de seguridad social vigente en el país, se analizó la base de datos del servicio de materno fetal FETALMED®.

Se excluyeron FPEG con malformaciones congénitas mayores. Para el tamaño de muestra se utilizó todo el universo disponible de mujeres con diagnóstico de RCIU a partir de la ecografía del primer trimestre o antes de la semana 20. Se revisaron las historias clínicas a través de un gestor llamado Dinámica gerencial ® el cual permite acceder a todas las historias clínicas gestionadas y recolectar las variables antes validadas en nuestro instrumento.

Mediante un cuestionario semiestructurado, diseñado para una investigación previa se ajustó por los autores, revisado por expertos y ajustado por prueba piloto. Se elaboró una base de datos en Excel realizando el control de ingreso de estos a través de reglas de validación a fin de garantizar la confiabilidad y calidad de la información; posteriormente, se llevó al programa Stata versión 10.0, en el que se efectuó el análisis.

Se obtuvo como medida frecuencias y proporciones de cada una de las variables aplicadas al instrumento con su respectivo intervalo de confianza (IC) al 95%, además se estimaron los Odds Ratio Diagnóstico (ORD) para los parámetros Doppler relacionadas con las principales complicaciones perinatales, IC al 95%. Se evaluó el rendimiento del Doppler con sensibilidad, especificidad ORD e IC. Se utilizó la U de Mann-Whitney previa aplicación de test de normalidad de Shapiro Wilk y chi cuadrado o Fisher según correspondiera. El estudio recibió el aval del comité de ética del HUSJ.

4. Criterios

Para poder realizar este estudio las pacientes deberán cumplir con los siguientes criterios:

- **De inclusión:**

- Diagnóstico ecográfico de RCIU según protocolo institucional
- Estudio Doppler completo para RCIU
- Pacientes gestantes que acudieron a valoración ecográfica por materno fetal y su parto se atendió en el HUSJ
- Atención del recién nacido en unidad de HUSJ
- Embarazo único
- Datación ecográfica antes de la semana 20
- Historia clínica completa con datos demográficos

- **De exclusión:**

- Pacientes quienes su historia clínica no aporten datos suficientes para gestionar instrumento de recolección de datos.
- Embarazo múltiple
- Alteraciones estructurales fetales
- Muerte fetal anteparto
- Historia clínica del recién nacido incompleta

5. Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	MEDICIÓN	INDICADOR
Edad Materna	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa	Discreto	Años cumplidos
Régimen de aseguramiento	Conjunto de servicios de atención en salud a los que un individuo tiene acceso mediante la adquisición económica de los mismos o haciendo uso de sus derechos.	Cualitativa	Nominal	Contributivo Subsidiado
Gravidez	Número de embarazos de la gestante	Cuantitativa	Discreta	número de hijos
Paridad	Número de Partos	Cuantitativa	Discreta	Número de embarazo
Periodo de gestación	Tiempo en semanas durante el cual transcurre el embarazo.	Cuantitativo	Continua	Semanas
Peso al ingreso	Peso en Kg de la gestante al ingreso	Cuantitativo	Continua	Kg
Peso al inicio de la gestación	Peso en Kg de la gestante al inicio de la gestación	Cuantitativo	Continua	Kg
Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre peso y talla	Cuantitativo	Continua	Kg/m ²

Tabaquismo durante embarazo	Consumo de cigarrillo en cualquier etapa gestacional	Cualitativo	Nominal	Si No
Antecedente Hipertensión gestacional	Hipertensión Gestacional diagnosticada en anteriores gestaciones	Cualitativo	Nominal	Si No
Antecedente de Hipertensión	Diagnóstico médico de hipertensión esencial	Cualitativo	Nominal	Si No
Antecedente Diabetes mellitus	Diagnóstico médico de diabetes	Cualitativo	Nominal	Si No
Antecedente Hipotiroidismo	Diagnóstico médico de hipotiroidismo	Cualitativo	Nominal	Si No
Hipotiroidismo Gestacional	Diagnóstico médico de hipotiroidismo	Cualitativo	Nominal	Si No
Preeclampsia	Diagnóstico Médico de Pe	Cualitativo	Nominal	Si No
Enfermedad autoinmune	Diagnóstico médico de enfermedad autoinmune	Cualitativo	Nominal	Si No
Discrasia sanguínea	Diagnóstico médico de discrasia sanguínea	Cualitativo	Nominal	Si No
Edad gestacional al momento del Diagnóstico de RCIU	Determinado por criterios ecografía/ Doppler.	Cuantitativo	Discreta	Semanas Temprano Tardío

Edad gestacional terminación de la gestación	Determinada por Historia clínica documentada con parto o cesárea	Cuantitativo	Continua	Semanas
Manejo expectante	Decisión de continuar o terminar el embarazo a determinada edad gestacional	Cualitativo	Nominal	Si No
Tipo de Doppler	Definido por hallazgo Doppler como tipo I II III IV según materno fetal	Cuantitativo	Ordinal	Tipo 1_2_3_4_
Parto	Definido por historia clínica Cesárea o parto	Cualitativo	Nominal	Vaginal Cesárea
Indicación de terminación del embarazo	Determinada por la condición clínica de la paciente o carácter fetal dependiendo del estudio Doppler o complicación al momento del parto	Cualitativa	Nominal	Programada Complicaciones del parto Factores externos
Complicaciones en el trabajo de parto	Definida por tipo de monitoria	Cualitativa	Ordinal	Monitoria 1_2_3_
Esteroides antenatales	Si recibió esquema de esteroides antes del parto, cuantos días.	Cualitativo	Nominal	Si No Días
Estudio Doppler	Determinada por el estudio ecográfico realizado por el servicio de materno fetal, categorizando sus diferentes medidas según sociedades científicas			
IP AUm	Reportada con un valor y una	Cualitativo	Nominal	Normal

	conclusión como normal o anormal según valor IP			Anormal
IPCM	Reportada con un valor y una conclusión como normal o anormal según valor IP	Cualitativo	Nominal	Normal Anormal
IPAUt	Reportada con un valor y una conclusión como normal o anormal según valor IP	Cualitativo	Nominal	Normal Anormal
Doppler istmo aórtico	Reportada con un valor y una conclusión como normal o anormal según valor IP	Cualitativo	Nominal	Normal Anormal
Ductus venoso	Reportada con un valor y una conclusión como normal o anormal según valor IP	Cualitativo	Nominal	Normal Anormal
COMPLICACIONES FETALES				
Enterocolitis necrotizante	Diagnóstico médico por el servicio de neonatos	Cualitativo	Nominal	Si No
Síndrome de Dificultad respiratoria del recién nacido	Diagnóstico médico por el servicio de neonatos	Cualitativo	Nominal	Si No
Hemorragia Intraventricular	Diagnóstico médico por el servicio de neonatos	Cualitativo	Nominal	Si No

Peso al nacer	Determinado mediante peso al nacer en gramos.	Cuantitativo	Discreta	Gr
Días de estancia en UCIN	Valorado desde el día ingreso y egreso o fallecimiento	Cuantitativo	Discreto	Días
APGAR a los 5 y 10 min	Descrito por atención inmediata da pediatra tomado de historia clínica o del Atención del parto	Cuantitativo	Ordinal	APGAR
Días de ventilación mecánica.	Definida como necesidad de ventilación mecánica asistida.	Cuantitativa	Discreto	Dias
Acidosis neonatal	Diagnóstico realizado por el servicio de neonatos con gases arteriales	Cuantitativo	Ordinal	Valor Ph

6. Diseño y validación de instrumentos:

Para la presente investigación se realizará un cuestionario el cual será semiestructurado tipo encuesta elaborado por el equipo de investigación, según referencias bibliográficas de otros estudios y además evaluado por un equipo multidisciplinario (Profesores del Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad del Cauca), validado por prueba piloto.

INTRUMENTO
RCIU Y RESULTADOS PERINATALES

I. ASPECTOS
BASICOS

HC _____

1. EDAD:	2. ZONA (1) Rural__ (0) Urbana__
3. GRUPO ÉTNICO: (0)Blanco __ (1) Mestizo __ (2) Afrodescendiente __ (3) Indígena __	
4.SEGURIDAD SOCIAL: (1) Subsidiado__ (0) Contributivo __	
5. CONTROLES PRENATALES: (0)Si__ (1)No__ Número de Controles prenatales: __	INICIO CPN (0) __1 Trimestre (1)__ 2 y 3 Trimestre
6. ANTECEDENTE RCIU GESTACIÓN PREVIA: (0) No __ (1) Si __	
7. COMORBILIDAD ASOCIADA: (0) No __ (1) Si __ Cual: (99) NO APLICA (0) HTC __ (1)THE __ (2) Dm __ (3) Hipotiroidismo __ (4) Enfermedad Autoinmune __ (5) Discrasia Sanguínea __	
8. GANANCIA DE PESO: (99) Sin datos: __ (0) Ganancia inadecuada __ (1) 12-18 kg (IMC <20) __ (2) 10-13 Kg (IMC 20-24.9) __ (3) 7-10Kg (IMC 25-29.9) __ (4) 6-7 Kg (IMC >30) __	

II. EVALUACIÓN DE LA PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE RCIU

9. EDAD GESTACIONAL DEL DIAGNÓSTICO DE RCIU (SEMANAS): __ (0) Temprano __ (1) Tardío __	
10. INGRESO (0) Urgencia __ (1) Programada __	11. SEVERIDAD: (0) No Severo __ (1) Severo __
12. FINALIZACIÓN DE LA GEST: (SEMANAS): __ 13.PF PREVIO A LA FINALIZACIÓN: __ P//__ PA P//__	
14. ESTEROIDES (0) Si__ (1) No__ 7 DIAS AL NTO (0) Si__ (1) No__	15. REFUERZO (0) No__ (1) Si__
16. TIPO DE DOPPLER (0) I __ (1) II__ (2) III__ (3) IV__	

17. IPAUt Normal (0)___ Anormal (1)___	18. IPACM Normal (0)___ Anormal (1)___
19. IPAUm Normal (0)___ Anormal (1)___	20. Relación ACM/AUm Normal (0)___ Anormal (1)___
21. Doppler istmo aórtico Normal (0)___ Anormal (1)___	22. Doppler ductus venoso Normal (0)___ Anormal (1)___
17. VIA DEL NACIMIENTO (0) Parto ___ (1) cesárea ___	
18. INDICACIÓN CESÁREA: (1) Dificultad para vigilancia del TP ___ (2) Inducción fallida ___ (3) BFN ___ (4) Causa Obstétrica materna ___ (5) TP estacionario ___ (6) Cesárea previa ___ (7) Otras causas ___ 99: vaginal ___	
19. ESTADO VITAL DEL RECIÉN NACIDO (0) Vivo ___ (1) Muerto ___	
20. COMPLICACIÓN DEL RECIÉN NACIDO (0) No ___ (1) Si ___	

III COMPLICACIONES NEONATALES

21. PESO AL NACER	Peso en gramos: ___
22. APGAR	1 min ___ 5 min ___ 10 min ___
23. Ingreso UCIN	(1) Si ___ (0) No ___
24. Días de estancia en UCIN	Días: ___ (99) No aplica
25. SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO	(1) Si ___ (0) No ___
26. NÚMERO DE DÍAS TERAPIA O2 _____ No aplica: (99)	(0) O2 flujo libre _____ :DISPOSITIVO (1) Cánula Nasal simple _____ (2) Cánula alto flujo _____ (3) CPAP _____ (4) VM no invasiva _____ (5) VM invasiva _____ (99) No aplica
27. PH AL NACER	Valor ___ 99 No aplica ___
28. LACTATO	VALOR ___ (99) No aplica
29. Diagnóstico de APN	(1) Si ___ (0) No ___

30. Enterocolitis Necrotizante	(1) Si___ (0) No___
31. Hemorragia Intraventricular	(1) Si___ (0) No___
32. Displasia broncopulmonar	(1) Si___ (0) No___
33. Enfermedad Membrana Hialina	(1) Si___ (0) No___
34. Sepsis Neonatal	(1) Si___ (0) No___
35. OTRO	CUAL _____ (Continuar numeración y si no)

7. Plan de análisis

- Análisis univariado.
 - Análisis de todas las variables, su distribución, valores perdidos y valores extremos que pueden influir en el resultado.
- Rendimiento Diagnóstico mediante
 - Sensibilidad
 - Especificidad
 - OR diagnóstico

8. Consideraciones éticas

El estudio se regirá por normas bioéticas internacionales vigentes como el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, y el reporte Belmont, igualmente las normas del código civil colombiano, en su artículo 1502, ley 23 de 1981, decreto 3380 de 1981 y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, en los cuales se establecen las normas científico técnico administrativas para la investigación en salud, y según éstas acogiendo los principios éticos fundamentales como el principio de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia

Los investigadores principales Doctores Cristian Camilo Molina, Paulo César López médicos generales egresados de la Universidad del Cauca, actualmente cursando la especialización en Ginecología y Obstetricia en la Universidad del

Cauca, el tutor científico y metodológico Doctor Roberth Ortiz ginecólogo y obstetra de la Universidad del Cauca y Magíster en Epidemiología, docente de la Universidad del Cauca.

La información pretende ser recolectada directamente con la aplicación del instrumento mediante datos tomados a través de la historia clínica la cual reposa en la base de datos del Hospital Universitario San José.

Para la realización del presente estudio se solicita autorización del respectivo comité de ética del Hospital Universitario San José y de la Universidad del Cauca.

Principio de no maleficencia

En el estudio no se realizó intervención alguna sobre las pacientes ni sobre el recién nacido, no hubo intervención en el manejo, ya que es un estudio descriptivo observacional no de intervención, así que no se compromete la integridad de la paciente. Las encuestas realizadas serán utilizadas exclusivamente para la realización del presente estudio, no serán usadas en ningún otro, serán guardadas bajo custodia durante el transcurso de la investigación y por 5 años después de publicada, tiempo en el cual serán destruidas y se levantará un acta de dicho proceso. No serán entregadas a personas diferentes al investigador principal o los tutores del estudio.

Los datos obtenidos de los instrumentos y del estudio serán custodiados exclusivamente por el investigador principal quien asegura mantener la confidencialidad de los mismos, en el estudio no se requiere el nombre de la paciente, en el instrumento no se diligencia el nombre ni el documento de identificación.

Principio de beneficencia

Este estudio tiene una gran importancia porque nos ayudará a determinar los principales factores de riesgo presentes en nuestra población y que están asociados a la restricción del crecimiento intrauterino, conocer esta información es de vital importancia para enfocar adecuadamente los controles prenatales a las

pacientes a riesgo para prevenir la restricción de crecimiento intrauterino, el bajo peso al nacer y disminuir el riesgo en el recién nacido de las alteraciones metabólicas, físicas y cognitivas que se presentan en su vida adulta de acuerdo a lo evidenciado en el marco teórico y el estado del arte.

Principio de autonomía

Para respetar el principio de autonomía se explica detalladamente los objetivos del estudio, se solicita autorización al comité de ética e investigación del hospital con el fin de resaltar la confidencialidad de los datos.

Principio de justicia

El número de pacientes necesarias para la investigación es suficiente y los criterios de inclusión y exclusión están claramente establecidos. Se hizo un uso equitativo de la muestra

9. Cronograma de actividades

Actividades	Meses 2016-2017																		
	Ma rzo	Ab ril	Ma yo	Ju ni o	Ju lio	Ago sto	Se pt	Oct ub	N ov i	D ic i	En ero	Fe br	Ma rzo	Ab ril	Ma yo	Ju ni o	Ju lio	A g o s t o	
Gestión ante ESE participante	X	X																	
ajuste de instrumentos/piloto	x	X	X	X	X	X	X	X											
Recolección de información									x	x	X	X	X	X	X	X			
Procesamiento de los datos																			
Análisis de la información																		X	X
Escritura del informe final																			

Actividades	Meses 2017-2018																	
	Se pt	oc tu	no vi	di ci	en er	fe br	ma rz	ab ril	ma yo	ju ni	ju li	ag os	se pt	oc tu	no vi	dic ei	en er	fe b
Gestión ante ESE participante																		
ajuste de instrumentos/ piloto																		
Recolección de información																		
Procesamiento de los datos																		
Análisis de la información	x	x	x	x	X	X												
Escritura del informe final					x	x	x	x	X	X								

10. Presupuesto

Rubros	Fuentes		Total
	Universidad del Cauca	Recursos del estudiante	
PERSONAL	0	\$ 10.000.000,00	\$ 30.000.000,00
EQUIPOS		\$ 1.800.000,00	\$ 1.800.000,00
SOFTWARE		\$ 1.000.000,00	\$ 1.000.000,00
MATERIALES/ INTERNET		\$ 1.500.000,00	\$ 1.500.000,00
BIBLIOGRAFÍA		\$ 1.000.000,00	\$ 1.000.000,00
SERVICIOS TÉCNICOS		\$ 1.000.000,00	\$ 1.000.000,00
TOTAL	\$ 8.300.000,00	\$ 46.140.000,00	\$ 46.140.000,00

VIII. RESULTADOS

1. Descripción de las características de las participantes.

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario San José de Popayán, durante el periodo 1 enero 2015 a 1 enero de 2016. Se incluyeron 207 gestantes con diagnóstico de RCIU que fueron atendidas integralmente incluyendo atención del parto y recién nacido. En el análisis de variables sociodemográficas el promedio de edad de la población estudiada está en 25.2 +/- 7 días, la zona de mayor atención es de procedencia urbana con un 56,52% al igual que la población atendida con mayor proporción es la de régimen subsidiado con un 79.23%. El control prenatal fue reportado como adecuado cuando se realizaron más de 4 controles en el primer trimestre sin poder diferenciar si es o no de calidad. Adecuado con el 73.43% de la población. Tabla 1

Tabla 1. Variables sociodemográficas de fetos con RCIU en un III nivel de atención periodo 2015 – 2016.		
Variable		n (%)
Edad	Promedio	25,23 +/- 7,01
Zona	Urbana	117 (56,52)
	Rural	90 (43,48)
Etnia	Mestiza	174 (84,06)
	Indígena	32 (15,46)
	Afro	1 (0,48)
Seguridad Social	Contributivo	43 (20,77)
	Subsidiado	164 (79,23)
Control prenatal	Adecuado	152 (73,43)
	No Adecuado	55 (26,57)

Fuente: estudio.

En cuanto a las variables biológicas descritas el análisis demuestra que el 95.65% no tiene antecedentes de RCIU en gestaciones previas, el 29.95% tienen algún tipo de comorbilidad asociada en la gestación analizada, la más frecuente, hipertensión inducida por el embarazo con un 85.48% seguida de hipertensión

crónica con un 4.83%. El momento del diagnóstico revela que el 69.08% de las gestantes tiene un RCIU tardío, y la severidad determinada por el percentil por debajo de 3 se encuentra en el 43.00% en comparación con el 57.00% que están entre el percentil 3 y 10, el percentil de la última valoración de los grupos estudiados indica que la severidad progresa sutilmente a medida que avanza la gestación con un 51.69%, a un 53% de estos se les indicó esteroides antenatales con una adecuada indicación (dentro de los 7 días previos al parto) en el 100% de los casos con dicha indicación como lo evidencia la tabla 2.

Tabla 2. Variables Biológicas de fetos restringidos en un III nivel de atención 2015-2016		
Variable	n (%)	
Antecedente De RCIU	No	198 (95,65)
	Si	9 (4,35)
Comorbilidades	No	145 (70,05)
	Si	62 (29,95)
Tipo De Comorbilidad	HTA	3 (4,83)
	HIE	53 (85,48)
	Diabetes tipo 2	2 (3,22)
	Hipotiroidismo	1 (1,61)
	Autoinmune	1 (1,61)
	DS	2 (3,22)
Edad Del Diagnóstico De RCIU	Temprano	64 (30,92)
	Tardío	143 (69,08)
RCIU Según Percentil	Severo < P3	89 (43,00)
	No Severo >P3	118 (57,00)
Percentil Último Doppler	P 3-10	100 (48,31)
	P < 3	107 (51,69)
Uso De Esteroides	Si	111 (53,62)
	No	96 (46,38)
Esteroides Dentro De Los 7 Días	Si	111 (100)

P: percentil. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino HTA: hipertensión arterial
HIE: hipertensión inducida por el embarazo DS discrasia sanguínea.
Fuente: estudio.

En el resultado del Doppler feto placentario en su evaluación integral reporta que

el 85% de las pacientes tienen un Doppler tipo I con un 85.51% y en menor medida cuando este asciende en su escala sin tener resultados en el Doppler tipo IV. Al Discriminar estos resultados por tipo de anormalidad en cada vaso el resultado es arteria uterina con mayor porcentaje de anormalidad en 28.02%, seguido de la arteria umbilical con un 25.12% con un flujo ausente como el más característico con un 13.04%. La arteria cerebral media aporta una anormalidad con un 16.91%. Tabla 3

Tabla 3. Caracterización Doppler en RCIU en un III nivel de atención 2015-2016		
Variable		n (%)
Doppler	I	177 (85,51)
	II	27 (13,04)
	III	3 (1,45)
	IV	0 -
AUt	Normal	149 (71,98)
	Anormal	58 (28,02)
AUm	Normal	155 (74,88)
	Anormal	52 (25,12)
	Ip Alterado	22 (10,63)
	Ausente	27 (13,04)
	Reverso	3 (1,45)
CM	Normal	171 (82,61)
	Anormal	36 (17,39)
RCP	Normal	172 (83,09)
	Anormal	35 (16,91)
Istmo	Normal	205 (99,03)
	Anormal	2 (0,97)
Ductus	Normal	207 (100)
	Anormal	0

AUt: uterina AUm: umbilical CM: cerebral media RCP: relación cerebro/placentaria.
Fuente: estudio.

Las características de los nacimientos, demuestran que el mayor porcentaje de los mismos están por encima de las 37 semanas con un 75.36% seguidos del periodo entre las 34.0 semanas y 36.6 semanas con un 19.32%. La vía del nacimiento más utilizada fue el parto por cesárea con un 86.96% debido a dificultades en la

vigilancia del trabajo de parto, seguida del bienestar fetal no tranquilizador y causa obstétrica con 7.73% para ambos grupos. No se documentó ninguna muerte perinatal, el porcentaje de complicaciones fue del 18.84% con un peso al nacer del 58.94% en el rango de 1500 a 2499 gr. El Apgar al nacer a los 5 y 10 minutos fue mayor de 7 en el 95.65 y 97.10% respectivamente. Del porcentaje de neonatos con complicaciones el ingreso a unidad neonatal se documentó en un 21.74%, el diagnóstico de ingreso más frecuente fue el síndrome de dificultad respiratorio con un 15.46%. Tabla 4

Tabla 4. Descripción de nacimientos en fetos con RCIU periodo 2015-2016					
Nto	Semanas	n (%)	Vía Del Nto		n (%)
	< 32	11 (5,31)		Vaginal	27 (13,04)
	32-33,6	10 (4,83)		Cesárea	180 (86,96)
	34-36,6	40(19,32)		Dificultad VTP	136 (65,70)
	>37	156 (75,36)		Inducción Fallida	7 (3,38)
Complica- -ciones	NO	168 (81,16)	Peso al nacer	BFN	16 (7,73)
	SI	39 (18,84)		Obstétrica	16 (7,73)
				Cesárea Previa	1 (0,48)
				Otras Causas	4 (1,93)
				Gramos	
Apgar 5 min	Puntaje		Apgar 10 min	Puntaje	
	<3	6 (2,90)		<3	5 (2,42)
	4 A 6	3 (1,45)		4 A 6	1 (0,48)
	7 A 10	198 (95,65)		7 A 10	201 (97,10)
	Normal	198 (95,65)		Normal	201 (97,10)
Ingreso uci	Anormal	9 (4,35)	SDR	Anormal	6 (2,90)
	NO	162 (78,26)		NO	175 (84,54)
APN	SI	45 (21,74)	Sepsis	SI	32 (15,46)
	NO	195 (94,20)		SI	16 (7,73)
	SI	12 (5,80)		NO	191 (92,27)
Nto: Nacimiento APN: asfixia perinatal SDR síndrome dificultad respiratoria VTP: vigilancia del trabajo de parto BFN: bienestar fetal no tranquilizador. Fuente: estudio.					

En el análisis sobre rendimiento diagnóstico, cruzando las variables más significativas con el resultado Doppler de los fetos restringidos resulta en un valor de sensibilidad, especificidad y un ORD (rendimiento diagnóstico OR) como se observa en la tabla 6. Entre ellos el rendimiento del Doppler en relación a las complicaciones neonatales compuesta el OR con mayor rendimiento es el Ip de la AUm con (ORD 3.86 IC 95% 1.44-10.3) seguida de la RCP con (ORD 3.92 IC 95% 1.76- 8.71) con alta especificidad y sensibilidad baja. Con el resultado APGAR el rendimiento del Doppler brinda una herramienta útil sobre todo con una especificidad del 99% y (ORD 4.31 IC 95% 1.10-16.9) para al RCP en Apgar a los 5 minutos menor de 7, y un (ORD 10.9 IC 95%1.92-62.4) especificidad del 99% para la AUm reversa.

El SDR también es un parámetro que se puede estudiar con el rendimiento diagnóstico del Doppler, así un (ORD 3.71 IC 95% 1.42-9.7) para la AUm ausente y un (ORD 3.3 IC 95% 1.41-7.69) para la RCP.

Se puede evaluar este rendimiento diagnóstico para EMH documentado que es efectiva con un (ORD 8.48 IC 95% 1.66-43.3) para arteria uterina y con una especificidad del 99% para la AUm reversa. Tabla 5.

Tabla 5. Rendimiento diagnóstico del Doppler con resultados perinatales en RCIU.

		COMORBILIDAD COMPUESTA	APGAR 5	APGAR 10	SDR	APN	EMH
DOPPLER		IC 95%					
A Ut	SENSIBILIDAD	48,7 (33,9-63,8)	44,4 (18,9-73,3)	66,7(30,0-90,3)	46,9(30,9-63,6)	58,3(32,0-80,7)	75,0(40,9-92,9)
	ESPECIFICIDAD	76,8 (69,8-82,5)	72,7 (61,1-78,5)	73,1(66,6-78,8)	75,4(68,5-81,2)	73,8(67,3-79,5)	73,9(67,4-79,5)
	ORD	3,14 (1,53 -6,47)	2,13 (0,55-8,24)	5,44(0,97-30,5)	2,71(1,25-5,88)	3,95(1,20-13,0)	8,48(1,66-43,3)
Aum IP	SENSIBILIDAD	28,6 (15,3-47,1)	16,7 (3,00-56,4)	33,3(6,1-79,2)	28,6(13,8-50,0)	28,6(8,20-64,1)	40,0(11,8-76,9)
	ESPECIFICIDAD	90,6 (84,8-94,3)	87,7 (82,0-91,8)	87,9(82,3-92,0)	89,7(84,0-93,6)	88,2(82,5-92,3)	88,4(82,7-92,3)
	ORD	3,86 (1,44-10,35)	1,43 (0,16-12,8)	3,64(0,32-41,9)	3,5(1,19-10,29)	3,0(0,55-16,50)	5,07(0,80-32,1)
AUm AUSENTE	SENSIBILIDAD	22,2 (11,7-38,1)	25,0 (7,10-59,1)	40,0(11,8-76,9)	27,6(14,7-45,7)	36,4(15,2-64,6)	28,6(8,20-64,1)
	ESPECIFICIDAD	88,7 (83,0-92,6)	87,2 (87,8-91,2)	87,4(82,1-91,3)	90,7(85,4-94,2)	88,1(82,8-91,9)	87,3(81,9-91,3)
	ORD	2,24 (0,89-5,62)	2,28 (0,44-11,9)	4,64(0,74-29,1)	3,71(1,42-9,73)	4,22(1,15-15,5)	2,75(0,51-14,9)
AUm REVERSA	SENSIBILIDAD	100 (43,8-100)	11,1 (2,00-43,5)	16,7(3,0-56,4)	9,40(3,2-24,2)	8,30(1,50-35,4)	12,5(2,20-47,1)
	ESPECIFICIDAD	82,4 (76,5-87,0)	99,0 (93,4-99,7)	99,0(96,4-99,7)	100(97,9-100)	99,0(96,3-97,7)	99,0(96,4-99,7)
	ORD	/	12,2 (1,0-149,6)	19,9(1,5-257,2)	0,91(0,81-1,01)	8,77(0,7-104,3)	14,0(1,1-174,2)
CM	SENSIBILIDAD	28,2 (16,5-43,8)	22,2(6,30-54,7)	33,3(9,7-70,0)	21,9(11,0-38,8)	13,9(6,10-28,7)	12,5(2,20-47,1)
	ESPECIFICIDAD	85,1 (79,0-89,7)	82,8 (77,0-87,4)	83,1(77,3-87,6)	83,4(77,2-88,2)	95,9(91,8-98,0)	82,4(76,5-87,1)
	ORD	2,25 (0,99-5,09)	1,38(0,27-6,92)	2,46(0,43-13,9)	1,41(0,56-3,57)	3,78(1,1-12,67)	0,66(0,08-5,62)
R C/P	SENSIBILIDAD	35,9 (22,7-41,6)	44,4(18,9-73,3)	66,7(30,0-90,3)	34,4(20,4-51,7)	41,7(19,3-68,0)	5,7(1,60-18,60)
	ESPECIFICIDAD	87,5 (81,6-91,7)	84,3(78,6-88,7)	84,6(78,9-88,9)	86,3(80,4-90,6)	84,6(78,9-89,0)	96,5(92,6-98,4)
	ORD	3,92 (1,76-8,71)	4,31(1,10-16,9)	10,9(1,92-62,4)	3,3(1,41-7,69)	3,93(1,17-13,2)	1,68(0,32-8,67)

Fuente: estudio EMH Enfermedad de membrana hialina.

IX. DISCUSIÓN

Este trabajo evaluó el rendimiento en la identificación de fetos con RCIU utilizando un conjunto de parámetros Doppler, considerados como marcadores de placentación alterada en los trastornos del crecimiento como lo demuestran los resultados en la caracterización de este estudio. Aunque se obtienen resultados que favorecen en gran medida la utilización del Doppler para el seguimiento y toma de decisiones aún hay publicaciones que los cuestionan (119). La detección prenatal del RCIU tiene el potencial de mejorar una serie de resultados perinatales, de hecho, en los percentiles 10 al 50 para el peso al nacer, la mortalidad perinatal se incrementa lo que sugiere un rango leve de insuficiencia placentaria lo que aún queda materia de investigación en este campo. Lo que sugieren nuestros resultados está acorde con diferentes publicaciones. En primer lugar, al evaluar algunos parámetros Doppler por separado tenemos que la evaluación de la arteria uterina brinda mucho más que una predicción en el primer y segundo trimestre reconociendo una invasión trofoblástica defectuosa, la ventaja potencial del Doppler de AUt en el tercer trimestre se reconoce por su capacidad de reconocer el desarrollo de FPEG que se establece por diferentes vías fisiopatológicas (120), resultado que podría estar acorde indirectamente a nuestros resultados que deberían corroborarse en ensayos clínicos posteriores. Para enfatizar más el uso de la AUt al ser aplicada en fetos que crecen por debajo del percentil 10 a término puede ser de utilidad como predictor de resultados adversos durante el trabajo de parto (Estado fetal no satisfactorio, acidosis neonatal) (67,68), lo cual está acorde a nuestros resultados, como publicaciones que resaltan la utilidad de la misma con asociaciones positivas con cesárea de emergencia e ingreso a unidad neonatal. Los ORD de nuestros resultados destacan mayor probabilidad de Apgar bajo a los 10 minutos con 5 veces más probabilidad y mayor riesgo de membrana hialina en 8 veces en fetos con RCIU. La literatura ha demostrado que la RCP se asocia con un mayor riesgo de hipoxemia, acidemia fetal, resultados adversos perinatales y daño neurológico a

largo plazo (50,121,122) en nuestro medio la RCP se encuentra alterada en un 16.91% de la población estudiada, en el rendimiento diagnóstico el resultado del puntaje Apgar a los 10 minutos menor de 7 es 10 veces mayor, la morbilidad compuesta 4 veces más con dicho hallazgos lo que traduce mayor ingreso a unidad neonatal. El rendimiento es mucho mayor cuando se combina con el peso fetal como lo demuestran varias publicaciones, sin embargo sigue siendo significativa independientemente del tamaño fetal, dónde medida dentro de las 72 horas del parto podría identificar aquellos fetos que probablemente requieran intervención obstétrica por el compromiso fetal intraparto (61).

Este estudio tiene varias fortalezas, primero evaluamos un número considerable de pacientes con diagnóstico establecido de RCIU tanto temprano y tardío evaluando el rendimiento individual del Doppler feto placentario para la predicción de la morbilidad perinatal compuesta, puntaje de Apgar, SDR y EMH. En segundo lugar, caracterizamos el grupo de pacientes para cotejar sus resultados con otras publicaciones y controlar errores de selección basados en la literatura. Tercero los estudios Doppler fueron realizados por especialistas en materno fetal con criterios unificados para los reportes ecográficos y el manejo de las pacientes se basa en un protocolo establecido por el centro hospitalario.

Las limitaciones de este estudio radican en el tipo de estudio, observacional, la población está limitada a un centro hospitalario (aunque de referencia, de III nivel y de mayor afluencia) no captura todos los casos. En el análisis no se incluyó rangos de edad gestacional específica. Se utilizó una morbilidad compuesta para el análisis y su plan de análisis solo se limita a un rendimiento diagnóstico.

En conclusión, la RCIU es una entidad frecuente en nuestro medio, su principal complicación deriva de eventos alrededor del parto con aumento de ingreso a unidad neonatal y problemas a corto y largo plazo. La principal complicación en nuestro trabajo es el distrés respiratorio, bajo Apgar. En nuestro medio el mayor

grupo poblacional que aporta a la enfermedad son mujeres en la segunda y tercera década de la vida, como la población subsidiada que es de bajos recursos. Nuestros resultados no son acordes con los publicados respecto al antecedente de RCIU presente en aproximadamente el 50%, la incidencia de este hallazgo es bajo para nuestra población. En cuanto a las comorbilidades asociadas coincidimos con varios reportes que el mas frecuente es el trastorno hipertensivo asociado al embarazo. La mayor cantidad de pacientes es aportada por diagnósticos tardíos de RCIU como lo describe la prevalencia en este aspecto en distintas publicaciones. Se indicó esteroides adecuadamente dentro del rango de efectividad. La finalización de la gestación fue mas frecuente en gestaciones a termino (mayores de 37 semanas 0 días) y el parto por cesárea fue la vía más común debido a las dificultades que se presentan en centros como el nuestro dónde no contamos con monitoria fetal computarizada continua ni quirófanos disponibles para intervenciones de emergencia.

En cuanto al hallazgo Doppler el tipo I es el más documentado proporcionado en su gran mayoría por anormalidad de la cerebral media y umbilical. En el análisis de rendimiento diagnostico se puede concluir que en embarazos de alto riesgo la evaluación Doppler en cualquier momento alrededor del trabajo de parto es de utilidad para predecir resultados adversos perinatales, pero se requiere mayor investigación para mejorar la calidad y fuerza de la evidencia.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 May;121(5):1122–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9>
2. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016 Dec;29(24):3977–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2016.1152249>
3. Galan HL. Timing delivery of the growth-restricted fetus. *Semin Perinatol* [Internet]. 2011 Oct;35(5):262–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2011.05.009>
4. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol* [Internet]. 2008 Jun;32(3):140–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2008.02.002>
5. Xu H, Simonet F, Luo Z-C. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr* [Internet]. 2010;99(4):550–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01674.x>
6. Ananth CV, Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev* [Internet]. 2009 Oct;85(10):653–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.09.004>
7. Brar HS, Rutherford SE. Classification of intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol* [Internet]. 1988 Jan;12(1):2–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3287628>
8. Copel JA, Bahtiyar MO. A practical approach to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 May;123(5):1057–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000232>
9. Martin A, Connelly A, Bland RM, Reilly JJ. Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. *Matern Child Nutr* [Internet]. 2017 Jan;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/mcn.12297>
10. Potter JD. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Summary [Internet]. 1997. 16 p. Available from:

https://books.google.com/books/about/Food_Nutrition_and_the_Prevention_of_Can.html?hl=&id=J9vMXwAACAAJ

11. Hardman AE. Physical activity and cancer risk. Proc Nutr Soc [Internet]. 2001 Feb;60(1):107–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11310415>
12. World Health Organization. World Health Statistics Annual = Annuaire de Statistiques Sanitaires Mondiales [Internet]. 1972. 219 p. Available from: https://books.google.com/books/about/World_Health_Statistics_Annual_Annuaire.html?hl=&id=yTdnNAEACAAJ
13. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. BMJ [Internet]. 1990 Aug 4;301(6746):259–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2390618>
14. Elford J. WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE. Lancet [Internet]. 1989;334(8669):984–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90995-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90995-1)
15. Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. J Gastroenterol [Internet]. 2000;35 Suppl 12:84–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10779225>
16. World Health Organization. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas [Internet]. Diamond Pocket Books (P) Ltd.; 2004. 181 p. Available from: https://books.google.com/books/about/Dieta_nutrici%C3%B3n_y_prevenci%C3%B3n_de_enferm.html?hl=&id=7oFMputbzzYC
17. McLaughlin CA, Peck K. A child survival toolkit for donors—Bringing best practice evidence to philanthropic donors in global child health. Annals of Global Health [Internet]. 2014;80(3):189–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2014.08.101>
18. De Castro Ramos FJ. Nacimientos 2016 [Internet]. [cited 2017 Apr 2]. Available from: <http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos/nacimientos-2016>
19. Staff U. Estado mundial de la infancia 2009 - Resumen Ejecutivo: Salud materna y Neonatal [Internet]. UNICEF; 2008. 48 p. Available from: https://books.google.com/books/about/Estado_mundial_de_la_infancia_2009_Resum.html?hl=&id=UcDduEplxvQC
20. Verdugo-Muñoz LM, Alvarado-Llano JJ, Bastidas-Sánchez BE, Ortiz-Martínez RA. Prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino en el Hospital

Universitario San José, Popayán (Colombia), 2013. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2015;66(1):46. Available from: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.7>

21. Ames BN, Wakimoto P. Are vitamin and mineral deficiencies a major cancer risk? *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002;2(9):694–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc886>
22. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2002 Mar;99(3):490–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864679>
23. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Jun;196(6):499–507. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.017>
24. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M-V, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Apr;194(4):1042–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.10.816>
25. Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1213–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.07.032>
26. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;340(16):1234–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199904223401603>
27. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling K-S, Kuhlig M, Wauer R, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Jun;25(6):566–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.1906>
28. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2009 Feb;49(1):52–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2008.00941.x>

29. Jones RA, Roberton NR. Problems of the small-for-dates baby. *Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 1984 Aug;11(2):499–524. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6478729>
30. Alkalay AL, Graham JM Jr, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *J Perinatol* [Internet]. 1998 Mar;18(2):142–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605307>
31. Hepburn M, Rosenberg K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1986 Mar;93(3):212–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3964595>
32. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* [Internet]. 2008 Mar 11;178(6):701–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.070430>
33. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Feb;218(2S):S855–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>
34. de Wit MC, Srebniak MI, Joosten M, Govaerts LCP, Kornelisse RF, Papatsonis DNM, et al. Prenatal and postnatal findings in small-for-gestational-age fetuses without structural ultrasound anomalies at 18-24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Mar;49(3):342–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.15949>
35. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017 Jan;38:48–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006>
36. Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;45(3):279–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.14714>
37. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2005 Nov 12;331(7525):1113–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38629.587639.7C>

38. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Nov 12;(11):CD007529. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007529.pub3>
39. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Aug 4;(8):CD001450. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001450.pub3>
40. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2014 Jan 23;36(2):86–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000357592>
41. Bustos JC, Gonzalez V, Sepulveda W. Umbilical Artery Half-Peak Systolic Velocity Deceleration Time in Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2015;40(2):128–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000442049>
42. Arbeille PH, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex doppler—linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 1987;13(6):329–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0301-5629\(87\)90166-9](http://dx.doi.org/10.1016/0301-5629(87)90166-9)
43. Van den Wijngaard J, Groenenberg I, Wladimiroff JW, Hop W. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 1990;31(2):199–199. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(90\)90730-9](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(90)90730-9)
44. Degani S, Lewinsky RM, Shapiro I. Doppler studies of fetal cerebral blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1994;4(2):158–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.1994.04020158.x>
45. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(4):300–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.022>
46. Malik R, Saxena A. Role of Colour Doppler Indices in the Diagnosis of Intrauterine Growth Retardation in High-Risk Pregnancies. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* [Internet]. 2012;63(1):37–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13224-012-0210-4>
47. Figueira CO, Surita FG, Dertkigil MS, Pereira SL, Bennini JR Jr, Morais SS, et al. Fetal Hemodynamic Parameters in Low Risk Pregnancies: Doppler

Velocimetry of Uterine, Umbilical, and Middle Cerebral Artery. ScientificWorldJournal [Internet]. 2016 Nov 13;2016:1693704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1693704>

48. [No title] [Internet]. [cited 2018 Jun 11]. Available from: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_consensos_RCIU_FASGO_2017.pdf
49. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Mar;29(3):310–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.3953>
50. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2005 Sep;24(9):1223–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123182>
51. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, Plasencia W, Diesel HF, Eixarch E, et al. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Oct;34(4):430–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.7347>
52. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2012 Jun 1;32(1-2):22–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000330792>
53. Fouron J-C, Gosselin J, Raboisson M-J, Lamoureux J, Tison C-A, Fouron C, et al. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Feb;192(2):497–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.026>
54. Cruz-Martinez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Aug;38(2):179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.8903>
55. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, et al. Risk of Perinatal Death in Early-Onset Intrauterine

Growth Restriction according to Gestational Age and Cardiovascular Doppler Indices: A Multicenter Study. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2012;32(1-2):116–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000333001>

56. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Sep;30(3):297–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.4084>
57. Cruz-Martinez R, Figueras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2009;23(6):845–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.08.007>
58. Arabin B, Goerges J, Bilardo CM. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;214(2):298–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.098>
59. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Mar;43(3):303–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.13319>
60. N. Bligh L, Bligh LN, Alsolai AA, Greer RM, Kumar S. Cerebroplacental ratio thresholds measured within two weeks of birth and the risk of Cesarean section for intrapartum fetal compromise and adverse neonatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.17542>
61. Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorghiou A, et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Jul;213(1):54.e1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.024>
62. Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta* [Internet]. 2017 Jun;54:68–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.006>
63. Sirico A, Diemert A, Glosemeyer P, Hecher K. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio adjusted for estimated fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Mar;51(3):381–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.17458>

64. Maršál K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2009;23(6):857–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.08.011>
65. Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Mar;45(3):273–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.14706>
66. Contro E, Cha DH, De Maggio I, Ismail SY, Falcone V, Gabrielli S, et al. Uterine artery Doppler longitudinal changes in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction without preeclampsia. *Prenat Diagn* [Internet]. 2014;34(13):1332–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.4476>
67. Litwińska E, Litwińska M, Oszukowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2017 May;26(3):439–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.17219/acem/62214>
68. Sharma N, Srinivasan S, Jayashree K, Nadhamuni K, Subbiah M, Rajagopalan V. Prediction of Intrauterine Growth Restriction in High Pulsatility Index of Uterine Artery. *Br J Med Med Res* [Internet]. 2017;22(2):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.9734/bjmmr/2017/34137>
69. Sciscione AC, Hayes EJ, Society for Maternal-Fetal Medicine. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Aug;201(2):121–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.03.027>
70. Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan HL. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* [Internet]. 2011 Jul;32(7):487–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2011.04.004>
71. HersHKovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Mar;15(3):209–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00079.x>
72. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, et al. Prognostic value of uterine artery doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2002

Oct;187(4):932–6. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937802002715>

73. Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG* [Internet]. 2009 Feb;116(3):424–30. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02057.x>
74. Alexander G, Himes J, Kaufman R, Mor J, Kogan M. A united states national reference for fetal growth. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 1996;87(2):163–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00386-x](http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844(95)00386-x)
75. Prechtl HFR. *The Neurological Examination of the Full-Term Newborn Infant: A Manual for Clinical Use from the Department of Developmental Neurology* [Internet]. Cambridge University Press; 1977. 68 p. Available from:
https://books.google.com/books/about/The_Neurological_Examination_of_the_Full.html?hl=&id=6KvFXh8bU9cC
76. Steer PJ. Customised antenatal growth charts. *Lancet* [Internet]. 1992 Apr 4;339(8797):878–9. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347895>
77. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 Sep;6(3):168–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x>
78. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* [Internet]. 1992 Feb 1;339(8788):283–7. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1346292>
79. Gardosi J, Francis A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;201(1):25.e1–25.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.035>
80. Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG* [Internet]. 2009;116(10):1356–63. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02245.x>
81. Retraction. ACOG Practice Bulletin No. 68: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jan;117(1):191. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21218543>
82. Ounsted M, Moar VA, Scott A. Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1985 Mar;92(3):226–32. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3978053>

83. Say L, Metin Gülmezoglu A, Justus Hofmeyr G. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000148>
84. Guyer B, MacDorman MF, Martin JA, Peters KD, Strobino DM. Annual summary of vital statistics-1997. Pediatrics [Internet]. 1998 Dec;102(6):1333–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9832567>
85. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 1994 Feb;170(2):456–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116697>
86. Houlton MCC, Marivate M, Philpott RH. THE PREDICTION OF FETAL GROWTH RETARDATION IN TWIN PREGNANCY. BJOG [Internet]. 1981;88(3):264–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1981.tb00980.x>
87. Mauldin JG, Newman RB, Mauldin PD. Cost-effective delivery management of the vertex and nonvertex twin gestation. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 1998;179(4):864–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70179-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70179-6)
88. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2000 Feb;182(2):417–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694346>
89. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2006 Jun;49(2):228–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721103>
90. Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. Acta Neurol Scand [Internet]. 1992 Dec;86(6):555–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1481639>
91. Mastroiacovo P, Bertollini R, Licata D. Fetal growth in the offspring of epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. Acta Neurol Scand [Internet]. 1988 Aug;78(2):110–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3051858>
92. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García EL. Growth and

- development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* [Internet]. 1991 Apr;36(4):243–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707227>
93. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* [Internet]. 1980 Jan;68(1):122–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6985765>
 94. Caughey AB. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. *JAMA* [Internet]. 2009;302(19):2154. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1695>
 95. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2007 Feb;7(2):93–104. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70021-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70021-X)
 96. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Oct;82(4 Pt 1):481–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8397357>
 97. Lambert JS, Watts DH, Mofenson L, Stieh ER, Harris DR, Bethel J, et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team. *AIDS* [Internet]. 2000 Jul 7;14(10):1389–99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10930154>
 98. Cailhol J, Jourdain G, Coeur SL, Traisathit P, Boonrod K, Prommas S, et al. Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009 Apr 1;50(4):409–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181958560>
 99. Iqbal SN, Kriebs J, Harman C, Alger L, Kopelman J, Turan O, et al. Predictors of fetal growth in maternal HIV disease. *Am J Perinatol* [Internet]. 2010 Aug;27(7):517–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1248937>
 100. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 Jan;172(1 Pt 1):44–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7847559>
 101. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a

- retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012 Jun;25(6):662–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2011.597900>
102. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Oct;203(4):330.e1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.05.014>
 103. Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1998 Apr;33(4):580–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9574755>
 104. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* [Internet]. 1984 Winter;8(4):345–78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6514541>
 105. Knox AJ, Sadler L, Pattison NS, Mantell CD, Mullins P. An obstetric scoring system: its development and application in obstetric management. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Feb;81(2):195–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8423949>
 106. Leeson S, Aziz N. Customised fetal growth assessment. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1997 Jun;104(6):648–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9197866>
 107. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2011 May;24(5):708–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2010.516285>
 108. Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG. Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity. *J Perinatol* [Internet]. 2013 May;33(5):352–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2012.130>
 109. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1985 Feb 1;151(3):333–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3881966>
 110. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Jan;25(1):80–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.1751>

111. Ott WJ. Diagnosis of Intrauterine Growth Restriction: Comparison of Ultrasound Parameters. *Am J Perinatol* [Internet]. 2002;19(3):133–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-25313>
112. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE. *Lancet* [Internet]. 1989;334(8663):577–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90710-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90710-1)
113. Patterson RM, Gibbs CE, Wood RC. Birth weight percentile and perinatal outcome: recurrence of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1986 Oct;68(4):464–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3748492>
114. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;37(2):191–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.7738>
115. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, 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* [Internet]. 2012 Mar;39(3):299–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.10150>
116. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* [Internet]. 2010 Dec 21;341:c7087. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c7087>
117. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Apr;204(4):288–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.055>
118. Barcelona FMF. Defectos del crecimiento fetal [Internet]. [cited 2018 Jun 10]. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/defectos-del-crecimiento-fetal.html>
119. Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, Figueras F. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Mar;49(3):364–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.15979>

120. Triunfo S, Parra-Saavedra M, Rodriguez-Sureda V, Crovetto F, Dominguez C, Gratacós E, et al. Angiogenic Factors and Doppler Evaluation in Normally Growing Fetuses at Routine Third-Trimester Scan: Prediction of Subsequent Low Birth Weight. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2016;40(1):13–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000440650>
121. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Mar;117(3):618–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820b0884>
122. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Dec;32(7):894–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.6249>