



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

CONSENSO DE LA FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL (FECOPEN). ENFOQUE Y MANEJO DE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL. BOGOTÁ, 2018

Saulo Molina Giraldo, M.D., MSc, PhD (e)

Jesús Andrés Benavides Serralde, M.D., PhD (c)

José Luis Pérez Olivo, M.D., MPH

Pablo Andrés Galvis Centurión, M.D.

Cristian Hincapie Porras, M.D.

Raúl García, M.D.

Diego Felipe Polanía, M.D.

Camilo Torres, M.D.

Nelson Yesid Aguilar Jaimes, M.D.

Mónica Andrea Beltrán, M.D.

Gustavo Adolfo Vásquez Zapata, MD

Juan Pablo Benavides, M.D.

Marcela Buitrago Leal, M.D.

Integrantes del Consenso Nacional de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal - FECOPEN

Correspondencia:

Saulo Molina Giraldo MD, MSc

Calle 91c #21-17, 4º piso

Unidad de Medicina Materno Fetal y Fetoscopia

Bogotá, Colombia.

Teléfono 6161799 Extensión 169

saulo.molina@urosario.edu.co, smolina@fucsalud.edu.co



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

PROFESIONALES DE LA SALUD	Ginecobstetras, Medicina Materno fetal, Terapia y Cirugía Fetal, Neonatólogo
CIE 10	P05.9 RCIU P05.0 BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL P05.1 PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL P05.2 DESNUTRICION FETAL
NIVEL DE ATENCION	SEGUNDO Y TERCER NIVEL
USUARIOS POTENCIALES	Ginecobstetras, pediatras, neonatólogos, Urgencias medico quirúrgicas, perinatologos, especialista en Medicina Materno Fetal, personal de salud en formación
ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA DEL CONSENSO	FEDERACION COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGIA Y MEDICINA MATERNO FETAL - FECOPEN
POBLACION BLANCO	PACIENTES GESTANTES, FETO COMO PACIENTE EN LA POBLACION COLOMBIANA
FUENTE FINANCIAMIENTO	PHILLIPS COLOMBIA
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERACIONES	Criterios diagnósticos Recomendaciones terapéuticas Medidas de prevención Educación para la salud
IMPACTO ESPERADO EN LA SALUD PUBLICA COLOMBIANA	Mejora de la calidad de vida de la madre y su hijo Diagnóstico temprano Posibilidades terapéuticas Tratamiento específico y oportuno Optimización de recursos Reducción de complicaciones Remisión oportuna y efectiva Prevención de secuelas
METODOLOGIA	Búsqueda sistemática de la literatura Evaluación de guías previas Consenso no formal de expertos



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

SESION I: Metodología, Justificación, propósito, objetivo y definición

Introducción

La Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) o restricción del crecimiento fetal (RCF) se define como la disminución en la tasa de crecimiento fetal que impide que un feto obtenga el potencial de crecimiento genético completo. (1) (Platz, 2008). Corresponde al más común de los grandes síndromes obstétricos. La incidencia de la RCIU se encuentra entre el 2 – 5% en países desarrollados y hasta el 20% en países subdesarrollados. Los fetos afectados con RCIU presentan resultados perinatales adversos incluyendo mayor riesgo de muerte fetal. (2) Gratacós

Hoy en día el diagnóstico se fundamenta en los siguientes pilares: 1. datar adecuadamente la gestación, 2. la valoración ecográfica de la biometría, 3. el cálculo del peso fetal estimado, 4. la determinación del percentil de PFE, y, 5. el estado hemodinámico fetal y placentario (evaluación de las ondas de velocidad de flujo en el ultrasonido Doppler y el análisis de los índices de impedancia en los vasos fetales y placentarios evaluados). Entre los índices de impedancia cobra especial relevancia el índice de pulsatilidad (IP) sobre el índice de resistencia (IR), por cuanto la valoración del IP de la arteria cerebral media (ACM), de la arteria umbilical (AU) y del ratio cerebro-placentario (RCP: IP_{ACM}/IP_{AU}), en combinación con la biometría, proporcionan la mejor herramienta para identificar fetos pequeños en riesgo de complicación.

Existe en la actualidad la necesidad de investigar nuevas formas que permitan la identificación precoz de esta patología, además de las ya establecidas como herramientas de diagnóstico. Una de estas es la ecografía Doppler, la cual nos permite detectar alteraciones hemodinámicas fetales y placentarias secundarias a insuficiencia placentaria.

El objetivo de este escrito es realizar un consenso no formal de expertos, con el fin de desarrollar los distintos enfoques de la madre y su bebe, ofreciendo un manejo integral de la patología. El consenso se realizó con el aval científico de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal - FECOPEN.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

METODOLOGÍA

La FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales, con el propósito de realizar una revisión de la literatura para identificar la información más relevante con respecto a las definiciones, epidemiología, crecimiento fetal, patogénesis de las alteraciones del crecimiento, diagnóstico de alteraciones del crecimiento fetal, diagnóstico diferencial, morbilidad materna, resultados perinatales y posibles intervenciones.

Para la revisión de la literatura se incluyeron: a) bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Índice Médico Español, Cochrane Library); b) artículos de revisión y meta-análisis; c) artículos originales (publicaciones preliminares o completas) en publicaciones primarias; d) publicaciones secundarias: resúmenes de artículos publicados en otras revistas como originales (Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, etc.); e) resúmenes de congresos; f) tesis doctorales (registro de publicaciones de facultades); g) libros de texto sobre el tema; h) contactos personales con expertos, sociedades científicas, grupos de trabajo, etc.; i) agencias financiadoras (FIS, CICYT, fundaciones, etc.); j) registros de ensayos clínicos (Ministerio de Sanidad, Colaboración Cochrane, registros monográficos, entre otros); k) industria farmacéutica, y l) búsquedas manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales. Los resultados de la Búsqueda sistemática y las conclusiones de los artículos seleccionados se discutieron en dos sesiones del consenso no formal de expertos en Bogotá. La elaboración del manuscrito se realizó por tres de los autores del consenso (SMG, MBL, JABS).

JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones del crecimiento fetal pueden ser identificadas mediante el uso de diferentes pruebas diagnósticas que permiten a su vez orientar sobre la etiología más probable. Estas pruebas informan sobre el estado fetal de crecimiento, y se relacionan con una capacidad predictiva variable de resultados perinatales adversos (3) (Battaglia, 1967) (4)(Chiswick, 1985). Se conocen parcialmente los mecanismos de adaptación que el feto pone en marcha ante una situación de hipoxia mantenida (4) (Chiswick, 1985). Así mismo se dispone de pruebas para monitorizar la evolución de las diferentes fases de adaptación y



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

descompensación, pero seguimos sin disponer de un test suficientemente sensible para detectar aquellos fetos que se descompensan de forma precoz, antes de que el daño sea irreversible (5) (James, 1990). (Revisar que si corresponda el artículo)

Una posibilidad a evaluar aparte de la finalización del embarazo, es la de ofrecer un manejo expectante cuyo objetivo es la optimización del momento del parto, para finalizar la gestación antes de que los cambios secundarios a hipoxia crónica manifiestos por el grado de deterioro hemodinámico fuesen irreversibles. La valoración hemodinámica fetal mediante el ultrasonido Doppler, es actualmente la piedra angular para el diagnóstico de RCIU y la toma de decisiones, con el propósito de procurar evitar un desenlace perinatal adverso y mejorar las posibilidades de supervivencia y el pronóstico de estos fetos a largo plazo.

La dificultad en la unificación de criterios diagnósticos, el gran número de protocolos existentes en la literatura acerca del seguimiento y manejo de los fetos con déficit de crecimiento, justifican la elaboración de un consenso nacional de expertos que brinden elementos de juicio que permitan un enfoque integral de la paciente que cursa con RCIU.

SESION II. EPIDEMIOLOGÍA Y DEFINICIÓN

Definición conceptual: La RCIU es una condición en la cual un feto no logra alcanzar su potencial genético de crecimiento. CARVAJAL 2007 (6), SEPULVEDA 2014 (7). Se ha llamado también retardo del crecimiento intrauterino y restricción del crecimiento fetal, nombres que solo denotan diferencias semánticas, pero que en la práctica definen la misma condición; para efectos de este consenso, en adelante lo denominaremos RCIU. (8) SERAVALLI 2015

Un crecimiento fetal normal resulta de una división y crecimiento celular sin interferencias, obteniendo un recién nacido en el cual se ha expresado totalmente su potencial genético. Por otra parte, la RCIU se caracteriza por un déficit del crecimiento fetal respecto al potencial de crecimiento, atribuible a las condiciones propias de su entorno, lo cual puede ocurrir secundario a una disfunción placentaria, a un pobre aporte de nutrientes, a defectos



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

genéticos, cromosómicos, patologías infecciosas o exposición a sustancias tóxicas. (7) SEPULVEDA 2014

Con las herramientas disponibles actualmente resulta difícil medir con precisión el potencial intrínseco de crecimiento de un feto, por lo cual es necesario establecer una definición operacional de RCIU. (6) CARVAJAL 2007. El parámetro utilizado para evaluar si el crecimiento de un feto determinado es normal o no, es la comparación de los parámetros biométricos fetales con los estándares que han sido obtenidos de fetos considerados sanos, provenientes de embarazos donde no se documentó patología concomitante que pudiese afectar significativamente la velocidad de crecimiento. (9) MAYER 2013

La categorización del crecimiento fetal normal y de sus desviaciones no debería ser fundamentada en una estimación única, sino en la obtención seriada de los parámetros biométricos fetales. El patrón de crecimiento fetal normal, asemeja a una curva sigmoidea FIGURA 1. La media de crecimiento fetal diario aumenta rápidamente luego de semana 30, FIGURA 2, alcanzando un pico aproximadamente a las 36 semanas, y cae rápidamente luego de esta. Entre las 34 y las 38 semanas la media de crecimiento diario fetal es de 30 gramos por día, alcanzando un pico de aproximadamente 34 gramos por día en la semana 36. En la semana 40, la media de crecimiento diario fetal ha caído a 18 gramos por día, y durante la semana 42 esta ha caído a 10 gramos por día la cual es equivalente a la velocidad de crecimiento fetal a las 23 semanas de gestación. (10) HENDRICH 1964

La velocidad de crecimiento fetal puede ser estimada teniendo en cuenta el intervalo de tiempo transcurrido (expresado en semanas) entre dos mediciones así: $(MEDICION_2 - MEDICION_1) / N^{\circ} \text{ SEMANAS}$, donde “medición” corresponde al peso fetal estimado o a un segmento corporal específico. (9) MAYER 2013. La velocidad varía en los diferentes segmentos de la curva de crecimiento fetal y para cada condición (pequeño, adecuado y grande para la edad gestacional); y se ha propuesto que cada feto conserva su propio patrón de crecimiento, así los que están ubicados por encima de la mediana continúan creciendo más velozmente y los que están por debajo, más lentamente, de tal forma que las curvas de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

velocidad de crecimiento fetal permiten estimar el crecimiento que tendrá un feto en un periodo de tiempo determinado. (9) MAYER 2013

Existen varias definiciones operativas disponibles para feto pequeño para la edad gestacional (PEG) en la literatura médica; sin embargo, la más aceptada es la siguiente: Se entiende por feto PEG a aquel feto que presenta un peso estimado inferior al percentil 10 en la distribución de peso para su edad gestacional. Se ha estimado que tomando este punto de corte para el diagnóstico de RCIU, hay una tasa de falsos positivos que pueden alcanzar hasta un 80% (que corresponderían a fetos pequeños constitucionales); por lo que para efectos del presente consenso se adopta la definición que se describe a continuación. SEPULVEDA 2014 (7), ACOG 2013 (11), SMFM 2012 (12), GUIA CANADIENSE 2013 (13), FRENCH COLLEGE 2015 (14), CONSENSO LATINO 2012 (15), FIGUERAS-GRATACOS 2014 (16).

Definición operativa para RCIU: Feto que cumpla con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Crecimiento por debajo del percentil 3 para la edad gestacional, independiente de los hallazgos hemodinámicos, o,
- Crecimiento entre el percentil 3 y el 10 para la edad gestacional con evidencia de alteración hemodinámica fetal o placentaria (identificada mediante ecografía Doppler), o,
- Circunferencia abdominal por debajo del percentil 2,5 para la edad gestacional independiente a la presencia de alteraciones en otros parámetros biométricos, o,
- Diferencia de 2 cuartiles en el PFE en dos estimaciones con 4 semanas de diferencia, independiente de que el PFE se encuentre o no por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.

Feto pequeño para la edad gestacional es aquel feto que crece entre el percentil 3 y el 10 para la edad gestacional sin evidencia de alteración hemodinámica fetal en la evaluación de la ecografía Doppler. (9) MAYER 2013



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

En un sentido estricto no todos los fetos con peso estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional tienen RCIU, ya que pueden corresponder a fetos con un potencial genético de crecimiento bajo en comparación a un parámetro poblacional, pero adecuado para su potencial genético de crecimiento. De manera similar, no se podría excluir RCIU en todos los fetos con peso estimado por encima del percentil 10 para la edad gestacional, puesto que podría corresponder a un feto con crecimiento inicial en percentil en rango normal y que en un momento determinado presente una desaceleración en el patrón de velocidad de crecimiento, con la consecuente disminución en el percentil de peso fetal en más de dos cuartiles (50 puntos percentilares) con 4 semanas de diferencia, sin que este alcance el umbral del percentil 10; por ejemplo un feto que venía creciendo en percentil 85 o 90 y desciende al percentil 20 o 15. (7) SEPULVEDA 2014, (16)FIGUERAS-GRATACOS 2014; (17) GORDIJN SJ 2016

EPIDEMIOLOGÍA

La RCIU tiene una distribución global, pero existen variaciones significativas entre las diferentes regiones del mundo en cuanto a la prevalencia de RCIU, las cuales podrían ser atribuibles a diferencias en las definiciones utilizadas (definición operacional), a diferencias en los estándares de referencia utilizados para hacer el diagnóstico de crecimiento, y a características específicas de las diferentes poblaciones estudiadas. (18) SANIN-BLAIR, 2009; VERDUGO-MUÑOZ 2015 (19)

Se han reportado incidencias de RCIU entre el 3 y el 7% de los nacimientos en países desarrollados, alcanzando incidencias mucho más altas en países en vía de desarrollo: en Cuba, Argentina y otros países en vía de desarrollo, la frecuencia es alrededor de 10%, en Colombia de 20%, en países asiáticos oscila entre el 20 y el 30%, en Guatemala es del 41% y el mayor porcentaje se presenta en la India, siendo superior al 43%. (20) REBOLLAR 2010

Más del 96% de los casos de recién nacidos con RCIU ocurren en países en vía de desarrollo, y se ha sugerido una relación con pobreza, déficit nutricional, edad materna temprana y condiciones sanitarias desfavorables. (21)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

El 85% de todas las muertes neonatales están asociadas con el bajo peso al nacer (peso al nacer menor de 2500 gramos), las causas más comunes de bajo peso al nacer son los nacimientos pretérmino y la RCIU. Se considera que un tercio de los nacimientos pretérmino tienen un PFE por debajo del percentil 10.

La proporción de bajo peso al nacer oscila entre el 8% en Norte América y el 15% en Honduras, con una media para Latino América de 8.6%.

En Colombia la proporción del bajo peso al nacer paso de 7,2% en el año 1998 a 8,69% en el 2014, y ha mostrado un crecimiento cada año. (22) MARQUEZ-BELTRAN 2013

Los factores de riesgo pueden ser: REBOLLAR 2010 (20), (21) PRO INS 2016

- Sociodemográficos: Edades maternas extremas (menores de 19 años, mayores de 40 años), primigestas, bajo peso materno, antecedentes de recién nacidos con bajo peso para edad gestacional y estrato socioeconómico bajo.
- Condiciones médicas pregestacionales: hipertensión arterial crónica, antecedente de preeclampsia, enfermedades renales, cardiovasculares, respiratorias, inmunológicas, tiroideas y hematológicas.
- Condiciones médicas durante el embarazo actual: embarazo múltiple, pobre ganancia de peso materno, periodo intergenésico menor a dos años, infecciones y trastornos hipertensivos.
- Ambientales y del comportamiento: consumo de tabaco, alcohol, café y sustancias psicoactivas.

IMPACTO EN SALUD PÚBLICA

La RCIU se asocia con mayor probabilidad de complicaciones en el periodo perinatal, en la infancia y en la vida adulta. (23) GARDOSI 2013

En el periodo perinatal se ha descrito una tasa de mortalidad fetal de hasta un 50%; sin embargo, estudios posteriores como el TRUFFLE muestran que el resultado fetal en este



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

fue mejor de lo esperado y la muerte perinatal se presentó en el 8% y el 70% de los sobrevivientes son tuvo morbilidad grave (Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 400–408). Lo anterior llama la atención específicamente hacia la morbilidad sin olvidar que existe una probabilidad de muerte postnatal 4 veces mayor durante los primeros 30 días de vida. (23) GARDOSI 2013, (24) MACDONALD 2015, (25) MOLINA 2010. Se ha demostrado que el menor riesgo de muerte perinatal ocurre en recién nacidos que se encuentran entre el percentil 75 y 90 de crecimiento para su edad gestacional, lo que podría representar un patrón de crecimiento prenatal óptimo; comparados con este grupo de referencia, los recién nacidos entre el percentil 10 y el 25 incrementan al doble la probabilidad de muerte perinatal. tabla 1. (24) MACDONALD 2015

La RCIU Aumenta la probabilidad de acidosis, aspiración de meconio, hipotermia, hipoglicemia, enterocolitis necrotizante, sepsis, convulsiones, coagulopatías, hiperbilirrubinemia, policitemia y prematurez. Se ha descrito un aumento significativo en las admisiones a las unidades de cuidados intensivos (RR: 3,4; IC95%: 1,6- 7,4). Además de su relación con la prematurez, aquellos recién nacidos antes de las 32 semanas de gestación y que tienen RCIU, presentan mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la prematurez, requieren soporte ventilatorio por periodos de tiempo más largos y fallecen en mayor cantidad que los prematuros con peso adecuado para la edad gestacional. (26) Garite TJ 2004

Durante la infancia: tiene un riesgo 4.7 veces mayor de muerte durante el primer año de vida, se ha postulado que este mayor riesgo de muerte podría persistir durante los primeros años de vida ya que se ha documentado una mayor tasa de hospitalizaciones por diarrea o neumonía, así como de padecer durante la infancia de trastornos del crecimiento físico, del neurodesarrollo, del desarrollo cognitivo, de aprendizaje, comportamentales, metabólicos y endocrinos. (27) PIMIENTO 2015

La RCIU representa un factor de riesgo para que el feto presente enfermedades en su vida adulta, mediante un proceso de programación fetal. Particularmente se ha asociado con enfermedad cardiovascular (hipertensión y enfermedad coronaria) y metabólica (obesidad y diabetes), Ver tabla 2. (28) MOLINA 2014



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

SESION III. FISIOPATOLOGIA

FACTORES ETIOLÓGICOS, PLACENTA, HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

ETIOLOGIA

La RCIU es una entidad considerada multifactorial y puede ser subdividida en causas maternas, causas fetales y causas involucradas con insuficiencia vascular útero-placentaria. No es infrecuente que los factores etiológicos se superpongan.

A. CAUSAS MATERNAS

Enfermedades clínicas. Todas las formas de trastornos hipertensivos del embarazo aumentan la incidencia de RCIU dos a tres veces como resultado de una reducción de la perfusión útero-placentaria. Existe una fuerte asociación entre preeclampsia y RCIU, debido a la deficiente invasión trofoblástica. Otras enfermedades tales como diabetes mellitus insulino dependiente con vasculopatía, cardiopatías cianóticas congénitas, neumopatías restrictivas, enfermedad renal severa, enfermedades autoinmunes (colagenosis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos), trombofilia hereditaria o adquirida, hiperhomocisteinemia, y anemia severa están asociadas con RCIU (29) Nardoza

Trastornos hipertensivos: Se presentan hasta en un 30 – 40 % de los embarazos complicados con RCIU (30) Maulik D 2006, (31) Salafia C 2006, (32) Hendrix N 2008

La Preeclampsia y la hipertensión crónica complicada con Preeclampsia se han asociado con un aumento hasta de 4 veces el riesgo de obtener fetos pequeños para la edad gestacional (31) Salafia C 2006, (32) Hendrix N 2008

Trastornos autoinmunes: existen múltiples publicaciones que describen la asociación de las patologías autoinmunes con RCIU, principalmente en aquellos trastornos en los que sea factible un compromiso vascular como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (24%) y el lupus eritematoso sistémico (30) Maulik D 2006

Trombofilias: la más estudiada ha sido el polimorfismo relacionado con el Factor V de Leiden. La revisión sistemática publicada en el 2005 por Howley et al, (33) Howley 2005



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

revisó 10 estudios de casos y controles y encontró asociación entre la presencia de factor V de Leiden y restricción del crecimiento fetal (OR 2,7: IC95% : 1,3-5,5).

Estilo de vida: el consumo de sustancias psicoactivas, el consumo de cigarrillo, alcohol y cocaína se han asociado a RCIU, con una reducción de peso al nacer de 130 a 189 gr comparados con controles no expuestos. (30) Maulik D 2006 , (34) Cliver SP 1995, (35) Bada HS 2002.

Trastornos del ánimo: se ha estudiado la asociación entre depresión materna y RCIU concluyendo a favor del aumento del riesgo de RCIU, variando el efecto en función del grado de depresión, el estado socioeconómico, del diagnóstico y tratamiento de la depresión antes del embarazo (36) Groten 2002.

Uso de drogas: esta categoría incluye predominantemente fumar, la cual es una causa prevenible de RCIU. La exposición a monóxido de carbono reduce la capacidad para transportar oxígeno de la hemoglobina fetal, y la nicotina induce la liberación de catecolaminas maternas, reduciendo así la perfusión placentaria. Existe una correlación directa entre el número de cigarrillos consumidos y el grado de RCIU. Del mismo modo, la exposición pasiva al humo; el uso de narcóticos como cocaína, heroína y alcohol; la exposición a radiación ionizante; la residencia en grandes altitudes; y el uso inadvertido de sustancias teratogénicas como medicamentos anticonvulsivos, anticoagulantes tipo warfarina, agentes antineoplásicos y antagonistas del ácido fólico, constituyen factores etiológicos de RCIU. (29) Nardoza Entre los fármacos evaluados sobre los cuales se ha documentado una asociación con RCIU, están incluidos los medicamentos antineoplásicos, anticonvulsivantes (fenitoina), beta bloqueadores (especialmente atenolol) y esteroides (corticoides) (30) Maulik D 2006, (31) Salafia C 2006

Trastornos nutricionales: la desnutrición crónica antes del embarazo está asociada con 40% de los casos de recién nacidos con bajo peso. Esto lleva a nacimientos prematuros y RCIU secundario, con un aumento de 400% en las tasas de mortalidad durante el primer año de vida. (29) Nardoza Dependiendo de la severidad de la deprivación de nutrientes en la madre y del trimestre en que se presente, impactará los resultados sobre el crecimiento fetal (30) Maulik D 2006, (31) Salafia C 2006



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Otros factores: Estos incluyen factores constitucionales, etnia, niveles de estrés y depresión (29) Nardozza

B. FACTORES FETALES

Aneuploidías: aproximadamente el 7 % de los casos de RCIU se han asociado con aneuploidías. El 90% de los fetos con T18 cursan con restricción y el 30% de aquellos que tienen una trisomía 21. (30) Maulik D 2006. La aparición temprana de restricción del crecimiento, se ha relacionado con aneuploidías, especialmente trisomía 18, 21 y 13. (32) Hendrix N 2008, (37) Monk D 2004. Anomalías cromosómicas: aportan hasta 6,4% de los casos de RCIU, particularmente en casos tempranos. (29) Nardozza

Malformaciones: más del 22-25% de los recién nacidos con malformaciones congénitas cursan con RCIU. El riesgo aumenta cuando presentan 2 defectos o más, alcanzando hasta un 60% en quienes presentan 5 o más defectos. Las malformaciones más comúnmente relacionadas con RCIU son: cardíacas (tetralogía de Fallot, corazón izquierdo hipoplásico, estenosis pulmonar y defectos del septo ventricular), anencefalia y defectos de la pared abdominal (37) Monk D 2004, (38) ville 2003

Síndromes Genéticos: son muchos los síndromes clínicos asociados a RCIU; síndrome de Silver-Russell, Síndromes epigenéticos (metilación) o genéticos (mutaciones, duplicaciones, disomía uniparental) que incluyen defectos de genes en el cromosoma 11, 7 y 14, mutación en el gen responsable de la producción de factor de crecimiento insulínico (29) Nardozza (39) Giabicani 2017 (40) Hall JG. 2010

Infección perinatal: contribuyen con aproximadamente 5 a 10% de los casos cuando se trata de infecciones intrauterinas de origen viral (rubeola, citomegalovirus. VIH, varicela Zoster) y de protozoarios (malaria, toxoplasmosis). La infección e inflamación subclínica (coriamnionitis diagnosticada por histología) puede llevar a restricción del crecimiento en el feto. Otras infecciones extragenitales como las periodontales están relacionadas con la génesis de la RCIU (41) Infantea 2015 (42) Mu 2005



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Infecciones intrauterinas: 5-10% de las enfermedades infecciosas fetales están presentes en de los casos de RCIU. (29) Nardozza

Prematuridad: Bukowsky et al (43) Bukowsky 2001, encontraron asociación entre parto pretermino y RCIU.; 30% de los fetos que nacían antes de semana 35 de gestación tenían Peso por debajo del percentil 10.

Gestaciones múltiples: hasta la semana 32 de gestación, las curvas de crecimiento fetal se mantienen similares en embarazos simples y multiples; posteriormente hay una disminución del 15-20% en la tasa de crecimiento. Los fetos de embarazos gemelares muestran tendencia a la RCIU (20% en Bicoriales y 30% en Monocoriales). (29) Nardozza (30) 3 Maulik D 2006 (44) Chauhan 2006

Errores innatos del metabolismo: aunque raros, éstos pueden estar implicados en la etiología del RCIU. (29) Nardozza

C. FACTORES PLACENTARIOS

La inadecuada placentación, la ausencia de la destrucción de la porción musculoesquelética de las arterias espirales en la migración trofoblástica, crea un área con alta resistencia al flujo sanguíneo y la consiguiente disminución de la nutrición del espacio intervelloso y posible aumento de la actividad de agentes vasoconstrictores. La reducción de la perfusión uteroplacentaria asociada con la enfermedad vascular materna es responsable del 25-30% de los casos de RCIU; es la causa más común en los fetos sin malformaciones. (29) Nardozza.

FISIOPATOLOGÍA

Aún no se ha logrado desentrañar toda la red de mecanismos que subyacen a la RCIU; no obstante, en los últimos años se ha hecho un esfuerzo importante por comprender su fisiopatología, principalmente en modelos animales. Uno de los apartados en que se ha enfocado el estudio de la patogénesis es en lo referente a la angiogénesis placentaria. Principalmente porque se ha señalado que juega un rol fundamental en el desarrollo de RCIU.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La angiogénesis involucra la derivación de microvasos nuevos a partir de grandes vasos sanguíneos preexistentes. Esto es importante para el desarrollo de la vasculatura vellosa y la formación de terminales vellosos en la placenta humana. (45) Barut 2010 Para que se presente dicha neoformación vascular de manera adecuada, se requiere de unos mecanismos reguladores, tanto angiogénicos como antiangiogénicos. Algunos de los principales factores reguladores son el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), Óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), angiopoietinas 1 y 2 (Ang-1 y Ang-2) y la familia de proteínas del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (20-21). En este sentido, *Barut Figen et al.* (2010) Observaron un incremento en la expresión de VEGF-A, bFGF y eNOS en placentas RCIU cuando se comparaban con placentas de embarazos sin RCIU (45) Barut 2010. Estas alteraciones quizá sean el primer evento en una serie de mecanismos que culminan con la presentación del RCIU.

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

En la RCIU, la placenta muestra reducción importante en la cantidad de DNA en el número de células y contenido de proteínas, glucógeno y fosfatasa alcalina; existe reducción del grosor placentario y disminución del calibre del cordón y del número de sus espirales. Algunas placentas muestran disminución del contenido de agua. (46) Pacheco 1995

Alteraciones histológicas en alrededor del 92% de casos de RCIU, a pesar que sólo se pueda encontrar hipertensión en 51% de los casos o desprendimiento prematuro de la placenta en 30%. (46) Pacheco 1995

Los hallazgos histopatológicos son la insuficiencia vascular uteroplacentaria, la inflamación crónica y la endovasculitis hemorrágica.

Se ha encontrado correlación entre infartos del piso materno placentario y el riesgo de RCIU y de óbito fetal. (46) Pacheco 1995

Un estudio de casos y controles de Parra-Saavedra y colaboradores, en fetos PEG constitucionales (PFE < P10, sin alteración en la ecografía Doppler) de inicio tardío,



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

encontraron una asociación frecuente con anomalías placentarias, que se califican de forma variable como pequeñez placentaria, perfusión materna insuficiente e inflamación crónica a pesar de la falta de evidencia de insuficiencia placentaria en la ecografía Doppler. (47) Parra 2013

FISIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO FETAL, FENÓMENOS ADAPTATIVOS FETALES

Siendo la placenta la interface entre la madre y el feto, ésta es uno de los principales responsables del crecimiento fetal. De esta manera, la placenta es la encargada de suministrar los nutrientes y el oxígeno requerido para el crecimiento del feto. Esto lo hace a través de diferentes cambios en su estructura morfológica y funcional, dentro de los que se encuentran: cambios en la composición celular, incremento en la superficie de área de intercambio, disminución en el espesor de la barrera, incremento del aporte sanguíneo, incremento de la vascularidad, utilización de nutrientes, en la producción y actividad de moléculas transportadoras (48) fouden 2009 (49) Ionel 2012

Sin embargo, así como la placenta puede influenciar cambios hormonales en la madre, la concentración individual de las hormonas maternas, puede influenciar el desarrollo y función de la placenta y el feto. Hormonas, factores de crecimiento similares a la insulina, leptina, interleukina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, son algunos de los estímulos que pueden afectar la placenta regulando de forma positiva el sistema de transporte A, necesario para el paso de aminoácidos no esenciales a través de la placenta. De igual forma, se ha podido establecer una asociación entre niveles bajos de factor de crecimiento insulina like 1 y de leptina en circulación materna de fetos con restricción del crecimiento intrauterino, mientras que en pacientes con obesidad y diabetes, los niveles de estas hormonas se han reportado en concentraciones elevadas (50) Dimasuay 2016 (51) Roos 2009 (52) Pantham 2015

Según la definición del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG 2001) (53), la restricción del crecimiento intrauterino se presenta cuando un feto no alcanza su potencial genético de crecimiento. Esta premisa indica que el feto se encuentra genéticamente programado para crecer de una manera particular y que por algunas



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

influencias intrínsecas (del propio feto y placenta) o extrínsecas (factores maternos o ambientales) no logra desarrollarse de manera óptima. (54) Srividhya 2009

Tanto los factores maternos como fetales directamente afectan el desarrollo adecuado del feto, influyendo sobre la placenta de dos maneras: organizando una perfusión adecuada y creando un mecanismo óptimo para la captación y repartición de nutrientes por parte de la misma. En otras palabras, permitiendo la entrega de oxígeno y nutrientes de la madre a la placenta y facilitando que ésta última los suministre al feto para satisfacer sus demandas. La alteración de este mecanismo es lo que se conoce como insuficiencia placentaria (55) M.G. Neerhof 2008

La regulación del crecimiento fetal inicia con la implantación, fenómeno en el que el citotrofoblasto rompe la matriz extracelular y se adhiere a la decidua uterina. Posteriormente al ser un elemento constitutivo avascular, es la misma hipoxia la que estimula la angiogénesis, formándose las primeras conexiones vasculares entre la madre y el espacio intervelloso. Es en este último es donde se exponen los sustratos para el feto: el oxígeno, la glucosa, los aminoácidos y ácidos grasos. El establecimiento de la adecuada invasión trofoblástica (figura 3, tomada de 56) permite no solo que estos se encuentren disponibles para el feto, sino que a su vez regulan que los mecanismos intrínsecos para el transporte de los mismos a través de la placenta funcionen de forma normal. Estos mecanismos de transporte dependen de una adecuada disponibilidad de oxígeno, por ende fallas en la vascularización placentaria interrumpen el funcionamiento normal de internalización de los principales sustratos para el crecimiento fetal.

El oxígeno regula el transporte activo de la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos hacia el feto. La glucosa y los aminoácidos son los principales estimuladores de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) 1 y 2 lo que determina el crecimiento longitudinal fetal y la diferenciación. Los aminoácidos también participan en la síntesis de proteínas contribuyendo a la formación muscular. Los ácidos grasos cumplen funciones en diferentes niveles: estabilizan las membranas celulares, son precursores de eicosanoides y regulan la mielinización. A su vez, se depositan en tejido adiposo, creando reserva energética para la vida intrauterina y postnatal. Estos procesos están regulados por hormonas como el cortisol, la tiroxina y la leptina. El cortisol regula negativamente la producción de Insulina y factores



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

de crecimiento similares a la insulina. Los bajos niveles de T3 alteran los procesos de proliferación neuronal y mielinización y la Leptina a bajos niveles estimulan el transporte de ácidos grasos. (56) Roberts 2014

La ganancia de peso fetal inicialmente se da a expensas de tejido esquelético y muscular debido al transporte activo de glucosa y aminoácidos. A medida que transcurre el embarazo, los ácidos grasos esenciales se van depositando en el cerebro en desarrollo y en la retina, constituyendo el 50% del peso seco cerebral. Posterior a la semana 20, los ácidos grasos se empiezan a depositar en el tejido graso. Después de las 32 semanas, los depósitos de grasa se incrementan de 3.2% hasta el 16% del peso corporal del feto, reservorio energético para su periodo postnatal. (56) Roberts 2014

COMO RESPONDE EL FETO A LA HIPOXIA?

Cuando la placenta falla en el suministro de oxígeno y nutrientes (insuficiencia placentaria), se ha logrado identificar algunos eventos cuyo propósito aparente sería tratar de compensar la deficiencia en el suministro tanto de oxígeno como de nutrientes.

Ante la persistencia de la hipoxia e hipoglicemia fetal, el feto inicia un proceso encaminado a conseguir fuentes de energía, siendo uno de estos la gluconeogénesis hepática. Al persistir la noxa (insuficiencia placentaria), se depletan los niveles de glucógeno hepático y lactato, condiciones que empeoran la hipoglicemia fetal con posterior incapacidad de mantener la vía aerobia, lo que conlleva a más hipoxia y menos energía, no solo en el feto, sino también en la placenta, la cual es incapaz de mantener su función del suministro adecuado de sustratos. Como consecuencia se produce una alteración de los mecanismos transportadores de aminoácidos repercutiendo en la formación de masa muscular. La alteración en los mecanismos transportadores de ácidos grasos, conlleva a la liberación de ácidos grasos fetales a su circulación impidiendo su depósito en tejido graso. (56) Roberts 2014

SESION IV. CRECIMIENTO FETAL

VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO ANTENATAL

Uno de los principales propósitos del control prenatal, es el tamizaje de alteraciones del crecimiento fetal. Un recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG), usualmente se



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

define como un neonato con un peso al nacer por debajo del percentil 10 para una población dada. Así mismo el feto con Restricción de Crecimiento Intrauterino, hace referencia a un feto que no ha logrado alcanzar su crecimiento potencial biológico, en la mayoría de los casos a causa de una alteración en la función placentaria.

Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional producen entre el 28 y el 45% de los mortinatos no relacionados con malformaciones y se relacionan además con una alta posibilidad de alteraciones en el neurodesarrollo. El problema es la falta de reconocimiento intrauterino de estos fetos, y es aquí donde gana relevancia la valoración del crecimiento antenatal.

Ninguno de los biomarcadores existentes pueden predecir con precisión los fetos que van a desarrollar alteraciones del crecimiento, entonces las herramientas que tenemos a disposición para dicha evaluación son: Control Prenatal y Ultrasonido.

CONTROL PRENATAL – HISTORIA CLÍNICA

En cuanto al Control Prenatal se refiere, se debe realizar una historia clínica completa con énfasis en la evaluación de factores de riesgo. Estos se han dividido en dos grupos, mayores y menores, de acuerdo a la severidad y relación de dichos factores con la aparición de la enfermedad. Tabla 3 y 4.

ALTURA UTERINA

La altura uterina, debe ser medida en centímetros, entre las 24 y 28 semanas de gestación. Su medida en este rango de edad gestacional, se relaciona como una forma de cálculo aproximada.

Todas las guías recomiendan su uso rutinario como primer abordaje de la evaluación clínica del crecimiento intrauterino, sin embargo como medida única entre las 32 y 34 semanas de gestación tiene una baja sensibilidad, cercana al 65%. Es importante tener en cuenta que existen factores de confusión en la medida tales como: Obesidad materna, miomatosis uterina, cirugías previas como la dermo-lipectomía, así como variedades en la situación o presentación fetal.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

En un meta-análisis de la medida de la altura uterina para predecir bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional (PEG), en una población determinada, no fue un buen método de predicción, sin embargo una iniciativa del Reino Unido llamada Protocolo de evaluación del crecimiento (The Growth Assessment Protocol GAP) (59), incorpora un entrenamiento específico en la medición de la altura uterina y su colocación en curvas personalizadas de crecimiento para la detección temprana de fetos pequeños y optimizar su evaluación y seguimiento.

DATAR EL EMBARAZO

Se recomienda que el cálculo de la edad gestacional sea realizado por la medición de la Longitud Craneo Caudal por ultrasonido en primer trimestre, hasta una longitud máxima de 84 mm. (60) Robinson 1975

Si se tiene en cuenta la fecha de última menstruación, ésta debe ser corroborada por la medición de LCC por ultrasonido y de ésta manera se determinara si se trata de una fecha confiable o no. Además en la historia clínica se deben evaluar factores como la periodicidad y regularidad de los ciclos menstruales, antecedentes de uso de métodos de planificación en los últimos 3 meses.

Si la medida de la Longitud Craneo Caudal es mayor a 84 mm y el Diámetro Biparietal es menor de 70 mm, se debe tomar el Diámetro Biparietal; de las 14 a las 18 semanas. (61) Papageorghiou 2014 Si el DBP es mayor de 70 mm y la fecha de última regla (FUR) es confiable, se debe datar por FUR.

En el estudio INTERGROWTH – 21st (61) se propone con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la creación de patrones y estándares de crecimiento fetal, utilizando equipos adecuados y las mismas técnicas de medición para lograr la reproductibilidad de las medidas y disminuir la variación inter-observador, teniendo parámetros claros de medición (Figura 7), en la evaluación de la longitud cráneo caudal. Se debe tener en cuenta la sección medio sagital, posición horizontal y neutra, adecuada magnificación y colocación correcta de los calipers.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

A partir de las 18 semanas se debe realizar biometría fetal conjugada. Para los casos de fertilización In Vitro, se debe tomar la fecha de transferencia embrionaria.

ULTRASONIDO

El cálculo del Peso Estimado Fetal se realizará según la fórmula de Hadlock que incluye Diámetro Biparietal (DBP), Circunferencia cefálica (CC), Circunferencia abdominal (CA) y longitud femoral (LF). Si los perímetros cefálicos no son valorables por malformación fetal u otras alteraciones se utilizarán alternativamente la relación LF/CA, el diámetro transversal del cerebelo o el diámetro transversal cardíaco. Las medidas biométricas combinadas para calcular el peso estimado fetal pueden variar hasta en 20% en un 95% de los casos.

Si el crecimiento fetal se encuentra por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, de acuerdo a las curvas de crecimiento, se debe realizar estudio doppler de la arteria umbilical y ecografía de detalle anatómico por la relación que puede existir con alteraciones estructurales o genéticas.

VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO ANTENATAL

Para la evaluación del crecimiento antenatal en una población determinada, se han planteado rutinariamente las curvas estandarizadas de crecimiento expresadas en percentiles, en nuestro medio las más utilizadas son las de Hadlock.

En Colombia ya tenemos disponibles desde el año 2012 curvas de crecimiento fetal estandarizadas poblacionales, que permiten ajustar los datos y las medidas realizadas a curvas de crecimiento nacionales. Hacen parte de una muestra poblacional de diversas regiones del país y que generan mayor precisión de los datos propios, por la variedad de nuestras etnias y pluralidad cultural, es por esta razón que se recomienda utilizar curvas estandarizadas propias como primera línea de evaluación de crecimiento fetal en población colombiana. (62) FECOLSOG



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La otra forma de evaluación del crecimiento antenatal es el uso de curvas estandarizadas internacionales. Debido a la baja tasa de detección de alteraciones del crecimiento intrauterino incluso con tablas locales o poblacionales, se propuso con el apoyo de la OMS, la creación de un estándar internacional de crecimiento fetal y neonatal. Se construyeron patrones de crecimiento fetal utilizando equipos adecuados y de similares características, con la misma metodología en la medición. Se utilizó una cohorte de pacientes sanas, con adecuado estado nutricional y acceso a servicios de salud, embarazadas y de 10 poblaciones geográficamente diversas, con bajo riesgo de complicaciones maternas y perinatales, entre Abril de 2.009 y Marzo de 2.014. Se encontraron diferencias entre los grupos étnicos, aun en pacientes de bajo riesgo. Hasta ahora la evidencia muestra una mayor capacidad en detectar fetos pequeños para la edad gestacional minimizando el sobre diagnóstico. (63)

Torvid Kiserud 2017

Es claro que existen distintas características físicas y fisiológicas maternas y fetales que pueden afectar de manera significativa el peso al nacer. Factores como la raza, región del país, peso, talla, factores ambientales, consumo de cigarrillo o abuso de sustancias psicoactivas, enfermedades como preeclampsia o diabetes, sexo fetal, pueden ser determinantes en el peso y el crecimiento antenatal y pueden ser utilizadas para realizar cálculos del peso óptimo individualizado o ajustado; este principio es el que se usa en las curvas personalizadas o customizadas.

Existe controversia en cuanto al método utilizado para detectar un feto pequeño para la edad gestacional, por curvas customizadas o personalizadas, por curvas poblacionales específicas o comparaciones de curvas internacionales. Si se utilizan las curvas tradicionales no se tienen en cuenta factores como las características maternas o el sexo fetal que definitivamente influyen en los patrones de crecimiento antenatal.

Es claro de acuerdo a los estudios realizados por Gardosi et al, en el Reino Unido, Nueva Zelanda e Irlanda, ajustando los parámetros de talla y peso maternos, paridad, raza y sexo fetal, se logró detectar que entre el 18 y 22% de recién nacidos pequeños para la edad gestacional que por curvas poblacionales eran reclasificados como sanos y que se encontraban con un riesgo significativamente mayor de muerte perinatal. (64) Gardosi 2005



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

SESION V. TAMIZAJE Y PREDICCIÓN

TAMIZAJE 1º, 2º, 3ER TRIMESTRE

Teniendo en cuenta que la RCIU genera un alto impacto en la morbilidad y mortalidad perinatal, se ha tratado de establecer si existen pruebas eficaces que permitan una predicción desde etapas tempranas de la gestación de aquellas gestantes con alto riesgo de padecerla. Debido a que su etiología es multifactorial, algunos estudios no han conseguido demostrar que una prueba de tamizaje individual, tenga valores predictivos fuertes para que pueda ser empleadas a la población general. Dentro de las opciones de tamizaje más comúnmente empleadas se encuentran:

- Pruebas bioquímicas o también denominadas biomarcadores
- Ecografía Doppler de arterias uterinas
- Realización sistemática de ecografías

A continuación, se revisarán algunos de los artículos importantes y recientes que evidencian la utilidad de las principales pruebas de tamizaje para RCIU.

1. Biomarcadores

En 2013 Conde Agudelo y colaboradores (65) Conde 2013 realizaron una revisión sistemática de 37 marcadores bioquímicos publicados hasta esa fecha, dentro de los que se encuentran: biomarcadores relacionados con la angiogénesis, con la disfunción endotelial y proteínas de origen placentario. El estudio involucró 39.974 pacientes y dentro de los resultados encontrados a dicha fecha, ninguno de los biomarcadores evaluados fue lo suficientemente preciso como para recomendar su uso como predictor de RCIU en la práctica clínica. A pesar de lo anterior también mencionaban los autores, que la angiopoyetina 2 y el factor de crecimiento placentario en estudios de casos y controles presentaban valores predictivos altos para RCIU. También sugirieron, que el uso de biomarcadores en combinación con parámetros biofísicos y características maternas aumenta su utilidad en la predicción de RCIU.

1. Doppler de Arterias Uterinas



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Valauthar y colaboradores en 2014 (66) Valauthar 2014 presentaron un meta-análisis sobre la utilidad del Doppler de arterias uterinas en I trimestre como predictor de resultado perinatal adverso. Este estudio involucró 55.954 mujeres y dentro de los resultados principales en lo referente al valor predictivo de la prueba para detección de restricción de crecimiento intrauterino se encontraron valores de LR+ aceptables de 5.7 para RCIU de inicio temprano con un pobre LR- de 0.65 y para la predicción de RCIU en población no seleccionada demostraron un LR+ y LR- no aceptables de 2.3 y 0.91 respectivamente.

2. Realización sistemática de ecografías

En este punto la controversia se establece sobre el hecho de si se debe realizar o no una ecografía para estimación de peso fetal durante el tercer trimestre a toda la población o a un grupo de pacientes seleccionado. E. Roma y colaboradores en 2015 (67) E. Roma 2015 publicaron un estudio de 2586 pacientes para evaluar si la utilidad de la ecografía como prueba de tamizaje para RCIU en semana 32 era superior o no que realizarla en semana 36. Para efectos de selección de pacientes, a todas se les realizó ecografía en semana 11-13.6 para datar la edad gestacional y entre semanas 19-21,6 para descartar anomalías anatómicas. Los datos encontrados demuestran que realizar la ecografía en semana 36 predice mejor la RCIU con un LR+ de 6.1 y de 7.2 para RCIU severo en comparación con la semana 32 en la que el LR+ para RCIU fue 2.7, y de 3.7 para RCIU severo. Los LR- en ambos grupos no fueron aceptables. El estudio demostró que aunque la tasa de detección de RCIU es mejor en semana 36, el diagnosticarlo en este grupo, no generó un impacto importante en la morbilidad perinatal.

La postura del ACOG y de la SCOG en 2013 (68) ACOG (69) SCOG es recomendar en este aspecto que la estrategia universal de realizar ecografías en el III trimestre para detección de RCIU no es recomendada y que solo se debería solicitar a aquellas pacientes con factores de riesgo identificables.

La integración de marcadores de RCIU serán la mejor manera de realizar la predicción?

Ante esta pregunta Crovetto y colaboradores en 2017 (70) publicaron un estudio en el cual integraban las características maternas, marcadores bioquímicos y biofísicos en I trimestre



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

para la predicción de RCIU y FPEG. Encontraron que integrar el riesgo a priori (característica de riesgo de la madre), la presión arterial media, el Doppler de arterias uterinas y el radio sFLt1/FCP la probabilidad de detección para una tasa de falsos positivos del 5% era de 58.9% y para una tasa de falsos positivos del 10% era de 66.5%.

CIRCULACION FETO PLACENTARIA, DOPPLER FETO PLACENTARIO: ESQUEMAS Y CLASIFICACIONES

Los mecanismos de regulación y las adaptaciones fetales a la hipoxia son controlados por activación de respuestas a nivel neural, endocrino y cardiovascular.

La hipoxia activa los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo, causando un efecto vagal con disminución de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción simpática. Debido a ello se inicia la respuesta endocrina con aumento de la producción de adrenalina y noradrenalina manteniendo la vasoconstricción (estímulo alfa adrenérgico) a órganos no vitales, incrementando la frecuencia cardíaca (estímulo B adrenérgico) (ver figura 4) y reduciendo el volumen sanguíneo con la activación del sistema renina angiotensina aldosterona. Además de esto, se han encontrado elevaciones de las concentraciones de endotelina y péptido vasoactivo intestinal y vasopresina, lo que reduce el flujo de la circulación sistémica. (58)

De persistir el estímulo, se comienza a activar la circulación preferencial a través del Ductus Venoso, el cual roba flujo del sistema portal hepático para direccionarlo al miocardio a través de la vía vena cava inferior - aurícula derecha - foramen oval y además favoreciendo por esta vía la perfusión cerebral.

Al continuar la hipoxia se comienzan a presentar otros mecanismos compensatorios que en secuencia son: vasodilatación cerebral, signos de falla cardíaca fetal y muerte. (58) (Giussani 2016)

ESTADOS HEMODINÁMICOS FETALES

La RCIU es una situación de alto riesgo para resultado perinatal adverso, en la cual el diagnóstico oportuno anticipa la instauración de un seguimiento y un tratamiento óptimo con el fin de establecer la posibilidad de mejorar los resultados perinatales.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Circulación uteroplacentaria

La circulación útero placentaria se caracteriza por su enorme capacidad de vasodilatación lo cual le permite aumentar hasta unas 100 a 200 veces el flujo uterino. La placenta al final de la gestación requiere derivar entre un 80-90% de su flujo por lo cual presenta una resistencia vascular mínima. Durante el primer trimestre se produce la migración del citotrofoblasto y la angiogénesis o formación de conexiones vasculares entre la circulación materna y el espacio intervilloso. Sucesivamente, en la placenta se va produciendo la síntesis de los sistemas de transporte de nutrientes y la diferenciación de la función vascular que dará lugar a la interfase materno-fetal. En el segundo trimestre se produce la invasión del trofoblasto de las arterias espirales maternas. El crecimiento placentario se corresponde histológicamente con un aumento del número de pequeñas arterias musculares del “*stem villi*” (vellosidades troncales), lo que supone una expansión del árbol vascular y la disminución progresiva de la resistencia que ofrece al flujo sanguíneo (85) Giles, 1985. Entre las 14 y 24 semanas la segunda oleada de invasión trofoblástica provoca la destrucción de la lámina elástica y de la fibra muscular lisa de las arterias espirales que transformará la placenta en un sistema vascular de baja resistencia (86) Kingdom, 1999. Durante esta fase tiene lugar el crecimiento exponencial y la diferenciación de los múltiples sistemas fetales. Finalmente, durante el tercer trimestre se produce el aumento más significativo de peso fetal y la acumulación de los depósitos de sustancia esenciales para los primeros días de vida.

Identificación de la insuficiencia placentaria

Si bien se desconocen los mecanismos por los que las diferentes patologías alteran el desarrollo normal de la función placentaria, el estudio histológico de las placentas de fetos con RCIU mediante técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica, han matizado conceptos y han sugerido nuevos mecanismos fisiopatológicos que destacan la importancia del compromiso vascular. Entre otras alteraciones morfológicas se han comprobado un aumento de la relación diámetro arterial / lumen y una disminución del lumen en relación a las de los fetos controles de crecimiento normal (87) Starzyk 1997, que sugieren la existencia de un estado de vasoconstricción crónica. También los estudios flujométricos con Doppler confirman la participación de la alteración del árbol vascular



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

placentario en la base fisiopatológica del problema. El estudio mediante Doppler multiespectral de la circulación placentaria ha demostrado que en los casos de RCIU existe un aumento significativo de la impedancia vascular a nivel de las vellosidades coriales comparado con gestaciones de curso normal (88) Yagel, 1999.

Las manifestaciones hemodinámicas más precoces de la insuficiencia vascular placentaria son la reducción del volumen de flujo a través de la vena umbilical (89) Rigano, 2001 y el aumento de la resistencia de flujo en la arteria umbilical (AUm) (85) Giles, 1985. Estudios histológicos de placentas procedentes de gestaciones de fetos que presentaron RCIU y alteración Doppler de la AUm han demostrado la presencia de cierta esclerosis vascular con disminución del número y disposición anómala (elongados y desenrollados) de los capilares terminales de las arteriolas. Esta alteración de la estructura de la placenta originaría una dificultad de la extracción y transporte de oxígeno del espacio intervilloso de la VU y podría ser causa del RCIU. (85) Giles 1985.

En la actualidad disponemos de evidencias clínicas de que si la lesión se extiende a una parte importante de la placenta, el aporte insuficiente de oxígeno y sustancias nutritivas tiene efectos en el feto. El estudio Doppler de la AUm nos permitirá identificar los fetos con RCIU por insuficiencia placentaria reduciendo el riesgo de muerte perinatal en un 38% sin un aumento de la tasa de intervenciones médicas innecesarias (90) Alfirevic, 1995 (91) Divon, 1996.

Por lo anterior, hasta 2014 se consideraba que el incremento en la pulsatilidad de la AUm permitía identificar los fetos con RCIU de origen placentario. Sin embargo, salvo en algunos casos, en general la AUm no es útil como parámetro único para diagnóstico, ni para realizar el seguimiento longitudinal de estos fetos. De igual manera, la AUm tampoco nos informa sobre los mecanismos de adaptación fetal a la hipoxia crónica.

Estos datos son la base para que esta situación desde el punto de vista hemodinámico se defina como “*insuficiencia vascular placentaria*” en lugar de “*insuficiencia placentaria*” término clásicamente utilizado para describir la reducción del flujo sanguíneo placentario (92) Resnik, 2002. No hay acuerdo si esta lesión vascular se debe a un fallo primario de la angiogénesis y estos vasos no existieron nunca o desaparecieron posteriormente o si se trata



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

de una oclusión vascular de origen no determinado, quizás funcional. Se pueden implicar a agentes vasoactivos, al aumento de la viscosidad sanguínea materna (93) Salafia, 1997, a las prostaglandinas, ó a la alteración entre el equilibrio tromboxano / prostaciclina (94) Stuart, 1981. Se piensa que el tromboxano juega un papel importante en la activación plaquetaria y que los fetos con Doppler alterado tienen un recuento plaquetario, significativamente más bajo que los fetos con Doppler normal. Más recientemente se ha involucrado el papel que pueda desempeñar el óxido nítrico en la circulación umbilico-placentaria (95) Neri, 1995. La fisiopatología sigue siendo especulativa. La edad gestacional es determinante de la severidad de la función placentaria. En los estadios iniciales, el fracaso de la angiogénesis puede interferir en la correcta adhesión placentaria y ocasionar la pérdida precoz de la gestación. En estadios más avanzados de la gestación la transformación anómala de las arterias espirales y radiales en vasos de baja resistencia se traduce en una disminución del territorio placentario y la consiguiente alteración en el intercambio de oxígeno y nutrientes entre el territorio materno y fetal. El amplio espectro de las posibles consecuencias dependerá de múltiples factores entre los cuales la edad gestacional es uno de los más importantes. Los fetos capaces de poner en marcha los mecanismos de adaptación continuarán su desarrollo con cierta restricción del crecimiento y con otras manifestaciones, de variable intensidad en cada uno de los sistemas, derivadas del estado de malnutrición e hipoxia crónica (79) Gratacos, 2007. Cuando estos mecanismos de adaptación son insuficientes tiene lugar el fracaso multiorgánico severo e irreversible que puede derivar progresivamente a la muerte fetal (25) Molina, 2010.

Mediante el Doppler se ha comprobado que el aumento de las resistencias a nivel de la microcirculación placentaria, por alteración orgánica o funcional, puede evidenciarse por modificaciones hemodinámicas tanto a nivel preplacentario (arterias uterinas) como placentario (arteria umbilical) y fetal (arteria cerebral media, istmo aórtico,).

A nivel de las arterias uterinas se reflejan los cambios vasculares que tienen lugar en los "stem villi" terciarios. El patrón de onda de velocidad de flujo (OVF) durante las doce primeras semanas se caracteriza por una ausencia de flujo al final de la diástole y la presencia de una caída brusca de velocidad (*notch ó muesca*) a su inicio. A partir de la semana doce debido a que la invasión trofoblástica de las arterias espirales disminuye la



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

resistencia al flujo, se produce un aumento progresivo de las velocidades diastólicas y la desaparición del “notch” protodiastólico. A las 20 semanas sólo en un 20 % de los casos persiste el *notch*, y únicamente en el 9% de los casos persistirá a partir de la semana 24 (96) Fleisher, 2004.

En 1983, *Campbell* sugirió que la no modificación de la OVF podría estar relacionado con el desarrollo posterior de insuficiencia vascular placentaria, concepto en el que se basan los programas que proponen el Doppler de las arterias uterinas como prueba de tamizaje de preeclampsia y RCIU. Estudios posteriores reportan que en la semana 23 la sensibilidad para predecir los casos severos de RCIU, definidos como aquellos que debieron de finalizarse antes de las 32 semanas es del 74% (97) Papageorghiou 2001. Otros estudios realizados en gestantes entre las 11 y 14 semanas han obtenido una sensibilidad del 28% para RCIU severo (98) Gómez 2005 (99) Martin, 2001 lo que sugiere que la fisiopatología inicial del RCIU probablemente se encuentre ya en el primer trimestre. En la actualidad se acepta que el aumento de impedancia a nivel de las arterias uterinas en el primer trimestre es útil para identificar un grupo de gestantes con mayor riesgo de Preeclampsia y RCIU (100) Nicolaidis, 2004.

Circulación fetal y factores hemodinámicos fetales: bases fisiopatológicas

Son varios los mecanismos que están envueltos en el inicio de los procesos que llevan a cambios hemodinámicos fetales desde los procesos de adaptación hasta la descompensación secundaria a la hipoxia crónica (101) Cafici, 2008. La tolerancia materna desde el punto de vista inmunológico, la falla en el control del tono vascular endotelial, la reducción de la expansión del plasma en la madre, el incremento en la viscosidad sanguínea fetal, alteraciones de la invasión trofoblástica llevando a alteraciones placentarias morfológicas, histológicas y funcionales, son algunos de estos cambios (102) Mari, 2007. Estos procesos como ruta final confluyen hacia alteraciones hemodinámicas tanto en el flujo uterino como en el flujo umbilical fetal, características de la RCIU (103) Rodeck, 2009. Cuando el grado de disfunción placentaria supera el 60%, el feto inicia un proceso de adaptación a esa situación, por lo cual disminuye su tasa de crecimiento, altera su patrón normal de actividad fetal y sufre cambios hemodinámicos con el fin de mantener la suplencia de oxígeno y sustratos a los tejidos con un metabolismo activo especialmente en



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

el cerebro, el corazón y las glándula suprarrenales. La obstrucción de los vasos placentarios superior al 60% genera una alteración a nivel del flujo sanguíneo en la arteria umbilical. Además, cuando se alcanza un nivel específico de PO_2 , hay una redistribución del flujo sanguíneo fetal. Estas modificaciones hemodinámicas, conocidas como fenómeno de redistribución cerebral o “brain sparing”, produce lo que conocemos como centralización hemodinámica fetal, lo cual representa un fenómeno de protección frente a noxas hipoxicas dado por una vasodilatación cerebral cuyo propósito sería mejorar el flujo sanguíneo, con una consecuente disminución del gasto cardíaco hacia otros órganos con mejor tolerancia a la hipoxia, especialmente en áreas vasculares periféricas como los pulmones, los intestinos, la piel, los riñones y los vasos esqueléticos (83) Molina, 2008. A pesar de que este fenómeno ha sido reconocido como un mecanismo de adaptación fetal a la hipoxia crónica, hay evidencia suficiente de su asociación con un aumento en la prevalencia de complicaciones perinatales.

Estos cambios en la perfusión arterial son mediados por estimulación neuronal, directamente a través de la estimulación del centro vagal mediante quimiorreceptores en la aorta y las arterias carótidas. Si las alteraciones sobre el lecho uteroplacentario persisten, se produce un incremento de la resistencia en el flujo sanguíneo de la arteria umbilical y la aorta fetal principalmente como resultado de la hipoxemia en la arteria renal (90) Alfievic, 1995. Además, pueden causar un incremento del estado de hipoxia fetal con la subsecuente redistribución de flujo con disminución de la resistencia en los vasos cerebrales (104) Sherer, 1997. La centralización del flujo lleva a cambios hemodinámicos cardíacos con la disminución de la pos carga a nivel del ventrículo izquierdo debido a la vasodilatación cerebral y un incremento en la pos carga en el ventrículo derecho por la vasoconstricción sistémica (105) Poulsen, 2000. Esta fase se caracteriza por una respuesta extrema del feto lo cual lleva a una fase de descompensación (106) Chervenak, 1999.

La última fase se caracteriza por la alteración severa de la función cardíaca debido a la incapacidad del corazón para balancear y equilibrar todos los factores mencionados. Debido a la hipoxemia severa persistente y la policitemia secundaria, se aumenta la viscosidad sanguínea lo cual lleva a una alteración mayor de la contractilidad cardíaca llevando a la descompensación hemodinámica (102) Mari, 2007. La post carga se disminuye y se



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

umenta la precarga, llevando a un incremento del gradiente atrioventricular con un llenado ventricular anormal y un incremento de la presión venosa hacia la cava inferior, la circulación venosa hepática y el ductus venoso. Durante este estadio, la reducción del gasto cardíaco y la alta viscosidad sanguínea también causa una reducción de la perfusión cerebral, con la desaparición del efecto de brain sparing. Este último desaparece por el efecto del edema cerebral secundario al daño e insulto hipóxico (106) Chervenak, 1999.

Adaptación hemodinámica fetal: Estadio del Doppler silente

A pesar que el proceso de alteración de la oxigenación fetal secundario a la alteración placentaria está presente, el Doppler inicial permanece normal. Las ondas de valoración de flujo de los diferentes vasos sanguíneos permanece con flujo diastólico presente durante el ciclo cardíaco y la resistencia, expresada en índice de pulsatilidad (IP) permanece normal o con un aumento no significativo. Los vasos sanguíneos tales como arteria renal, aorta abdominal, arteria femoral y vasos cerebrales permanecen dentro de parámetros normales. Es importante resaltar que dentro de este estadio dentro del cual el flujo sanguíneo y los índices de resistencia de arteria cerebral media son un poco más altos que en la arteria carótida interna o en los vasos cerebrales anteriores (107) Benavides, 2010, mientras que la arteria cerebral posterior tiene una resistencia un poco más baja que la cerebral media y más alta que la Arteria umbilical. La arteria cerebral media ha sido la más estudiada en términos de hemodinámica fetal, parece ser que el segmento subcortical (M2) se modifica mucho más temprano que la porción proximal del vaso (M1). El ratio entre las dos porciones del vaso (M2/M1) disminuye dos desviaciones estándar frente al inicio de la hipoxemia.

En resumen, las alteraciones en el lecho vascular placentario y las alteraciones metabólicas subsecuentes producen pequeños o no significativos cambios hemodinámicos fetales. El principal cambio hemodinámico que es posible detectar con el Doppler es la disminución de la impedancia de los valores del flujo característicos en el segmento subcortical de la ACM (106) Chervenak, 1999

Estadio de redistribución sanguínea fetal



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La velocimetría Doppler muestra un incremento en la impedancia de la arteria umbilical, de la arteria aorta y de la arteria renal. El incremento de la resistencia vascular de la aorta se relaciona probablemente a diferentes factores tales como un incremento de las resistencias de los vasos umbilico placentarios y vasoconstricción de los vasos periféricos debido a la hipoxemia progresiva (108) Mantén, 2007. Durante esta Fase es posible observar algunas modificaciones hemodinámicas que envuelven todo el organismo fetal. Estas modificaciones se relacionan a la substancial redistribución del gasto cardíaco en dirección a los tejidos que son importantes para la vida fetal. La inversión del ratio o relación cerebro placentario, el efecto brain sparing, es uno de los cambios hemodinámicos más importantes. En este estadio, se evidencia un incremento significativo del flujo sanguíneo y una disminución de las resistencias en los vasos cerebrales. La resistencia en otros vasos fetales como la arteria umbilical, la arteria aorta, la arteria renal, la arteria femoral, se encuentra ostensiblemente elevada. La relación entre el índice de pulsatilidad en la ACM y el índice de pulsatilidad en la Arteria Umbilical se puede considerar como una expresión temprana de redistribución de flujos. La disminución de este ratio por debajo del percentil 5 (-1.645 DS), es un signo de hipoxia incipiente, alterando las características biofísicas del feto, siendo posible encontrar una disminución de variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Estudios en modelos animales (109) Trudinger, 1987 y físicos (110) Thompson, 1990 han demostrado la importante capacidad de reserva de la placenta, ya que hasta que no se obliteran por lo menos el 60% de los "stem villi" terciarios no se produce un aumento de la resistencia a nivel de la AU. En 1996 se realizaron varios estudios en modelos animales con el fin de recrear la embolización crónica. Se demostró la correlación entre la resistencia a nivel de la AU y la hipoxia (111) Gagnon, 1996. Durante este estadio, las resistencias de la arteria umbilical y de la aorta, están elevadas, pero el flujo sanguíneo del Doppler está presente en la fase diastólica (112) Van Splunder, 1996. Es posible encontrar altas velocidades del flujo sanguíneo en todos los vasos cerebrales lo cual sugiere un incremento del flujo sanguíneo cerebral. En los casos más severos de la afectación placentaria el flujo durante la diástole se encontró ausente o incluso reverso en la arteria umbilical. El interés de las investigaciones se ha centrado en el análisis de los mecanismos que el feto pone en marcha para adaptarse. Estudios iniciales destacaron la importancia del



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

corazón como el órgano que lidera la respuesta fetal y se planteó la hipótesis de la redistribución hemodinámica fetal. Posteriormente con la incorporación del Doppler color se facilitó el acceso a todos los territorios vasculares permitiendo el seguimiento longitudinal de fetos cuyo peso fetal estimado era inferior al percentil 10°. Los resultados de estos estudios han confirmado dicha hipótesis y han demostrado que en la mayoría de los casos también la respuesta hemodinámica es progresiva y gradual (106) Chervenak, 1999.

Hoy en día es factible afirmar que el estudio arterial, venoso y de la función cardiaca mediante ecografía Doppler, es útil para conocer como el feto se está adaptando a la situación de insuficiencia placentaria (113) Hernandez, 2005 (114) Tei, 1996.

En resumen, en la fase de redistribución no hay acidemia y no hay indicación de extracción fetal. La fase de descompensación se caracteriza por la acidosis, insuficiencia cardiaca y acidosis tisular que a nivel cerebral presentarían alto riesgo de lesión neurológica. Cualquier cambio en el Doppler de los flujos venosos indica la finalización de la gestación en un plazo muy breve. El GC y los picos de velocidad de los principales troncos arteriales gradualmente disminuyen, como consecuencia, de la alteración del llenado cardiaco, sugiriendo un deterioro progresivo de la función cardiaca. Estos factores causan cambios que inducen alteraciones hemodinámicas, en todo el organismo. La falla cardiaca incipiente produce una mayor disminución del gasto cardiaco, lo cual conlleva a una disminución del pico de velocidad de los tractos de salida, llevando a flujo diastólico reverso en la aorta, la arteria umbilical y, como signo terminal, en otras arterias tales como los vasos cerebrales. Sin embargo, el incremento de la viscosidad del flujo sanguíneo, la disminución del gasto cardiaco y el edema cerebral, producen una disminución en la perfusión, reflejada en la disminución de la velocidad sanguínea especialmente durante la diástole (102) Mari, 2007. En este momento el fenómeno de brain sparing desaparece. Al mismo tiempo, la alteración de la contractilidad cardiaca lleva a un incremento del gradiente auriculoventricular, llenado ventricular anormal, y disfunción del miocárdico (141) Gui, 1996; (142) Hernandez, 2007. El aumento de la presión de gradiente en el atrio derecho, durante la contracción auricular, lleva a flujo reverso en el ducto venoso y a un alto porcentaje de flujo reverso en la vena cava inferior. El paso siguiente es la extensión de esta alteración a



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

través de la cava inferior y el ducto venoso hacia la circulación hepática y la vena umbilical, con la aparición de pulsaciones de flujo hacia el fin de la diástole. Se ha observado que este patrón hemodinámico se asocia con falla cardíaca severa, alteraciones de la frecuencia cardíaca y severas alteraciones del equilibrio ácido básico.

Clasificación, seguimiento y manejo clínico de los fetos con RCIU

Se considera que la sospecha ecográfica de que un feto es pequeño para la edad gestacional, independiente de las semanas de gestación, no es un diagnóstico en sí mismo sino únicamente un signo que establece la indicación de iniciar los estudios necesarios para llegar a establecer la etiología e instaurar el protocolo de actuación más adecuado en cada caso (96) Fleischer, 2004.

Cuando se tiene la sospecha de una RCIU a continuación es necesario realizar la más completa evaluación feto materna, clínica, analítica y especialmente las pruebas dirigidas a la evaluación de la función placentaria y la respuesta fetal mediante el estudio Doppler de los distintos territorios: materno, placentario y fetal (79) Gratacos, 2007.

La ecografía Doppler junto con la valoración de la biometría fetal es el arma diagnóstica más eficaz para identificar aquellos fetos de bajo peso por insuficiencia placentaria con riesgo de resultado perinatal desfavorable (139) Hecher, 1995; (143) Ott, 2000; (144) Severi, 2002.

Posterior a la sospecha diagnóstica, es preciso establecer el patrón de crecimiento de los parámetros biométricos fetales y del peso fetal, los cuales deben ser contrastados con los valores de referencia para la población en la cual se está analizando. El análisis longitudinal permite por otra parte establecer las velocidades de crecimiento respectivas de cada uno de los segmentos corporales fetales (145) Bahtiyar, 2008. Una vez definido la alteración del crecimiento fetal, es preciso establecer, el estado hemodinámico fetal (82) Callen, 2008 mediante la ecografía Doppler de las arterias uterinas, la arteria umbilical, la arteria cerebral media y el ductus venoso (índices de pulsatibilidad). Existe una secuencia de deterioro hemodinámico la cual es progresiva y en la cual se basa la clasificación de este



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

consenso. Dicha secuencia es evaluable mediante la ecografía Doppler (146) Figueras, 2003.

A pesar de que ésta es la secuencia que se presenta en la mayoría de los casos, diferentes estudios longitudinales han matizado los resultados. En este sentido, el grupo de *Ferrazzi* constató que en más del 50% de los casos de RCIU que se finalizaron por alteraciones de la frecuencia cardíaca no habían presentado alteración del Doppler venoso y el grupo de *Baschat* comprobó que la secuencia descrita se cumple en la mayoría de los casos pero solo con una antelación de 24 horas sobre la alteración de la monitoria fetal (147) (Ferrazzi, 2002). En consecuencia, tanto la ausencia o reversión del flujo en el ductus venoso como la presencia de desaceleraciones en la monitoria fetal son considerados cambios tardíos y son indicación de finalización de la gestación de forma casi inmediata.

El perfil biofísico y el registro cardiotocográfico

En cuanto al perfil biofísico, este se basa en el estudio combinado de la cinética fetal (tono muscular, movimientos fetales y movimientos respiratorios), la cantidad de líquido amniótico medido mediante ecografía, y el análisis del registro de la frecuencia cardíaca o monitoria fetal (96) (Fleisher, 2004). El perfil biofísico es una prueba complementaria ampliamente extendida y utilizada por la mayoría de grupos para el control del bienestar fetal (148) (Gagnon, 1993). Así, los parámetros que mejor se relacionan con importantes secuelas neurológicas y aumento de la mortalidad son la presencia de desaceleraciones tardías y la disminución de la variabilidad a largo plazo, con el inconveniente de que no se presentan sino hasta etapas finales de la descompensación (149) (Arduini, 1990).

Dado que el PBF evalúa varias variables, su resultado global suele deteriorarse relativamente tarde, alrededor de 4 días después de la descompensación venosa (117) (Baschat, 2003). Parece lógico pensar que la información de los diferentes parámetros biofísicos que reflejan la respuesta del sistema nervioso central de hipoxia, son complementarios a la información del Doppler fetal. En este sentido se debe tener en cuenta que la fase de descompensación es un fallo multiorgánico que afecta cerebro, corazón, pulmones, riñones, sistema hemostático, inmunitario y endocrino. Por tanto, solamente la combinación de las diferentes pruebas puede proporcionar una aproximación al



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

conocimiento del grado de deterioro, por lo que se ha propuesto el uso integrado de ambos test antenatales para mejorar la predicción del estado fetal y los resultados perinatales. Si el seguimiento de los fetos en situación comprometida se hiciera únicamente mediante el Doppler, aun integrando todos los territorios, se corre el riesgo de que en el 50% de los casos no se detecte precozmente la fase de descompensación. Por el contrario si el control se limitara únicamente al perfil biofísico, se perdería el seguimiento de la progresividad del proceso de adaptación hemodinámica a la hipoxia.

Papel de la ecografía Doppler en el feto con RCIU

De acuerdo a la evolución de los cambios hemodinámicos que suceden en los fetos con RCIU, se han promulgado diferentes clasificaciones tendientes a definir el estadio clínico de la enfermedad de acuerdo al estado de deterioro hemodinámico. Probablemente una de las clasificaciones más ampliamente documentada es la generada por el grupo de medicina materno fetal del Hospital Clinic - Barcelona (79) Gratacos, 2007. Esta clasificación tiene utilidad en el manejo expectante del feto con RCIU, pues permite definir mediante un algoritmo de manejo la posibilidad de finalización del embarazo, buscando optimizar el momento del parto. Este enfoque clínico ha tenido variaciones conforme se recolectan nuevas evidencias que han permitido diferenciar los distintos estadios clínicos y las posibilidades de manejo.

Algunos autores sugieren la implementación de la medición del índice de funcionamiento miocárdico (*Índice de Tei=MPI*) como un componente de rutina en la evaluación del perfil hemodinámico en fetos con RCIU para establecer la condición miocárdica global y determinar así mejor el estado cardiovascular del feto (77) (Friedman, 2003), sin embargo hoy en día no hay consenso respecto a su uso en la práctica clínica diaria.

De esta manera es importante resaltar que los métodos descritos, y que corresponderían al estándar de oro en la evaluación del feto con RCIU, a pesar de buscar un abordaje desde la fisiopatología tendiente a optimizar el momento del parto y por ende disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal, distan aun de brindar al especialista en medicina materno fetal la posibilidad de evitar las muertes perinatales y las secuelas derivadas de la hipoxia crónica.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

DOPPLER Y SEGUIMIENTO

El método idóneo para seguimiento del feto con RCIU es la ecografía Doppler. Los reportes bibliográficos a la fecha sobrepasan los 2000 artículos originales en los cuales se evalúa la restricción del crecimiento intrauterino mediante ecografía Doppler y se define este método como el ideal para determinar el momento del parto siguiendo una secuencia de deterioro hemodinámico bien establecida (150) (Turan OM 2008). Algunos autores han propuesto que una evaluación Doppler fetal anormal es el método ideal para diferenciar entre fetos pequeños para la edad gestacional de los fetos con RCIU (151) (Cruz-Martinez 2009). De hecho, las respuestas compensatorias fetales en la RCIU (152) (Neerhof 2008) y la secuencia de deterioro hemodinámico pueden evaluarse satisfactoriamente mediante ultrasonido Doppler. Los cambios secundarios a hipoxia crónica y que se relacionan con hipoxemia y acidemia fetal (127) alkilan-sel 1994; (153) Nicolaidis 1988; (154) Nicolaidis 1989; (155) (Soothill 1987) se pueden caracterizar mediante la ecografía Doppler fetal y placentaria (156) (Bilardo 1990); (157) (Greisen 2001); (158) (Padilla 2011), (159) (Arbeille 1995); (160) (Mari 2005)

La evaluación de la circulación fetal se ha realizado desde finales de la década de 1980 como un estimador indirecto del bienestar fetal en embarazos de alto riesgo para resultado perinatal adverso, y de manera especial en RCIU. Los fetos con RCIU muestran (161) van Vugt 1988); (162) (Connors 1991); (163) Neilson 2000, un incremento progresivo en la resistencia vascular periférica expresado como un IP elevado de la arteria umbilical. La respuesta hemodinámica fetal a la hipoxia fue evaluada en estudios experimentales por Reuss y Rudolph (164) (Reuss 1980). Documentaron un proceso de redistribución del flujo sanguíneo que implica un incremento en la circulación central y una reducción en el suministro de sangre periférica. Este proceso se presume tiene como objetivo proteger los órganos clave como el cerebro, el corazón y las glándulas suprarrenales. En la práctica clínica, el principal parámetro utilizado para documentar este proceso es la arteria cerebral media (ACM). Desde los primeros informes, un IP de la ACM reducido se ha considerado como un mecanismo de protección para el cerebro fetal (165) (Veille 1990). A pesar de la posibilidad de evaluar múltiples vasos en el cerebro fetal, la evaluación de la ACM se ha



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

considerado como el estándar de evaluación hemodinámica cerebral fetal debido a la factibilidad de obtener onda de velocidad de flujo sanguíneo de buena calidad con un ángulo de insonación cercano a 0 grados. Durante los últimos 25 años, se han publicado más de 950 artículos científicos en relación con la ACM fetal, mientras que solo 18 artículos se han relacionado con la evaluación ecográfica de otros vasos intracraneales fetales (166) (Ardakani 2008); (1167) (Bernard 2002); (168) (Degani 2008); (169) (Figuroa-Diesel 2007); (170) (Hata 1991); (171) (Mari 1989); (172) (Milani 2012); (173) Noordam 1994); (174) (Noordam, M.J 1994); (175) (Oros 2010); (176) (Ozdogmus 2008) (177) (Paladini 1996); (178) (Scherjon 1992); (179) (van den Wijngaard 1989); (180) (Vasovic 2013); (181) (Vasovic 2009); (182) (Vasovic 2004); (183) (Vasovic 2007); (184) (Vasovic 2008); (185) (Baschat 2001); (186) Hecher 2001

Cambios similares en otros territorios vasculares también se han estudiado en fetos de RCIU. Baschat et al. (1185) (Baschat 2001); y Hecher (186) Hecher 2001 demostraron que la ACM y el ducto venoso (DV) se volvieron anormales más adelante en el proceso de deterioro de los fetos de RCIU. Más recientemente, nuevos parámetros para el examen cardíaco, como el índice de flujo del istmo aórtico (IFI) (187) Fouron 2003 y los índices de rendimiento miocárdico modificado (Mod-MPI) (142) (Hernandez 2007), también se han explorado en fetos de RCIU. Los resultados mostraron que estos nuevos parámetros pueden presentar cambios evaluables mediante ecografía Doppler. Basados en estos cambios hemodinámicos, el presente consenso propone una clasificación basada en los hallazgos fisiopatológicos así:

1. **Enfermedad confinada a la placenta:** Podemos observar uno o más de los siguientes hallazgos: IP promedio de las arteria uterinas $>$ percentil 95, ratio cerebro-placentario $<$ percentil 5, IP de la arteria umbilical $>$ percentil 95, o IP $<$ percentil 5 de la arteria cerebral media. También deben incluirse aquellos casos con Peso fetal estimado $<$ percentil 3 en quienes no se presenten alteraciones hemodinámicas en la ecografía Doppler, pero quienes por presentar una disminución extrema del PFE, se considerarían como fetos con RCIU. El seguimiento en esta fase de la enfermedad se recomienda cada 7 días por parte de un médico especialista en medicina materno fetal, hasta las 37 semanas cuando



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

tiene indicación de finalización del embarazo sin contraindicación absoluta por la vía vaginal, siempre y cuando las condiciones obstétricas lo permitan.

2. **Fase de hipoxia compensada:** Fase caracterizada por: a. un incremento en la pulsatilidad de la arteria umbilical (incluso hasta un flujo diastólico ausente), b. presencia de un incremento aún mayor del flujo diastólico a nivel de la arteria cerebral media (ACM), lo cual consecuentemente se presentará con una disminución del IP de la ACM y del ratio o índice cerebro placentario. El seguimiento en esta fase de la enfermedad se recomienda cada 48 horas por parte de un médico especialista en medicina materno fetal, siempre y cuando las condiciones clínicas lo permitan y la edad gestacional sea menor de 34 semanas. En aquellos casos con una gestación igual o superior a 34 semanas se debe evaluar la posibilidad de finalización del embarazo por medio de una cesárea electiva.
3. **Fase avanzada de redistribución hemodinámica fetal (hipoxia descompensada):** La persistente ausencia del flujo diastólico en la AU, habitualmente progresa hacia flujo reverso. En esta fase del deterioro hemodinámico, es factible encontrar también flujo diastólico ausente a nivel del istmo aórtico lo cual puede anteceder hasta en 7 días a cambios en el ducto venoso. Por otra parte, el incremento de la presión en las cavidades derechas, presume a su vez un aumento de la pulsatilidad por presión retrógrada hacia la vena cava inferior y el ducto venoso, el cual se manifiesta con una disminución progresiva del flujo atrial (IP del DV > percentil 95), hasta su ausencia. El seguimiento en esta fase de la enfermedad se recomienda cada 24 horas por parte de un médico especialista en medicina materno fetal en caso de que las condiciones clínicas lo permitan y la edad gestacional sea menor de 30 semanas. En aquellos casos con una gestación igual o superior a 30 semanas se debe evaluar la posibilidad de finalización del embarazo por medio de una cesárea electiva.
4. **Fase de lesión o muerte:** La persistencia de la noxa (hipoxia) deriva en acidosis y tiene lugar el consecuente fracaso en los mecanismos de compensación, siendo factible observar un incremento del IP a nivel de la ACM hasta niveles de normalidad. Por otra parte, es factible también observar una disminución del componente de contracción atrial hasta la inversión del flujo atrial (onda a) a nivel



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

del ducto venoso, y a nivel de la vena umbilical observar pulsaciones díctotas. Los hallazgos referidos a nivel del DV, usualmente coinciden en el tiempo con la aparición de un patrón desacelerativo en el registro cardio tocográfico fetal. El seguimiento en esta fase de la enfermedad se recomienda cada 6-12 horas por parte de un médico especialista en medicina materno fetal en caso de que las condiciones clínicas lo permitan y la edad gestacional sea menor de 26 semanas. En aquellos casos con una gestación igual o superior a 26 semanas se debe evaluar la posibilidad de finalización del embarazo por medio de una cesárea electiva.

SESION VII. MANEJO PRENATAL

MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA RCIU

Actualmente, no hay tratamiento para la pobre placentación una vez se ha desarrollado. Las manifestaciones maternas de la preeclampsia pueden ser manejadas en el corto plazo, pero la única manera de curar la preeclampsia, prevenir el óbito y el daño neurológico severo que genera la RCIU asociada, es el parto del feto y el alumbramiento de la placenta. (188) (Spencer R.N 2014)

Dependiendo de la edad gestacional de inicio de la patología, esto puede resultar en un parto prematuro extremo, con las complicaciones propias implícitas de la prematuridad que se adicionan a las complicaciones inherentes a la restricción, comorbilidad que empeora el pronóstico. (188) (Spencer R.N 2014) A pesar de las recientes mejoras en las tasas de supervivencia de los prematuros extremos que brindan las unidades de cuidado intensivo neonatal, desafortunadamente, la incidencia de complicaciones neurológicas a largo plazo y retrasos en el neurodesarrollo de estos pacientes, permanecen elevadas. (189) (Johal T 2014) Cerca de la mitad de esos neonatos con extremo bajo peso al nacer y prematuridad, tendrán deterioro en el neurodesarrollo, y cerca de uno de cada 10, mostrarán signos de parálisis cerebral entre los 18 a 22 meses de vida. Más aún, el 10% de los niños que nacen antes de la semana 26 serán afectados con un grado variable de discapacidad visual y/o auditiva cuando son evaluados a los 18 meses de vida. Las secuelas en el neurodesarrollo pueden persistir hasta la adolescencia e incluso en la edad adulta, el deterioro cognitivo y



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

las dificultades en el aprendizaje durante la vida escolar, son vistas en una proporción significativa. (189) (Johal T 2014)

¿Cómo podemos tratar la pobre placentación?

Numerosas intervenciones han sido investigadas incluyendo reposo en cama, bloqueadores de calcio, oxigenoterapia, nutrientes y antioxidantes como la vitamina C y E, por ejemplo; desafortunadamente en todos los casos, las revisiones sistemáticas no han encontrado suficiente evidencia para evaluar o recomendar su uso, posiblemente porque estas medidas no están dirigidas a la raíz del problema que es la anti-angiogénesis.

A pesar del desarrollo de muchas terapias obstétricas y la relativa subinversión en investigación clínica por parte de la industria farmacéutica, un número promisorio de intervenciones farmacológicas están emergiendo, muchas asociadas a los grupos multicéntricos de investigación. (188) (Spencer R.N 2014)

A continuación, revisaremos los resultados obtenidos hasta la fecha y los estudios que actualmente están en curso, acerca de la eficacia de los fármacos dirigidos a tratar la restricción del crecimiento.

A. Donantes de óxido nítrico (Nitratos)

Dado que la disfunción endotelial y la disrupción en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) son los mayores contribuyentes en las manifestaciones maternas y fetales de las enfermedades isquémicas placentarias, la administración de precursores o donantes del NO podría ser una solución lógica y plausible para tratarlas. El uso de precursores del NO hace más de 100 años en las enfermedades cardiovasculares ha sido bien establecido, mientras que la evidencia de su papel en el tratamiento de la preeclampsia y la RCIU aún está emergiendo, el primer reporte en la literatura médica de su uso en mujeres con riesgo de preeclampsia fue en el año de 1994. (189) (Johal T 2014) (190) (Ramsay B 1994)

Muchos estudios han mostrado los efectos de los nitratos orgánicos en el embarazo: el Trinitrato de Glicerilo (Nitroglicerina ®), el Dinitrato de Isosorbide (Isordil ®), y el tetranitrato de pentaeritritol (petn ®), son los tres nitratos orgánicos que han sido estudiados en el contexto de la preeclampsia, puesto que relajan el músculo liso mediante la liberación



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

del óxido nítrico (NO), disminuyen la tensión arterial materna, disminuyen el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de las arterias uterinas, además decrecen el índice de resistencia de la arteria umbilical, sin evidencia de efectos adversos sobre la Frecuencia cardiaca fetal. (188) (Spencer R.N 2014)

El perfil de seguridad de estos fármacos está bien establecido en la población no embarazada. Los efectos secundarios observados con su uso no suelen ser graves e incluyen cefalea, enrojecimiento y mareos, pero en ocasiones pueden ser lo suficientemente graves como para afectar el cumplimiento del tratamiento, lo que provoca la interrupción de su uso. (189) (Johal T, 2014)

Se han publicado varios estudios, la mayoría observacionales o de casos y controles la mayoría con muestras pequeñas, pero 8 de ellos son estudios controlados con asignación aleatoria descritos en la Tabla 5., que han sido más poderosos en mostrar cambios hemodinámicos maternos y fetales a corto plazo, que mejoras en los resultados de la morbimortalidad. (188) (Spencer R.N, 2014); (189) (Johal T, 2014)

La evidencia para el uso clínico de la Nitroglicerina para la prevención o el tratamiento de la RCIU está, por lo tanto, limitada por el pequeño número de pacientes en los estudios mencionados a continuación, que no tuvieron el suficiente poder estadístico para identificar un impacto en los resultados maternos o fetales. Estos estudios, sin embargo, han resaltado el uso potencial de la nitroglicerina como agente antihipertensivo en la preeclampsia. Sin embargo, queda por determinar si la nitroglicerina ofrece alguna ventaja competitiva sobre las opciones de tratamiento existentes en la enfermedad isquémica placentaria. (189) (Johal T, 2014)

La principal desventaja de los precursores del NO especialmente el de la nitroglicerina, es el desarrollo de tolerancia, tras la dosificación continua, por lo tanto, requieren periodos libres de nitatos, una alternativa es el S-Nitrosoglutatión que no produce tolerancia, disminuye la agregación plaquetaria e incrementa el glutatión antioxidante. Un estudio en fase I en pacientes con PE severa temprana (21-33 semanas), $n=10$ de los cuales 8 casos se asociaban con RCIU, se encontró que el S-Nitrosoglutatión disminuyó significativamente la tensión arterial materna, la resistencia de las arterias uterina sin afectar las mediciones del



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Doppler fetal. (191) (Lees C 1996) En un estudio con rango de dosis (se incrementó gradualmente la dosis hasta llegar a 100 $\mu\text{g}/\text{min}$, mientras se mantenía la tensión arterial $\geq 140/90$) en 6 mujeres con PE temprana y severa, evidenció que el S-Nitrosoglutatión puede disminuir el tono de los vasos pequeños, la activación plaquetaria y la proteinuria a dosis que no reducen significativamente la tensión arterial materna. (192) (Everett TR 2014)

Actualmente se requieren estudios con muestras más amplias para determinar si los precursores del NO, pueden producir diferencias clínicamente significativas en los resultados de las patologías asociadas con pobre placentación. (188) (Spencer R.N, 2014);





FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Tabla 5. Estudios de Nitratos Orgánicos en el embarazo (189) (Johal T, 2014); (193) (Groten T 2012); (218) (Abdel 2016)

Estudio	Medicamento	Ruta	Muestra	Diseño	Población	Resultado
Manzur – Verástegui et al. (2008)	Nitroglicerina vs. Nifedipina	NTG: IV Nifedipina: Sublingual	n=32	Aleatorio Doble ciego	Mujeres con PE severa	Reducción mayor, más rápida y más confiable de la TA vs nifedipina En ambos medicamentos incremento de la FC materna, 2 veces más con la nifedipina. Sin cambios significativos en la FCF
Lees et al. (1998)	Nitroglicerina vs. Placebo	NTG: 5 mg parches TD por 10 semanas o hasta el parto	n=40	Aleatorio Doble ciego	Mujeres con Doppler de A. uterinas alterado a las 24-26 semanas	No hubo diferencias significativas en las tasas de PE, RCIU y PP Reducción significativa del riesgo de eventos adversos en el grupo de la NTG No hubo diferencias en la TA sistólica y diastólica, IR promedio de las A. Uterinas, el IP de la AU y ACM fetal.
Picciolo et	Nitroglicerina	NTG: 5 mg	n=68	Aleatorio	<16	No hubo diferencias significativas en las tasas de PE en ambos grupos



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

al. (2000)	a vs. Observación	parches TD desde 16-38 semanas			semanas, con HTA crónica, historia de PE antes de la semana 34 o RCIU	Tasas de RCIU, gestación a término, cesárea, y parto prematuro fue similar entre los dos grupos. Reducción significativa en el notch de las A. Uterinas a las 24 semanas en el grupo de la NTG (p<0.05) No hubo diferencias en el IP de la AU y ACM
Thaler et al. (1999)	Isosorbide vs. placebo	Isosorbide 5 mg Sublingual	n=23	Aleatorio doble ciego controlado o con placebo	Mujeres con Hipertensión Inducida por el embarazo	Significativa reducción en la TAM (p=0.0001) e incremento en el promedio de la FC Materna comparado con el placebo. Reducción significativa en el promedio de la S/D de la A. Uterina (p<0.0007) y AU (p<0.0001) Resolución del notch diastólico en 7 de 12 mujeres
Martínez-Abundis et	Isosorbide vs. placebo	Isosorbide 5 mg	n=60	Aleatorio doble ciego	Mujeres con PE	El isordil fue efectivo en reducir la tensión diastólica a 80-100 mmHg en el 56.6% de las mujeres en 10 minutos y en el 95.6% en



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

al. (2000)		Sublingual		controlado con placebo		40-60 min No hubo diferencias significativas en la FCF entre los dos grupos
Makino et al. (1997)	Isosorbide	Isosorbide parches transdérmicos	n=37	Aleatorio controlado	18 mujeres con PE en la mitad de la gestación y 19 normotensas	Significativa reducción en el IR en la AU en mujeres con PE No hubo cambios en la presión sanguínea sistémica No hubo cambios significativos en el IR de las A. Uterinas
Abdel Razik et al (2016)	Isosorbide	Isosorbide tabletas 20 mg intravaginal/día hasta el parto	n=40	Aleatorio controlado	Mujeres <20 años, embarazos únicos con Doppler de A. Uterinas alterado a las 24 semanas	El grupo del tratamiento mostró una disminución significativa en las tasas de: PP OR: 0.18 IC 95% [0,04 – 0,8] PE OR: 0.14 IC 95% [0,02 – 0,75] RCIU OR: 0.10 IC 95% [0,01 – 0,9] UCIN OR: 0.18 IC 95% [0,05 – 0,71] No hubo diferencias significativas en la tasa de cesárea, y las tres muertes neonatales se presentaron en el grupo



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

						control
Groten et al. (2012)	Tetranitrato de Pentaeritritol	PETN oral	n=111	Aleatorio doble ciego controlado con placebo	Mujeres con Doppler de A. Uterinas anormal (notch bilateral o IR promedio > 0.7) a las 19-24 semanas	Mejora significativa en la perfusión útero-placentaria (IP promedio $p < 0.01$) Reducción en la incidencia de PP <32 semanas (4 v 12), RCIU 4 vs 10) y PE (3 vs. 7) Mejora en los resultados en esas mujeres quienes desarrollaron PE 4 pérdidas fetales, todas en el grupo placebo

NTG: Nitroglicerina; IV: Intravenoso, PE: Preeclampsia, TA: Tensión Arterial; FC: Frecuencia Cardíaca; TD: Transdérmico, RCIU: Restricción de Crecimiento Intrauterino; PP: Parto Pretérmino; IR: Índice de Resistencia; IP: índice de Pulsatilidad; AU: Arteria Umbilical; ACM: Arteria Cerebral Media; HTA: Hipertensión Arterial Crónica; UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal; PETN: Pentaeritritol Tetranitrato.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

B. Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

El citrato de sildenafil es un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, que produce efectos vasodilatadores mediante la prevención de la ruptura del NO. La evidencia inicial que apoyaba su uso como una posible terapia para la pobre placentación, provino de estudios miográficos in vitro. Los vasos miométriales de las mujeres con PE exhiben significativamente menos relajación que los controles sanos, pero esa relajación aumenta después de la exposición al citrato de sildenafil. (188) (Spencer R.N 2014). Esos hallazgos fueron replicados en vasos miométriales de embarazos afectados con RCIU en ausencia de PE.

Infelizmente los resultados de un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo en $n= 35$ mujeres con diagnóstico de PE temprana (24-34 semanas) fueron decepcionantes. El Sildenafil fue bien tolerado, sin incrementos en los eventos adversos maternos o fetales con respecto al placebo, pero no incrementó el periodo de latencia al momento del parto, posiblemente porque el proceso patológico al momento de instaurar el manejo estaba avanzado. Adicionalmente, un sub-análisis de los resultados con diseño de escalamiento de dosis, mostró que cerca de la mitad de esas mujeres recibieron solo la dosis más baja de 20 mg /3 veces al día. Éste estudio no encontró diferencia en la reactividad vascular miométrial de las mujeres que recibieron sildenafil comparado con el placebo. (194) (Samangaya 2011)

El metaanálisis realizado por Chen et al. (2016) solo incluyó dos estudios que compararon el citrato de sildenafil versus placebo o versus no intervención. (195) (Chen J 2016) El primero fue un estudio aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, en $n=59$ mujeres embarazadas ($n=30$ placebo y $n=29$ tratamiento) con RCIU (PFE <P3 para la EG) documentado entre las 24 a 37 semanas de gestación, donde se evaluó el efecto de una dosis única de citrato de Sildenafil (50 mg V.O) en la circulación útero- placentaria mediante ultrasonido Doppler en las arterias umbilical y cerebral media. El grupo del Sildenafil mostró una disminución significativa de la relación Sístole/Diástole (0.60 [SD 0.40] [95% CI 0.37-0.84], $p=0.000$), e IP (0.12 [SD 0.15] [95% CI 0.02-0.22], $p=0.019$) de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

la arteria umbilical y un incremento significativo en el IP de la arteria cerebral media (0.51 [SD 0.60] [95% CI 0.16-0.85], $p=0.008$), ellos concluyen que los valores de los índices de la velocimetría Doppler reflejaron una disminución de la resistencia en el lecho vascular placentario después del sildenafil; por lo tanto, podría ser una potencial estrategia terapéutica en los embarazos complicados con RCIU. (196) Dastjerdi MV 2012

El segundo estudio incluido en el metaanálisis, es un análisis comparativo no aleatorizado, en $n=10$ mujeres con RCIU temprana (Circunferencia abdominal <P5 para la EG), quienes recibieron 25 mg vía oral de sildenafil 3 veces al día hasta el parto, comparadas con 17 mujeres quienes rechazaron o sencillamente no se les ofreció el tratamiento con sildenafil; el grupo del tratamiento mostró un incremento significativo en la velocidad del crecimiento de la Circunferencia Abdominal 90% vs. 41% con un OR: 12.9 IC 95% [1.3 -126]. (197) (von Dadelszen 2011)

A pesar de que los dos estudios mostraron resultados positivos, el análisis más extenso del efecto del sildenafil sobre la RCIU no fue posible, porque el número de participantes incluidas en los dos estudios fue insuficiente. (195) (Chen J 2016)

En Japón, llevaron a cabo un estudio comparativo retrospectivo, en $n=11$ mujeres con RCIU temprana quienes recibieron por protocolo (años calendario 2015 - 2016) una dosis de 20 mg VO/día de Tadalafil durante toda la gestación, versus $n=14$ mujeres manejadas con el protocolo convencional vigente para el año 2014. Los controles fueron pareados por edad, paridad, edad gestacional y peso fetal estimado por ecografía, encontraron que tanto el peso al nacer, como la velocidad de crecimiento fetal desde el enrolamiento hasta el parto fueron significativamente mayores en el grupo del Tadalafil. La tasa de cesárea fue aproximadamente dos veces mayor en el grupo del manejo convencional. Un dato para resaltar es que en 7 pacientes la indicación de la cesárea fue por un estado fetal insatisfactorio, mientras que ningún caso se presentó en el grupo de Tadalafil ($P < 0.05$). ellos concluyen que el Tadalafil puede mejorar el resultado perinatal en RCIU temprana, mediante la modulación del crecimiento fetal, además que mantiene o mejora el bienestar fetal. (198) Kubo M 2017



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Los efectos del sildenafil en la RCIU temprana, se están abordando en el estudio STRIDER NZAus, (Sildenafil Therapy in Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction) (199) (Ganzevoort W 2014) se lanzó hace poco tiempo en Australia y Nueva Zelanda en el 2014. Es un ensayo prospectivo doble ciego controlado con placebo, que evaluará el efecto de 50 mg vía oral de sildenafil tres veces al día, en la velocidad de crecimiento fetal, para casos de RCIU diagnosticados antes de las 30 semanas de gestación. Los resultados secundarios incluirán tasas de morbi-mortalidad perinatal y supervivencia. Una versión británica del ensayo también está en desarrollo, el reclutamiento del estudio tendrá una duración de 3 años, los análisis de los datos de los estudios individuales se esperan realizar a finales de 2019, si el protocolo preestablecido y acordado se cumple los resultados deberían estar disponibles para el año 2020. Su contraparte en cuanto al uso del Tadalafil, se llama el estudio TADAFER -II (Tadalafil for Fetus with Early-onset growth Restriction), es un estudio multicéntrico aleatorizado, no cegado, que evalúa la eficacia y seguridad del Tadalafil (20 mg VO/día) en RCIU temprana (20 – 33⁺⁶), que inició en el año 2016.

C. Terapia Génica Materna con VEGF

Un enfoque alternativo para tratar la pobre placentación es aumentar los niveles de VEGF en las arterias uterinas maternas, mejorando así la vasodilatación local y la angiogénesis. Esto se puede conseguir con un vector de terapia génica adenoviral (Ad), inyectado en las arterias uterinas o aplicado al exterior de los vasos, lo que produce una expresión a corto plazo del VEGF (Ad.VEGF). (188) (Spencer R.N 2014).

Los estudios en animales utilizando tanto especies grandes como pequeñas, han confirmado la eficacia de este enfoque para mejorar el crecimiento fetal en los casos de RCIU. En los embarazos normales en ovejas, la inyección de Ad. VEGF (5×10^{11} partículas), en comparación con la inyección de un vector no vasoactivo (Ad.LacZ) que funciona como control, incrementó el volumen del flujo sanguíneo en la arteria uterina dentro de los 7 días posterior a la inyección. La expresión de VEGF en la adventicia peri-vascular de los vasos tratados se asoció con una respuesta contráctil reducida de la arteria uterina, una mayor respuesta de relajación de la arteria uterina y una expresión aumentada de eNOS, NOS inducible y receptor 2 de VEGF. (188) Spencer R.N 2014



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

A largo plazo, este aumento en el flujo persistió por lo menos 4 semanas o incluso hasta el final de la gestación. Aunque no permaneció la expresión del VEGF, las respuestas contráctiles reducidas de la arteria uterina persistieron y la peri-adventicia de los vasos sanguíneos aumentó significativamente, lo que sugiere que la mejora continua del flujo sanguíneo uterino fue mediada por la remodelación vascular.

Es importante destacar que no hubo evidencia de propagación o expresión del vector en los tejidos fetales y ningún efecto del vector en las medidas hemodinámicas maternas o fetales.

Modelos ovinos, fueron sometidos a una sobre-nutrición dirigida para que se desarrollara RCIU en ovejas adolescentes embarazadas, lo que resultó en aproximadamente el 50% de los fetos afectados con restricción de crecimiento asimétrica marcada, con un aumento de los índices Doppler de la arteria umbilical y una disminución expresión placentaria de VEGF. (200) (Carr DJ 2014) Las madres ovejas (carneros) adolescentes fueron asignadas al azar para recibir Ad.VEGF, Ad.LacZ, o solución salina, inyectada en ambas arterias uterinas. La velocidad de crecimiento fetal, determinada por la medición ecográfica de la circunferencia abdominal, aumentó significativamente en el grupo Ad.VEGF en comparación con los grupos Ad.LacZ o solución salina, de 3 a 4 semanas después de la inyección y parecía haber mejoría en el “sparing cerebral” fetal. En la necropsia, significativamente menos fetos con RCIU asignados al grupo Ad.VEGF comparado con los grupos de Ad.LacZ o de solución salina.

Los resultados del tratamiento en los embarazos de conejillos de indias con RCIU sugieren una mejora similar en la velocidad de crecimiento fetal como la observada en otros animales. (188) Spencer R.N 2014

En el contexto clínico, el suministro de vectores-VEGF en las arterias uterinas podría lograrse mediante radiología intervencionista, que es apoyada por el Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos como medida profiláctica antes del parto de mujeres con alto riesgo de hemorragia postparto. Si bien esto es más invasivo que la administración de una medicación oral, tiene la ventaja potencial de dirigir los cambios vasoactivos a la circulación útero-placentaria materna. El proyecto EVERREST, que comenzó en 2013, tiene como objetivo el desarrollar un ensayo clínico de fase I / IIa fase de reclutamiento de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

6 años de duración, para evaluar la seguridad y la eficacia de la terapia génica Ad.VEGF en la arteria uterina materna para los casos de RCIU severa (PFE <P3) y de aparición temprana (20 a 26⁺⁶ semanas). Los datos recolectados serán: historia materna, antenatal, complicaciones maternas peri-parto, y complicaciones maternas postnatales; impacto económico y en la salud, impacto psicológico, condiciones neonatales, progreso y complicaciones; crecimiento infantil y neurodesarrollo hasta los dos años de edad corregida en los sobrevivientes. El proyecto, financiado por la Unión Europea, involucra a un consorcio multinacional y multidisciplinario, que incluye expertos en bioética, medicina fetal, terapia fetal, obstetricia y neonatología. (188) (Spencer R 2017)

D. Estatinas

La pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3- Hidroximetilglutaril coenzima A, o inhibidores de la reductasa, de la familia de las estatinas, son mejor conocidas por su efecto cardíaco protector modificando los lípidos. Sin embargo, ellas también tienen un efecto antiinflamatorio, antioxidante, y pueden benéficamente modificar las vías de la pobre placentación. En ratones se administró un Adenovirus portador de sFlt-1 a los 8 días de gestación, el cual produce un fenotipo similar a la PE e incrementa la reactividad vascular; la administración de pravastatina oral materna a dosis de 5mg/Kg/día, entre los días 9 a 18 de gestación (embarazo a término de un ratón 21 días), la pravastatina redujo los niveles alterados de sFlt-1 y disminuyó la contractilidad vascular, comparado con los no tratados (ratones controles). (188) (Spencer R.N 2014) De manera similar en las ratas con RUPP (Reducción de la Presión de Perfusión Útero-Placentaria), la administración de la pravastatina intraperitoneal a dosis de 1mg/Kg/día a ratas con RUPP y a ratas con embarazos normales desde el día 14 a 19 de gestación, mejoró la hipertensión materna y resultó en una disminución del sFlt-1, incrementó el VEGF libre, e incrementó el peso fetal comparado con el grupo no tratados, generando resultados comparables con los controles de embarazos normales, la pravastatina no generó cambios en los embarazos normales. Los datos de este estudio indican que el tratamiento con pravastatina atenúa el estrés oxidativo y disminuye la presión arterial media en la isquemia placentaria inducida por hipertensión. (188) (Spencer R.N 2014); (201) Bauer AJ 2013



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Inicialmente existían serias preocupaciones sobre la posible teratogenicidad con las estatinas, en el año 2011, la FDA consideraba las estatinas como medicamentos categoría “X” en el embarazo, (201) Bauer AJ 2013 pero estas hipótesis no han sido apoyadas por los más recientes estudios que evaluaron la exposición de las estatinas en la población, los cuales no han encontrado un incremento en la tasa de las anomalías congénitas con el uso de estatinas en el embarazo. (188) (Spencer R.N 2014) (202) (Friedman AM 2014) La Pravastatina es la estatina más hidrosoluble, lo cual podría limitar la transferencia placentaria, pero aún, algo de paso transplacentario ocurre. Debido a que las estatinas incrementan la biodisponibilidad del NO, esto puede potencialmente interferir con la redistribución preferencial del gasto cardíaco al cerebro fetal, fenómeno que es visto en la pobre placentación. Para abordar esta pregunta, se estudió el efecto de la administración intravenosa de pravastatina en ovejas, antes y después de 24 horas, de un estado de hipoxia materna aguda de 30 minutos de duración, hipoxia diseñada para lograr una reducción del 50% en la presión parcial del oxígeno fetal, aunque la administración de la pravastatina redujo los índices del metabolismo anaeróbico tales como el lactato, lo cual podría ser benéfico, también disminuyó la respuesta vasoconstrictora a la hipoxia aguda, lo cual puede ser deletéreo para el feto. Esto sugiere que hasta que haya más evidencia disponible, las estatinas deben ser usadas con precaución en el embarazo, particularmente cuando la pobre placentación es evidente.

En el reino Unido, un estudio doble ciego, con asignación aleatoria controlado con placebo (inicio junio 2011), está actualmente estudiando el efecto de la pravastatina en mujeres con diagnóstico de PE temprana entre las 24 y 31+6 semanas de gestación a dosis de 40mg/día. El resultado primario es la medición de los niveles maternos de sFlt-1 a las 48 horas después de la aleatorización, con recolección también de la información de la mortalidad y morbilidad materna-neonatal. (188) (Spencer R.N 2014);

Otro estudio que inició en el año 2013, actualmente en desarrollo, con un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en los Estados Unidos, está investigando la seguridad y farmacocinética de la pravastatina (10 mg/día, hasta el parto) desde la semana 12 a 16⁺⁶ de gestación, en mujeres con historia previa de PE severa, el resultado primario es evaluar la seguridad materno-fetal y los parámetros farmacocinéticos de la pravastatina



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

durante el embarazo. Y los resultados secundarios incluyen: tasa de PE, Parto Pretérmino, EG al parto, Peso al nacer y perfil lipídico en sangre de cordón. Los resultados preliminares en 10 mujeres asignadas al grupo de pravastatina y 10 pacientes al grupo placebo que ya completaron el estudio, no evidenciaron diferencias en los dos grupos en cuanto efectos secundarios, anomalías congénitas, o efectos adversos serios. No se presentaron muertes maternas, fetales ni neonatales en ninguno de los dos grupos. La depuración de pravastatina fue significativamente mayor en el embarazo comparado con el periodo del postparto. $n=4$ pacientes en el grupo placebo desarrollaron PE comparado ninguna en el grupo de la pravastatina. Aunque la pravastatina redujo las concentraciones de colesterol materno, y en cordón umbilical, el peso al nacer no presentó diferencia entre los dos grupos. El uso de pravastatina fue asociada con un perfil angiogénico favorable durante el embarazo, están pendientes los resultados finales del estudio. (203) Costantine MM 2016

E. Aspirina y Omega 3

El papel de la terapia con bajas dosis de aspirina ha sido evaluado en múltiples estudios, como una alternativa farmacológica utilizada para la prevención de RCIU, especialmente en mujeres con alto riesgo de preeclampsia o en síndrome de antifosfolípidos.

Los ácidos grasos Omega-3 (EPA: Ácido Eicopentanoico, DHA: Ácido Docosahexanoico y Ácido Linoleico) son antioxidantes y de suma importancia para el desarrollo y crecimiento normal. Las mujeres pueden obtenerlos de comidas tales como el pescado, algunas algas, plantas y el aceite de nuez. Son usados por las pacientes para mejorar los resultados de los embarazos, sin ninguna recomendación clara.

La mayoría de los estudios en la literatura médica han reportado el efecto preventivo de la aspirina y de los ácidos Omega 3, pero hay muy poca información sobre sus roles como tratamiento, una vez se ha instaurado la restricción. Alí et al. (2017) evaluaron mediante un estudio controlado y aleatorizado, el efecto de estos dos medicamentos sobre el peso al nacer y el flujo sanguíneo fetal y materno en casos de RCIU asimétrico diagnosticados entre las 28 – 30 semanas. La cohorte fue de $n=68$, con 34 pacientes en cada grupo (Grupo I solo ASA: 81 mg/día, Grupo II: ASA: 81 mg/día + ácidos omega: 1.000 mg/día; por seis semanas). Encontraron una diferencia significativa del peso fetal estimado por ecografía a



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

las 6 semanas de tratamiento a favor del grupo II, 2.207 ± 12 gr versus 1.915 ± 20 gr ($p < 0.00$), esta diferencia se mantuvo en los pesos al nacer 2.324 ± 19 gr versus 2.022 ± 25 gr ($p < 0.00$), con una edad gestacional al momento del parto de 36 semanas para ambos grupos, también hallaron una diferencia no significativa en el porcentaje de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal de 44% para el grupo I versus 29% para el grupo II. El Doppler de las arterias uterinas y de la arteria umbilical evidenció un incremento significativo del flujo materno y fetal respectivamente en el grupo de ASA + Omega. (204) (Ali MK 2017)

Ambos, tanto la aspirina como los ácidos grasos omega-3 fueron efectivos en incrementar el peso fetal y el peso al nacer en los casos de RCIU después de 6 semanas de uso, con resultados neonatales favorables. Sin embargo, la combinación de aspirina con omega 3 fue superior comparado con aspirina sola en alcanzar este efecto. El incremento en el flujo sanguíneo uterino y en la arteria umbilical fetal, pueden ser la razón de estos resultados. . (204) (Ali MK 2017)

F. Plasmaféresis e Intercambio Plasmático

Como muchas de las manifestaciones maternas de la PE y la RCIU son producidas por mediadores solubles, la remoción de estos factores está bajo investigación, como un tratamiento potencial para los trastornos derivados de la isquemia placentaria. En un estudio realizado en 1994, el intercambio plasmático, el cual no es específico ni selectivo, no produjo ningún beneficio en la PE de inicio precoz con o sin síndrome HELLP (24-30 semanas de gestación, $n=7$). En cambio, se asoció con un empeoramiento inicial de la hipertensión, gran volumen ascítico, edema pulmonar, derrames pleurales y la necesidad de parto en todos los casos dentro de las 48 horas de la intervención.(188) (Spencer R.N 2014); Estudios posteriores que utilizaron enfoques más selectivos han mostrado potenciales beneficios. La precipitación extracorpórea de LDL mediada por heparina (HELP) elimina una serie de moléculas que incluyen: lípidos pro-aterogénicos, endotelina-1, factor de necrosis tumoral alfa ($TNF -\alpha$), homocisteína y fibrinógeno. En un estudio piloto en PE de inicio precoz (24-32 semanas de gestación, $n=9$) entre una y siete sesiones de HELP produjeron una mejoría en la presión arterial, la proteinuria y el edema en ocho de las nueve mujeres estudiadas, con un intervalo promedio hasta el parto de 17,7 días. (188)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

(Spencer R.N 2014); Más recientemente, se descubrió que la aféresis con columnas de sulfato dextrano eliminaban el elevado sFlt-1 circulante en n=5 mujeres con preeclampsia de muy temprana aparición, de una forma dosis-dependiente. Ellos realizaron aféresis múltiples en tres mujeres adicionales con PE temprana (28, 30 y 27⁺⁴ semanas, respectivamente) y niveles elevados de sFlt-1, la aféresis disminuyó los niveles de sFlt-1, redujo la presión arterial materna con una disminución de la frecuencia cardíaca fetal, lo cual se resolvió con la administración de líquidos endovenosos maternos, redujo la proteinuria, sin evidenciar eventos adversos maternos ni fetales. El embarazo se prolongó por 15 y 19 días en las pacientes tratadas con dos aféresis y en 23 días en una mujer tratada en 4 oportunidades. En todos los casos se evidenció crecimiento fetal. Aún no está claro cómo los fetos con RCIU podrían haber respondido, y se necesitan más estudios con criterios de resultados a largo plazo. (205) (Thadhani R 2011)

En resumen los principios de las terapias y manejos utilizados en los países desarrollados para tratar la PE y la RCIU, deben aplicarse en las regiones de bajos ingresos, donde estas patologías parecieran ser de carácter endémico. (206) Downing JW 2013. La comunidad obstétrica mundial, tiene puesta su esperanza en los nuevos medicamentos y terapias para la PE y la RCIU; pero además de tener tan altas expectativas, ellos requerirán demostrar un desempeño estadísticamente competente a través de los resultados ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo, que actualmente están siendo desarrollados en el mundo, que no solamente revelen cambios hemodinámicos maternos y/o fetales a corto plazo, sino que la evidencia científica sea lo suficientemente contundente para recomendar e indicar su uso, puesto que permitirán impactar favorablemente la salud materna y neonatal.

SESION VIII. PREVENCIÓN

FACTORES NO FARMACOLÓGICOS: CIGARRILLO, DIETA, FACTORES VASCULARES, ALTURA

CONSUMO DE CIGARRILLO Y EMBARAZO



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La placenta es una fuente importante de hormonas, agentes pro oxidantes, enzimas antioxidantes. Es condiciones fisiológicas la placenta es el órgano vital capaz de controlar la peroxidación lipídica (207) (Ditrich R 2012)

Múltiples estudios han demostrado que el consumo del cigarrillo en el embarazo altera el equilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes, aumenta el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica e incrementan los radicales libres que comprometen el binomio madre y al feto. (208) (Chelchowska M. 2011); (209) (Sahinli A.S 2012)

La Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) es la complicación más importante inducida por el consumo de cigarrillo y embarazo (210) (Thale V 2011). Dos estudios han demostrado (En 1999 y 2006) una asociación dosis dependiente de los efectos adversos durante la gestación, los fetos pequeños para la edad gestacional (FPEG) y con RCIU; OR 1.42 IC 95% 1,27 – 1,59 (210) (Thale V 2011). (211) (Bickerstaff 2012)

Los hijos de madres fumadoras tienen un peso promedio al nacer de 2234 grs (IC 95% 156.7 – 290.0), una disminución en la talla de 0.94 cm (IC 05% 0.60 – 1.28) y una circunferencia cefálica 0,69 cms menor que en los hijos de no fumadoras (IC 95% 0.42 – 0.95) (212) (Zusuki 2011) (213) (Metzger 2012) (214) Lync 2011

Fumar durante el embarazo reduce un 5% del peso fetal, por cada paquete de cigarrillos/día (5 – 20 cigarrillos /día), una disminución del peso al nacer entre 150 - 300 grs. 350 grs menos de peso al nacer si el consumo es superior a 20 cigarrillos/día. Además los hijos de madres fumadoras pasivas tienen 35 – 90grs menos de peso (215) (Mund M 2013)

La mejora del peso fetal es evidente cuando cesa el consumo. La pérdida de peso fetal es de 450 grs y de 190 gr en las pacientes que han dejado el consumo de tabaco durante la gestación. (215) (Mund M 2013)

Wilson y cols, reportan dentro de los efectos adversos perinatales asociados al consumo de cigarrillo, el riesgo de fetos pequeños con OR 2.3 (IC 95% 2.2 – 2.4). Además un número necesario de mujeres que requieren dejar de fumar para prevenir un evento adverso es de 9. (216) Salihu H M 2007



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

RECOMENDACIÓN: Esta ampliamente demostrada la asociación entre tabaquismo durante el embarazo y fetos pequeños para la edad gestacional, incluso en fumadoras pasivas. El NNT es de 9 para reducir este efecto adverso. El cese del consumo de cigarrillo durante el embarazo es la recomendación no farmacológica más importante.

CONSUMO DE ALCOHOL Y EMBARAZO

Los efectos del alcohol en embarazo, los mecanismos farmacológicos y toxicológicos de la afección fetal están claramente establecidos, sin embargo continúa siendo una de las causas de anomalías congénitas prevenibles.

Los trastornos del crecimiento fetal en los hijos de madres consumidoras están asociados al síndrome de Alcohol Fetal y no es posible establecer la alteración como un efecto aislado sino como parte del síndrome. No hay metaanálisis ni revisiones sistemáticas sobre la carga de la enfermedad.

A pesar de su conocimiento 1 de cada 9 pacientes consumidoras de alcohol continúan ingiriendo alcohol en el embarazo actual.

Las estrategias encaminadas a la identificación y las múltiples terapias para la reducción del consumo están implementadas en los diferentes programas de Salud Pública y forman parte de la Política Pública del nuestro país, dentro de la Estrategia Nacional de Respuesta Integral al Consumo de Alcohol en Colombia en 2013.

Con la estrategia Marco de Política Pública Nacional que incluye la asesoría Preconcepcional dentro del programa de Atención Primaria en Salud (APS), este aspecto cobra vital importancia para la identificación temprana y tendrá el mayor impacto si se logra tratar de manera temprana, oportuna y eficaz (217) (Dessi A. 2013); (218) (Hoyme H 2016); (219) Popova S 2017; (220) (Lange S 2007); (221) (Jonsson E, 2014); (222) (Popova S 2017); (223) (Connor JP 2016); (224) (Murphy JD 2013); (225) (Popova S 2016); (226) (Lundsberg LS 2015); (227) (ministerio proteccion social 2013)

Reposo



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Evidencia pobre, no hay metaanálisis ni revisiones sistemáticas. La literatura disponible habla del reposo en cama sin evidencia de beneficio. Falta mayor información y más trabajos que permitan definir las características del reposo y las estrategias para el control del estrés que permitan establecer los beneficios de este tipo de intervención. (228) (DiPietro 2012); (229) (Rakshani A., 2012); (230) (Babbar S 2016)

Grandes alturas

140 millones de personas viven en lugares con altura entre 2500 y 8000 metros sobre el nivel del mar. La presión atmosférica a 2500mts es de 60 – 70 mm Hg. (231) (Moore LG 2006)

La reducción del peso al nacer en los niños aumenta con la altura del lugar donde residan se ha observado un disminución de 100grs a 1000 metros sobre el nivel del mar, 250 grs menos por cada 3000 pies de altura (914.4 metros). 50% de los niños que nacen entre 2000 a 6000 metros sobre el nivel del mar tienen pesos menores a 2500grs. El crecimiento fetal se afecta de manera más sensible entre las semanas 25 a 29, el parámetro ecográfico con mayor reducción es la circunferencia abdominal. La tasa de mortinatos es 4 veces mayor a grandes alturas y la mortalidad neonatal aumenta 8 a 20 veces. (232) (Parraguez VH 2015); (233) (Collen Glyde 2011); (234) (Moore GL 2011); (235) (Wehby GL 2010)

Se han planteado algunas estrategias como un mayor suplemento de vitaminas y antioxidantes para las madres gestantes que están de paso por lugares de estas características. Sin embargo no hay evidencia disponible con respecto a medidas correctivas o estrategias sanitarias que se hayan implementado en estas circunstancias, para los nativos de estos lugares (235) (Wehby GL 2010)

PREVENCIÓN: FACTORES FARMACOLÓGICOS

Mientras la etiología de la RCIU no está completamente dilucidada, hallazgos patológicos asociados con el proceso de la enfermedad isquémica placentaria que incluyen el desarrollo anormal de las arterias espirales, insuficiencia en la circulación uteroplacentaria, activación del sistema de coagulación e imbalance de prostaciclina y tromboxano, han sido descritos como posibles fenómenos etiopatogénicos. Dado este espectro de anormalidades varios



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

estudios han evaluado la efectividad del uso profiláctico de un grupo de agentes farmacológicos como posibles intervenciones que podrían llegar a reducir la incidencia de RCIU en mujeres con alto riesgo (202) Friedman AM 2014; nosotros en el consenso, contemplamos solamente los metaanálisis publicados a la fecha que evalúan la efectividad de los diferentes fármacos y basados en sus resultados recomendamos o no su uso.

Aspirina

El tromboxano es un poderoso vasoconstrictor, agente antiplaquetario y protrombótico. El uso de aspirina a dosis bajas y a largo plazo bloquea irreversiblemente la formación de tromboxano A₂ en las plaquetas, lo que inhibe la agregación plaquetaria. Más recientemente, han sido observados unos novedosos mecanismos de cito-protección y anti-oxidación que tiene la aspirina, que son independientes a la inhibición de la ciclooxigenasa. La aspirina acetila el óxido nítrico sintetasa endotelial, lo que conduce a la liberación de óxido nítrico desde el endotelio vascular. Además, la aspirina aumenta la actividad de la hemo oxigenasa-1 en las células endoteliales para catabolizar el hemo, lo que lleva a una reducción del estrés oxidativo, lesión e inflamación. (236) (Groom KM 2018). los metaanálisis de estudios controlados con asignación aleatoria de aspirina versus placebo (o no tratamiento), han demostrado que el inicio de aspirina antes de la semana 16 es capaz de disminuir la incidencia de Preeclampsia y RCIU. (237) (Roberge S, 2017)

Los estudios demuestran un efecto circadiano de la aspirina en la actividad de la renina plasmática y en la excreción urinaria de cortisol, dopamina y norepinefrina. Ensayos clínicos muestran un efecto circadiano de la aspirina para tratar la pre-hipertensión y la hipertensión leve en adultos no gestantes, sugieren que se debe considerar el momento de la dosificación diaria, particularmente con referencia a la prevención de la preeclampsia. Dos pequeños ensayos aleatorios en el embarazo han encontrado que la administración de aspirina por la noche, pero no por la mañana se asocia con una reducción de la presión arterial ambulatoria, y en uno de estos ensayos, también se redujo la incidencia de preeclampsia y RCIU. Visto el mecanismo circadiano de acción de la aspirina en la prevención de RCIU, parece prudente recomendar la administración nocturna de la misma.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

El impacto es mayor para la preeclampsia severa, definitivamente no posee un efecto significativo si el inicio del tratamiento preventivo se realiza después de las 16 semanas de gestación (RR:0.95; IC 95% 0.86 – 1.05, $p=0.34$). (237) (Roberge S, 2017)

En general el inicio de ASA antes de la semana 16 es capaz de disminuir en un 44% la incidencia de casos de RCIU, (R.R. 0.56 IC 95% 0.44 – 0.70; $p=0.001$), hacemos la salvedad que el efecto es dosis dependiente por lo que el presente consenso recomienda el inicio de ASA antes de la semana 16 de gestación a dosis 150 mg o 100 mg/noche, en mujeres cuyos embarazos presenten alto riesgo de desarrollar RCIU.

Tabla 6. Resultado de RCIU de acuerdo con la dosis de aspirina iniciada antes de la semana 16

Metaanálisis 17 RCT			
<i>n</i>=2.939			
ANTES DE LA SEMANA 16 /DOSIS	R.R.	IC 95%	p
100 mg	0.45	(0.28 – 0.71)	.0007
80 mg	0.64	(0.11 – 3.74)	0.6
150 mg	0.29	(0.10 – 0.82)	0.02

Heparina

La Heparina y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), han sido propuestas como potenciales terapias preventivas para un número de complicaciones del embarazo mediadas por la placenta incluidas la preeclampsia y la RCIU. Su efecto puede estar relacionado a su efecto anticoagulante, aunque también es probable que esos efectos adicionales sobre el desarrollo del trofoblasto puedan ser más significativos.

Los metaanálisis intentan evaluar la efectividad de las HBPM, 40 mg diarios de enoxaparina, para prevenir la recurrencia de la preeclampsia y el RCIU en mujeres sin trombofilia



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Un estudio con nivel de metaanálisis, de 6 ensayos (848 mujeres) demostraron que las HBPM (usaron enoxaparina, dalteparina y nadroparina) se asociaron con una reducción significativa en un resultado obstétrico compuesto (preeclampsia, peso al nacer <percentil 10, abrupcio de placenta o pérdida de embarazo > 20 semanas), 18.7% frente a 42.9% (R.R. 0.52, IC 95%, 0.32 - 0.86), con reducciones de riesgo similares para una serie de resultados secundarios, incluido PEG <percentil 10 y < percentil 5. Sin embargo, hubo altos niveles de heterogeneidad en los estudios y los ensayos de mayor calidad sugirieron ningún efecto de tratamiento. (236) (Groom KM 2018); (237) (Roberge S, 2017)

Los mismos autores condujeron un metaanálisis de datos de pacientes individuales que incluyó 5 ensayos y 3 ensayos adicionales (963 mujeres). De nuevo evaluaron un resultado primario combinado (preeclampsia de inicio temprano o grave, PEG, desprendimiento de placenta y pérdida tardía del embarazo después de 20 semanas). No observaron ninguna diferencia entre el grupo de tratamiento y el control, 14% frente a 22% (R.R. 0,64, IC 95% 0,36 - 1,11). (236) (Groom KM 2018); (237) (Roberge S, 2017); (238) (**Rodger MA 2014**)

Otro metaanálisis que incluyó 5 estudios ($n=409$ pacientes), el uso general de HBPM se asoció con una reducción del riesgo de preeclampsia (RR: 0.366, IC del 95%, 0.219 – 0.614) y RCIU (RR: 0.409; IC del 95%: 0.195 – 0.932) vs. tratamiento. A partir de los datos disponibles para el análisis, parece que el uso de Dalteparina se asocia con una reducción del riesgo de preeclampsia ($p= 0,002$) y RCIU ($p <0,001$); mientras que la Enoxaparina se asocia con reducción de riesgo para preeclampsia ($p = 0.013$) pero no de RCIU ($p = 0.3$). A pesar de que el metaanálisis encontró un modesto efecto beneficioso de la HBPM para la prevención secundaria de la preeclampsia y la RCIU, se necesitan más metaanálisis antes de llegar a una conclusión definitiva, debido al pequeño número de estudios incluidos en el metaanálisis y a la alta variabilidad entre ellos. (238) (**Rodger MA 2016**) ;(239) (Mastrolia S.A., 2016)

El consenso considera que actualmente el uso de heparina o de HBPM para prevención de RCIU, debe limitarse solo a estudios de investigación clínica. Antes de llevar a cabo



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

cualquier estudio en el futuro, se requieren más investigaciones para identificar un fenotipo preciso de mujeres que pudieran beneficiarse del tratamiento.

Omega 3

Todas las mujeres embarazadas deben consumir una dieta bien equilibrada que incorpore una variedad de alimentos, incluido el pescado. El consumo de pescado y aceite de pescado es protector contra las enfermedades cardiovasculares, especialmente en aquellas personas con riesgo de arteriopatía coronaria. Los efectos beneficiosos del aceite de pescado parecen estar asociados con sus ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, como los ácidos eicosapentaenoicos (EPA), docosapentaenoico (DPA) y docosahexaenoico (DHA).

En 1986, Olsen et al. Sugirió que la ingesta de omega-3 durante el embarazo podía incrementar el peso fetal y el peso al nacer (240) Olsen SF 1986. Estudios controlados y aleatorizados han sido realizados para valorar el beneficio de la suplementación de omega-3 durante el embarazo para prevenir la recurrencia de RCIU y otros resultados adversos neonatales, desafortunadamente con resultados contradictorios.

En el metaanálisis conducido por Saccone et al. (2015), que incluyó 3 estudios RTC, $n=575$ pacientes con embarazos únicos no complicados, y el antecedente de RCIU en un embarazo previo. Las mujeres que recibieron suplementación de omega 3 durante el embarazo tuvieron la misma incidencia de RCIU que los controles 22.8% versus 20.2%, respectivamente; (RR, 1.13 IC 95%; 0.83–1.54), y peso al nacer similar, diferencia media, 50g (IC 95%; –26 a 246g). (241) (Saccone 2015)

El consenso concluye que actualmente la evidencia disponible muestra que el suplemento con Omega-3 no previene la recurrencia de RCIU.

Aceites Marinos (Aceites de pescado)

Estudios poblacionales han demostrado que una mayor ingesta de alimentos marinos durante el embarazo se asocia con gestaciones más prolongadas, mayor peso al nacer, y una baja incidencia de preeclampsia. Se sugiere que los ácidos grasos de los alimentos marinos pueden ser la causa subyacente de estas asociaciones.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La colaboración Cochrane realizó una revisión sistemática (2012), que incluyó 6 estudios, que involucraron 2.783 mujeres, 3 de estos ensayos fueron considerados de alta calidad, incluido el más grande con 1.477 mujeres. El peso al nacer fue ligeramente mayor en los neonatos hijos de madres del grupo del tratamiento con aceites marinos comparado con los controles (WMD 47 g, IC 95% 1g a 93 g). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos en la proporción de bajo peso al nacer ni en pequeños para la edad gestacional, R.R. 1.00 [IC 95% 0.88, 1.12] y R.R: 1.13 [IC 95% 0.96, 1.34] respectivamente. (242) (Makrides M 2012); (243) (Saccone G 2016). En un metaanálisis conducido por Saccone et al. (2016) Dos estudios incluidos mostraron que la suplementación con DHA durante el embarazo resulta en una circunferencia cefálica al nacer estadísticamente mayor con respecto a los controles (diferencia media 0.5 cm, IC 95% 0.11–0.91). (243) (Saccone G 2016)

El consenso concluye que no hay pruebas suficientes para respaldar el uso de suplementos de aceite marinos, u otros precursores de prostaglandinas, durante el embarazo para reducir el riesgo de RCIU.

Vitamina C

En la revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (2016) no hubo claras diferencias en los resultados entre las mujeres quienes fueron asignadas al grupo de tratamiento con vitamina C sola o en combinación con otros suplementos, comparadas con el grupo placebo o no tratamiento, en cuanto al peso al nacer, (Diferencia Media (MD) 26.88 g, IC 95% - 18.81 g a 72.58 g; 17.326 participantes; 13 estudios; $I^2 = 69\%$), ni en cuanto a la incidencia de RCIU (RR 0.98, IC 95% 0.91 - 1.06; 20,361 participantes; 12 estudios; $I^2 = 15\%$; evidencia de alta calidad). **(244) falta articulo**

Vitamina E

Rumbold y colaboradores. (2015) condujeron una revisión sistemática acerca de la suplementación de la vitamina E durante el embarazo, no encontraron ninguna diferencia



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

significativa entre el grupo tratado con vitamina E comparado con el placebo o no tratamiento, en cuanto a las tasas de RCIU (RR 0.98, IC 95% CI 0.91 a 1.06, 11 estudios, 20.202 participantes, $I^2 = 17\%$; evidencia de alta calidad). **(245) (Rumbold, A 2015)**

Vitamina D

La vitamina D, también conocida como calciferol, es una vitamina liposoluble y un secosteroide. Su función biológica es mantener la homeostasis del calcio y el fósforo, así como la promoción de la mineralización ósea. Hay un interés creciente en una variedad de acciones de vitamina D durante el embarazo, incluyendo sus efectos sobre la implantación placentaria, angiogénesis, función inmune, estrés oxidativo, función endotelial, respuesta inflamatoria y homeostasis de la glucosa. **(246) (Wei S.Q, 2014)**

En una revisión sistemática y metaanálisis (con 24 estudios incluidos) donde evaluaban el estado materno de vitamina D y su asociación con resultados adversos del embarazo. Encontraron que las mujeres embarazadas con un nivel de 25 (OH) D inferior a 50 nmol/l experimentaban un mayor riesgo de preeclampsia [OR 2,09; IC del 95% 1.50 - 2.90], diabetes gestacional (OR 1.38, IC 95% 1.12-1.70), parto pretérmino (OR 1.58, IC 95% 1.08 - 2.31) y pequeño para la edad gestacional (OR 1.52, IC 95% 1.08 - 2.15). (14) **(246) (Wei S.Q, 2014)**

En un estudio multicéntrico estadounidense de cohortes, cuyo objetivo fue examinar la asociación entre el estatus materno de vitamina D entre las 12 a 26 semanas de gestación y el riesgo de Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) en mujeres con embarazos únicos y con alto riesgo de desarrollar preeclampsia. Encontraron que las mujeres de raza blanca con 25 (OH) D ≥ 50 nmol/L versus < 50 nmol/L tuvieron una reducción del 68% en el riesgo de PEG (RR ajustado 0.32, IC 95% 0.17 - 0.63) y en las mujeres no obesas con 25 (OH) D ≥ 50 vs. < 50 nmol/L tuvieron una reducción del 50% en el riesgo de PEG (RR ajustado 0,50; IC del 95%: 0,31-0,82). No hubo asociación significativa entre los niveles de 25 (OH) D y el riesgo de SGA en madres de etnicidad negra ni en obesas. **(247) Gernand A.D 2014**



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Mientras que en la revisión sistemática dirigida por Harvey et al. (2014) Se identificaron relaciones positivas modestas entre la concentraciones maternas de 25 (OH) D y el peso al nacer, los hallazgos fueron encontrados en el metaanálisis de tres estudios observacionales que usaron concentraciones de 25 (OH) D transformadas logarítmicamente después del ajuste para posibles factores de confusión [coeficiente de regresión agrupado 5,63 g / 10 % de cambio materno 25 (OH) D, IC del 95%: 1,11 a 10,16 g], pero no se encontró esta relación en los cuatro estudios que usaron unidades naturales ni en los estudios de intervención. **(248) Harvey N.C 2014**

La evidencia actualmente es insuficiente para apoyar recomendaciones clínicas definitivas con respecto a la administración de suplementos de vitamina D en el embarazo. Aunque hay evidencia modesta para apoyar una relación entre el estado materno de 25 (OH) D y el peso al nacer, la masa ósea y las concentraciones séricas de calcio, estos hallazgos fueron limitados por su naturaleza observacional o riesgo de sesgo y por su baja calidad (concentraciones de calcio). Se requieren ensayos aleatorios de alta calidad. **(248) Harvey N.C 2014**

Micronutrientes (ácido fólico, hierro)

Al evaluar los beneficios de la administración oral de suplementos de micronutrientes (incluidos hierro y ácido fólico) durante el embarazo en los resultados de la salud fetal, encontramos que en la revisión sistemática de la colaboración Cochrane (2015) que compara los micronutrientes con 30 mg hierro y ácido fólico versus solo hierro (60 mg) con o sin ácido fólico (15 estudios), los micronutrientes resultaron en una significativa disminución en el número de recién nacidos clasificados como de bajo peso (RR 0.88, IC 95% 0.85 - 0.91; evidencia de alta calidad) y PEG (RR 0.92, IC 95% 0.86 - 0.98; evidencia de moderada calidad). **(249) (Haider BA 2015)**

Sus hallazgos respaldan el efecto de los suplementos de micronutrientes con hierro y ácido fólico para mejorar el peso al nacer. En general, las mujeres embarazadas que recibieron suplementos de micronutrientes tuvieron menos bebés con bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional. Los hallazgos, consistentemente observados en varias evaluaciones sistemáticas de evidencia, proporcionan una base para sugerir el reemplazo



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

de hierro más ácido fólico por suplementos de micronutrientes que contengan hierro y ácido fólico para mujeres embarazadas en países de bajos y medianos ingresos como lo es Colombia, donde las deficiencias de micronutrientes son comunes entre las mujeres en edad fértil. (249) (Haider BA 2015)

Calcio

El análisis Cochrane (2014), encontró que hubo una reducción significativa en el riesgo de preeclampsia asociada con la administración de calcio a altas dosis ≥ 1 gr/día, (13 ensayos, 15.730 mujeres: R.R. 0.45, IC 95% 0.31 a 0.65; $I^2 = 70\%$). El efecto fue mayor para las mujeres con dietas bajas en calcio (8 ensayos, 10.678 mujeres: RR: 0.36, IC 95% 0.20 a 0.65; $I^2 = 76\%$) y en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia (5 ensayos, 587 mujeres: RR 0,22, IC del 95%: 0,12 a 0,42; $I^2 = 0\%$). Estos datos deben interpretarse con precaución debido a la posibilidad del efecto de estudio pequeño o sesgo de publicación. Estas dosis no tuvieron ninguna significancia en las tasas de bajo peso al nacer o de PEG.

Las bajas dosis de calcio definidas como una dosis menor a 1 gr/día (generalmente 500 o 600 mg/día), se asociaron significativamente con una menor incidencia de tasas de bajo peso al nacer (<2.500 gr) (R.R. 0.20 IC 95% 0.05, 0.88) pero no mostraron ningún efecto sobre las tasas de bebés PEG (R.R. 0.81 IC 95% 0.54, 1.21).7. (277) (**Hofmeyr GJ 2014**)

Los autores concluyen que la administración de suplementos de calcio (≥ 1 g / día) se asocia con una reducción significativa del riesgo de preeclampsia, especialmente en mujeres con baja ingesta de calcio. El efecto del tratamiento puede sobreestimarse debido a que los mayores efectos provenían de los estudios más pequeños o a un sesgo de publicación. También reduce la incidencia de partos prematuros y las tasas de muertes maternas o morbilidad grave. Consideran que estos beneficios superan el mayor riesgo de síndrome HELLP, que fue pequeño en números absolutos. La Organización Mundial de la Salud recomienda el calcio a dosis de 1.5 g a 2 g/día para mujeres embarazadas con baja ingesta de calcio en la dieta.

La evidencia limitada sobre la administración de suplementos de calcio a dosis bajas sugiere una reducción en la preeclampsia y bajo peso al nacer, pero debe ser confirmada por estudios de alta calidad. A la espera de tales resultados, en entornos de bajo consumo de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

calcio en la dieta donde la suplementación con altas dosis no es factible, la opción de los suplementos de dosis más bajas (500 a 600 mg / día) podría considerarse con preferencia a no darlos. (250) (Hofmeyr GJ 2014))

SESION IX. ENFOQUE POR EDAD GESTACIONAL

RCIU TEMPRANO Y TARDIO

Restricción del crecimiento fetal en función de la temporalidad: instauración temprana y tardía

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una complicación relativamente común del embarazo, se asocia con frecuencia a desenlaces perinatales adversos, como la muerte fetal, morbilidad perinatal, mortalidad neonatal, desarrollo neurológico sub-óptimo y alteraciones en la adolescencia y la adultez (251) (Caradeux J 218); (252) (Lohaugen 2013); (253) (Doyle LW 2011); (254) (von Beckerath A-K 2013); (255) Richardus JH 2003. La identificación del feto con RCIU es por ende de suma importancia para poder limitar los riesgos inherentes a la hipoxia crónica subyacente (5-7). (255) (Richardus JH 2003); (23) (Gardosi 2013);

El cuidado antenatal inadecuado en estos fetos, se ha atribuido como la causa prevenible principal de muerte perinatal, por lo que su adecuada identificación y seguimiento son un reto para los sistemas de salud (255) (Richardus JH 2003); (23) (Gardosi 2013) El manejo y vigilancia del feto con RCIU temprano, y la identificación del feto con RCIU tardío representan un reto clínico, dado que en cualquier circunstancia el manejo del feto con RCIU temprano implica siempre balancear la hipoxia crónica versus la prematuridad, mientras que en el feto con RCIU tardío la identificación suele tener limitaciones, y la diferenciación respecto al feto PEG puede ser difícil puesto que desde el punto de vista hemodinámico, no se visualiza el mismo patrón de deterioro secuencial alterado del Doppler que el feto con RCIU de instauración temprana.

2. Definición:



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La definición de la RCIU temprano y tardío para el presente consenso, se rige de acuerdo a la definición operativa de este documento, tomando en cuenta que la temporalidad en la instauración se define de acuerdo al momento en el cual se identifican los hallazgos que caracterizan la RCIU. El punto de corte adoptado es 32 semanas,; previo a las 32 semanas se considerará temprano, y posterior a las 32 semanas se considerará como de instauración tardío (11) ACOG 2013; (256) (Unterscheider J 2013); (257) (Unterscheider J 2014); (258) (McCowan 2018); Un feto pequeño para la edad gestacional (PEG) se define como un feto con un peso estimado <P10 en una población estandarizada. (259) (WHO 2006); (260) (Anderson NH 2012); (261) (Gardosi 2009); (262) (Figueras 2015); (263) (Figueras 2015); (17) (Gordijn 2016)

La edad gestacional en la que comienza la restricción de crecimiento fetal tiene un gran impacto en la presentación clínica y en la severidad de los desenlaces, por esta razón la definición del crecimiento fue dividida en: restricción de instauración temprana y tardía, abarcando algunas diferencias bien establecidas (Tabla7). La RCIU de instauración temprana usualmente se presenta con un patrón de secuencia de deterioro hemodinámico evaluado mediante ecografía Doppler, bien reconocido, demostrando alteraciones en las impedancias del flujo sanguíneo en diferentes territorios vasculares que se correlacionan con los mecanismos compensatorios fetales (17) (Gordijn 2016)

Por otra parte, la restricción de crecimiento de instauración tardía se presenta con alteraciones hemodinámicas diferentes temporalmente respecto a la secuencia de deterioro hemodinámico del feto con RCIU temprano. En este grupo de fetos con instauración tardía de la restricción de crecimiento, los hallazgos iniciales en la ecografía Doppler se manifiestan con un índice cerebro-placentario (ICP) <P5 o índice de pulsatilidad (IP) de arteria uterina >P95 asociándose con una disfunción placentaria menos severa, con patrones al Doppler de la arteria umbilical (AU) usualmente normales (17) (Gordijn 2016)

3. Factores de Riesgo:

La etiología del feto PEG es multifactorial, jugando un papel importante factores placentarios, maternos, fetales o combinación de estos. Los factores de riesgo maternos incluyen nuliparidad, edad materna avanzada, raza (afro-americanos y



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

surasiáticos), extremos del índice de masa corporal, consumo de cigarrillo, uso de sustancias psico-activas. (264) (Shah PS 2010); (265) (Odibo AO 2006); (266) (Han Z 2011); (267) (Jaddoe VW V 2007); (268) (McCowan 2009); (269) (Gouin K 2011); (270) (Silver RM. 2018)

Algunas enfermedades sistémicas maternas que afectan la función placentaria se han asociado con esta patología, como lo son el Lupus eritematoso sistémico, hipertensión, diabetes y enfermedad renal crónica. (270) (Silver RM. 2018)

El uso de medicaciones anti-convulsivantes, anti-neoplásicas y anticoagulantes también se han relacionado con un incremento en la posibilidad de presentar RCIU. Algunos estudios mencionan que la malnutrición materna podría jugar un papel importante en el desarrollo de RCIU, lo cual a su vez sería especialmente prevalente en países en vía de desarrollo.

El advenimiento de las técnicas de fertilización in-vitro y el aumento de los embarazos múltiples se encuentran en riesgo de presentar esta condición. (271) (Griffin M 2018)

Los factores fetales que se han atribuido a RCIU son: síndromes genéticos o cromosómicos, algunas cardiopatías, efectos genéticos de consanguinidad, infecciones de transmisión vertical (incluyendo TORCH, sífilis, varicela-zoster, parvo-virus B19, rubeola, citomegalovirus y herpes). (272) (Audette MC 2018); (273) (Jackson RA 2004); (274) (Snijders 1993); (275) (Figueras 2018).

4. Desarrollo de la enfermedad, desenlaces y complicaciones asociadas:

La RCIU por insuficiencia placentaria es una condición patológica derivada de la hipoxia crónica, asociada a desenlaces perinatales adversos a corto y a largo plazo, con consecuencias que pueden perpetuarse o desarrollarse incluso hasta la vida adulta (275) (Figueras 2018).. Los hallazgos hemodinámicos fetales y placentarios se consideran secundarios a un proceso crónico de hipoxia por insuficiencia placentaria y por lo general siguen una secuencia de deterioro conocida, permitiendo así al clínico determinar el estado clínico de la enfermedad y orientar respecto al seguimiento y al manejo. (276) (Giabicani E 2018)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

El diagnóstico de la RCIU de instauración temprana por lo general no reviste dificultades y es factible sospecharlo por los antecedentes, por los hallazgos clínicos durante el control prenatal, y por las ecografías de la segunda mitad de la gestación. El grado de compromiso de la insuficiencia placentaria suele ser superior al 60%, generando respuestas compensatorias fetales y placentarias a una hipoxia temprana y severa, manifestándose en una disminución significativa de la velocidad de crecimiento, una medición de la altura uterina que no alcanza lo esperado para la edad gestacional, y alteraciones en diferentes territorios vasculares que incluye secuencialmente a las arterias uterinas, la arteria umbilical, el ratio cerebro-placentario, la arteria cerebral media, el istmo aórtico y los vasos venosos (ducto venoso y vena umbilical) (254) (von Beckerath A-K 2013)

Como se conoce, la restricción de instauración tardía, representa un reto diagnóstico, por lo que con frecuencia puede ser sub diagnosticada y se asocia con un riesgo del 23% de los casos de óbito fetal, sin una causa definida. A pesar de tener una naturaleza más benigna al compararlo con la restricción de instauración temprana, el riesgo de deterioro fetal agudo antes de parto es alto, contribuyendo en gran parte a la mortalidad en embarazos tardíos (275) (Figueras 2018); (277) (Kovo 2013)

Entre las consecuencias a corto plazo, en el periodo neonatal la restricción del crecimiento fetal se asocia con una mayor tasa de parto pre término, y por lo tanto mayor de riesgo morbi-mortalidad, asociada a la prematurez. Los fetos con afectación severa tienen un riesgo mayor de alteraciones en el registro cardio tocográfico durante el trabajo de parto, con un incremento significativo de las tasas de cesárea, acidosis neonatal e ingreso a UCI neonatal parto (275) (Figueras 2018); (277) (Kovo 2013). En general los fetos con bajo peso al nacer presentan mayor incidencia de muerte neonatal, y morbilidad atribuible a la hipoxia crónica y/o a la prematuridad, incluyendo Apgar <5 en 5 minutos, encefalopatía hipoxico-isquémica y convulsiones. Adicionalmente tienen mayor riesgo de hipotermia dada a la escasa grasa subcutánea y reducción en producción de calor por escasas reservas. La hipoglicemia neonatal es más común por esta misma razón, por lo que se requiere monitorización estricta durante el trabajo de parto (275) (Figueras 2018); (277) (Kovo 2013)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Se ha demostrado que los fetos restringidos, presentan diferencias en los metabolitos cerebrales, al compararlos con fetos con pesos adecuados al nacer, lo que se traduce en alteraciones en el neurodesarrollo. Durante la infancia presentan retrasos en el desarrollo psicomotor y de lenguaje, conllevando posteriormente a un rendimiento cognitivo significativamente menor. La posibilidad de dificultades en el aprendizaje, con puntuaciones de rendimiento intelectual bajas y de problemas comportamentales como déficit de atención e hiperactividad es significativamente mayor que la de los fetos con crecimiento adecuado para la edad gestacional (275) (Figueras 2018); (277) (Kovo 2013)

En cuanto al crecimiento, se ha observado durante la infancia un “catch-up” rápido, condición que a su vez aumenta el riesgo de síndrome metabólico a largo plazo. La mayoría logran alcanzar una estatura normal, sin embargo, el 10% presentará una falla en el crecimiento infantil, presentando una estatura baja que puede requerir manejo con hormona de crecimiento recombinante. Por otro lado, se ha establecido una clara asociación entre la restricción del crecimiento fetal y la pubertad precoz, evidenciándose una adrenarca agresiva con niveles de dehidroepiandrosterona sulfato elevados en estos adolescentes (275) (Figueras 2018); (277) (Kovo 2013)

En cuanto a las consecuencias a **largo plazo**, la “programación” fetal” juega un papel muy importante, generando en estos fetos una predisposición para el desarrollo de un síndrome metabólico en la adultez. Este concepto fue dilucidado por primera vez por el Dr. David Barker a finales de la década de los 80’s, cuando observó un riesgo cardiovascular elevado, y un mayor riesgo de Diabetes y síndrome metabólico en pacientes con bajo peso al nacer. De aquí nace la Hipótesis de Barker, en la que se describe como los fetos restringidos *in utero*, presentan una alteración en la función y estructura de los tejidos y por lo tanto en el metabolismo en general, incrementando el riesgo de desordenes metabólicos y cardiovasculares en la adultez como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, resistencia a la insulina, dislipidemia, entre otros (275) (Figueras 2018); (277) (Kovo 2013)

5. Historia natural de RCIU:



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La invasión adecuada del trofoblasto, en conjunto con una angiogénesis rápida de las vellosidades coriales son los factores principales necesarios para un desarrollo y funcionamiento placentario adecuado y posterior crecimiento normal.

La fisiopatología de la restricción del crecimiento fetal está claramente establecida cuando es causada por disfunción placentaria severa resultando en una transferencia inadecuada de nutrientes y oxígeno al feto que se puede asociar a hipoxia fetal y a alteraciones en el crecimiento temprano. Como mecanismo compensatorio, el feto genera una redistribución del flujo aumentando el flujo cerebral lo que explica porque estos fetos presentan un crecimiento cerebral y una circunferencia cefálica normal, y una consecuente disminución de la grasa corporal y del crecimiento de tejidos blandos, reflejada en una circunferencia abdominal disminuida. Por esta redistribución del flujo presentan también hipoperfusión renal, disminuyendo la producción de orina fetal, alterando el volumen del líquido amniótico (30–33). (277) (Kovo 2013); (150) (Turan O.M. 2008); (278) (Oros D 2011).

En los casos de disfunción placentaria menos severa no está bien establecida la fisiopatología de la restricción del crecimiento, como lo es en la restricción de instauración tardía. Las diferencias que existen entre restricción del crecimiento de instauración temprana y tardía, en cuanto a la disfunción placentaria, patrones de deterioro y manifestaciones clínicas, sugieren que la restricción tardía puede representar una condición fisiopatológica diferente y de menor severidad. (279) (Stanek J 204)

Los hallazgos histopatológicos en estos casos evidencian mayor frecuencia de lesiones uteroplacentarias vasculares, especialmente infartos, aunque su incidencia es menor que en la restricción de instauración temprana. Adicionalmente en placentas de fetos con restricción cerca al término se ha visto mayor incidencia de otras lesiones en las vellosidades que incluyen fibrosis, hipovascularización, y avascularización las cuales son sugestivas de eventos tromboticos fetales, que sugieren un proceso de afectación crónica. Se ha demostrado una diferencia en la afectación placentaria en la restricción tardía, presentando un mayor compromiso del compartimento fetal, hallazgo que sugiere que los mecanismos de afectación placentaria en los dos tipos de restricción son diferentes. En la restricción tardía están involucrados los compartimentos maternos y fetales, mientras que en la temprana hay un compromiso severo del compartimento materno. El compromiso



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

dual en la restricción tardía explicaría porque estos fetos tienen mayor riesgo de desenlace perinatal adverso inmediato. Los hallazgos de compromiso placentario severo se han relacionado con un aumento en los desenlaces adversos a nivel perinatal y neonatal ya mencionados previamente. (279) (Stanek J 204); (280) (Mifsud 2014); (281) Backe B 1993

La correlación clínica de desenlaces perinatales adversos con la RCIU ha conllevado al clínico a adoptar medidas tendientes a establecer como objetivo de manejo la optimización del momento del parto (282) Boers KE; (283) (Zhu MY 2016); (284) (Crovetto F 2016); (285) (Melchiorre K 2009) , en la cual es conveniente siempre tomar en cuenta las posibilidades de seguimiento por personal médico entrenado (Médicos especialistas en Medicina Materno Fetal) y la capacidad de respuesta del centro de atención hospitalaria de monitorización fetal, de parto por cesárea, y de atención de complicaciones derivadas de la prematuridad (41-46). (286) (Poon LCY 2013); (287) (Parry S 2017); (288) (Goto 2013); (289) (Bricker L 2015); (16) (Figueras 2014); (290) Muresan D 2016

6. Alteraciones hemodinámica- Doppler:

La etiopatología de la restricción del crecimiento uterino dado por alteraciones de la circulación uteroplacentaria se ha estudiado por más de cinco décadas. La ecografía y el Doppler ha permitido el estudio de la circulación tanto umbilico-placentario como utero-placentaria desde el primer trimestre de la gestación. Estas técnicas se han utilizado extensamente en el tamizaje de complicaciones asociadas al embarazo como la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal. Más recientemente se han utilizado el Doppler 3D y la resonancia magnética fetal con aplicabilidad clínica limitada. (291) (Hershkovitz 2000); (292) (Baschat AA 2018)

Las diferencias en la patología placentaria entre la restricción temprana y tardía explican las diferencias que presentan estas condiciones en los flujos del Doppler, con patrones de deterioro diferente como se observa en la **figura 8** (293) (Vergani P 2003)

La restricción de instauración temprana se caracteriza por un incremento en las resistencias de la arteria umbilical, manifestándose como una resistencia elevada al flujo secundario a un compromiso severo de la vasculatura materna (**Figura 9**).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La restricción de instauración tardía, se caracteriza por un Doppler de arteria umbilical (AU) generalmente normal, acompañado de una disminución en el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (ACM), indicando un compromiso fetal, probablemente secundario a anormalidades placentarias fetales (28,47). (275) (Figueras 2018); (291) (Hershkovitz 2000);

Está claro que en la restricción del crecimiento tardía el Doppler de la arteria umbilical no refleja la insuficiencia placentaria y no predice de una manera confiable los desenlaces adversos asociados a esta condición. Como este parámetro no es sensible, se han explorado otros para reflejar la adaptación fetal a la insuficiencia placentaria. (277) (Kovo 2013); (294) (Chang 1994); (144) (Severi 2002)

El Doppler de la ACM ha demostrado ser útil, asociando el hallazgo de resistencias disminuidas con desenlaces perinatales adversos y alteraciones en el neurodesarrollo (**Figura 10**) (292) (Baschat AA 2018); (295) (Bahado-Singh RO 1999)

El índice cerebro placentario (ICP) que combina el índice de pulsatilidad de la ACM y la AU, ha demostrado ser más sensible para detectar hipoxia, que sus componentes individuales. Este índice se disminuye aun con valores de la AU y ACM cercanos a la normalidad, lo que hace que se correlacione de una mejor manera a la hipoxia fetal y sea actualmente la herramienta principal para el seguimiento de estos fetos (53–55)(52–54)(53–55). (295) (Bahado-Singh RO 1999); (296) (Gramellini D 1992); (297) (Vollgraff 2018), (298) (Ghosh GS 2009)

Adicional a estos parámetros, el Doppler de arterias uterinas es una herramienta utilizada para la evaluación de la función placentaria, específicamente del componente materno (**Figura 11**). Alrededor de un tercio de los embarazos con Doppler de arterias uterinas alterado en tercer trimestre, presentaban un Doppler normal en primer trimestre. Esto sugiere que este parámetro tiene la ventaja potencial de detectar insuficiencia placentaria ocasionada por diferentes vías, tanto por una invasión trofoblástica defectuosa al inicio del embarazo, como por otro mecanismo patológico que surge tardíamente en el embarazo. La alteración de este parámetro se ha asociado con un incremento en el riesgo de distres fetal intraparto, cesárea de emergencia y admisión a UCI neonatal (299) (Vergani P 2002);



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

DISCUSIÓN

La Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU) o restricción del crecimiento fetal, es una de las causas más comunes en obstetricia de resultados perinatales adversos y de pobre pronóstico, no solo neonatal sino a largo plazo, tanto para el niño como para el adulto, afectando negativamente entre otros el neurodesarrollo, los sistemas cardiovascular y endocrino.

La RCIU se define conceptualmente como la incapacidad para alcanzar el potencial de crecimiento para las características propias de su entorno, grupo étnico y género. Sin embargo, el reto diagnóstico es traducir dicha incapacidad de alcanzar un crecimiento óptimo en la vida fetal, en datos clínicos obtenidos de mediciones ultrasonográficas reproducibles que permitan caracterizar la RCIU. Lo anterior, sumado al hecho de que habitualmente se consideraba que los términos Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) y RCIU fuesen lo mismo, y el hecho de que el manejo continúe considerándose un desafío clínico permanente para el Gineco-Obstetra y para el médico Materno Fetal, generó para la FECOPEN la necesidad de redactar un Consenso Colombiano que estableciera pautas diagnósticas y de manejo.

La discusión sobre los criterios diagnósticos empleados para reconocer al feto PEG o con RCIU, está lejos de zanjarse dada la variabilidad clínica de presentación y la pluralidad de conceptos empleados para dicho fin. Hasta el momento el percentil 10 parece ser el mejor punto de corte para identificar al feto con alteración del crecimiento, o al menos es el universalmente aceptado. Cabe anotar que en este grupo de fetos encontramos a aquellos casos cuyo déficit de crecimiento es atribuible a una falla placentaria, quienes se les ha denominado fetos con real RCIU, mientras que aquellos casos cuyo peso fetal estimado se encuentre por debajo del percentil 10 pero sin alteraciones hemodinámicas se denominan fetos PEG. Esta diferencia es importante subrayarla puesto que se ha considerado que los fetos PEG son constitucional y fisiológicamente pequeños, y tienen un bajo riesgo para resultados perinatales adversos, mientras que los fetos con RCIU son patológicamente pequeños, cuya función placentaria se encuentra en tal grado de deterioro que está propensa a causar hipoxia y acidosis fetal, y correrán por ende con un riesgo elevado para resultado perinatal adverso.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La evaluación de antecedentes, de las características maternas y la evaluación hemodinámica (ecografía Doppler), permite predecir alrededor del 90% de los casos que desarrollarán RCIU temprana, la que se presenta antes de las 32 semanas de gestación, además hasta un 60% de los casos se asocian con el desarrollo de preeclampsia, lo que facilita su detección. Por otra parte, la predicción temprana (11-14 semanas) de casos que desarrollarán RCIU tardía (>32 semanas) tiene una limitación considerable, por lo cual se ha propuesto el tamizaje temprano en tercer trimestre como una estrategia para la detección de RCIU tardía, con la cual se podría llegar a duplicar la detección de casos de RCIU, y disminuir la tasa de óbito fetal secundario a RCIU tardía, sin incremento de la mortalidad materna. Es importante recalcar que en los casos de RCIU tardía, el Doppler de la arteria umbilical no refleja de forma inequívoca la insuficiencia placentaria y por lo tanto su evaluación no nos permitirá predecir fehacientemente un resultado perinatal adverso. No obstante, algunas revisiones mencionan que el tamizaje de tercer trimestre no tiene un beneficio considerable para la detección temprana de RCIU tardía. Sin embargo, nosotros como parte de la comunidad médica, estamos esperanzados en que en los próximos años los biomarcadores maternos como los factores angiogénicos sean utilizados como criterios diagnósticos, y así incrementemos nuestra tasa de detección.

El diagnóstico de RCIU reviste serias dificultades por la no uniformidad de criterios. Entre las estrategias encaminadas a generar una definición, se encuentra un estudio que evalúa la posibilidad de alcanzar un acuerdo mediante la aplicación de una encuesta con metodología de consenso “Delphy” aplicada a un grupo de expertos mundiales en RCIU, en la cual evaluaron 18 parámetros para definir RCIU temprano y tardío. Con este ejercicio se alcanzó un acuerdo respecto a las 32 semanas para delimitar la RCIU temprana y tardía. En cuanto a los parámetros ecográficos fetales, el acuerdo concluyó la inclusión de criterios similares a los empleados en el presente consenso para diagnóstico de la RCIU temprana: Peso Fetal Estimado (PFE) < P3 o Perímetro Abdominal (PA) < P3, o flujo diastólico ausente en la arteria umbilical; o un PFE o PA < P10 combinado con alteración hemodinámica (IP medio de arterias uterinas > P95, y/o IP arteria umbilical > P95). Los parámetros empleados para definir RCIU tardía incluyeron un PFE < P3 o PA < P3; o al menos dos de los siguientes criterios: un PFE o PA < P10, una disminución en dos o más cuartiles en el



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

PA o en el PFE, o alteración hemodinámica (Razón Cerebro-Placenta [RCP] < P5, o un IP de la arteria umbilical > P95).

Respecto a la evaluación longitudinal del peso fetal, en el consenso acordamos incluir dentro del concepto operacional de la RCIU, la disminución en dos cuartiles del PFE, con una diferencia de 4 semanas. Este concepto novedoso se ha incluido teniendo en cuenta que una disminución de 2 cuartiles en la velocidad de crecimiento debe considerarse como una característica que orientaría hacia la posibilidad de un deterioro significativo de la función placentaria y como un dato precoz que precisaría un seguimiento más estricto mediante pruebas de bienestar fetal.

La ecografía Doppler ha permitido en el plazo de los últimos 30 años establecer una secuencia de deterioro hemodinámico que de manera progresiva nos guía desde una enfermedad confinada a las dos caras placentarias la materna y la fetal (arterias uterinas y arteria umbilical), pasando posteriormente a una etapa en la cual se generan mecanismos hemodinámicos que compensan parcialmente la hipoxia, hasta llegar por último a una etapa de descompensación en la cual la hipoxia sobrepasa a los mecanismos hemodinámicos y llevan hacia la lesión estructural y a la disfunción de órganos como el corazón, que antecede a la muerte fetal. En este consenso hemos definido los estadios de la enfermedad de acuerdo a las características temporales de los estadios fisiopatológicos que lleva la hipoxia crónica en el feto con RCIU. En la primera etapa de la enfermedad, consideramos los siguientes parámetros hemodinámicos como aquellos que se limitan a las dos caras placentarias: el IP de la arteria umbilical y el IP medio de las arterias uterinas > P95, y la Razón Cerebro-Placenta (RCP) inferior al P5. En la etapa de hipoxia compensada, se circunscriben los hallazgos a una disminución marcada del IP de la ACM, al incremento de la pulsatilidad de la arteria umbilical, y a una disminución aún más pronunciada del RCP. En este momento fisiopatológico es importante referenciar al istmo aórtico, pues es considerado como el único “shunt” arterial en vida fetal, y además nos aporta información como indicador del rendimiento o desempeño ventricular y como marcador indirecto de la oxigenación cerebral, reflejando el balance entre la impedancia del cerebro y el sistema vascular periférico. En el estado avanzado de redistribución hemodinámica se observa un deterioro aún mayor en la arteria umbilical siendo posible observar un flujo diastólico



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

ausente o reverso. También es factible observar un incremento de la presión en las cavidades derechas, con un aumento de la pulsatilidad retrógrada hacia la vena cava inferior y el ductus venoso, el cual se manifiesta con una disminución progresiva del flujo atrial (onda A), hasta su ausencia, y por ende con un incremento de la pulsatilidad venosa del mismo. Hacia el final del curso natural de la enfermedad, encontramos hallazgos de deterioro de los flujos venosos: DV con flujo atrial reverso, y vena umbilical con pulsaciones dicrotas como manifestación previa a la posibilidad de muerte fetal, por ello han sido denominados signos ominosos de la evaluación hemodinámica fetal.





FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

REFERENCIAS

1. Platz E1, Newman R. (2008) Diagnosis of IUGR: traditional biometry. Semin Perinatol. Jun;32(3):140-7. doi: 10.1053/j.semperi.2008.02.002.
2. Gratacós E, Figueras F. (2014) Fetal growth restriction as a perinatal and long-term health problem: clinical challenges and opportunities for future (4P) fetal medicine. Fetal Diagn Ther.;36(2):85.
3. Battaglia FC, Lubchenco LO (1967) A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr; 71:159-163
4. Chiswick ML. Intrauterine growth retardation. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Sep 28;291(6499):845-8.
5. JAMES, D. Diagnosis and management of fetal growth retardation. Archives of Disease in Childhood 65, 390-394. (1990).
6. Carvajal JA, Vera C, Vargas P, Jordan F, Patillo A, Oyarzun E. Under diagnosis of fetal growth restriction by the new growth curves of the Chilean Ministry of Health. Rev Med Chil. 2007;135(4):436-42.
7. Sepulveda E, Crispi F, Pons A, Gratacos E. Restriccion de crecimiento intrauterino. Rev Med Clin Condes. 2014; 25(6):958-63.
8. Seravalli V, Baschat AA. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015; 42(2):275-88.
9. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41(2):136-45.
10. Hendricks ch. Patterns of fetal and placental growth: the second half of normal pregnancy. Obstet Gynecol. 1964; 24:357-65.
11. Gynecologists ACoOa. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013; 121(5):1122-33.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

12. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A, Committee SfM-FMP. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):300-8.
13. Lausman A, Kingdom J, COMMITTEE MFM. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):741-8.
14. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:10-8.
15. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. *BMC Pediatr.* 2011;11:66.
16. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
17. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):333-9.
18. Sanín-Blair J, Gómez J, Ramírez J, Mejía C, Medina O, Vélez J. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (FEG), Consenso colombiano. *Rev Col Ob Gin.* 2009; 60 (3): 247-61.
19. Verdugo-Muñoz L, Alvarado-Llano J, Bastidas-Sánchez B, Ortiz-Martínez R. Prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino en el hospital universitario San Jose, Popayan (Colombia), 2013.
20. Rebollar E, Ávila J, Gutiérrez V. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer. *Arch Inv Mat Inf.* 2010; 2 (3): 117-22.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

21. Instituto nacional de salud. Colombia. Protocolo de vigilancia en salud pública de Bajo peso al nacer a término. 2016.
22. Marquez-Beltran MF, Vargas-Hernandez JE, Quiroga-Villalobos EF, Pinzon-Villate GY. [An analysis of low birth weight in Colombia, 2005-2009]. Rev Salud Publica (Bogota). 2013; 15(4):577-88.
23. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. BMJ. 2013;346:f108.
24. MacDonald TM, McCarthy EA, Walker SP. Shining light in dark corners: diagnosis and management of late-onset fetal growth restriction. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015; 55(1):3-10.
25. Molina S, Alfonso D. Muerte fetal anteparto. Univ Med Bog. 2010; 51 (1): 59-73.
26. Garite TJ, Reese C, Thorp J. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004;191:481-7.
27. Pimiento L, Beltrán M. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2015; 80(6): 493 – 502.
28. Molina S, Correa D, Rojas J, Acuña E. Orígenes fetales de la patología del adulto: la restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2014; 79(6): 546 – 53.
29. Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P., Mazzola, J. B., Silva, C. P., Marçal, V. M. G, Araujo Júnior, E. Fetal growth restriction: current knowledge. Archives of Gynecology and Obstetrics, 295(5), 1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9> (2017)
30. Maulik D. Fetal Groth Restriction : The Etiology. Clin Obstet Gynecol 2006; 49 (2):284-56
31. Salafia C, Charles A, Maas E. Placental and fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

32. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008.
33. Howley HE1, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):694-708.
34. Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ Davis RO, Nelson KG. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 625-30.
35. Bada HS, Das A, Bauer CR, Lester B. Gestational cocaine exposure and Intrauterine Growth: maternal lifestyle study. *Obs Gynecol* 2002.
36. Grote N, Bridge J, Gavin A, Melville J. A metaanalysis of depression during pregnancy. *Arch, Gen Psychiatri*. 2002.
37. Monk D, Moore G. Intrauterine growth, restriction genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:371-8.
38. Ville Y, Nyberg DA. Growth, Doppler and Fetal asesment. In: Nyberg DA, McGhan JP, Pretorius DH, Pilu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003.
39. Giabicani É, Brioude F, Le Bouc Y, Netchine I. Imprinted disorders and growth. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Jun;78(2):112-113
40. Hall JG. Review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature--are they related to the epigenetic mechanism(s) of fetal survival involved in the developmental origins of adult health and disease? *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(2):512-27.
41. Infantea, L. M. P., Andrea, M., & Avendaño, B.. Artículo de Revisión Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. *REV CHIL OBSTET GINECO*, 80(6), 493–502. (2015)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

42. Mu, L., Sc, M. M., Hern, R., Sc, B. M., & Moderno, G. Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y sus alteraciones bioquímicas. *NOVA - PUBLICACIÓN CIENTÍFICA*, 3(3), 88–94. (2005).
43. Bukowski R1, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Aug;185(2):463-7.
44. Chauhan S, Magann E. Screening for Fetal Growth Restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006
45. Barut, F., Barut, A., Gun, B. D., Kandemir, N. O., Harma, M. I., & Harma, M. (2010). Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagnostic Pathology*, 12–14.
46. José Pacheco. Retardo de crecimiento intrauterino. *Ginecología y Obstetricia* - Vol. 41 N°2 Abril 1995 ojo
47. Parra-Saavedra M1, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Parra G, Gratacos E, Figueras F. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta*. 2013 Dec;34(12):1136-41. doi: 10.1016/j.placenta.2013.09.018. Epub 2013 Oct 10.
48. A.L. Fowden, A.N. Sferruzzi-Perri, P.M. Coan, M. Constancia and J.G. Burton. Placental Efficiency and adaptation: endocrine regulation. *J Physiol* 587.14 (2009) pp 3459-3472.
49. Ionel Sandovici, Katharina Hoelle, Emily Angiolini, Miguel Constancia. Placental adaptation to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reproductive Biomedicine online* (2012) 25, 68-89.
50. Dimasuay KG, Boeuf P, Powell TL and Jansson T Placental Responses to Changes in the Maternal Environment Determine Fetal Growth. *Front. (2016). Physiol.* 7:12.
51. Roos, S., et al. Regulation of placental amino acid transporter activity by mammalian target of rapamycin *Am.J.Physiol.CellPhysiol*, 2009. 296,C142–C150.
52. Pantham, P, et al. Reduced placental amino acid transport in response to maternal nutrient restriction in the baboon. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Oct;309(7):R740-6. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015

Oct;309(7):R740-6.

53. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2001 Jan;72(1):85-96.
54. Srividhya Sankaran MRCOG, Phillipa M. Kyle, MD MD, FRCOG, FRANZCOG, CMFM. (2009) Aetiology and Pathogenesis of IUGR. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 23 765–777
55. M.G. Neerhof and L.G. Thaete, (2008) The Fetal Response to Chronic Placental Insufficiency. Semin Perinatol, 32:201-205.
56. Roberts M. (2014) Pathophysiology of ischemic placental disease, Seminars in Perinatology 38 139 –145.
57. Baschat A, (2004) Fetal responses to placental insufficiency: an update, BJOG, October, Vol. 111, pp. 1031–1041.
58. Giussani, Gino. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. J Physiol 594.5 (2016) pp 1215–1230.
59. <http://www.perinatal.org.uk/FetalGrowth/GAP/GAP.aspx>
60. H. P. Robinson, J. E. E. Fleming. (1975) A CRITICAL EVALUATION OF SONAR “CROWN-RUMP LENGTH” MEASUREMENTS. BJOG. Volume82, Issue9. September Pages 702-710
61. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Barros FC, Carvalho M, Salomon LJ, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014 Sep 6;384(9946):869-79. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61490-2.

62. SAULO MOLINA GIRALDO, "VALORES DE REFERENCIA DE PESO FETAL ESTIMADO EN LA POBLACIÓN COLOMBIANA" (2012). *Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecologia* ISSN: 0034-7434 ed: Editora Guadalupev.63 fasc.1 p.19 – 21
63. Torvid Kiserud, Gilda Piaggio, Guillermo Carroli, Mariana Widmer, JoséÂ Carvalho, Lisa Neerup Jensen, Daniel Giordano, JoséÂ Guilherme Cecatti, Hany Abdel Aleem, Sameera A. Talegawkar, Alexandra Benachi11, Anke Diemert, Antoinette Tshetu Kitoto, Jadsada Thinkhamrop, Pisake Lumbiganon, Ann Tabor, Alka Kriplani, Rogelio Gonzalez Perez, Kurt Hecher, Mark A. Hanson, A. Metin GuÈlmezoglu, Lawrence D. Platt The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLOS Medicine* | DOI:10.1371/journal.pmed.1002220 January 24, 2017
64. Gardosi. Fetal growth: towards an international standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 112–114
65. Conde-Agudelo A, Papageorghiou A, Kennedy S, Villar J. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120:681–694.
66. L. Velauthar, M. N. Plana, M. Kalidindi, J. Zamora, B. Thilaganathan, S. E. Illanes, K. S. Khan, J. Aquilina and S. Thangaratinam. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–507.
67. E. Roma, A. Arnau, R. Berdala, C. Bergos, J. Montesinos and F. Figueras. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 391–397.
68. Practice bulletin. Fetal Growth Restriction. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, Vol. 121, N°. 5, May 2013.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

69. SOGC clinical practice guideline. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(8): 741–748.
70. F. Crovetto, S. Truinfo, F. Crispi, V. Rodriguez - Sureda, C. Dominguez, F. Figueras and E. Gratacos. (2017) Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 49: 349–356.
71. Tei, C., Ling, L., Hodge, D., Bailey, K., Oh, J., Rodeheffer, R. et al. (1995). New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 26, 357-366.
72. Tei, C., Nishimura, R., Seward, J., & Tajik, A. (1997). Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*, 10, 169-178.
73. Mooradian, S., Goldberg, C., Crowley, D., & Ludomirsky, A. (2000). Evaluation of a noninvasive index of global ventricular function to predict rejection after pediatric cardiac transplantation. *Am J Cardiol*, 86, 358-360.
74. Ichihashi, K., Yada, Y., Takahashi, N., Honma, Y., & Momoi, M. (2005). Utility of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborns. *J Perinat Med*, 33, 549-552.
75. Eidem, B., Edwards, J., & Cetta, F. (2001). Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography*, 18, 9-13.
76. Ebbing, C., Rasmussen, S., Godfrey, K., Hanson, M., & Kiserud, T. (2009). Redistribution pattern of fetal liver circulation in intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 88, 1118-1123.
77. Friedman, D., Buyon, J., Kim, M., & Glickstein, J. (2003). Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, 33-36.
78. Raboisson, M., Bourdages, M., & Fouron, J. (2003). Measuring left ventricular myocardial performance index in fetuses. *Am J Cardiol*, 91, 919-921.
79. Figueras, F., Figueras, J., Meler, E., Eixarch, E., Coli, O., Gratacos, E., Gardosi, J., & Carbonell, X. (2007). Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92, 277-280



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

80. Schwarcz R., Duverges C., Diaz A., y Fescina R. (1995). *Obstetricia*. (5a ed.) Argentina: Librería editorial El Ateneo
81. Nicolaides, K. (2004). Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am. Journal Obst and Gynecol*, 191, 45-67
82. Callen P. (2008). *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Saunders Elsevier
83. Molina, S., & Ramirez, J. (2008). Restriccion de crecimiento intrauterino. Una aproximación. *Controversias en Ginecol y Obstet*, 5, 110-123.
84. Di Marco, F., Barbella, S., Callegari, C., & Kolsten, C. (2003). Evaluación nutricional del recién nacido a término: aplicación de una metodología clínica para diferenciar desnutrición fetal y pequeño para la edad gestacional. *Ven Puer Ped*, 66, 18-25 corroborar
85. Giles, W., Trudinger, B., & Baird, P. (1985). Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol*, 92, 31-38.
86. Kingdom, J., & Kaufmann, P. (1999). Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol*, 474, 259-275.
87. Starzyk, K., Salafia, C., Pezzullo, J., Lage, J., Parkash, V., Vercruyse, L., et al. (1997). Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Hum Pathol*, 28,353-358.
88. Yagel, S., Anteby, E., Shen, O., Cohen, S., Friedman, Z., & Achiron, R. (1999). Placental blood flow measured by simultaneous multigate spectral Doppler imaging in pregnancies complicated by placental vascular abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 14, 262-266.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

89. Rigano, S., Bozzo, M., Ferrazzi, E., Bellotti, M., Battaglia, F., & Galan, H. (2001). Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 834-838.
90. Alfirevic, Z., & Neilson, J. (1995). Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 172, 1379-1387.
91. Divon, M. (1996). Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 174, 10-14.
92. Resnik, R. (2002). Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*, 99, 490-496.
93. Salafia, C. (1997). Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 40, 740-749.
94. Stuart, M., Clark, D., Sunderji, S., Allen, J., Yambo, T., Elrad, H., et al. (1981). Decrease prostacyclin production: a characteristic of chronic placental insufficiency syndromes. *Lancet*, 1, 1126-1128.
95. Neri, I., Di Renzo, G., Caserta, G., Gallinelli, A., & Facchinetti, F. (1995). Impact of the L-arginine/nitric oxide system in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 50, 851-858.
96. Fleischer A., Manning F., Jeanty P., y Romero R. (2004). *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. (6ª ed.) España: Marbàn libros, S. L.
97. Papageorghiou, A., Yu, C., Bindra, R., Pandis, G., & Nicolaides, K. (2001). Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 441-449.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

98. Gomez, O., Martinez, J., Figueras, F., Borobio, V., Puerto, B., et al. (2005). Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26, 490-494
99. Martin, A., Bindra, R., Curcio, P., Cicero, S., & Nicolaides, K. (2001). Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 583-586.
100. Nicolaides 2004 uterinas
101. Cafici, D. (2008). *Ultrasonografía Doppler en Obstetricia*. (1a ed.) Argentina: Ediciones Journal
102. Mari, G., & Hanif, F. (2007). Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver. *Clin Obstet Gynecol*, 50, 497-509.
103. Rodeck C. & Whittle M. (2009). *Fetal Medicine*. London. Churchill Livingstone Elsevier limited.
104. Sherer, D. (1997). Prenatal ultrasonographic assessment of the middle cerebral artery: a review. *Obstet Gynecol Surv*, 52, 444-455
105. Poulsen, S., Jensen, S., Nielsen, J., Moller, J., & Egstrup, K. (2000). Serial changes and prognostic implications of a Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic myocardial performance in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 85, 19-25.
106. Chervenak F., & Kurjak A. (1999). *Fetal Medicine*. New York: The Parthenon Publishing Group limited.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

107. Benavides, J., Hernández, E., Figueroa, H., Oros, D., Feria, L., Scheier, M., Figueras, F., & Gratacós, E. (2010). Reference values for Doppler parameters of the fetal anterior cerebral artery throughout gestation. *Gynecol Obstet Invest*, 69, 33-39.
108. Manten, G., Sikkema, M., Voorbij, H., Visser, G., Bruinse, H., & Franx, A. (2007). Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy*, 26, 39-50.
109. Trudinger, B., Stevens, D., Connelly, A., Hales, J., Alexander, G., Bradley, L., et al. (1987). Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol*, 157, 1443-1448.
110. Thompson, R., & Trudinger, B. (1990). Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol*, 16, 449-458.
111. Gagnon, R., Johnston, L., & Murotsuki, J. (1996). Fetal placental embolization in the late-gestation ovine fetus: alterations in umbilical blood flow and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol*, 175, 63-72.
112. Van Splunder, I., & Wladimiroff, J. (). Cardiac functional changes in the human fetus in the late first and early second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996, 7, 411-415.
113. Hernandez, E., Lopez, J., Figueroa, H., Sanin, J., Carreras, E., Cabero, L. et al. (2005). A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26, 227-232.

114. Tei, C., Dujardin, K., Hodge, D., Kyle, R., Tajik, A., & Seward, J. (1996). Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 28, 658-664.

115. Wladimiroff, J., Wijngaard, J., Degani, S., Noordam, M., Van, E., & Tonge, H. (1987). Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol*, 69, 705-709.

116. Baschat, A., Gembruch, U., Reiss, I., Gortner, L., & Diedrich, K. (1997). Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome--the 'heart-sparing effect'. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9, 162-172

117. Baschat, A., & Gembruch, U. (2003). The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, 124-127.

118. Gembruch, U., & Baschat, A. (1996). Demonstration of fetal coronary blood flow by color-coded and pulsed wave Doppler sonography: a possible indicator of severe compromise and impending demise in intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7, 10-16.

119. Mari, G., Uerpaiojkit, B., Abuhamad, A., & Copel, J. (1996). Adrenal artery velocity waveforms in the appropriate and small-for-gestational-age fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 8, 82-86.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

120. Abuhamad, A.Z, Mari, G., Bogdan, D., & Evans, A. (1995). Doppler flow velocimetry of the splenic artery in the human fetus: is it a marker of chronic hypoxia?. *Am J Obstet Gynecol*, 172, 820-825.
121. Stale, H., Marsal, K., Gennser, G., Benthin, M., Dahl, P., & Lindstrom, K. (1991). Aortic diameter pulse waves and blood flow velocity in the small, for gestational age, fetus. *Ultrasound Med Biol*, 17, 471-478.
122. Mari, G., Uerpaiojkit, B., & Copel, J. (1995). Abdominal venous system in the normal fetus. *Obstet Gynecol*, 86, 729-733. Confirmar
123. Sepulveda, W., Bower, S., Nicolaides, P., & Fisk, N. (1995). Discordant blood flow velocity waveforms in left and right brachial arteries in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol*, 86, 734-738.
124. Stigter, R., Mulder, E., Bruinse, H., & Visser, G. (2001). Doppler studies on the fetal renal artery in the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 141-145.
125. Rizzo, G., Capponi, A., Arduini, D., & Romanini, C. (1995). The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol*, 102, 963-969.
126. Tekay, A., & Jouppila, P. (2000). Fetal adrenal artery velocimetry measurements in appropriate-for-gestational age and intrauterine growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16, 419-424



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

127. Akalin, T., Nicolaides, K., Peacock, J., & Campbell, S. (1994). Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol*, 439-444.
128. Al-Ghazali, W., Chita, S., Chapman, M., & Allan, L. (1989). Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*, 96,697-704.
129. Gottlieb, A., & Galan, H. (2008). Nontraditional sonographic pearls in estimating gestational age. *Semin Perinatol*, 32,):154-60.
130. Rizzo, G., Capponi, A., Talone, P., Arduini, D., & Romanini, C. (1996). Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7, 401-410.
131. Chan, F., Pun, T., Lam, P., Lam, C., Lee, C., & Lam, Y. (1996). Fetal cerebral Doppler studies as a predictor of perinatal outcome and subsequent neurologic handicap. *Obstet Gynecol*, , 981-988.
132. Arabin, B., Siebert, M., Jimenez, E., & Saling, E. (1988). Obstetrical characteristics of a loss of end-diastolic velocities in the fetal aorta and/or umbilical artery using Doppler ultrasound. *Gynecol Obstet Invest*, 25, 173-180.
133. Rizzo, G., Capponi, A., Pietropolli, A., Bufalino, L., Arduini, D., & Romanini, C. (1994). Fetal cardiac and extracardiac flows preceding intrauterine death. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4, 139-142.
134. Weiner, Z., Farmakides, G., Schulman, H., & Penny, B. (1994). Central and peripheral hemodynamic changes in fetuses with absent end-diastolic velocity in



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- umbilical artery: correlation with computerized fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol*, 170, 509-515
135. Rizzo, G., Arduini, D., & Romanini, C. (1992). Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 166, 1271-1280.
136. Kiserud, T., Eik-Nes, S., Blaas, H., Hellevik, L., & Simensen B. (1994). Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4, 109-114
137. Nakai, Y., Miyazaki, Y., Matsuoka, Y., Matsumoto, M., Imanaka, M., & Ogita, (1992). S. Pulsatile umbilical venous flow and its clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol*, 99, 977-980.
138. Arduini, D., Rizzo, G., & Romanini, C. (1993). The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol*, 168, 43-50.
139. Hecher, K., Snijders, R., Campbell, S., & Nicolaides, K. (1995). Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol*, 173, 10-15.
140. Ferrazzi, E., Rigano, S., Bozzo, M., Bellotti, M., Giovannini, N., & (2000). Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16, 432-438.
141. Gui, Y., Linask, K., Khowsathit, P., & Huhta, J. (1996). Doppler echocardiography of normal and abnormal embryonic mouse heart. *Pediatr Res*, 40, 633-642.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

142. Hernandez, E., Figueroa, H., Kottman, C., Illanes, S., Arraztoa, J., Acosta, R et al. (2007). Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 321-325.
143. Ott, W. (2000). Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 19, 661-665
144. Severi, F., Bocchi, C., Visentin, A., Falco, P., Cobellis, L., & Florio P. (2002). Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19, 225-228
145. Bahtiyar, M., & Copel, J. (2008). Cardiac changes in the intrauterine growth-restricted fetus. *Semin Perinatol*, 32, 190-193.
146. Figueras, F., Puerto, B., Martinez, J., Cararach, V., & Vanrell, J. (2003). Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 110, 159-163. Confirmar
147. Ferrazzi, E., Bozzo, M., Rigano, S., Bellotti, M., Morabito, A., & Pardi, G. (2002). Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19, 140-146.
148. Gagnon, R., Campbell, M., & Hunse, C. (1993). A comparison between visual and computer analysis of antepartum fetal heart rate tracings. *Am J Obstet Gynecol*, 168, 842-847.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

149. Arduini, D., & Rizzo, G. (1990). Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med*, 18, 165-172.
- Confirmar
150. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. (2008) Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Aug;32(2):160-7.
151. Cruz-Martinez, R. and F. Figueras, (2009) The role of Doppler and placental screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,. 23(6): p. 845-55.
152. Neerhof, M.G. and L.G. Thaete, (2008) The Fetal Response to Chronic Placental Insufficiency. *Seminars in Perinatology*,. 32(3): p. 201-205.
153. Nicolaides, K.H., et al., (1988) Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ*,. 297(6655): p. 1026-7.
154. Nicolaides, K.H., D.L. Economides, and P.W. Soothill, (1989) Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*,. 161(4): p. 996-1001.
155. Soothill, P.W., K.H. Nicolaides, and S. Campbell, (1987) Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J (Clin Res Ed)*,. 294(6579): p. 1051-3.
156. Bilardo, C.M., K.H. Nicolaides, and S. Campbell, (1990) Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: Relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*,. 162(1): p. 115-120.
157. Greisen, G. and R.C. Vannucci, (2001) Is periventricular leucomalacia a result of hypoxic-ischaemic injury? Hypocapnia and the preterm brain. *Biol Neonate*,. 79(3-4): p. 194-200.
158. Padilla, N., et al., (2011) Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res*, 1382: p. 98-108.
159. Arbeille, P., et al., (1995) Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol*,. 21(7): p. 861-70.
160. Mari, G., et al., (2005) Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med*,. 24(4): p. 425-30.
161. van Vugt, J.M., et al., (1988) Pulsatility index and its relationship to placental vascular resistance during partial umbilical venous occlusion: a study in fetal lambs. *Gynecol Obstet Invest*,. 26(1): p. 1-7.
162. Connors, G., et al., (1991) The interaction of behavioural state, heart rate and resistance index in the human fetus. *J Dev Physiol*,. 15(6): p. 331-6.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

163. Neilson, J.P. and Z. Alfircvic, (2000) Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, (2): p. CD000073.
164. Reuss, M.L. and A.M. Rudolph, (1980) Distribution and recirculation of umbilical and systemic venous blood flow in fetal lambs during hypoxia. *J Dev Physiol*, 2(1-2): p. 71-84.
165. Veille, J.C. and I. Cohen, (1990) Middle cerebral artery blood flow in normal and growth-retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 162(2): p. 391-6.
166. Ardakani, S.K., et al. (2008) The cerebral arterial circle (circulus arteriosus cerebri): an anatomical study in fetus and infant samples. *Pediatr Neurosurg*, 44(5): p. 388-92.
167. Bernard, J.P., et al., (2002) A new clue to the prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly: the abnormal pathway of the anterior cerebral artery crawling under the skull. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19(6): p. 605-7.
168. Degani, S., (2008) Fetal cerebrovascular circulation: a review of prenatal ultrasound assessment. *Gynecol Obstet Invest*, 66(3): p. 184-96.
169. Figueroa-Diesel, H., et al., (2007) Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30(3): p. 297-302.
170. Hata, K., et al., Fetal intracranial arterial hemodynamics assessed by color and pulsed Doppler ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet*, 1991. 35(2): p. 139-45.
171. Mari, G., et al., (1989) Doppler assessment of the pulsatility index in the cerebral circulation of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 160(3): p. 698-703.
172. Milani, H.J., et al., (2012) Assessment of cerebral circulation in normal fetuses by three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Eur J Radiol*, 81(3): p. 514-21.
173. Noordam, M.J., et al. (1994) Doppler colour flow imaging of fetal intracerebral arteries and umbilical artery in the small for gestational age fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 101(6): p. 504-8.
174. Noordam, M.J., et al., (1994) Doppler colour flow imaging of fetal intracerebral arteries relative to fetal behavioural states in normal pregnancy. *Early Hum Dev*, 39(1): p. 49-56.
175. Oros, D., et al., (2010) Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35(4): p. 456-61.
176. Ozdogmus, O., et al., (2008) Changing diameters of cerebral vessels with age in human autopsy specimens: possible relationships to atherosclerotic changes. *Zentralbl Neurochir*, 69(3): p. 139-43.
177. Paladini, D., et al., (1996) Prenatal ultrasound diagnosis of cerebral arteriovenous fistula. *Obstet Gynecol*, 88(4 Pt 2): p. 678-81.
178. Scherjon, S.A., et al., (1992) Fetal and neonatal cerebral circulation: a pulsed Doppler study. *J Perinat Med*, 20(1): p. 79-82.
179. van den Wijngaard, J.A., et al., (1989) Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 96(7): p. 845-9.
180. Vasovic, L., et al., (2013) Human basilar artery abnormalities in the prenatal and postnatal period. *World Neurosurg*, 79(3-4): p. 593 e15-23.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

181. Vasovic, L., S. Ugrenovic, and I. Jovanovic, (2009) Human fetal medial striate artery or artery of Heubner. *J Neurosurg Pediatr.* 3(4): p. 296-301.
182. Vasovic, L.P., (2004) The tenth vascular component in a rare form of the cerebral arterial circle of fetuses. *Cells Tissues Organs.* 178(4): p. 231-8.
183. Vasovic, L.P., et al., (2007) The posterior part of the human cerebral arterial circle (CAC): arterial caliber from gestational weeks 13 to 24. *J Anat.* 211(5): p. 612-9.
184. Vasovic, L.P., et al., (2008) Normal subtypes of the posterior part of the cerebral arterial circle in human fetuses. *Surg Neurol.* 70(3): p. 287-94; discussion 294.
185. Baschat, A., & Harmann, C. (2001). Antenatal assessment of the growth restricted fetus. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 13, 161-168.
186. Hecher, K., et al., (2001) Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18(6): p. 564-70.
187. Fouron, J.C., (2003) The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 22(5): p. 441-7.
188. Spencer R.N., Carr D.J., and David A.L. (2014) Treatment of poor placentation and the prevention of associated adverse outcomes – what does the future hold? *Prenatal Diagnosis*, 34, 677–684.
189. Johal T., Lees C.C., Everett T.R., Wilkinson I.B. (2014) The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia. *Br J Clin Pharmacol.* Aug;78(2):244-57
190. Ramsay B, De Belder A, Campbell S, Moncada S, Martin JF. (1994) A nitric oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal early pregnancy and in women at high risk of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest*; 24: 76–8
191. Lees C, Langford E, Brown AS, et al. (1996) The effects of S-nitrosoglutathione on platelet activation, hypertension, and uterine and fetal Doppler in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*;88(1):14–9.
192. Everett TR, Wilkinson IB, Mahendru AA, et al. (2014) S-nitrosoglutathione improves haemodynamics in early-onset preeclampsia. *Br J Clin Pharmacol* ;78(3):660-9 2
193. Groten T, Fitzgerald J, Lehmann T, Schneider U, Kähler C, Schleussner E. (2012) Reduction of preeclampsia related complications with the NO-donor penterhythril tetranitrat (petn) in risk pregnancies – A prospective randomized double-blind placebo pilot study. *Pregnancy Hypertens*; 2: 181



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

194. Samangaya RA, Wareing M, Skillern L, Baker PN. (2011) Phosphodiesterase Inhibitor Effect on Small Artery Function in Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*;30(2):144–52.
195. Chen J, Gong X, Chen P, Luo K and Zhang X. (2016) Effect of L-arginine and sildenafil citrate on intrauterine growth restriction fetuses: a meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* 16:225
196. Dastjerdi MV, Hosseini S, Bayani L. (2012) Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction. *J Res Med Sci.*;17(7):632-6
197. von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, Carleton BC, Gruslin A, Lee B, et al. (2011) Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG.*; 118:624–8.
198. Kubo M, Umekawa T, Maekawa Y, Tanaka H, Nii M, Murabayashi N, Osato K, Kamimoto Y, Ikeda T1. (2017) Retrospective study of tadalafil for fetal growth restriction: Impact on maternal and perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res.*; 43(2):291-297
199. Ganzevoort W., Alfirevic Z., von Dadelszen P, Kenny L, Papageorgiou A, van Wassenaer-Leemhuis A, Glud C, Willem Mol B and Baker PN. (2014) STRIDER: Sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction – a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis *Systematic Reviews*, 3:23
200. Carr DJ, Wallace JM, Aitken RP, Milne JS, Mehta V, Martin JF, Zachary IC, Peebles DM, David AL. (2014) Uteroplacental adenovirus vascular endothelial growth factor gene therapy increases fetal growth velocity in growth-restricted sheep pregnancies. *Hum Gene Ther.* (4):375-84.
201. Bauer AJ, Banek CT, Needham K, Gillham H, Capoccia S, Regal JF, Gilbert JS. (2013) Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension.*;61(5):1103-10.
202. Friedman AM, Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Seminars in Perinatology* 2014; 38: 177–182



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

203. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, Easterling TR, Haas DM, Haneline LS, Caritis SN, Venkataramanan R, West H, D'Alton M, Hankins G; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. (2016) Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* (6): 720.e1-720.e17.
204. Ali MK, Amin ME, Amin AF, Abd El Aal DE. (2017) Evaluation of the effectiveness of low-dose aspirin and omega 3 in treatment of asymmetrically intrauterine growth restriction: A randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 210: 231–235
205. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. (2011) Pilot Study of Extracorporeal Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 in Preeclampsia. *Circulation*; 124(8):940–50.
206. Downing JW, Baysinger CL, Johnson RF, Paschall RL. (2013) Review: Potential druggable targets for the treatment of early onset preeclampsia *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 3 203–210
207. Ditrich R.; Schibel A, Hoffman I, Mueller A., Beckmann M.W., Cupish S. (2012) Influence of maternal smoking during pregnancy on oxidant status in amniotic fluid. *In Vivo.* 26, 813 – 18.
208. Chelchowska M., Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Laskowska-Klita T. Leibschang J. (2011) The effect of tobacco smoking during pregnancy on plasma oxidant and antioxidant status on mother and newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 155; 132 – 136
209. Sahinli A.S., Marakoglu K.A (2012) evaluation of the levels of oxidant stress factors and ischemia modified albumin in the cord blood of smoker and non smoker pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 25, 1064 – 1068
210. Thale V., Sclitt A. (2011) Effect of alcohol and smoking in pregnancy. *Internist* 52, 1185 – 1190



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

211. Bickerstaff M., Beckmann M., Gibbons K., Flenady V. (2012) Recent cessation of smoking and its effect on pregnancy outcomes. *Aust N.Z.J. Obstet Gynecol*, 52, 54 – 58.
212. Suzuki K., Kondo N., Tanaka T., Ando D., Yamagata Z. (2011) Gender differences in the association between maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectories: Multilevel analysis. *Int J Ober.*, 35: 53-59.
213. Metzger, MJ., Halpern A C., Manhart LE., Hawes SE. (2012) Association of maternal smoking during pregnancy with infant hospitalization and mortality due to infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J-*, 32: e1-e7
214. Lync C M., O'Kelly R., Stuart B., Treumann A., Conroy R., Regan CL. (2011) The role of thromboxane A(2) in the pathogenesis of intrauterine growth restriction associated with maternal smoking in pregnancy. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 95: 63 – 67.
215. Mund M., Leuven F., Klingelhoefer D., Gerber A. (2013) Smoking and Pregnancy – A review of the firsts Major environmental Risk Factor of the Unborn, *Int J Environ Res Public Health*, , 16 : 6485 – 6499.
216. Salihu H M., Wilson R E. (2007) Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Human Development.*, 83: 713-120.
217. Dessi A. & Fanosi V. (2013) Myoinositol: A new marker of intrauterine growth Restriction? *Obstet Gynaecol. Nov*;33(8):776-80.
218. Hoyme H., Kalber W., Elliot A., Blankonship J., Buckely D., Marais AS., Nursing C., Manning M., Robinson L., Margaret P., Chambers C., Jinnes K., Adrianna C., Prachi M., Suha E., Riley E., Charness M., Warren K and Mary P. (2016) Update Clinica Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*; 2: e201544258.
219. Popova S., Lange S., Probst C., Parunashvill N and Rehm L. (2017) Prevalence of alcohol consumption during pregnancy and Fetal Alcohol Spectrum Disorders among the general and Aboriginal populations in Canada and the United States. *European Journal of Medical Genetics*, , 60: 32 -48.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

220. Lange S., Probst C., Gmet G and Rehm J., Burd L and Popova S. (2007) Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, , 171: 10, 948-56.
221. Jonsson E, Salmon A and Warren KR. (2014). The internacional chárter on prevención of fetal alcohol spectrum disorder. *The Lancet*, , 2: 35-7.
222. Popova S., Lange S., Probst C., Gmet G and Rehm J. (2017) Estimation of national, regional, global prevalence alcohol use during pregnancy and fetal alcohol síndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*,; 5: 290 – 99.
223. Connor JP, Harber PS., Wayne D H, (2016) Alcohol use disorders. *The Lancet*,; 387: 988-98.
224. Murphy JD., Mulally A., Clearle B., Fahey T and Barry J. (2013) Behavioral change in relation to alcohol exposure in early pregnancy and impact on perinatal outcomes a prospective cohort study. *BMC Pregnancy & Childbirth*,: 14; 1-8.
225. Popova S., Shidd K., Chudley A., S A Rioja., Belmurados D., Rehm J. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis . *The Lancet*, 2016; 387: 978 – 87.
226. Lundsberg LS., Illuzi JL., Belanger K., Triche EW and Bracken MB. (2015) Low moderate prenatal alcohol consumption ant the risk selected birth outcomes: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*; 25(1): 46
227. Estrategia Nacional de Respuesta Integral Frente al Consumo de Alcohol en Colombia Documento elaborado en el Marco del convenio interadministrativo 080 de 2011 entre el Ministerio de Salud y Protección Social y la Universidad Nacional de Colombia y revisado y retroalimentado en el marco del convenio interadministrativo 479 de 2013 Ministerio de Salud y protección social – Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Gestión Integrada de Salud Mental Min de Salud y La protección social y Grupo de Investigación “Estilo de Vida y desarrollo Humano” Centro de estudios Sociales Departamento de Psicología Facultad de Ciencias Humanas Universidad Nacional de Colombia. 2013. Paginas 1 – 69
228. DiPietro Janet A. (2012) Estrés materno en embarazo: Consideraciones para el desarrollo fetal. *Journal of Adolescent Health*, 51: 53 – 58



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

229. Rakshani A., Nagarathna R, Mhaskar., R Mhaskar., A Thomas A and Gunasheela S- (2012) The effects of Yoga in prevention of pregnancy complications in high risk pregnancies: A randomized controlled trial. *Preventive Medicine*; 55: 333 – 40.
230. Babbar S and Shykenb J., *Yoga in Pregnancy. Clinical Obstet and Gynecol*, 2016; 59: 600 – 12.
231. Moore LG., Shriver M., Bernis L., Hicker B., Wilson M., Brutscher T, Parra E and Vargas E. (2006) Maternal Adaptation to High Altitude in Pregnancy: An Experiment of Nature - A Review. *Placenta*; 18: S60 – S71.
232. Parraguez VH., Mammani S., Cofre E., Castellano G., Urquieta B., De los Reyes M., Astiz S and Gonzalez-Bulnes A. (2015) Disturbance in Maternal Steroidogenesis and Appearance of Intrauterine Growth Retardation at High Altitude Environments Are Established from Early pregnancy. Effects of Treatment with Antioxidant Vitamins. *PLOS ONE*, 11:1-17.
233. Collen Glyde. (2011) High Altitude During pregnancy. *Clin Chest Med*; 32: 21-31.
234. Moore GL., Charles MD., Julian CG. (2011) Humans at high altitude: Hypoxia and fetal growth. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 178: 181-90.
235. Wehby GL., Castilla E E and Camelo-Lopez J., (2010) The impact of altitude on infant health in South America. *Economic and Human Biology*: 187 – 211
236. Groom KM., David AL. (2018) The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Feb; 218 (2S): 110 – 5829 – 40.
237. Roberge S., Nicolaidis K., Demers S., Hyett J., Chaillet N., Bujold E. (2017) The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Feb; 216 (2): 110 - 120. e6
238. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. (2014) Metaanalysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*; 123: 822 - 8.
239. Mastrolia S.A., Novack L., Thachil J., Rabinovich A., Pikovsky O., Klaitman V., Loverro G., Erez O. (2016) LMWH in the prevention of preeclampsia and



**FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE
PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL**

fetal growth restriction in women without thrombophilia. Thrombosis and Haemostasis; 116(05): 868-878.

240. Olsen SF, Hansen HS, Sorensen TI, Jensen B, Secher NK, Sommer S, Knudsen LB. (1986) Intake of marine fat, rich in-3-polyunsaturated fatty acids may increase birthweight by prolonging gestation. Lancet; 2: 367–369.

241. Saccone G., Berghella V., Maruotti G.M., Sarno L. y Martinelli P. (2015) Omega-3 supplementation during pregnancy to prevent recurrent intrauterine growth restriction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol; 46: 659–664.

242. Makrides M., Duley L., Olsen SF. (2012) Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction (Review). The Cochrane Library.. Issue 10.

243. Saccone G., Saccone I., Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2016;29(15): 2389-97.

244. Cochrane 2016 vitamina c. falta referencia

245. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. (2015) Vitamin E supplementation in pregnancy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 9. Art. No.: CD004069.

246. Wei S.Q. (2014) Vitamin D and pregnancy outcomes. Curr Opin Obstet Gynecol, 26 (6):438–447.

247. Gernand A.D., Simhan H.N., Caritis S., Bodnar L.M. Maternal Vitamin D Status and Small-for-Gestational-Age Offspring in Women at High Risk for Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2014 January ; 123(1): 40–48.

248. Harvey N.C., Holroyd C., Ntani G., Javaid K., Cooper P., Moon R., Cole Z., Tinati T., Godfrey K., Dennison E., Bishop N., Baird J. and Cooper C. (2014) Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. Health Technol Assess; 18(45).

249. Haider BA., Bhutta ZA. (2015) Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11. Art. No.: CD004905.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- 250. Hofmeyr GJ., Lawrie TA., Atallah ÁN., Duley L., Torloni MR. (2014) Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6. Art. No.: CD001059**
251. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. (2018) Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* (2S):S774–S782.e21.
252. Lohaugen GCC, Ostgard HF, Andreassen S, Jacobsen GW, Vik T, Brubakk A-M, et al. (2013) Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *J Pediatr.*;163(2):447–53.
253. Doyle LW. (2011) Long-term neurologic outcome for the very preterm growth-restricted fetus. *Pediatrics*;127(4):e1048-9.
254. Von Beckerath A-K, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. (2013) Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* ;208(2):130.e1-6.
255. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP. (2003). Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 110(2):97–105.
256. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. (2013) Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.*;208(4):290.e1-6.
257. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. (2014) Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*;174:41–5.
258. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. (2018) Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.*;218(2S):S855–68.
259. WHO (2006) Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl.* ;450:76–85.
260. Anderson NH, Sadler LC, Stewart AW, McCowan LME. (2012) Maternal and pathological pregnancy characteristics in customised birthweight centiles and identification of at-risk small-for-gestational-age infants: a retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.*



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Jun;119(7):848–56.

261. Gardosi J, Clausson B, Francis A. (2009) The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* ;116(10):1356–63.
262. Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. (2015) An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Mar;45(3):279–85.
263. Figueras F, Gratacos E. (2017) An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Jan;38:48–58.
264. Shah PS. (2010) Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*;89(7):862–75.
265. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*. 2006 Jul;23(5):325–8.
266. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. (2011) Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol*. Feb;40(1):65–101.
267. Jaddoe VW V, Bakker R, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EAP, et al. (2007) Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The generation R study. *Ann Epidemiol*.;17(10):834–40.
268. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. (2009) Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ*. Mar;338:b1081.
269. Gouin K, Murphy K, Shah PS. (2011) Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol*. Apr;204(4):340.e1-12.
270. Silver RM. (2018) Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. May;49:89–102.
271. Griffin M, Seed PT, Duckworth S, North R, Myers J, Mackillop L, et al. (2018) Predicting delivery of a small-for-gestational-age infant and adverse perinatal outcome in women with suspected pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Mar;51(3):387–95.
272. Audette MC, Kingdom JC. (2018) Screening for fetal growth restriction and placental



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.*;23(2):119–25.
273. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*;103(3):551–63.
274. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. (1993) Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* Feb;168(2):547–55.
275. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. (2018) Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.*;218(2S):S790–S802.e1.
276. Giabicani E, Pham A, Brioude F, Mitanchez D, Netchine I. (2018) Diagnosis and management of postnatal fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Jun 14;
277. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Cohen G, Weiner E, Golan A, et al. (2013) The placental factor in early- and late-onset normotensive fetal growth restriction. *Placenta.*;34(4):320–4.
278. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. (2011) Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* Feb;37(2):191–5.
279. Stanek J. (2014) Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term, and term births. *Am J Obstet Gynecol.* Mar;210(3):234.e1-6.
280. Mifsud W, Sebire NJ. (2014) Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.*;36(2):117–28.
281. Backe B, Nakling J. (1993) Effectiveness of antenatal care: a population based study. *Br J Obstet Gynaecol.* Aug;100(8):727–32.
282. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, et al. (2010) Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.*;341:c7087.
283. Zhu MY, Milligan N, Keating S, Windrim R, Keunen J, Thakur V, et al. (2016) The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol.*;214(3):367.e1-367.e17.
284. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Roma E, Dominguez C, et al. (2016) First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.*



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

;48(3):340–8.

285. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. (2009) First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*;33(5):524–9.
286. Poon LCY, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. (2013) Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 33(1):16–27.
287. Parry S, Sciscione A, Haas DM, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, et al. (2017) Role of early second-trimester uterine artery Doppler screening to predict small-for-gestational-age babies in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*; 217(5):594.e1-594.e10.
288. Goto E. (2013) Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. Dec;67(12):999–1005.
289. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. (2015) Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev.*; (6):CD001451.
290. Muresan D, Rotar IC, Stamatian F. (2016) The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason.*;18(1):103–9.
291. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. (2000) Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*;15(3):209–12.
292. Baschat AA. (2018) Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*;49:53–65.
293. Vergani P, Andreotti C, Roncaglia N, Zani G, Pozzi E, Pezzullo JC, et al. (2003) Doppler predictors of adverse neonatal outcome in the growth restricted fetus at 34 weeks' gestation or beyond. *Am J Obstet Gynecol.*;189(4):1007–11.
294. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. (1994) Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.*;101(5):422–7.
295. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. (1999) The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.*;180(3 Pt 1):750–6.
296. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Meriardi A. (1992) Cerebral-umbilical



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.*;79(3):416–20.

297. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. (2018) Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.*;51(3):313–22.
298. Ghosh GS, Gudmundsson S. (2009) Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Feb;116(3):424–30.
299. 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.* 2002 Oct;187(4):932–6.

