



GUIDELINES

Guías prácticas ISUOG: diagnóstico y manejo del feto pequeño para la edad gestacional y restricción del crecimiento fetal.

Traducido del inglés al español:

Dr. Edgardo C. Pianigiani (Sociedad Argentina de Ecografía y Ultrasonografía- SAEU).

Noviembre 2020

Comité de Estándares Clínicos

La Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) es una organización científica que fomenta la práctica clínica del ultrasonido y la docencia e investigación de alta calidad relacionada con el diagnóstico por imágenes en el cuidado de la salud de la mujer. El Comité de Estándares Clínicos (CSC Clinical Standards Committee) de ISUOG tiene el mandato de desarrollar Guías de Práctica y Declaraciones de Consenso, como también recomendaciones educativas que proporcionen a los profesionales de la salud un enfoque basado en el consenso de expertos, para el diagnóstico por imágenes. Estas Guías y Declaraciones tienen la intención de reflejar lo que ISUOG considera que es la mejor práctica en el momento en que se emiten. Aunque ISUOG ha hecho todos los esfuerzos

para asegurar que las guías son precisas al momento de la publicación, ni la Sociedad, ni ninguno de sus empleados o miembros acepta responsabilidad alguna por las consecuencias de algún dato inexacto o dudoso, opiniones o declaraciones emitidas por el Comité de Estándares Clínicos (CSC). Los documentos del Comité de Estándares Clínicos de ISUOG no intentan establecer un estándar legal de cuidado, dado que la interpretación de la evidencia señalada en las guías puede estar influenciada por las circunstancias individuales, protocolos locales y recursos disponibles. Las Guías aprobadas pueden ser distribuidas libremente con el permiso de ISUOG (info@isuog.org).

INTRODUCCIÓN

La evaluación del crecimiento fetal es uno de los objetivos clave de la atención prenatal. El crecimiento fetal depende de varios factores, entre ellos la función útero-placentaria, las enfermedades maternas, la función cardiovascular o las enfermedades cardíacas de la madre, la nutrición materna, la altitud, el tabaquismo y el uso de drogas ilícitas, y la presencia de condiciones patológicas como infecciones, aneuploidías y algunas condiciones genéticas.

Sin embargo, la insuficiencia o disfunción útero-placentaria representa una de las causas más frecuentes de crecimiento anormal en un feto que por lo demás es normal.

El deterioro en el crecimiento fetal está asociado con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal, y con un resultado infantil adverso a largo plazo¹. En general, los fetos con crecimiento restringido tienen una mayor tasa de afecciones asociadas con la prematuridad², experimentan peores resultados en el desarrollo neurológico y corren un mayor riesgo de padecer enfermedades no transmisibles en la edad adulta, como hipertensión, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2, enfermedades coronarias y accidentes cerebrovasculares³.

El reconocimiento prenatal de la restricción del crecimiento fetal (RCF) es un factor importante a ser identificado en las estrategias destinadas a prevenir la mortalidad fetal, ya que hasta el 30% de los casos de mortalidad fetal se asocian a RCF o a fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) a finales del tercer trimestre^{4,5}.

En la presente Guía se ofrecen definiciones de RCF -anteriormente denominada restricción del crecimiento intrauterino- y de PEG, y se describen las mejores opciones de gestión posibles sobre la base de los datos y conocimientos actuales. A los efectos de la presente Guía, consideramos que el embarazo es único, que el dataje del embarazo y la edad gestacional se ha determinado correctamente (preferiblemente en el primer trimestre, por medio de ecografía) y que no hay coexistencia de patologías fetales, tales como aneuploidías, malformaciones congénitas o infecciones. En el apéndice 1 se detallan los grados de recomendación utilizados en la presente Guía. El cuadro de notificación de los niveles de evidencia científica no es aplicable a la presente Guía.

GUÍA

Definición y diferencia entre feto pequeño para la edad gestacional y restricción de crecimiento fetal.

El crecimiento fetal es un proceso dinámico y su evaluación requiere múltiples observaciones del tamaño del feto a lo largo del tiempo. El tamaño del feto se determina mediante la evaluación biométrica de la circunferencia cefálica, el diámetro biparietal, la circunferencia abdominal (CA) y la longitud del fémur y/o la derivación del peso fetal estimado (PFE) calculado mediante diferentes fórmulas. En las Guías ISUOG sobre la evaluación por ultrasonido de la biometría y el crecimiento fetal se describe la metodología, los rangos de referencia, los estándares de crecimiento y los procesos de control de calidad para la evaluación adecuada de la biometría fetal y el diagnóstico de los trastornos del crecimiento

fetal⁶. Se describen en la presente Guía las controversias en relación con los rangos de referencia y otras cuestiones relacionadas con la evaluación de la biometría fetal

Se considera que un feto es PEG cuando su tamaño (evaluación biométrica) cae por debajo de un umbral predefinido para su edad gestacional. La definición más común de PEG es un PFE o CA por debajo del 10º percentil de los rangos de referencia dados. No obstante, se han descrito otros umbrales, como los percentiles 5º y 3º (este último se encuentra ubicado aproximadamente a -2 SD) o un Z score de -2.

La RCF es una condición que se define frecuentemente como el hecho que el feto no alcanza su potencial de crecimiento genéticamente predeterminado, aunque dicha definición es incompleta e insatisfactoria. La identificación de RCF no suele ser sencilla, ya que el crecimiento fetal no puede evaluarse mediante una sola evaluación biométrica del tamaño del feto, y el potencial de crecimiento es hipotético.

La principal distinción entre PEG y RCF es que un feto PEG puede ser pequeño, pero no tener un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, mientras que un feto con un tamaño superior al 10º percentil puede ser RCF y tener un mayor riesgo de resultados adversos tanto perinatales como a largo plazo⁷⁻¹¹.

Los fetos con un peso al nacer inferior al 10º percentil corren un mayor riesgo de mortalidad fetal¹² y de mortalidad perinatal¹³⁻¹⁵, y aquellos que tienen un peso al nacer inferior al 3º percentil son los que corren el mayor riesgo^{12,13}. Por esta razón, el tamaño fetal en el extremo inferior de las tablas de crecimiento, por ejemplo CA o PFE por

debajo del 3º percentil para determinadas tablas de crecimiento, puede utilizarse como un criterio aislado para definir la RCF en cualquier época de gestación¹⁶. Sin embargo, el tamaño óptimo al nacer que se asocia con la menor mortalidad perinatal parece ser sustancialmente mayor que la mediana del peso al nacer de una cohorte normal¹³.

En efecto, en un estudio de cohortes basado en la población se observó un aumento de la mortalidad perinatal incluso en fetos con un peso al nacer dentro de los límites normales, siendo los que tenían un peso al nacer entre los percentiles 70 y 90 los que presentaban el menor riesgo, y una asociación inversa entre la mortalidad perinatal y el peso al nacer por debajo del percentil 80º¹³. Un gran estudio de cohorte basado en la población escocesa demostró un aumento progresivo del riesgo de mortinatalidad en los embarazos con un peso previsto al nacer inferior al 25º percentil¹⁷.

Para diferenciar entre PEG y RCF en los casos en los que el tamaño del feto es inferior al 10º percentil, se requieren parámetros biofísicos adicionales. Para ello se han propuesto varios métodos, como la evaluación de la velocidad de crecimiento del feto, el uso de gráficos de crecimiento personalizados, la evaluación de la velocimetría Doppler en las circulaciones placentaria y fetal y el uso de biomarcadores.

Algunos de estos parámetros biofísicos también se utilizan para vigilar el estado fetal y/o como criterios de decisión en el parto (por ejemplo, el Doppler de la arteria umbilical (AU)). Las herramientas biofísicas, como la velocimetría del ductus venoso, la puntuación del perfil biofísico fetal (PBF) y la evaluación por cardiotocografía (CTG) de la variación a corto plazo de la frecuencia cardíaca fetal

(VCP), no se utilizan como criterios de diagnóstico para la RCF, sino para la vigilancia y el tratamiento de los embarazos ya diagnosticados como RCF, los cuales se examinan a continuación.

Herramientas para el diagnóstico, la vigilancia y el manejo de la restricción del crecimiento fetal

Velocidad de crecimiento fetal

Existen varios métodos para evaluar la velocidad de crecimiento del feto, entre ellos la utilización de gráficos de crecimiento longitudinal¹⁸, la evaluación de la desviación de los gráficos de velocidad de crecimiento¹⁸ y la evaluación del crecimiento individualizado¹⁹. En general, el objetivo es evaluar la trayectoria de crecimiento fetal e identificar a los fetos que se desvían de su trayectoria individual, lo que indica que no han alcanzado su potencial de crecimiento. Hay pruebas que sugieren que la reducción de la velocidad de crecimiento fetal en el tercer trimestre se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos^{11, 20}. Normalmente se considera que la reducción de la velocidad de crecimiento es una caída entre ecografías consecutivas de >50 percentiles para la CA o, más comúnmente, para el PFE⁶

Gráficos de crecimiento personalizados

En los gráficos personalizados, el peso y el crecimiento del feto son ajustados por variables conocidas que afectan al tamaño del feto. Estas incluyen factores maternos como la altura, el peso, la edad, la paridad y el origen étnico junto al sexo fetal. Se sugiere el ajuste de estas variables para permitir una mejor identificación de los fetos PEG con riesgo de complicaciones perinatales⁶. Los métodos para evaluar la velocidad de

crecimiento fetal y la aplicación de tablas de crecimiento personalizadas para este fin se describen con más detalle en las Guías Prácticas ISUOG sobre la evaluación ecográfica de la biometría y el crecimiento fetal⁶.

Velocimetría Doppler

El fundamento de la aplicación de la velocimetría Doppler en la evaluación del crecimiento fetal es que puede identificar la función útero-placentaria mediante la evaluación de las arterias uterinas y umbilicales. La insuficiencia útero-placentaria es supuestamente mediada por la inadaptación de las arterias espirales y las alteraciones en el árbol vascular vellositario. La velocimetría Doppler permite evaluar en el compartimento fetal, a la arteria cerebral media (ACM) y el ductus venoso a medida que la adaptación cardiovascular del feto progresa de la hipoxia a la acidemia. Se cree que la falta de transformación vascular fisiológica de las arterias uterinas desde alta hacia baja resistencia, refleja una inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales, permaneciendo una circulación de alta resistencia. La persistencia de un índice de pulsatilidad (IP) promedio de la arteria uterina (por encima del percentil 95) alto se asocia a la insuficiencia placentaria y a la mala perfusión vascular materna de la placenta²¹.

El aumento progresivo del IP en la AU corresponde a una reducción progresiva de la superficie placentaria disponible para el intercambio gaseoso y de nutrientes y al aumento de la resistencia de la postcarga fetal, lo cual se asocia con insuficiencia vascular placentaria. Dicha insuficiencia es reflejada inicialmente por la ausencia de flujo de fin de diástole (FFD) en la AU²². y, en la

fase final del proceso, por la inversión del FFD en dicha arteria.

La reducción del IP de la ACM fetal es una consecuencia de la vasodilatación, el llamado efecto "de ahorro-protector cerebral". Esto representa una respuesta hemodinámica a la hipoxemia fetal, a través de la detección vascular directa de la tensión de oxígeno en el circuito cerebral, produciéndose en otros lechos vasculares una consiguiente redistribución del gasto cardíaco fetal preferentemente a las coronarias y a las glándulas suprarrenales²³.

Las alteraciones en la forma de onda de velocidad de flujo del ductus venoso, especialmente la ausencia o inversión de la onda "a", son causadas por la dilatación progresiva del istmo del ductus venoso con el fin de aumentar el flujo sanguíneo hacia el corazón, en un intento de compensar la extrema privación de oxígeno²⁴.

Otros consideran que la ausencia o la inversión de la onda "a" en el ductus venoso es una consecuencia del aumento de la presión intraauricular debido a la elevada postcarga cardíaca (aumento de la resistencia vascular de la placenta) y/o un efecto directo de la acidemia fetal en la función celular del miocardio²⁵.

La velocimetría Doppler desempeña un papel fundamental en la identificación, vigilancia y manejo de la RCF, porque permite identificar la insuficiencia útero-placentaria y/o la adaptación cardiovascular fetal a la hipoxemia. Es importante señalar que los dos fenotipos de RCF, -de inicio temprano y de inicio tardío-, se caracterizan por diferentes patrones de velocimetría Doppler, tal como se trata a continuación.

Puntuación del perfil biofísico fetal

El puntaje del PBF consiste en la evaluación combinada del tono fetal, movimientos corporales espontáneos evidentes, movimientos respiratorios, el volumen del líquido amniótico y la reactividad del ritmo cardíaco. La puntuación del PBF puede predecir tanto el pH fetal como el resultado²⁶.²⁷. La relación entre la puntuación del PBF alterada y el pH fetal parece ser consistente a través de las edades gestacionales²⁶. Una puntuación de ≤ 4 está asociada a un pH fetal ≤ 7.20 , mientras que una puntuación de < 2 tiene una sensibilidad del 100% para la acidemia²⁷. Esta correlación sigue siendo muy significativa incluso cuando se utiliza un PBF simplificado que se basa en la evaluación de sólo la frecuencia cardíaca fetal y el volumen de líquido amniótico²⁸.

Cardiotocografía y variación a corto plazo

Una prueba de CTG con resultado reactivo prácticamente excluye la hipoxemia fetal. La VCP de la frecuencia cardíaca fetal es un parámetro biofísico obtenido mediante una CTG computarizada (CTGc) que refleja la función del sistema nervioso autónomo. En el contexto de la RCF y la presencia concomitante de hipoxemia o hipoxia grave, se altera la actividad simpática y parasimpática del feto, lo que da lugar a una menor variación de la frecuencia cardíaca fetal y, por consiguiente, a una reducción de la VCP.

La CTGc y la evaluación de la VCP han sido validadas frente a las pruebas invasivas en la hipoxemia y acidemia fetal y representan la única medida objetiva de la frecuencia cardíaca fetal²⁹. La inspección visual de la

CTG convencional no proporciona la misma información que la CTGc, ya que la CTG representa una evaluación en gran parte subjetiva con una baja reproducibilidad intra e inter-observador.

Biomarcadores

Los biomarcadores placentarios tienen un papel potencial en el cribado, diagnóstico y terapia de las enfermedades placentarias relacionadas con los trastornos hipertensivos del embarazo y/o la RCF³⁰. Se han investigado varios factores placentarios, incluidas las proteínas placentarias, así como el microARN y el ARNm. Algunas proteínas placentarias, como la proteína plasmática A asociada al embarazo, son biomarcadores de la función placentaria en el primer trimestre, aunque su capacidad de predicción es limitada^{31, 32}.

La relación del cociente entre el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la forma soluble de la tirosina quinasa-1 (sFlt-1), se ha propuesto como un predictor a corto plazo para descartar la preeclampsia en las mujeres en las que se sospecha clínicamente esta condición³³. Aunque algunos informes sugieren que el uso de la proporción entre sFlt-1/PIGF podría ser útil para el manejo y la diferenciación entre PEG y RCF³⁴⁻³⁸, la falta de datos de ensayos de intervención impide recomendar estas pruebas como complemento de las imágenes por ultrasonido. La rápida evolución del debate basado en la investigación sobre el uso de biomarcadores en la detección de PEG y RCF está fuera del alcance de la presente Guía.

Recomendaciones

- El tamaño del feto por sí solo no es suficiente para identificar a la RCF, a menos que la CA o el PFE estén por debajo del 3er. Percentil (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).
- Una disminución de la velocidad de crecimiento del feto, es decir, una disminución de la CA o del PFE de >2 cuartiles o >50 percentiles (por ejemplo, del 70° percentil al 20° percentil o menos), debe alertar al médico sobre una posible RCF (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).
- La velocimetría Doppler de las circulaciones útero-placentaria y feto-placentaria pueden utilizarse para distinguir entre PEG y RCF (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- Se recomienda la evaluación multimodal para la evaluación de los embarazos con sospecha de RCF. La puntuación de CTG o PBF debe utilizarse en combinación con la velocimetría Doppler (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**).

Definición de restricción del crecimiento fetal de inicio temprano y tardío

Hay dos fenotipos principales de RCF que difieren significativamente en muchos aspectos, como la prevalencia, la predicción por ultrasonido del primer trimestre, la edad gestacional de inicio, los hallazgos histopatológicos placentarios, el perfil de la velocimetría Doppler, la enfermedad materna asociada, la gravedad y el resultado perinatal. En la Tabla 1 (al final del texto) se presentan las principales características de los dos fenotipos, que se definen como RCF de inicio temprano y de inicio tardío sobre la base de la observación de que un fenotipo es más frecuente en la primera etapa de la gestación y el segundo en la etapa cercana al término³⁹⁻⁴².

La distinción entre RCF temprana y tardía se basa generalmente en la realización del diagnóstico antes o después de las 32-34 semanas de gestación. Aunque la evaluación Doppler de la AU parece discriminar mejor que la edad gestacional entre los dos fenotipos de RCF en lo que respecta a su asociación con la preeclampsia y los resultados perinatales adversos^{39, 40}, la semana 32 parece ser el límite óptimo de edad gestacional en el momento del diagnóstico y proporciona una clasificación razonable de los dos fenotipos de RCF⁴⁰. Por lo tanto, este umbral de edad gestacional está en gran medida acordado como el principal criterio para diferenciar entre la RCF temprana y tardía¹⁶ y es el criterio que se utiliza para distinguir entre la RCF de inicio temprano o tardío en estas Guías.

La definición de RCF varía entre diferentes directrices y grupos de autores⁴³. Los criterios propuestos por el consenso internacional de Delphi representan la definición más reconocida de RCF (ver Tabla 2, al final del texto)¹⁶. En un reciente estudio de validación, se comparó el rendimiento de estos criterios con el de una definición de RCF de PFE <10^o percentil utilizando el estándar de crecimiento de Hadlock, para predecir resultados neonatales adversos⁴⁴. La cohorte del estudio abarcaba un amplio rango de edades gestacionales y las dos definiciones tenían un rendimiento comparable, aunque los criterios de Delphi se asociaban a una mejor predicción de los resultados neonatales adversos.

Recomendaciones

- Los dos fenotipos principales de RCF-temprano y tardío-, se caracterizan por diferentes características clínicas, ecográficas y patológicas **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)**.
- Los autores de esta Guía ISUOG recomiendan los criterios de consenso de Delphi¹⁶ para la definición de RCF **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

Velocimetría Doppler

A pesar que la velocimetría Doppler se ha utilizado en la práctica obstétrica durante casi cuatro décadas, no existe un acuerdo universal sobre qué índices, umbrales y/o rangos de referencia utilizar. Estas consideraciones no son aplicables cuando se realiza una evaluación cualitativa, como es la evaluación de la onda "a" del ductus venoso ausente/reversa o del FFD ausente/reverso en la AU, pero afectan al realizar la evaluación cuantitativa de la velocimetría Doppler.

ISUOG proporciona mediante una Guía práctica, una orientación de alcance internacional sobre la forma de realizar la velocimetría Doppler útero-placentaria y fetal.⁴⁵ Existe una considerable heterogeneidad metodológica en los estudios que informan sobre los rangos de referencia para los índices Doppler de la ACM y AU y sus relaciones, lo que puede explicar, al menos en parte, las diferencias en los rangos de referencia informados⁴⁶. Incluso entre los estudios con una alta puntuación de calidad metodológica, hay diferencias significativas en la definición de "normalidad" y los rangos normales⁴⁶. En un estudio reciente en el que se evaluaron los 10 artículos más citados que proporcionaban rangos de referencia para el IP-ACM, el IP-AU y la relación cerebro-placentaria (RCP), se encontraron amplias discrepancias en los valores de referencia Doppler que explicaban una variabilidad de hasta el 50% en el valor de corte del 5º percentil del IP-ACM en la gestación de término⁴⁷. De manera similar, el estudio encontró diferencias significativas en el límite para el IP-AU por encima del percentil 95 (20-40%) y la RCP por debajo del percentil 5 (15-35%)⁴⁷. Se han notificado amplias discrepancias en los rangos de referencia

utilizados para la biometría, los parámetros Doppler y el peso al nacer, incluso a nivel nacional en centros con gran experiencia en el manejo de la RCF, que podrían afectar significativamente al diagnóstico y al manejo de la RCF⁴⁸.

Otra razón para la falta de estandarización de la medición cuantitativa de la a velocimetría Doppler es que no hay uniformidad en los índices Doppler que se utilizan, especialmente en los estudios de investigación. Por ejemplo, la redistribución del flujo sanguíneo cerebral puede definirse como el IP-ACM por debajo de diferentes umbrales de percentil (5º o 10º percentil), aunque también expresarse en Z-score o múltiplos de la mediana (MoM), o puede definirse como relación umbilico-cerebral (RUC) o RCP por encima o por debajo de diferentes umbrales de percentil, Z score o MoM, respectivamente⁴⁹

El procedimiento de consenso Delphi identificó la RCP por debajo del 5º percentil y el IP-AU por encima del 95º percentil como criterios Doppler para definir la RCF¹⁶. El fundamento de la aplicación de las proporciones del IP-ACM e IP-AU (RCP y RUC), en lugar de los componentes individuales, es que se ha demostrado que son más sensibles a la hipoxia fetal⁵⁰ y que se asocian más fuertemente con un resultado perinatal adverso^{49, 51}. En los estudios se hace mención más frecuentemente a la RCP que a la RUC.

Un estudio reciente sugirió que la RUC puede permitir una mejor diferenciación de los casos en el rango anormal en la fase inicial de la RCF, en comparación con la RCP⁵². Sin embargo, debe destacarse que no hay pruebas sólidas a favor de ninguna de las dos fórmulas. La alta variabilidad en los rangos e

índices de referencia Doppler utilizados tiene un importante impacto clínico en el diagnóstico prenatal, la monitorización, el momento de la decisión de parto, la reproducibilidad y la comparación de los resultados entre los estudios de investigación, la eficacia de las políticas y protocolos clínicos y muchos otros aspectos⁴⁶

La discusión sobre los límites de referencia que se deben utilizar para el diagnóstico y manejo de la RCF está fuera del alcance de la presente Guía. Sin embargo, se deben reconocer esas diferencias y es necesario adoptar medidas para homogeneizar la adopción de índices, umbrales y márgenes de referencia Doppler tanto en la práctica clínica como en investigación. En la Tabla S1 se resumen los estudios más relevantes en los que se informa los cuadros de referencia para el MCA y sus índices.

Restricción del crecimiento fetal de inicio temprano

La RCF de inicio temprano está particularmente asociada con una deficiente perfusión vascular materna placentaria, caracterizada por transformación anormal de las arterias espirales, vellosidades placentarias patológicas e infartos multifocales; estos componentes de la enfermedad dan lugar a la denominada "insuficiencia placentaria" y constituyen la base más común de la RCF mediada por la placenta^{53,54}. La isquemia crónica de las vellosidades placentarias afecta a la secreción del factor de crecimiento placentario (PIGF) y provoca una excesiva liberación de sFlt-1 por los nudos sincitiales, lo que da lugar a una elevada relación sFlt-1/PIGF que tipifica la RCF temprana y los trastornos

hipertensivos asociados al embarazo³⁴⁻³⁸. El IP-AU elevado precede típicamente a una cascada de alteraciones Doppler, cambios en la frecuencia cardíaca del feto y modificaciones del PBF, con un deterioro cardiovascular en fase final causado por una hipoxemia grave seguida de acidosis⁵⁵⁻⁵⁷. Las anomalías Doppler de la arteria uterina, AU y la ACM representan cambios tempranos en la fase inicial de la RCF y pueden estar presentes durante muchas semanas antes de que se produzca un deterioro cardiovascular y metabólico grave. Aunque la ausencia de FFD-AU representa un deterioro progresivo de la función útero-placentaria, sigue precediendo al deterioro fetal crítico, y la progresión hacia la reversión del FFD-AU podría ser lenta. Sin embargo, el ritmo y la rapidez de la alteración del Doppler de la AU, desde el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo hasta la ausencia de FFD, determina el ritmo de deterioro fetal^{56, 58}.

El deterioro tardío de la RCF temprana, caracterizada por una grave insuficiencia placentaria, se refleja en la inversión del FFD en la AU, y el empeoramiento de la insuficiencia cardiovascular y metabólica generalizada fetal se refleja en las alteraciones del ductus venoso (ausencia o inversión de la onda "a")^{57,59}. Este deterioro cardiovascular podría preceder o producirse en paralelo con la alteración de la VCP, manifestándose finalmente como una puntuación anormal del PBF, desaceleraciones repetitivas espontáneas en la CTG y mortalidad fetal^{39,60}.

En la actualidad, no existe una terapia efectiva para la RCF temprana, aunque el reconocimiento y el tratamiento eficiente de la preeclampsia grave pueden prolongar algunos embarazos con RGF temprana. El

uso oportuno de esteroides, seguido de sulfato de magnesio, el traslado a un centro de atención terciaria y la consideración del modo más seguro de parto, son los conceptos clave en el manejo de la RCF temprana⁶¹.

En última instancia, el parto representa la única opción terapéutica en la RCF temprana, a fin de prevenir las graves consecuencias de la hipoxia y la acidosis que pueden dar lugar a morbilidad y mortalidad perinatal. Por otra parte, la decisión de interrumpir la gestación debe sopesarse con los posibles daños causados por la prematuridad^{62, 63}. Esto se complica aún más por el hecho de que el feto sufre de restricción del crecimiento, que es un factor de riesgo independiente para los resultados adversos asociados con la prematuridad, lo que hace que el resultado sea aún más desfavorable^{64,65}.

Esto se pone de relieve por el hecho de que, en los fetos con RCF temprana, la supervivencia neonatal supera el 50% después de las 26 semanas de gestación, es decir, 2 semanas más tarde que en sus homólogos de edad apropiada para la gestación (AEG)⁵⁵. Desde este punto de vista, la vigilancia óptima y el momento del parto son de crucial importancia en el manejo de la RCF temprana.

Cómo monitorear

Una vez que se sospeche o se diagnostique una RCF temprana, el embarazo debe ser monitoreado y manejado en unidades de medicina fetal y neonatal de nivel terciario de acuerdo con un protocolo de manejo uniforme⁶⁶. Es importante el asesoramiento multidisciplinario de especialistas en neonatología y medicina materno-fetal.

Las pruebas de un ensayo aleatorizado (Ensayo Aleatorizado sobre el Flujo Umbilical y Fetal en Europa (TRUFFLE, por sus siglas en inglés) muestran que la vigilancia y el momento del parto según un protocolo específico que incluye el Doppler del ductus venoso y el CTGc proporcionan resultados mejores a lo esperado⁶⁶. Hay que tener en cuenta que el CTGc no está disponible ni se utiliza universalmente. En ese caso, además de la evaluación Doppler, se debería realizar una evaluación de la CTG convencional y, cuando se utilice, una puntuación del PBF²⁷. La pérdida de los movimientos corporales activos del feto en asociación con las alteraciones del índice Doppler del ductus venoso puede predecir el pH del cordón fetal <7,20, mientras que la pérdida del tono fetal se asocia con un pH <7,00 o un exceso de base < -12 mEq/L²⁷.

La frecuencia de vigilancia debe basarse en la gravedad de la RCF y en las anomalías de la AU. El deterioro progresivo de la velocimetría Doppler de la AU justifica una vigilancia más intensiva cada 2-3 días cuando el FFD-AU se encuentra ausente o invertido. No existe un consenso sobre la frecuencia de la monitorización; sin embargo, se han descrito estrategias de manejo sugeridas en varios lugares^{29, 42,67}.

El Doppler de la ACM es uno de los primeros parámetros que se vuelven anormales en la RCF temprana. Parece haber una débil asociación entre un IP- ACM bajo y un resultado neonatal adverso a corto plazo, como también es débil la asociación entre un IP-ACM bajo (o un alto índice de RUC) y un resultado adverso de dos años en el desarrollo neurológico⁵².

Sin embargo, la edad gestacional en el momento del nacimiento y el peso al nacer

son los factores que más influyen en esos resultados⁵². Así pues, el Doppler de la ACM parece orientar la vigilancia antes de las 32 semanas de gestación, pero no hay pruebas de que deba utilizarse para determinar el momento del parto. Alrededor del 70% de las mujeres con RCF temprana desarrollarán trastornos hipertensivos del embarazo, principalmente preeclampsia⁶⁸.

Así pues, se recomienda una evaluación periódica de la presión arterial y la vigilancia de la proporción de proteínas/creatinina en la orina y de la función renal-hepática de referencia en las mujeres asintomáticas con un RCF precoz. Aunque la determinación del factor de crecimiento placentario materno (PIGF) podría ser útil⁶⁹, sigue sin definirse el valor de los biomarcadores en el diagnóstico y el manejo de la RCF en ausencia de hipertensión materna.

Profilaxis con corticoides

Todas las directrices disponibles sobre la RCF temprana recomiendan la profilaxis con corticoides para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria neonatal si es probable que el nacimiento ocurra antes de las 34+0 semanas^{43, 67,70-74}. Sin embargo, el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) recomienda la profilaxis con corticoides hasta las 35+6 semanas⁶⁷.

A pesar de esta recomendación, cabe señalar que no se ha realizado ningún ensayo aleatorizado para establecer si los beneficios de los corticosteroides en los fetos prematuros también se aplican a los fetos prematuros de crecimiento restringido, en los que la reducción del metabolismo de los corticosteroides por una placenta más

pequeña y el nivel ya elevado de corticosteroides suprarrenales endógenos podrían dañar aún más la sustancia blanca del cerebro y la mielinización⁷⁵. En los fetos con ausencia o reversión del FFD-AU, se justifica una mayor vigilancia diaria durante la administración de esteroides⁷⁶

Profilaxis con sulfato de magnesio

Existen pruebas fehacientes de la eficacia del sulfato de magnesio para la neuroprotección del feto en el contexto de los partos prematuros, pero sigue sin estar claro el umbral exacto de edad gestacional en el que se atenúa⁷⁷. Muchas directrices y estudios recomiendan la profilaxis con sulfato de magnesio para la neuroprotección de los fetos con crecimiento restringido, aunque el momento sugerido para su inicio varía, siendo <32-33 semanas⁷³, <32 semanas^{70, 72}, <30 semanas⁷⁸ o <29 semanas de gestación⁷⁹. A falta de pruebas sólidas sobre la edad gestacional óptima de la profilaxis con sulfato de magnesio que permitan una aplicación uniforme en los distintos países, recomendamos remitirse a las directrices locales o nacionales.

Cuándo y cómo nacer

En un gran estudio multicéntrico internacional prospectivo se aportaron pruebas de que la edad gestacional temprana en el momento del parto y el bajo peso al nacer son los principales parámetros de cuantificación que repercuten negativamente en el resultado neonatal de los fetos con RCF⁵⁵ de inicio temprano. De hecho, en el caso de la prematuridad extrema (<27 semanas) y el peso extremadamente bajo al nacer (<600 g), cada día de prolongación del

embarazo mejora la supervivencia neonatal en un 2%.

Después de las 27 semanas, los parámetros Doppler del ductus venoso surgieron como el principal predictor del resultado neonatal¹⁵⁵. El primer ensayo controlado aleatorio sobre el momento del parto en la RCF fue el Ensayo de Intervención de Restricción del Crecimiento (GRIT, por sus siglas en inglés)^{80,81}. El estudio evaluó el efecto del parto inmediato frente al manejo expectante cuando los clínicos no estaban seguros del momento óptimo del parto de un feto comprometido. La mediana del tiempo hasta el parto fue de 4,9 días en el grupo de manejo expectante comparado con 0,9 días en el grupo de parto inmediato, y no hubo diferencias significativas en el resultado del desarrollo neurológico a los 2 años o a la edad escolar entre los dos grupos⁸²

El estudio TRUFFLE es el mayor ensayo aleatorio sobre el momento del parto en la RCF temprana y se basó en tres líneas de aleatorización: cambios tempranos en el estudio Doppler del ductus venoso (PI >95%), cambios tardíos del Doppler del ductus venoso (onda "a" en la línea de base, o con flujo reverso) y reducción de la VCP de la frecuencia cardíaca fetal en la CTGc (<3,5ms antes de las 29 semanas y <4,0ms a partir de entonces)⁸³.

Además, en las tres variables se aplicaron criterios de seguridad como indicación absoluta para el parto, y se representaron mediante desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal espontáneas, repetidas y persistentes sin provocación detectadas en cualquiera de los tres grupos o mediante VCP <2,6ms de 26+0 a 28+6 semanas y <3.0ms de

29+0 a 31+6 semanas para los grupos del ductus venoso.

El protocolo recomendaba el nacimiento con la presencia de flujo reverso en el FFD-AU después de 30 semanas o flujo ausente de FFD-AU después de 32 semanas. En general, el estudio TRUFFLE proporcionó pruebas que el momento del parto basado en la medición del Doppler del conducto venoso, junto con los criterios de la red de seguridad del CTGc, mejora el resultado del desarrollo neurológico a largo plazo (2 años) en los bebés sobrevivientes. La "red de seguridad" de la VCP en el CTGc se estableció deliberadamente a un nivel inferior al de los dos grupos aleatorios del ductus venoso. La Figura 1 (al final del texto) presenta el protocolo recomendado por el estudio TRUFFLE para el seguimiento y el manejo de los embarazos con RCF temprana⁶⁶. A pesar de que los datos del estudio TRUFFLE mostraron resultados mejores que los esperados en cuanto a la supervivencia infantil sin deterioro neurológico (82% de los niños), la edad gestacional al inicio del estudio y en el parto y el peso al nacer estuvieron fuertemente relacionados con resultados adversos. Es importante destacar que los resultados similares a los del ensayo TRUFFLE sólo pueden reproducirse utilizando la estrategia de seguimiento y los criterios de decisión sobre el parto basados en el Doppler del conducto venoso y el CTGc en forma conjunta.

Si no se dispone CTGc o ésta no se utiliza, el momento del nacimiento debe basarse en una combinación de índices de velocimetría Doppler (principalmente el ductus venoso antes de las 30 semanas) y una CTG convencional, o PBF cuando éste se realice. La presencia de desaceleraciones espontáneas

no provocadas repetidas es una indicación para el parto. Sin embargo, al interpretar visualmente la reactividad cardíaca fetal en una CTG convencional, se debe tener en cuenta la edad gestacional y la correspondiente madurez fetal. Asimismo, una indicación absoluta para el parto es la condición materna (por ejemplo, preeclampsia grave, eclampsia, síndrome HELLP) o condiciones de emergencia obstétrica, como, por ejemplo, el desprendimiento placentario.

Teniendo en cuenta la fuerte asociación con la insuficiencia placentaria grave y la hipoxemia/hipoxia fetal, la cesárea programada está indicada en la mayoría de los casos de RCF de inicio temprano. Es importante señalar que el parto se indica sobre la base de indicaciones maternas, principalmente los trastornos hipertensivos del embarazo, que podrían impactar negativamente en el resultado perinatal y materno⁶⁸.

Recomendaciones

- Los embarazos con RCF temprana deben ser monitoreados y manejados en unidades de nivel terciario con el más alto nivel de cuidado neonatal **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

- Está indicado el manejo multidisciplinario por parte de especialistas en neonatología y medicina materno-fetal **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

-Se recomienda evaluación multimodal, incluyendo CTG y Doppler de AU, de la ACM y del ductus venoso **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**.

- Cuando se dispone de un CTGc, la VCP debe ser el principal parámetro a ser evaluado **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**.

- La vigilancia debe programarse en función de la gravedad de la RCF y alteraciones en el Doppler de la AU **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

- El parto debe basarse en evaluaciones biofísicas o en indicación materna, tal como sigue a continuación:

◦ A cualquier edad gestacional: presencia de indicación materna (por ejemplo, preeclampsia severa, síndrome HELLP) o emergencia obstétrica que requiera un parto **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

◦ 24+0 a 25+6 semanas: manejo personalizado **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

◦ $\geq 26+0$ semanas, parto si cualquiera de las siguientes condiciones se encuentra presente:

- Desaceleraciones del ritmo cardíaco fetal espontáneas, repetidas, persistentes y no provocadas **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**;

- Alteración del PBF (puntuación ≤ 4) **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

◦ 26 + 0 a 28 + 6 semanas: finalizar si la onda “a” del ductus venoso se encuentra en la línea de base o reversa, o si la VCP < 2.6 ms **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**;

◦ 29 + 0 a 31 + 6 semanas: finalizar si la onda “a” del ductus venoso se encuentra en la línea de base o en reversa, o si la VCP < 3.0 ms

(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A);

◦ 32 + 0 a 33 + 6 semanas (permitido después 30 + 0 semanas): finalizar si hay flujo reverso en FFD-AU o la VCP <3,5 ms (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**);

◦ ≥34 + 0 semanas (permitido después de 32 + 0 semanas): finalizar si el FFD-AU se encuentra ausente o la VCP es <4.5ms (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

• Se recomienda la profilaxis con corticosteroides si el parto se planifica antes de las 34 + 0 semanas de gestación (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).

• Se recomienda cesárea electiva si uno o más de los siguientes puntos está/n presente/s: VCP anormal en el CTGc, alteración del Doppler del ductus venoso, FFD ausente o reverso en la AU, PBF alterado e indicación materna (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Restricción de crecimiento fetal de comienzo tardío.

La fisiopatología de la RCF tardía difiere de la RCF temprana. La RCF tardía se caracteriza por lesiones placentarias más leves y más específicas y/o alteración en la difusión del oxígeno y de nutrientes^{84, 85}. En consecuencia, las alteraciones en el Doppler de la AU y los distritos venosos son raras y no pueden identificar a la gran mayoría de los casos de RCF tardía, por lo tanto, no predicen los resultados adversos en estos fetos⁴⁰.

Varios estudios han encontrado una asociación entre la vasodilatación de la ACM (es decir, una reducción del IP de la ACM) o la alteración de su proporción con el IP de la AU con un peor resultado perinatal⁸⁶, incluyendo al feto mortinato³⁹, un mayor

riesgo de parto por cesárea⁸⁷⁻⁸⁹, y un mayor riesgo de desarrollo neurológico anormal al nacer⁹⁰ y a los 2 años de edad⁹¹. La razón para usar el IP de la ACM y el IP e la AU (RCP y RUC) es que pueden identificar cambios sutiles entre la placenta y la perfusión del flujo sanguíneo cerebral que puede no ser apreciada mediante la evaluación de un único parámetro. Además, se ha sugerido que la evaluación de la RCP puede mejorar la predicción de resultados perinatales adversos en fetos con crecimiento restringido⁹²⁻⁹⁴.

Las anomalías biofísicas que caracterizan a la RCF tardía incluyen la alteración de la respiración fetal, la disminución volumen de líquido amniótico y pérdida de reactividad de la frecuencia cardíaca fetal en un CTG convencional. Sin embargo, en los fetos con RCF tardía, parece que el PBF se vuelve anormal sólo poco tiempo antes de la muerte fetal, y por lo tanto, no es útil en la determinación de los intervalos de vigilancia³⁹.

A pesar que la RCF tardía se presenta con una forma clínica más leve que la RCF temprana, la forma tardía se sigue asociando a pobres resultados perinatales^{87, 95} y de pobres logros educativos a largo plazo^{91, 96, 97}. En el estudio TRUFFLE, el riesgo de un pobre resultado en el desarrollo neurológico de los bebés que fueron extraídos después de 32 semanas de gestación permaneció invariable hasta el término⁹⁸. Esto puede deberse a varios factores. La fisiopatología de la RCF tardía todavía no está completamente entendida y esto puede determinar una tasa de identificación menor de fetos expuestos a la restricción del crecimiento cercanos al término de la gestación⁹⁹.

Además, los fetos a término parecen tener reducida su tolerancia a la hipoxemia¹⁰⁰,

debido posiblemente a su tasa metabólica relativamente alta, en comparación con los fetos de gestaciones más tempranas. Por lo tanto, el monitoreo frecuente de los embarazos con RCF tardía se encuentra justificado al igual que aquellos con RCF temprana.

Cómo monitorear

En la actualidad, el IP-ACM y sus relaciones con el IP-AU son los parámetros Doppler más importantes en la vigilancia de la RCF tardía. En presencia de IP-AU > percentil 95, está indicada la monitorización de al menos una o dos veces por semana. Un gran estudio retrospectivo mostró que, en embarazos con RCF después de 34 + 0 semanas de gestación, el intervalo medio entre un IP -ACM bajo y la muerte fetal fue ≤ 5 días, sugiriendo que, si la extracción fetal no ha sido indicada en ese tiempo, es posible que se requiera una vigilancia Doppler de dos veces por semana después de las 34 semanas³⁹. Además, en el mismo estudio, casi el 90% de los mortinatos ocurrieron dentro de una semana de una puntuación normal de PBF en presencia de vasodilatación cerebral, sugiriendo que el PBF puede tener poco valor para determinar la frecuencia de seguimiento fetal³⁹. Teniendo en cuenta el hecho de que se ha planteado con respecto a la fiabilidad inter-observador de la medición del IP-ACM, cuando se encuentra una alteración en RCP o RUC, la medición debe confirmarse dentro de las 24 hs para evitar falsos positivos, especialmente cuando el momento del parto se basa en este hallazgo¹⁰¹.

Profilaxis con corticosteroides

Existe una falta de consenso entre las guías, con respecto a la profilaxis con corticosteroides entre 34 y 36 semanas de gestación. La mayoría de las pautas sobre RCF recomiendan profilaxis con corticosteroides si el parto es probable que ocurra antes de las 34 + 0 semanas⁷⁰⁻⁷⁴, sin embargo, el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos, (RCOG, por sus siglas en inglés) recomienda la profilaxis con corticosteroides hasta 35 + 6 semanas⁶⁷.

Cuándo y cómo nacer

No existe un consenso internacional sobre el momento de parto en la RCF tardía, debido a la falta de ensayos aleatorios sobre manejos intervencionistas basados en índices Doppler en estos embarazos. De hecho, las directrices nacionales para el manejo de la RCF son altamente variables⁴³. El único estudio intervencionista aleatorizado sobre RCF a término o cerca del término es el Ensayo de intervención en el crecimiento intrauterino desproporcionado a término (DIGITAT, por sus siglas en inglés)¹⁰². El estudio comparó el efecto de la inducción del trabajo de parto vs. seguimiento expectante en embarazos únicos más allá de las 36 + 0 semanas de gestación con sospecha de RCF. El estudio no tuvo en cuenta ninguna evaluación Doppler y el único parámetro Doppler informado fue FFD ausente en la AU (hallazgo reportado en 14/650 embarazos). La política de inducción del trabajo, comparada con el tratamiento expectante, no afectó la tasa de resultados neonatales adversos o de resultados del desarrollo neurológico y del comportamiento a los 2 años, excepto en niños con peso al nacimiento por debajo del percentil 2.3¹⁰³.

Además, esto no afectó las tasas de parto vaginal instrumental y cesárea. En el grupo de inducción del trabajo de parto, más recién nacidos ingresaron a la atención de nivel intermedio, pero este resultado se redujo al considerar solo la inducción después de las 38 semanas de gestación¹⁰⁴. Es importante destacar que la proporción de recién nacidos con peso al nacer por debajo del tercer percentil fue mayor en el grupo de seguimiento expectante, al igual que también fue mayor la proporción de mujeres que desarrollaron preeclampsia.

En base en estos hallazgos, parecería que la inducción del trabajo de parto por sospecha de RCF después de 38 semanas de gestación no se asocia con una mayor incidencia de parto vaginal instrumental o cesárea, o resultado adverso neonatal o infantil a los 2 años, aunque parece estar asociado con una disminución de la incidencia de neonatos con peso extremadamente bajo al nacer y de progresión a preeclampsia.

Es de destacar que los fetos a término con peso al nacer por debajo del percentil 3 tienen el mayor riesgo de muerte fetal, aproximadamente 1:100¹², por lo que estos embarazos no deben exceder las 37 + 6 semanas de gestación, independientemente de los hallazgos Doppler. Todos los casos de muertes fetales en el ensayo DIGITAT se produjeron en mujeres que, a pesar de cumplir con los criterios de inclusión, se negaron a participar (aproximadamente 1%, pers.). Esto enfatiza la importancia de monitorear fetos con restricción de crecimiento a término o cercano a éste, y extracción oportuna a tiempo. En embarazos con RCF tardía e IP de AU por encima del percentil 95, la opinión de los expertos es que el parto debe considerarse cuando la

gestación supera las 36 + 0 semanas y hasta más tardar las 37 + 6 semanas¹⁰⁵.

Aunque la redistribución cerebral está asociada con resultados perinatales adversos a corto y largo plazo^{49, 106-108}, actualmente no hay evidencia de cómo el Doppler cerebral debiera utilizarse en la determinación del momento de extracción fetal en la RCF. Sin embargo, parece razonable que, en embarazos con RCF tardía y signos de redistribución del flujo sanguíneo cerebral, debe considerarse el nacimiento alrededor de las 38 + 0 semanas y no más allá de las 38 + 6 semanas. Es importante que cada unidad disponga y siga un protocolo de monitorización específico y preciso, basado también en la experiencia y recursos locales.

Dependiendo de la situación clínica (paridad, PFE, hallazgos cervicales), se puede realizar la inducción del trabajo de parto, pero esto no se recomienda en el contexto de hallazgos críticos en el Doppler de AU (es decir, FFD ausente o reverso)^{43,105}. Debe emplearse un monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca fetal durante el trabajo de parto

La Figura 2 (ver al final del texto) resume la propuesta de manejo de embarazos con RCF basado en CTG c y hallazgos Doppler.

Recomendaciones

- En embarazos con RCF tardía, el parto debe basarse sobre evaluaciones biofísicas o indicación materna como sigue:
 - A cualquier edad gestacional, se impone el nacimiento si uno de los siguientes está presente:
 - Desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal no provocadas, persistentes, repetidas y

espontáneas **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

- PBF alterado (puntuación ≤ 4) **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

- Indicación materna (por ejemplo, preeclampsia grave, Síndrome HELLP) o emergencia obstétrica que requiera extracción fetal **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

- VCP del CTGc $< 3,5$ ms entre 32 + 0 a 33 + 6 semanas y $< 4,5$ ms a las $\geq 34 + 0$ semanas **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

- FFD-AU ausente o reverso **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

◦ 36 + 0 a 37 + 6 semanas: finalización del embarazo si IP de la UA $>$ percentil 95° o CA y/o PFE $<$ 3er percentil **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**;

◦ 38 + 0 a 39 + 0 semanas: finalizar embarazo si hay evidencias de la redistribución del flujo sanguíneo cerebral o cualquier otra característica de RCF **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

• En ausencia de contraindicaciones, se indica inducción del trabajo de parto **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

• Durante el trabajo de parto, se recomienda la monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

Pequeño para Edad gestacional

A menudo se considera a un feto PEG como constitucionalmente pequeño que, por lo demás, es saludable; frecuentemente es el caso que la categorización PEG se aplica a un

bebé pequeño que es estructuralmente normal y tiene hallazgos Doppler normales.

En estos casos, se han sugerido la conveniencia de adoptar tablas de crecimiento personalizadas para reducir la proporción de PEG¹⁰⁹. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que al feto PEG, con normalidad del Doppler feto-placentario, se lo puede asociar con aceleración del envejecimiento placentario¹¹⁰, signos de perfusión placentaria insuficiente¹¹¹, bajo volumen de flujo sanguíneo de la vena umbilical¹¹², hemodinámica materna alterada¹¹³ y mayor incidencia de cesárea por sufrimiento fetal¹⁸⁷ en comparación con los fetos AEG. Tal evidencia plantea la pregunta de si podría haber un subgrupo de fetos PEG que de hecho sufren de un tipo de crecimiento fetal "atrofiado", que se adaptan a un entorno nutricional deficiente y no son identificables por herramientas de diagnóstico biofísico estándar. Es necesario realizar investigaciones adicionales para comprender mejor esta hipótesis.

Cómo monitorear

Para el diagnóstico de PEG, deben ser evaluados los índices de Doppler fetal (IP – AU, IP-ACM y sus relaciones) y Doppler de arterias uterinas. En el caso de PEG tardío (después de 32 semanas), una vez evaluado el Doppler de las arterias uterinas en el momento del diagnóstico, no hay necesidad de reevaluarlo en cada visita ya que, por lo general, permanece sin cambios desde el diagnóstico de PEG hasta la finalización¹¹⁴. Se recomienda evaluación quincenal del crecimiento fetal¹¹⁵.

Los fetos PEG tardíos acompañados de IP anormal de las arterias uterinas en el momento del diagnóstico, tienen más

probabilidades de progresar al mecanismo de la preservación cerebral (“brain sparing” por su denominación en inglés), en comparación con aquellos fetos PEG acompañados con IP normales en las arterias uterinas. En otras palabras, los primeros “cruzan” a RCF, y esto suele ocurrir en épocas de edad gestacional más tempranas. Incluso los fetos PEG tardíos con IP normal de las arterias uterinas pueden progresar al desarrollo del mecanismo de preservación cerebral, aunque con menos frecuencia y entre 1 y 2 semanas más tarde que los fetos con IP anormal de arterias uterinas¹¹⁴.

Cuándo y cómo finalizar la gestación

Los informes sugieren que la inducción universal del trabajo de parto a término puede ser más beneficioso que el manejo expectante en términos de reducción de la mortalidad perinatal^{116,117}, sin aumentar la tasa de cesárea y parto vaginal operatorio¹¹⁸⁻¹²⁰. Esto es cierto tanto para mujeres nulíparas de 35 años o más^{116,118} como para poblaciones no seleccionadas^{117,119,120}. Considerando que la principal causa de muerte perinatal a término es por muerte fetal y que algunos fetos PEG pueden sufrir cierto grado de retraso en el crecimiento que no es identificado por las herramientas biofísicas actuales, es razonable considerar el parto después de 38 + 0 semanas de gestación, y el embarazo no debe exceder las 39 + 0 semanas, con el fin de reducir el riesgo de restricción severa del crecimiento o muerte fetal en fetos identificados como PEG. Esta recomendación también es respaldada por los hallazgos del estudio DIGITAT^{102, 104}. Es apropiado realizar la inducción del trabajo de parto dependiendo de la situación clínica, y en estos casos debe realizarse la monitorización continua de la

frecuencia cardíaca fetal durante el trabajo de parto.

Recomendaciones

- La velocimetría Doppler fetal debe realizarse tanto en el diagnóstico de PEG y durante el seguimiento (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- En caso de PEG tardío, se recomienda evaluación quincenal del crecimiento fetal y evaluación semanal de IP-AU, IP-ACM, RCP y RUC (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- Cuando se ha identificado PEG, la finalización debe ser planeada a partir de 38 + 0 semanas y el embarazo no debe exceder las 39 + 0 semanas de gestación (**GRADO DERECOMENDACIÓN: A**).
- Está indicada la monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal durante el trabajo de parto. (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Lo que se desconoce y sus implicaciones para la investigación

El consenso Delphi sobre los criterios para el diagnóstico de RCF¹⁶ es de importancia ya que ha establecido una definición uniforme de RCF temprano y tardío. Sin embargo, todavía no está claro si una proporción de fetos con CA o PFE por debajo del percentil 10 (es decir, PEG) con índices Doppler umbilical y cerebral normales, pueden sufrir un retraso del crecimiento fetal como lo han sugerido hallazgos recientes^{110, 121}.

Esta pregunta merece una mayor exploración. Se hipotetiza que incluso antes de que se establezcan los signos de hipoxemia, hay una fase "preclínica" durante la cual el feto está expuesto a un suministro reducido de nutrientes y oxígeno al que responde por un crecimiento reducido y metabolismo oxidativo.

Hay varias consideraciones sobre la hipótesis acerca de los procesos fisiopatológicos subyacentes al deterioro del crecimiento fetal, tales como perfusión materna uterina inadecuada debido a la inadaptación hemodinámica materna, superación de la capacidad placentaria por el aumento de las necesidades fetales, o el envejecimiento placentario debido a estrés oxidativo. Puede ser que alteraciones Doppler de AU y los signos de redistribución del flujo sanguíneo cerebral no son lo suficientemente sofisticados como para capturar y discriminar estos desequilibrios entre las necesidades fetales y las maternas y/ o el potencial placentario antes de que se establezca la hipoxemia. Deben realizarse más esfuerzos para identificar potenciales predictores del subgrupo de fetos PEG que tiene un mayor riesgo de efectos adversos perinatales y resultados a largo plazo. Nuevas herramientas biofísicas y bioquímicas emergentes, como el análisis alternativo de parámetros de aceleración y deceleración de la frecuencia cardíaca fetal¹²², evaluación de hemodinámica materna¹¹³, evaluación de volumen de flujo sanguíneo de la vena umbilical^{85, 112,123} e inclusive la evaluación del volumen de flujo sanguíneo uterino^{124,125} podría ayudar a aclarar los diferentes aspectos de PEG y RCF.

El hallazgo de que la relación sFlt-1 / PIGF puede predecir la presencia o ausencia a corto plazo de preeclampsia³³ abre la posibilidad de

que los marcadores de proteínas placentarias puedan también ofrecer una prueba de detección considerablemente mejorada para distinguir al feto PEG sano del feto afectado con RCF mediada por placenta, en riesgo de muerte fetal y morbilidad relacionada con la asfixia.

En mujeres con trastornos hipertensivos, se ha demostrado que la relación sFlt-1 / PIGF puede ser útil para diferenciar los casos de preeclampsia y PEG de aquellos con preeclampsia y fetos AEG¹²⁶, y esto debe explorarse más a fondo en pacientes embarazadas controladas para PEG y / o RCF³⁴.

La RCF temprana se asocia con complicaciones relacionadas a la prematuridad, ya que a menudo se requiere un parto prematuro para prevenir la muerte fetal. Hay un fuerte deseo de retrasar la progresión de la enfermedad una vez realizado el diagnóstico.

Varios grupos de investigación han realizado intentos para mejorar el resultado en los fetos con RCF temprana, como el Consorcio STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction, por sus siglas en inglés) para evaluar el papel del sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5, para mejorar el resultado de fetos con FGR temprano. Se cree que su potencial efecto vasodilatador sobre los vasos uterinos podría mejorar el crecimiento fetal en útero. El ensayo aleatorizado controlado con placebo con sede en el Reino Unido demostró que la administración de sildenafil a una dosis de 25 mg tres veces al día (n = 70) frente a placebo (n = 65) no prolonga el embarazo ni mejora los resultados en FGR grave de inicio temprano diagnosticado entre 22 + 0 y 29 + 6

semanas de gestación 127. Una prueba similar de New Zelanda y Australia, incluidos 122 casos de FGR temprano, demostró que el uso materno de sildenafil no tiene ningún efecto sobre la velocidad de crecimiento fetal¹²⁸. Se focalizaron preocupaciones importantes sobre la seguridad de la utilización del sildenafil durante el embarazo tras un exceso de muertes neonatales debido a hipertensión pulmonar en un ensayo realizado en los Países Bajos, y actualmente se recomienda que el sildenafil no debe utilizarse en RCF fuera del entorno de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad¹²⁹.

Se están investigando varios enfoques novedosos para mejorar el resultado de los embarazos con RCF de inicio temprano. El grupo EVERREST (doEs Vascular endothelial growth factor gene therapy safEly impRove outcome in seveRe Early-onset fetal growth reSTriction?, por sus siglas en inglés) El estudio plantea; ¿La terapia génica con factor de crecimiento mejora con seguridad el resultado en la restricción severa del crecimiento fetal de inicio temprano?)¹²⁵ El grupo está planeando un ensayo abierto no controlado en embarazos afectados por RCF temprano con el fin de evaluar la eficacia de terapia génica por inyección localizada de factor de crecimiento endotelial vascular materno para mejorar el crecimiento fetal. Dado que la alta resistencia vascular materna y el bajo rendimiento cardíaco son característicos en la RCF temprana, se ha sugerido la administración de agentes vasodilatadores y aumento del volumen intravascular para mejorar el crecimiento fetal y prolongar la gestación¹³⁰. Es importante destacar que las terapias para la hipertensión materna que reducen el gasto cardíaco, como los betabloqueantes, han sido vinculadas a

un resultado perinatal deficiente y muerte fetal y deben ser utilizado con precaución en estos casos.

Además de la necesidad de una aplicación homogénea de índices Doppler, umbrales y rangos de referencia, continúa aún sin respuesta la pregunta sobre su utilidad clínica para el seguimiento y momento del parto en embarazos con RCF diagnosticados > 32 semanas de gestación. La evidencia de asociación entre signos de redistribución del flujo sanguíneo cerebral y el resultado adverso del embarazo se basa principalmente sobre estudios retrospectivos y observacionales, en los que la aplicación de índices Doppler podría haber influido en el manejo y resultado del embarazo, y por lo tanto haber introducido un sesgo. Actualmente, no hay estudios aleatorizados intervencionista sobre la utilidad de los parámetros Doppler en el momento de la finalización en RCF tardías. Por tanto, la pregunta clave de las investigaciones actuales es si es beneficiosa la finalización temprana de fetos con RCF y signos de redistribución del flujo sanguíneo cerebral (al sacar al feto de la exposición a un ambiente hostil e hipoxemia) o si es nocivo (al inducir prematuridad tardía). Un estudio de este tipo debería abordar las cuestiones de morbilidad y mortalidad perinatal, así como resultados del neurodesarrollo a largo plazo. Además, no está claro qué política de monitorización es más beneficiosa y qué parámetros y umbrales Doppler funcionan mejor en la RCF tardía. Ensayos controlados aleatorios en curso sobre este tema proporcionarán respuestas a estas importantes preguntas.

CONCLUSIÓN

Diagnóstico temprano, seguimiento cercano y finalización oportuna de los embarazos con RCF son de crucial importancia para el resultado perinatal a corto y largo plazo. La identificación de RCF no siempre es sencilla, por varias razones. Primero, una sola medición biométrica del tamaño fetal no es suficiente para evaluar el crecimiento fetal, excepto tal vez en el caso de tamaño fetal extremadamente pequeño. Por lo tanto, se necesitan herramientas biofísicas y / o evaluaciones adicionales para para identificar RCF. En segundo lugar, hay dos fenotipos de RCF que difieren significativamente en muchos aspectos. Conocimiento de la manifestación clínica y el progreso de la aparición temprana y la RCF de inicio tardío es de crucial importancia para todos los aspectos de manejo (desde el diagnóstico hasta el nacimiento). En el presente, los criterios más reconocidos para definir la RCF temprana y tardía son los derivados de una encuesta internacional sobre el consenso Delphi ¹⁶.

Una vez realizado el diagnóstico de RCF, se recomienda una evaluación multimodal (incluida la velocimetría Doppler, CTGc y PBF), que puede diferir entre países, La FGR temprana se asocia más fuertemente con invasión trofoblástica anormal y consecuente insuficiencia placentaria. El riesgo de mortalidad perinatal y la morbilidad y el resultado adverso a largo plazo es muy alto en estos embarazos, y depende tanto de la gravedad de restricción del crecimiento y prematuridad. Por esta razón, los embarazos con RCF temprana deben manejarse de manera multidisciplinaria en Unidades de nivel terciario. A pesar de la severidad dela

RCF temprana, la cascada de alteraciones Doppler es bastante bien conocida y los ensayos controlados aleatorizados han proporcionado un sólido nivel de evidencia para los criterios de finalización La RCF tardía tiene una presentación clínica más leve que la RCF temprana y, por lo tanto, no se asocia con prematuridad, pero aún puede asociarse con importante morbilidad. A pesar de que, en la actualidad, el diagnóstico y el manejo de la RCF tardía, especialmente a corto plazo, es complejo, la evaluación del IP-ACM y sus relaciones con el IP-AU tienen un papel central en la identificación de la RCF tardía.

Sin embargo, no hay evidencia clara de si la decisión de dar a luz basada en la evaluación Doppler de la redistribución del flujo sanguíneo podría ser beneficiosa en términos de resultado del desarrollo neurológico a corto y largo plazo y cuál es la edad gestacional óptima para finalizar estos embarazos.

En conclusión, el diagnóstico y manejo de la RCF en los embarazos todavía plantean algunas preocupaciones y dilemas. De hecho, existe alguna evidencia de que incluso los fetos PEG con velocimetría Doppler normal puede sufrir algún grado de restricción del crecimiento no identificable por las herramientas biofísicas estándar. Las nuevas tecnologías y herramientas pueden ser útiles para diferenciar entre PEG y RCF, y se espera que ensayos controlados aleatorizados sobre el tratamiento que se encuentran en progreso proporcione pruebas claras sobre algunas preguntas sin respuesta. El verdadero desafío sigue siendo determinar si alguna vez será factible la intervención terapéutica en la RCF.

Tabla 1. Principales características clínicas de restricción de crecimiento fetal (RCF) de comienzo temprano y tardío.

Característica	RCF de comienzo temprano	RCF de comienzo tardío
Principal desafío clínico	Manejo	Detección
Prevalencia	30%	70%
Edad gestacional al diagnóstico	< 32 semanas	> = 32 semanas
Hallazgos ultrasonográficos	El feto puede ser muy pequeño	El feto no necesariamente debe ser pequeño
Velocimetría Doppler	Puede involucrar AU, ACM, DV	Redistribución del flujo cerebral,
Perfil Biofísico	Puede ser anormal	Puede ser anormal
Desórdenes hipertensivos del embarazo	Frecuentes	No frecuentes
Hallazgos histopatológicos placentarios	Mala implantación, anomalías en arterias espirales, malperfusión.	Hallazgos menos específicos
Mortalidad perinatal	Alta	Baja
Estado cardiovascular materno	Bajo gasto cardíaco, alta resistencia periférica	Hallazgos menos marcados

AU Arteria umbilical; ACM Arteria cerebral media; DV Ductus venoso.

Tabla 2. Definiciones basadas en consenso internacional Delphi de restricción de crecimiento fetal (RCF) temprana y tardía, en ausencia de anomalías congénitas.

RCF temprana

EG < 32 sem, sin anomalías congénitas

CA/PFE < 3er centil o FFDA-AU ó

1. CA/PFE < 10° centil. combinado con:
2. IP AUt > 95° .centil y / o
3. IP AU > 95° centil

RCF tardía

EG > 32 semanas, sin anomalías congénitas

CA/PFE < 3er centil o al menos dos de:

1. CA/PFE < 10° centil
- 2, CA/PFE cruzando más de dos cuartiles*
3. RCP < 5° centil o IP-AU >95° centil

*Percentiles de crecimiento no personalizados, CA Circunferencia Abdominal, FFDA Flujo de fin de diástole ausente, RCP Relación cerebro-placentaria. PFE Peso fetal estimado, EG Edad gestacional, IP Índice de pulsatilidad, AU Arteria umbilical, AUt Arteria uterina. Reproducido de Gordijn y cols.¹⁶

Figura 1. Diagrama de flujo explicando el protocolo recomendado por el estudio TRUFFLE para el monitoreo y manejo de los embarazos con diagnóstico de RCF temprana. CA: Circunferencia Abdominal; CTGc Cardiotocografía computarizada; DV Ductus Venoso; FFD Flujo de fin de diástole; IP Índice de Pulsatilidad; VCP Variabilidad a corto plazo. Reproducido de Bilardo y cols⁶⁶

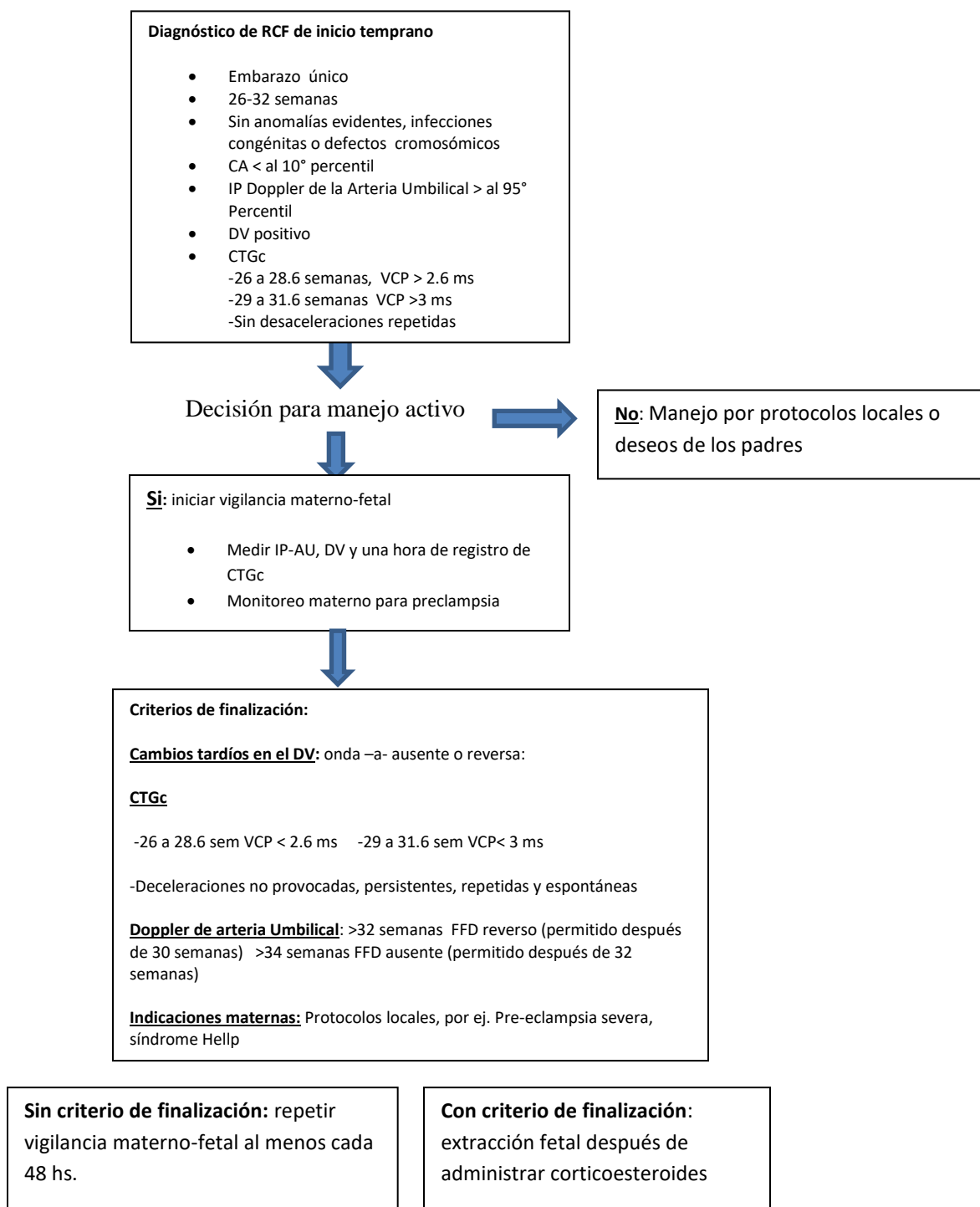


Figura 2

Manejo recomendado de embarazos con Restricción de Crecimiento Fetal (RCF) basado en Cardiotocografía computarizada CTGc y en los hallazgos Doppler.

(x) Permitido después de 30 semanas; (#) permitido después de 32 semanas; CA: circunferencia abdominal; FFDA-AU: Flujo de fin de diástole ausente en la arteria umbilical; FFDR-AU: Flujo de fin de diástole reverso en arteria umbilical; DV: ductus venoso; PFE: peso fetal estimado; IP: índice de pulsatilidad; VCP: variación a corto plazo; Redistribuc: signos de redistribución cerebral; RCF: restricción de crecimiento fetal.

Evaluación Doppler y CTG en RCF

24 a 25.6 sem	26 a 28.6 sem	29 a 31.6 sem	32 a 33.6 sem (x)	>34 sem (#)	36 a 37.6 sem	38 a 39 sem
FFDA ó FFDR en AU: monitorear cada 2-3 días, al menos que esté indicada la finalización						
Manejo	Finalizar si;	Finalizar si:	Finalizar si:	Finalizar si;	Finalizar si:	Finalizar si:
Personalizado	onda -a- DV ausente/reversa ó VCP < 2.6 ms	onda-a- DV ausente/reversa ó VCP < 3 ms	FFDR -AU ó VCP < 3.5 ms	FFDA-AU ó VCP >4.5 ms	IP-AU >95°pc ó CA/PFE < 3°pc	Redistribuc ó RCF
-----FINALIZAR SI:-----			-----FINALIZAR SI:-----			
-Deceleraciones no provocadas, repetidas y espontáneas			-VCP < 4.5 ms			
-Perfil Biofísico Fetal alterado (Score <4)			-FFDA- FFDR en AU			
-Indicación materna			-Indicación materna			
			-Deceleraciones no provocadas, repetidas y espontáneas			
			-Perfil Biofísico Fetal alterado (Score <4)			

GUIA DE AUTORES

This Guideline was produced on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) by the following authors, and peer reviewed by the Clinical Standards Committee.

C. C. Lees, Centre for Fetal Care, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; and Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College London, London, UK; and Department of Development & Regeneration, KU Leuven, Leuven, Belgium
T. Stampalija, Unit of Fetal Medicine and Prenatal Diagnosis, Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy; and Department of Medical, Surgical and Health Science, University of Trieste, Trieste, Italy

A. A. Baschat, Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Departments of Gynecology & Obstetrics and Pediatric Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Clinical Sciences, Monash University, Victoria, Australia

E. Ferrazzi, Department of Woman, Child and Neonate, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; and Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

F. Figueras, Fetal Medicine Research Center, BCNatal Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, University of Barcelona, Barcelona, Spain

K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

J. Kingdom, Placenta Program, Maternal-Fetal Medicine Division, Department of Obstetrics & Gynaecology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

L. C. Poon, Department of Obstetrics and Gynecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR

L. J. Salomon, Obstétrique et Plateforme LUMIERE, Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP) et Université de Paris, Paris, France

J. Unterscheider, Department of Maternal Fetal Medicine, Royal Women's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia.

CITA

Esta Guía debe ser citada como: 'Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312.'

REFERENCIAS

1. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol* 2016; 594: 807–823.
2. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2014; 54: 354–359.
3. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1802–1809.
4. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, Khong TY, Silver RM, Smith GC, Boyle FM, Lawn JE, Blencowe H, Leisher SH, Gross MM, Horey D, Farrales L, Bloomfield F, McCowan L, Brown SJ, Joseph KS, Zeitlin J, Reinebrant HE, Ravaldi C, Vannacci A, Cassidy J, Cassidy P, Farquhar C, Wallace E, Siassakos D, Heazell AE, Storey C, Sadler L, Petersen S, Frøen JF, Goldenberg RL, Lancet Ending Preventable Stillbirths study group; Lancet Stillbirths InHigh-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016; 387: 691–702.
5. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational-age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 621–628.
6. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, LeeW, Napolitano R, Papageorghiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 715–723.
7. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 602–606.
8. Bligh LN, Flatley CJ, Kumar S. Reduced growth velocity at term is associated with adverse neonatal outcomes in non-small for gestational age infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 240: 125–129.
9. Morales-Rosell J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 303–310.
10. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 460–464.
11. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089–2097.
12. Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GC. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 274–283.
13. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 162–167.
14. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340: 1234–1238.
15. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346: f108.
16. 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; 48: 333–339.
17. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Sattar N, Lawlor DA, Nelson SM. Customised and Noncustomised Birth Weight Centiles and Prediction of Stillbirth and Infant Mortality and Morbidity: A Cohort Study of 979,912 Term Singleton Pregnancies in Scotland. *PLoS Med* 2017; 14: e1002228.
18. Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 307–312.
19. Deter RL, LeeW, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, NaikM, Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S656–678.
20. MacDonald TM, Hui L, Tong S, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, Walker SP. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med* 2017; 15: 164.
21. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, Kingdom JC. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol* 2017; 34: 451–457.

22. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009; 30: 473–482.
23. Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998; 119: 717–723.
24. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 143–149.
25. Ferrazzi E, Lees C, Acharya G. The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 823–829.
26. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 755–763.
27. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 750–756.
28. Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1672–1676.
29. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 53–65.
30. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development. *Placenta* 2019; 84: 28–31.
31. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 191.
32. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, Smith GC, Kingdom JC. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 274–282.
33. Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verloren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374: 13–22.
34. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 569–581.
35. Griffin M, Seed PT, Webster L, Myers J, MacKillop L, Simpson N, Anumba D, Khalil A, Denbow M, Sau A, Hinshaw K, von Dadelszen P, Benton S, Girling J, Redman CW, Chappell LC, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 182–190.
36. Kwiatkowski S, Bednarek-Jedrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, Rzepka R, Chudecka-Gláz A, Dołęgowska B, Torb'e A. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens* 2018; 14: 79–85.
37. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalán C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 631–638.
38. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PIGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy* 2019; 38: 32–40.
39. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 669.e1–10.
40. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 99–105.
41. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 117–128.
42. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2014; 34: 655–659.
43. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S855–868.
44. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Obican SG, Rodriguez A, Stout M, Odibo AO. Validation of Delphi procedure

- consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 61–66.
45. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.
46. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorghiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 454–464.
47. Ruiz-Martinez S, Papageorghiou AT, Staines-Urias E, Villar J, Gonzalez De Agüero R, Oros D. Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: need for standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 166–172.
48. Stampalija T, Ghi T, Rosolen V, Rizzo G, Ferrazzi EM, Prefumo F, Dall'Asta A, Quadrifoglio M, Todros T, Frusca T; on behalf of SIEOG working group on fetal biometric charts. Current use and performance of the different fetal growth charts in the Italian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.059.
49. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, De Groot CJM, Bax CJ. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 313–322.
50. Hecher K, Spornol R, Stettner H, Szalay S. Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational-age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 266–271.
51. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 430–441.
52. Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C; TRUFFLE investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 521.e1–13.
53. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, Kim CJ, Hassan SS. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011; 39: 641–652.
54. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006; 113: 580–589.
55. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253–261.
56. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 140–146.
57. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelbauer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564–570.
58. Baschat AA, Kush M, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Turan OM. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 66–72.
59. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571–577.
60. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1240–1245.
61. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S818–828.
62. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1083–1096.
63. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; 99: 978–992.
64. Torrance HL, Bloemen MC, Mulder EJ, Nikkels PG, Derks JB, de Vries LS, Visser GH. Predictors of outcome at 2 years

of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 171–177.

65. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsal K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 2011; 127: e874–882.

66. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorgiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 285–290.

67. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31). 2013. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf

68. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonic A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–408.

69. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1807–1818.

70. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e97–109.

71. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 17–28.

72. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive. Guideline No 28. Fetal growth restriction - recognition, diagnosis & management. 2017. <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategyand-programmes/fetal-growth-restriction.pdf>

73. Vayssières C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoïn G, Gaudineau A, Grangé G, Houfflin-

Debarge V, Langer B, Malan V, Marcourelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbone B. Fetal growth restriction and intra-uterine growthrestriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists

and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 193: 10–18.

74. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies and infants after 34weeks' gestation. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network; 2014.

75. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 395–409.

76. SimchenMJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 296–304.

77. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020. DOI: 10.1111/1471-0528.16238.

78. Antenatal Magnesium Sulfate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child. Adelaide: University of Adelaide, Australia 2010. <https://cdn.auckland.ac.nz/assets/liggins/docs/Antenatal%20magnesium%20sulphate%20prior%20to%20preterm%20birth%20for%20neuroprotection%20of%20the%20fetus,%20infant%20&%20child,%20National%20clinical%20practice%20guidelines.pdf>

79. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC, McDonald SD, Barrett JF, Synnes AR, Monterrosa L, Shah PS; Canadian Neonatal Network; Canadian Neonatal Follow-up Network; Canadian Preterm Birth Network Investigators. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 606.e1–8.

80. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110: 27–32.

81. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–520.

82. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thornton JG. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of

- timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 34.e1–9.
83. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172.
84. Parra-Saavedra M, 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; 34: 1136–1141.
85. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Parra G, Sanz M, Gratacos E, Figueras F. Added value of umbilical vein flow as a predictor of perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 189–195.
86. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhide A, Pickles T, Bilardo CM, Gordijn SJ, Gyselaers W, Valensise H, Hecher K, Sande RK, Lindgren P, Bergman E, Arabin B, Breeze AC, Wee L, Ganzevoort W, Richter J, Berger A, Brodzki J, Derks J, Mecacci F, Maruotti GM, Myklestad K, Lobmaier SM, Prefumo F, Klaritsch P, Calda P, Ebbing C, Frusca T, Raio L, Visser GHA, Krofta L, Cetin I, Ferrazzi E, Cesari E, Wolf H, Lees CC; on behalf of the TRUFFLE-2 Group. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 173–181.
87. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 618–626.
88. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 225–228.
89. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 209–212.
90. Oros D, Figueras F, Cruz-Martínez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. 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* 2010; 35: 456–461.
91. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 894–899.
92. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1223–1228.
93. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Meriardi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 416–420.
94. Habek D, Salihagić A, Jugović D, Herman R. Doppler cerebro-umbilical ratio and fetal biophysical profile in the assessment of peripartur cardiotocography in growth-retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 452–456.
95. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martínez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 299–303.
96. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG* 2015; 122: 1062–1072.
97. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 267–275.
98. VanWassenaer-Leemhuis AG, Marlow N, Lees C, Wolf H; TRUFFLE investigators. The association of neonatal morbidity with long-term neurological outcome in infants who were growth restricted and preterm at birth: secondary analyses from TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe). *BJOG* 2017; 124: 1072–1078.
99. Caradeux J, Martínez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 449–459.e19.
100. Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Increased vulnerability to neuronal damage after umbilical cord occlusion in fetal sheep with advancing gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 206–214.

101. Figueras F, Fernandez S, Eixarch E, Gomez O, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Middle cerebral artery pulsatility index: reliability at different sampling sites. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 809–813.
102. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341: c7087.
103. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, Spaanderdam ME, Becker JH, Kwee A, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Roumen FJ, vanLith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 406.e1–7.
104. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderdam ME, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Rijken M, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 344.e1–7.
105. Savchev S, Figueras F, Gratacos E. Survey on the current trends in managing intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 129–135.
106. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 398–404.
107. Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 138–144.
108. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 5–15.
109. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 28.e1–8.
110. Paules C, Dantas AP, Miranda J, Crovetto F, Eixarch E, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Casu G, Rovira C, Nadal A, Crispi F, Gratacos E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 615–622.
111. Parra-Saavedra M, Simeone S, Triunfo S, Crovetto F, Botet F, Nadal A, Gratacos E, Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 149–155.
112. Zhu MY, Milligan N, Keating S, Windrim R, Keunen J, Thakur V, Ohman A, Portnoy S, Sled JG, Kelly E, Yoo SJ, Gross-Wortmann L, Jaeggi E, Macgowan CK, Kingdom JC, Seed M. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 367.e1–17.
113. Roberts LA, Ling HZ, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 507–514.
114. Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 273–278.
115. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 81–86.
116. Knight HE, Cromwell DA, Gurol-Urganci I, Harron K, van der Meulen JH, Smith GCS. Perinatal mortality associated with induction of labour versus expectant management in nulliparous women aged 35 years or over: An English national cohort study. *PLoS Med* 2017; 14: e1002425.
117. Stock SJ, Ferguson E, Duffy A, Ford I, Chalmers J, Norman JE. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ* 2012; 344: e2838.
118. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Wildsmith C, Bradshaw L, Smith GC, Thornton JG; 35/39 Trial Group. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; 374: 813–822.
119. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, Hill K, Thom EA, El-Sayed YY, Perez-Delboy A, Rouse DJ, Saade GR, Boggess KA, Chauhan SP, Iams JD, Chien EK, Casey BM, Gibbs RS, Srinivas SK, Swamy GK, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National

Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med* 2018; 379: 513–523.

120. Cheng YW, Kaimal AJ, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 502.e1–8.

121. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijlens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 121.e1–9.

122. Stampalija T, Casati D, Monasta L, Sassi R, Rivolta MW, Muggiasca ML, Bauer A, Ferrazzi E. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG* 2016; 123: 1947–1954.

123. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 834–838.

124. Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan HL. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* 2011; 32: 487–492.

125. Spencer R, Ambler G, Brodzski J, Diemert A, Figueras F, Gratacos E, Hansson SR, Hecher K, Huertas-Ceballos A, Marlow N, Marsal K, Morsing E, Peebles D, Rossi C, Sebire NJ, Timms JF, David AL; EVERREST Consortium. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 43.

126. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992–1005. 127. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, Baker PN, Johnstone ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papageorgiou AT, Alfirevic Z; STRIDER group. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 93–102.

128. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Gardener G, Unterscheider J, Sekar R, Dickinson JE, Muller P, Reid RA, Watson D, Welsh A, Marlow J, Walker SP, Hyett J, Morris J, Stone PR, Baker PN. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. *BJOG* 2019; 126: 997–1006.

129. Groom KM, Ganzevoort W, Alfirevic Z, Lim K, Papageorgiou AT; STRIDER Consortium. Clinicians should stop prescribing sildenafil for fetal growth restriction (FGR): comment from the STRIDER Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 295–296.

130. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Giorgi G, Verallo P, Galante A, Arduini D. Maternal and fetal hemodynamic effects induced by nitric oxide donors and plasma volume expansion in pregnancies with gestational hypertension complicated by intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 55–64.

APÉNDICE 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados en las Guías ISUOG

Clasificación de los niveles de evidencia.

1++ Alta calidad en meta-análisis , o en revisiones sistemáticas de trabajos controlados randomizados o trabajos controlados randomizados con muy bajo riesgo de sesgo

1+ Meta-análisis o revisiones sistemáticas de trabajos controlados randomizados bien conducidos o trabajos controlados randomizados con muy bajo riesgo de sesgo

1– Meta-análisis o revisiones sistemáticas de trabajos controlados randomizados o trabajos controlados randomizados con muy bajo riesgo de sesgo

2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de caso-control o de estudios de cohorte, o estudios de caso-control de alta calidad o de cohorte con muy bajo riesgo de confusión, sesgo o posibilidad, y alta probabilidad de que la relación sea causal.

2+ Estudios caso-control o de cohorte bien conducidos , con bajo riesgo de confusión, sesgo o posibilidad, y moderada probabilidad de que la relación sea causal

2– Estudios caso-control o de cohorte con alto riesgo de confusión, sesgo o posibilidad, y significativo riesgo que de que la relación no sea causal

3 Estudios no analíticos, por ej. reporte de casos, serie de casos

4 Opinión de expertos

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

A Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo controlado randomizado calificado como 1++ y aplicable directamente a la población blanco ; o revisiones sistemáticas de ensayos controlados randomizados o un cuerpo de evidencia principalmente de estudios calificados como 1+ aplicables directamente a la población blanco, demostrando la consistencia general de los resultados .

B Cuerpo de evidencia incluyendo estudios calificados como 2++ aplicable directamente a la población blanco demostrando la consistencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+

C Cuerpo de evidencia incluyendo estudios calificados como 2+aplicable directamente a la población blanco demostrando la consistencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++

D Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+

Punto de Buena práctica Mejores prácticas recomendadas, basadas en la experiencia clínica del Guideline Development Group (Grupo de Desarrollo de Guías)