

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Adriana María Cuartas Calle*

INTRODUCCIÓN

El crecimiento fetal y sus alteraciones constituyen un importante problema clínico porque su presencia implican un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad perinatal. La restricción del crecimiento (RCIU) es la segunda causa de muerte perinatal.

La restricción del crecimiento se presenta en el 4 al 7% de todos los bebés nacidos vivos en países desarrollados y en el 6 al 30% en los países subdesarrollados.¹ Esta variación tan grande se puede explicar por las distintas definiciones utilizadas por los autores, las diferentes curvas de crecimiento fetal utilizadas para evaluar cada caso y las diferencias en las poblaciones estudiadas.

* Profesora. Grupo de Perinatología y Medicina Fetal
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia

Las complicaciones perinatales a corto plazo incluyen: encefalopatía isquémica, aspiración de meconio, policitemia, hipoglucemia y complicaciones metabólicas.

Estudios longitudinales a largo plazo conducidos por Barker,² señalan que en la vida adulta de fetos complicados por RCIU, existe un incremento en el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes tipo 2.

La identificación y adecuado manejo de RCIU puede disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad fetal y neonatal y las complicaciones a corto y a largo plazo.

DEFINICIÓN

Restricción del crecimiento intrauterino se refiere a cualquier proceso que pueda ser capaz de limitar el potencial de crecimiento intrínseco fetal en el interior del útero. El crecimiento fetal es determinado por la madre, el feto y la placenta. La alteración de cualquiera de estos tres factores puede afectar el crecimiento fetal.

La definición mas utilizada de RCIU es peso fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional en el momento de nacer.³ No obstante, en la literatura aparecen diferentes patrones de referencia que dependen del punto de corte establecido para definir el límite entre normalidad y anormalidad. Hay autores que hablan de RCIU cuando el peso fetal está por debajo del percentil 5, percentil 3 o un peso por debajo de 2 desviaciones estándar para una determinada edad gestacional. Si se utilizan puntos de corte mas bajos, como

percentil 5 ó 3 se pueden excluir algunos fetos enfermos, lo cual lleva a aumentar la tasa de falsos negativos, y al contrario utilizando valores tales como el percentil 10 o mayores se pueden incluir en la definición fetos pequeños sanos lo cual aumenta el número de falsos positivos.

Utilizando el percentil 10 de crecimiento también se excluyen de la definición fetos que estaban creciendo en percentiles normales o altos (50-90), que al momento de la evaluación se encuentran creciendo en percentiles bajos, pero por encima del percentil 10.

Estos fetos que no logran desarrollar su verdadero potencial de crecimiento y que no quedan incluidos en la definición de RCIU, tienen una verdadera restricción del crecimiento y sólo se puede detectar si se realizan ultrasonidos seriados o de seguimiento. Estos también constituyen falsos negativos no detectados por la definición y se asocian con mal pronóstico perinatal.

Para poder aplicar la definición; peso al nacer por debajo del percentil 10 para la población, es necesario conocer la edad gestacional, el peso fetal calculado por ultrasonido y contar con curvas de crecimiento apropiadas que se puedan comparar.

Además de los problemas relacionados con el percentil límite para definir anormalidad, la definición en si misma trae grandes deficiencias y ello genera errores que llevan a subestimar o sobrestimar el problema y de aquí se derivan la monitorización innecesaria de fetos por sobre-diagnóstico o las pérdidas fetales ocasionadas por el subdiagnóstico.

Las deficiencias de la definición son:

1. La definición se ocupa del peso fetal al nacimiento y presupone una correlación entre dicho peso y el crecimiento intrauterino retardado.
2. Se requiere una edad gestacional conocida y estimada idealmente por ultrasonido del primer trimestre que es la más confiable, lo cual, no siempre es posible.
3. El peso fetal calculado por ultrasonido, el cual se considera que produce un error estimado derivado del método de hasta el 15% del valor real.
4. Las variaciones existentes en las curvas de percentiles utilizadas como referencia pues los grupos étnicos tienen diferentes patrones de crecimiento.

ETIOLOGÍA

RCIU no es una entidad específica per se, puede ser una manifestación de desórdenes fetales, maternos o placentarios.

Causas fetales: anormalidades cromosómicas, malformaciones estructurales, infecciones fetales y gestación múltiple.

Aunque los desórdenes cromosómicos son frecuentemente letales, algunos fetos con trastornos cromosómicos pueden sobrevivir y presentar restricción del crecimiento al nacer.

Los desórdenes cromosómicos y las malformaciones congénitas multifactoriales son responsables del 20% de los fetos con RCIU.⁵

Causas maternas: deprivación nutricional materna severa, enfermedades vasculares, cardíacas y renales y desórdenes trombofílicos congénitos o adquiridos. El uso de alcohol, tabaco o drogas psicoactivas. Historia de RCIU en embarazos previos.

La enfermedad vascular materna asociada con disminución de la perfusión útero-placentaria se cree que causa el 25-30% de todas las RCIU.⁵

Causas placentarias: infartos placentarios, placenta previa, inserción anormal del cordón, placenta circunvalada y corioangioma. En un estudio reciente, realizado con 1.569 fetos con RCIU y con estudio cromosómico normal, en quienes se evaluó el peso de la placenta y el radio de la placenta y se comparó con fetos normales, se encontró en los fetos con RCIU placentas pequeñas en el 24% de los casos.⁶

En otro estudio realizado por Krebs⁷ donde se hizo valoración anatómica de las placentas de los fetos con RCIU y que tenían flujo diastólico ausente en la arteria umbilical, se encontró anomalías significativas en el compartimiento veloso terminal placentario. Estos hallazgos podrían explicar los cambios en la resistencia vascular encontrados en la evaluación doppler de la arteria umbilical.

Posiblemente la causa mas común de RCIU sea la insuficiencia uteroplacentaria. Corresponde al RCIU idiopático y probablemente sea producido por alteraciones en la formación de la velosidad primaria. Entre algunas de las hipótesis que se han propuesto para

explicar la fisiopatología del RCIU y la aparición de las alteraciones en la evaluación doppler de la arteria umbilical están: la disminución en el número de arterias placentarias, el desarrollo deficiente de la vellosidad primaria dando lugar a la formación de una vellosidad pequeña, hipovascular y fibrótica y la vasoconstricción de los vasos placentarios iniciales.⁸

CLASIFICACIÓN

La edad gestacional en la cual comienza la restricción del crecimiento es muy importante porque según el momento en que se produzca se altera el número de células formadas o el crecimiento celular. Los períodos de división celular no tienen un límite definido de tiempo, pero se puede decir que en la embriogénesis y hasta la semana 16 predomina la hiperplasia celular, un período de hiperplasia e hipertrofia va desde la semana 16 a la mitad del tercer trimestre y la fase de hipertrofia celular que va de la semana 32 hasta la vida posnatal.

RCIU simétrico: ocurre cuando se afecta el crecimiento por debajo de las 28 semanas y se asocia con reducción en el número de células fetales, su frecuencia es de alrededor del 20%. La alteración se presenta relacionada con problemas genéticos, malformaciones e infección intrauterina. Afecta tanto el crecimiento del perímetro cefálico como del perímetro abdominal lo cual le define su aspecto simétrico y de allí deriva su nombre.

RCIU asimétrico: aparece en el tercer trimestre, en mayores de 28 semanas, se produce reducción en el tamaño celular (hipotrofia), ocurre en 80% de los casos, la alteración es causada por patología mater-

na y placentaria. No se afecta el crecimiento del perímetro cefálico y ocurre disminución del perímetro abdominal. La disminución en el perímetro abdominal aparece por disminución de la grasa en el abdomen fetal y disminución del tamaño del hígado fetal.

Recientemente se ha cuestionado la necesidad de distinguir entre estas dos entidades, porque no está claro si ellas pueden estar en relación con las diferentes causas y el diferente resultado neonatal.⁹ Se debe tener precaución al interpretar los resultados, porque aunque la apariencia fetal puede orientar hacia la posible causa y el pobre pronóstico al hablar de RCIU simétrico, se debe tener en cuenta que también se produce RCIU simétrico en los desórdenes nutricionales maternos severos ocurridos tempranamente en el embarazo, en la enfermedad vascular materna de largo tiempo de duración y en los fetos con apariencia de RCIU simétrico que presentan crecimiento normal en el intervalo que estarían en relación con el feto constitucionalmente pequeño.⁵ Además, en los últimos años se ha encontrado una buena correlación entre el peso fetal y el resultado perinatal, lo cual ha llevado al desuso de la clasificación en simétrico y asimétrico.

DIAGNÓSTICO POR MEDIDAS DE ULTRASONIDO

Cálculo de la edad gestacional:

La edad gestacional confiable es un paso importante para hacer el diagnóstico de RCIU. La determinación de la edad gestacional usando el último período menstrual es a menudo no confiable. En un estudio realizado por Campbell¹⁰ se encontraron datos no confiables de última menstruación en el 44,7% de las mujeres, esto ocurre por datos no seguros de la fecha de la última menstruación, ciclos irregu-

lares, uso reciente de anticonceptivos orales y sangrado en el primer trimestre.

La edad gestacional es necesaria para poder calcular el percentil de crecimiento del feto. Ante la importancia de obtener datos confiables de la edad gestacional siempre se debe solicitar ultrasonido en el primer trimestre.

El ultrasonido del primer trimestre es el más confiable para calcular la edad gestacional. La medición de la longitud cráneo-cola (LCC) es la más utilizada en el primer trimestre. Si se encuentra una diferencia mayor de siete días entre los datos obtenidos por última menstruación y los datos del ultrasonido del primer trimestre utilizando la medición del LCC, se debe seguir teniendo en cuenta el cálculo obtenido por ultrasonido.¹¹ Si no es posible obtener un ultrasonido del primer trimestre, se debe pedir un ultrasonido antes de la semana 20.

Las ecografías realizadas antes de la semana 20 de la gestación logran una buena estimación de la edad gestacional. Chervenak¹² estudió la medición del perímetro cefálico (HC), diámetro biparietal (DBP), longitud del fémur (LF) y circunferencia abdominal (AC) para calcular la edad gestacional en el segundo trimestre. En este estudio se encontró el HC como el más seguro utilizándolo como único parámetro, con un error estimado calculado en 3,7 días.

Cálculo del peso fetal:

Para el cálculo del peso por ultrasonido se utilizan varios parámetros de la biometría fetal. Medidas como el DBP, HC, AC y LF son valoradas y empleadas en las diferentes fórmulas existentes.

La fórmula de Hadlock¹³ que utiliza el HC, AC y LF para estimar el peso fetal, es la fórmula más utilizada en nuestro medio y tiene un error estimado para el cálculo del peso fetal del 15%.

En la actualidad el peso fetal calculado por ultrasonido es el parámetro usado para el diagnóstico de RCIU y el diagnóstico de macrosomía fetal.

Cálculo del percentil de crecimiento:

Después de estimar el peso fetal y conociendo la edad gestacional se puede realizar el diagnóstico de RCIU al comparar los valores obtenidos del peso fetal por ultrasonido con las curvas de peso fetal apropiadas para cada población según la altitud de la región.

Se puede producir error al calcular el percentil de crecimiento al asignar una edad gestacional equivocada y por la utilización e interpretación incorrecta de las curvas de crecimiento.

Medición de la circunferencia abdominal (AC):

El perímetro abdominal se relaciona con la acumulación de tejido adiposo y el almacenamiento de glucógeno hepático, por esto, el perímetro abdominal AC guarda buena correlación con el diagnóstico de RCIU.¹⁴

Una sola medición del AC a la semana 32, puede identificar 86,7% de los recién nacidos con RCIU¹⁵ y a las 35-36 semanas según Campbell¹⁶ se obtuvo una sensibilidad para el diagnóstico utilizando AC del 83%.

La medición del AC por debajo del percentil 2,5 para la edad gestacional también se acepta como medida única de RCIU. Lo primero que se altera cuando la restricción del crecimiento ocurre tardíamente es la medida del AC, por lo tanto esta medida puede alterarse antes de que se afecte el peso fetal. La disminución del AC puede alertarnos para hacer seguimiento a ciertos fetos que por historia clínica tienen mayor riesgo de RCIU o simplemente por la aparición de este hallazgo ya que puede ocurrir RCIU en fetos sin riesgo aparente.

La relación circunferencia cefálica/circunferencia abdominal (HC/AC):

Normalmente el valor del perímetro cefálico y el perímetro abdominal se igualan a la semana 36. A la semana 36 la relación HC/AC es igual a 1. Después de las 36 semanas la relación es menor de 1 y antes de las 36 semanas la relación es mayor de 1. Cuando la relación se encuentra aumentada, por encima del percentil 95 para una edad gestacional dada, tiene una sensibilidad de 80% para el diagnóstico de RCIU.¹⁷

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La historia clínica aislada resulta en el subdiagnóstico de un tercio de los casos de RCIU. Trabajos clínicos efectuados en Inglaterra y Estados Unidos reconocieron aproximadamente dos terceras partes de los casos de RCIU y sobrediagnosticaron el proceso en 40% de los pacientes.¹⁸

Para la valoración clínica se utiliza la medición de la altura uterina. Belizan¹⁸ identificó 80% de los fetos con pesos inferiores al percentil 10 utilizando la medición de la altura uterina.

En la práctica obstétrica común, la altura uterina en centímetros es igual a la edad gestacional en semanas de la semana 20 a la 32. Una medición de tres o cuatro cm por debajo de lo esperado para una edad gestacional obliga a descartar RCIU.

Para hacer el diagnóstico correcto se necesita una buena historia clínica, un examen físico materno completo, valoración de la altura uterina y el ultrasonido fetal.

Los factores de riesgo para RCIU hacen referencia a la etiología del RCIU e incluyen los factores maternos, fetales y placentarios presentados anteriormente.

Dependiendo de la historia materna y los hallazgos obtenidos por ultrasonido, otras evaluaciones que pueden ser requeridas incluyen:

- * Cariotipo fetal
- * Descartar infecciones virales (rubéola, citomegalovirus)
- * Detección de preeclampsia
- * Evaluación de desórdenes trombofílicos congénitos o adquiridos

Las pacientes que presentan RCIU severo, de inicio temprano son las que más se benefician de técnicas diagnósticas invasivas. Se realiza amniocentesis o cordocentesis según la edad estacional para evaluar el cariotipo fetal y para descartar infecciones fetales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar diagnóstico diferencial entre el feto pequeño sano y el feto con RCIU. Los ultrasonidos de seguimiento y la velocimetría doppler dan la información más importante para diferenciar entre el feto constitucionalmente pequeño y el feto con verdadero RCIU.

Si el peso fetal se encuentra por debajo del percentil 10 hacemos el diagnóstico de RCIU. Los ultrasonidos de seguimiento permiten detectar los cambios en las medidas a lo largo del tiempo permitiendo observar variaciones individuales en el crecimiento de cada feto, o sea, curvas donde se ve disminuir el crecimiento aunque se encuentre entre percentiles normales, curvas que muestran percentiles bajos sostenidos por debajo del percentil 10 o curvas con percentiles menores del 10 y cada vez más bajos.

Se recomiendan intervalos de dos semanas entre un ultrasonido y otro para comparar los parámetros de crecimiento, pues con períodos mas breves de tiempo resulta imposible diferenciar si los cambios son derivados de errores en la medición o derivados de cambios en el crecimiento fetal.

El feto pequeño sano va a mostrar un patrón de crecimiento bajo y cercano al normal, es decir por debajo del percentil 10 y con aspecto simétrico. Tiene líquido amniótico normal y en el estudio doppler no se encuentran cambios en la arteria umbilical ni en la arteria cerebral media del feto.

En el feto con restricción, sin cromosomopatía ni malformaciones fetales se presenta disminución del líquido amniótico, crecimen-

to usualmente asimétrico y evidencia de resistencia vascular placentaria aumentada demostrada por los cambios doppler de la arteria umbilical.

MANEJO

El manejo se debe realizar en un servicio de alto riesgo obstétrico haciendo énfasis en la vigilancia en el ritmo de crecimiento y las pruebas de bienestar fetal. El tratamiento específico de cada caso depende de las condiciones maternas, fetales y de los recursos del centro asistencial

Los fetos con RCIU presentan cambios progresivos de hipoxia a asfixia que pueden ser detectados mediante velocimetría doppler, perfil biofísico y monitoreo fetal electrónico (NST).

Los embarazos complicados con RCIU se caracterizan por un aumento progresivo de la resistencia de la arteria umbilical dándose una disminución cada vez mayor en la diástole de la arteria umbilical. La disminución de la diástole lleva al aumento de la relación sístole/diástole (S/D), a un aumento progresivo del índice de pulsatilidad de la arteria umbilical hasta valores por encima del percentil 95 para la edad gestacional y posteriormente ausencia de flujo en diástole y flujo reverso.

La frecuencia en la mortalidad perinatal está aumentada en los embarazos complicados con hipertensión y RCIU que muestran ausencia de flujo en diástole o flujo reverso en la arteria umbilical.¹⁹ Once estudios aleatorizados involucrando 7.000 pacientes fueron inclui-

dos en un meta-análisis usando doppler de la arteria umbilical en embarazos de alto riesgo, muchos de ellos complicados por RCIU, se comparó el uso del doppler con el no uso, y se encontró con el uso del doppler una tendencia en la disminución de la muerte perinatal, una disminución en el número de inducciones innecesarias del trabajo de parto en fetos pretérminos con RCIU y disminución de la admisión hospitalaria fetal con resultados adversos.²⁰

Esta bien establecido que los fetos con hipoxia crónica presentan redistribución de la circulación sanguínea tratando de preservar el flujo hacia el cerebro, el corazón y las glándulas suprarrenales. Estos cambios se reflejan en la velocimetría doppler como una disminución de la resistencia vascular de dichos vasos manifestada como aumento de la diástole y disminución del índice de pulsatilidad. La arteria cerebral media fetal (AMC) es muy sensible a los cambios de hipoxia temprana y por ello la disminución del índice de pulsatilidad en este vaso tiene una utilidad limitada para la toma de decisiones en la práctica clínica. Por esta razón se utiliza la relación céfalo/placentario que combina la medición del índice de pulsatilidad de la ACM y el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical. Esta relación se considera alterada si es menor de uno y tiene validez hasta la semana 34.²¹ Después de esta edad, dicha relación, no tiene buena correlación con la morbilidad perinatal.

Los cambios en la circulación venosa fetal aparecen después de la aparición de los cambios en la circulación arterial y generalmente se asocian con acidemia, asfixia, muerte intrauterina y muerte neonatal.²² Los cambios venosos anormales son el aumento de la pulsatilidad del ductus venoso (comunica la vena umbilical con la vena cava inferior y en un 20% de los fetos directamente con la aurícula derecha), ductus venoso reverso o vena umbilical pulsátil.

El perfil biofísico valora el líquido amniótico y el NST que de por sí son partes importantes de la vigilancia fetal. El perfil es una herramienta útil en la vigilancia fetal porque es una prueba fácil de realizar y porque con la obtención de un resultado normal es muy poco probable que se produzca muerte fetal en una semana.

El embarazo se debe terminar cuando se presenten cambios en el flujo arterial y antes de que se produzcan cambios en la circulación venosa y deterioro de la variabilidad latido a latido en el corazón fetal, excepto en el prematuro menor de 28 semanas que se espera hasta que aparezcan los cambios en la circulación venosa.

El momento óptimo para el parto se decide sopesando el riesgo de prematuridad frente al riesgo de hipoxia intrauterina que se puede producir si continúa la gestación.

El parto está indicado si el diagnóstico de RCIU ocurre al término o cercano al término. Si el embarazo tiene mas de 34 semanas el parto está indicado ante un perfil biofísico menor de seis, un patrón anormal en la arteria umbilical o falla en el crecimiento en un periodo de dos semanas.

Entre las 28 y 34 semanas la terminación del embarazo se decide por alteración de la relación céfalo/placentaria o ausencia de flujo en diástole o inversión de flujo en la arteria umbilical.

En los fetos menores de 28 semanas en los cuales los riesgos de la prematuridad sobrepasan los riesgos producidos por la hipoxia al continuar la gestación, se espera hasta que aparezcan los cambios doppler en la circulación venosa para decidir el momento del parto.

La administración de corticoides en el tratamiento del feto pretérmino con RCIU permanece controversial. Dos estudios importantes mostraron resultados opuestos con relación a este propósito.^{23,24} Mientras se cuente con mas información que avale completamente el uso de esteroides antenatales se deben administrar para disminuir la morbilidad respiratoria y neurológica.

Los fetos afectados con RCIU tienen privación de oxígeno de leve, moderada a severa según el momento del diagnóstico y la causa de la restricción fetal, por esta razón no se debe descuidar la vigilancia fetal en ningún momento, es decir, anteparto, intraparto y después del nacimiento.

La mayoría de las veces se termina el parto por cesárea por los cambios hipóxicos que se pueden aumentar durante el trabajo de parto. De decidirse la vía del parto vaginal se debe hacer monitorizando continuamente la frecuencia cardiaca fetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manning FA, General principles and applications of ultrasonography.
En: Creasy RK, Resnik R, editores. Maternal Fetal Medicine. 4ta. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 169-206.
2. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey Km, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 199; 341 (8850):938-41.

3. Lubchenko LO, Hansman C, Dressles M, Boyd E: intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800.
4. Gruenwald P: Growth of the human fetus. Normal growth audits variation. *Am J Obstet Gynecol* 1966, 94:1112-19.
5. Resnik R. Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99:490-6
6. Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placentae from small for gestational age infants revisited. *Placenta* 2001; 22:399-404.
7. Krebs C, Macard LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 175: 1534-42.
8. Sebine NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:419-22.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG practice bulletin N° 12. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2000.

10. Campbell S, Warsof SL, Litle D, Cppér DJ. Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. *Obstect Gynecol* 1985; 65:613-20.
11. Ville Y, Nyberg DA. Growth, Doppler and fetal assessment. In: Nyberg DA, McGhan JP, Pretorius DH, Pilu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. p.31-58.
12. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers MK, Smith - Levitin M, Rosenwaks Z, et al. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstect Gynecol* 1998; 178:678-87.
13. Hadlock FP, Harris RB, Sharman RS, Deter RI, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements - a prospective study. *Am J Obstec Gynecol* 1985; 151:333-7.
14. Chang TC, Robson SC, Boys MJ, Spences JAD: Prediction of small gestational age infant: Which ultrasound measurements is best? *Obstect Gynecol* 1992, 80:1030-8.
15. Campbell S, Wilkin P: Ultrasonic measurement of fetal abdominal circumference in the estimation of fetal weight - *Br J Obstect Gynecol* 1975, 82:689-97.
16. Campbell S, Soothill P. Detection and management of intrauterine growth retardation. A British approach. En:

- Chervenak FA, Issacson J, Campbell S (eds): *Ultrasound in obstetrics and Gynecology*. London, Little Brown, 1993. 1431.
17. Kurjak A, Kirkinen P, Latin V. Biometric and dynamic ultrasound assessment of small for date infants: Report of 260 cases. *Obstet Gynecol* 1980; 56:281-84.
18. Belizan JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, Sainz de Vicuna L. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:643-6.
19. Zelop CM, Richardson DK, Heffner LI. Outcomes of severely anormal umbilical artery. Doppler velocímetro in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 434-8.
20. Nielson JP, Alfrevic Z, Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue1, 2004. Chichester UK: John Wiley and Sons; 2004.
21. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:750-6.
22. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in preterm growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:240-5.

23. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetrics subgroups. *Obstet Gynecol*; 1999; 93:174-9.
24. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-DeHaas H, Van Ertbruggen I, Treffers EE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long term morbidity in early preterm growth restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001; 97:954-60.
25. Chang TC, Robson SC, Boys MJ, Spencer JAD. Prediction of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:150-60.
26. Campbell SM, Wilkin W, Lissner L, P. Ultrasound assessment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:150-60.
27. Borchers AA, Gembrich U, Wewers C, Hahnemann CR. Qualitative analysis of Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 23:240-5.
28. Campbell SM, Wilkin W, Lissner L, P. Ultrasound assessment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:150-60.
29. Chang TC, Robson SC, Boys MJ, Spencer JAD. Prediction of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:150-60.
30. Gembrich U, Wewers C, Hahnemann CR, Borchers AA. Qualitative analysis of Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 23:240-5.
31. Lissner L, P. Ultrasound assessment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:150-60.
32. Wilkin W, Campbell SM, Lissner L, P. Ultrasound assessment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:150-60.
33. Wewers C, Gembrich U, Hahnemann CR, Borchers AA. Qualitative analysis of Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 23:240-5.
34. Yeh TF, Chang TC, Robson SC, Boys MJ, Spencer JAD. Prediction of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:150-60.
35. Zupka R, Gembrich U, Wewers C, Hahnemann CR, Borchers AA. Qualitative analysis of Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 23:240-5.