

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL “DR MIGUEL SILVA”



TESIS

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE HIPOPERFUSION EN PLACENTAS
DE RECIEN NACIDOS CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO
INTRAUTERINO VS RECIEN NACIDOS CON PESO NORMAL**

Para obtener el grado de especialista en:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Presenta:

DRA MARIAN DIAZ RODRIGUEZ.

Tutor:

DR JOSÉ ANTONIO SERENO COLÓ.

Asesores metodológicos:

DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO.

Asesor clínico:

DRA. ANA NORMA GRICELDA BECERRIL GONZALEZ.

Ciudad de México

15 de julio del 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZA

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRAN URIBE

Director General del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DR JOSE LUÍS ZAVALA MEJIA

Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DR. ADOLFO LEYVA LÓPEZ

Jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DR. JOSÉ ANTONIO SERENO COLÓ

Profesor titular del curso de ginecología y obstetricia Hospital general “Dr. Miguel Silva”

Sereno@prodiqy.net.mx 443180073

DRA. ANA NORMA GRICELDA BECERRIL GONZÁLEZ

Médico Adscrito y Asesor Clínico de Tesis Hospital General “Dr. Miguel Silva”

grisel1@hotmail.com. 4432135932

DRA. MARÍA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO

Médico Adscrito y Asesora Metodológica de Tesis Hospital general “Dr. Miguel Silva”

mtstz@hotmail.com 4433370967

DRA. MARIAN DIAZ RODRIGUEZ

Médico Residente de Cuarto Año Ginecología y Obstetricia Hospital general “Dr. Miguel Silva”

mariandr@gmail.com 4434317888

AGRADECIMIENTOS

Primero y sobre todo agradezco a Dios por haber permitido culminar este esfuerzo y cumplir con una meta más dispuesta en el camino.

A mi Madre que gracias a ella soy lo que soy y he llegado a donde estoy, gracias a su esfuerzo, a su apoyo, desvelos y a su eterna fe en mí, sabiendo que no existirá forma alguna de agradecer una vida de sacrificios, esfuerzos y amor, quiero que sientas que la fuerza que me ayudo a conseguirlo fue tu gran apoyo, sin duda me has enseñado con el ejemplo a nunca rendirme en el camino, a luchar por lo que quiero y a esforzarme día a día para lograr cada uno de mis objetivos.

A Mario mi amoroso esposo a quien jamás encontraré la forma de agradecer su amor, apoyo, comprensión y confianza esperando que comprendas que mis logros son también tuyos e inspirados en ti, hago de este un triunfo y quiero compartirlo por siempre contigo.

A mis hijos, sobre todo a Ti mi querido Mario, por ser un motivo de inspiración de fuerza y de fe por siempre lograr recibir a mamá con una sonrisa y amor después de pasar esas largas horas sin ella, la mitad de este logro lo has hecho tú.

A mis hermanas Marisol y Marisa y a mi abuela que han sabido ser un apoyo incansable y han sido las más amorosas y comprensivas siempre estando ahí para mí en cualquier momento.

A mis maestros que me han conducido por el camino de la medicina, pero sobre todo me han formado como ser humano, logrando encontrar en cada paciente motivo de esfuerzo para llevar un poco de paz y amor a ellos.

Y por último a mis grandes amigos, los cuales encontré en el día a día, en el trabajo en el cansancio, en esfuerzo, enojo y desesperación que bien no han sido muchos, pero han sido los mejores, me han apoyado y me han logrado levantar en momentos de tristeza. Gracias Nelly y Ana sin ustedes no lo hubiera logrado.

Con amor.

MARIAN

INDICE

INTRODUCCION	5
RESUMEN DEL PROYECTO	6
MARCO TEORICO	7
PROBLEMA.....	24
OBJETIVO GENERAL:	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	26
HIPÓTESIS.....	27
JUSTIFICACIÓN.....	27
TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	28
UNIVERSO O POBLACIÓN.	29
MUESTRA.	29
DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN:.....	29
DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL:.....	30
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	30
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	30
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	30
DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:.....	31
SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	32
ANALISIS ESTADISTICO:.....	33
ASPECTOS ÉTICOS:.....	34
PROGRAMA DE TRABAJO:	36
RECURSOS HUMANOS:	36
RECURSOS MATERIALES:.....	37
PRESUPUESTO:.....	37
RESULTADOS.....	38
DISCUSION.....	55
CONCLUSIONES	60
RECOMENDACIONES.....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	62

INTRODUCCIÓN

El crecimiento fetal anormal durante la gestación ha sido asociado a mayor morbimortalidad perinatal, causada como consecuencia directa de los cambios fisiopatológicos que determinan esta condición así como la prematuridad asociada a su manejo. La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se define como la imposibilidad para alcanzar el peso esperado para una determinada edad gestacional. Un adecuado diagnóstico y vigilancia antenatal son fundamentales para disminuir su impacto perinatal a mediano y largo plazo. El peso bajo para la edad gestacional va de 5 % en los países desarrollados a 30 % en los países subdesarrollados, dependiendo de la población. Para el 2008 en México se informaba una incidencia de 8 %, existe evidencia que asocia la restricción de crecimiento intrauterino con importantes alteraciones en la vida adulta tanto metabólica como cardiovascular. Incluso ya en la infancia ha sido posible observar alteraciones en el desarrollo neurológico y cardiovascular. Históricamente el manejo de esta condición se ha centrado en evitar resultados perinatales severos, como muerte fetal in útero.

En hospital General Dr. Miguel Silva se atienden aproximadamente 5000 nacimientos al año de los cuales no se cuenta con datos que nos indiquen la frecuencia de dicha patología en esta población, ni si es que se lleva a cabo un adecuado diagnóstico y manejo del mismo. Como resultado no se ha enfatizado en la necesidad de contar con todas las herramientas diagnosticas impidiendo el desarrollo de un protocolo de manejo adecuado a esta población y sus necesidades.

RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: La restricción del crecimiento intrauterino se define como la imposibilidad para alcanzar el peso esperado para una determinada edad gestacional. Un adecuado diagnóstico y vigilancia antenatal son fundamentales para disminuir su impacto perinatal a mediano y largo plazo. **Objetivo:** Comparar la correlación entre los hallazgos histopatológicos de hipoperfusión placentaria en los niños con restricción del crecimiento intrauterino por peso fetal con niños con peso normal para edad gestacional. **Material y Métodos:** Es un Estudio descriptivo, observacional, comparativo, prospectivo, transversal. Se empleó estadística descriptiva según el tipo de variables; para las cuantitativas continuas promedio y desviación estándar; y para las variables discretas cualitativas frecuencia con su respectivo porcentaje. En el procesamiento de los datos se empleó el programa SPSS Ver. 20.0. Para la asociación de variables se efectuó prueba de Chi cuadrado. Se consideró como estadísticamente significativo $P\text{-valor} < .05$ **Resultados:** Se estudiaron 712 pacientes, un 12.5% tuvieron RCIU Grado 1, se realizó estudio histopatológico a 64 placentas, 32 del grupo RCIU y 32 grupo control, la distribución por edad mostro una Media de 23.3 Mediana de 21 y Moda de 30, el único factor de riesgo relacionado con las pacientes en el grupo de RCIU fue el diagnóstico de preeclampsia, los resultados histopatológicos muestran presencia de infarto placentario en un 96.88 % y calcificaciones con una afectación de más del 50% en el 53%. **Conclusiones:** El crecimiento fetal retardado diagnosticado según el peso del recién nacido estuvo presente en el 87.5% de los casos donde los cambios placentarios fueron defectuosos mientras que en el grupo control sólo se encontraron cambios difusos placentarios de hipoperfusión, las diferencias fueron significativas desde el punto de vista estadístico.

MARCO TEORICO.

El crecimiento fetal normal está regulado por factores maternos, fetales y placentarios. El normal comportamiento de estos tres factores permite al feto obtener un crecimiento en talla y peso genéticamente predeterminado.

El interés cada vez más creciente por profundizar el conocimiento acerca de la interrelación que se dan entre la madre y el feto a nivel del lecho placentario y que incluyen diversos procesos de interacción entre el trofoblasto y la decidua materna, tienen como objetivo fundamental intentar aclarar todas aquellas desviaciones del proceso fisiológica de la placentación que puede conducir a serias alteraciones en el producto de la concepción y el peor de los casos a la pérdida irremediable del mismo.¹

En el útero no gestante de mujeres jóvenes, las arterias espirales constituyen las ramas terminales de las arterias radiales, ramas a su vez de las arterias arcuatas. Las arterias espirales se originan en el límite proximal de la unión miometrioendometrial y como su nombre lo indica posee un trayecto tortuoso, característica anatómica que garantiza la adaptabilidad necesaria durante el ciclo menstrual y el embarazo.

La arteria espiral difiere en su arquitectura de acuerdo a la etapa en la que se estudie. En el útero no grávido, la misma no es diferente del resto de las arterias del cuerpo humano, y en ella podemos visualizar la íntima, tipo endotelio, una capa media musculo- elástica gruesa y la más externa o adventicia de tejido conectivo.

Durante el embarazo normal se observa una modificación parcial que alcanza hasta la capa musculo-elástica la cual es sustituida por fibrinoide y tejido conectivo. Este cambio alcanza hasta un tercio del trayecto vascular intrametrial por debajo de la unión deciduometrial lo que es necesario para obtener una adecuada nutrición fetal. Estas modificaciones fueron denominadas por Brosens , Robertson y Dixon en 1967 como “cambios fisiológicos” de las arterias espirales endometriales, los cuales las transforman en verdaderas arterias útero – placentarias.²

La destrucción tanto de la íntima como de la capa medio músculo-elástica, ha sido explicado por la acción Citolítica de trofoblasto, del cual desde el momento de implantación comienza a horadar los capilares y venas de la decidua para finalmente invadir las terminales de las arterias espirales. Así el trofoblasto reemplaza inicialmente el endotelio y comienza luego a infiltrar la capa músculo-elástica, proceso que culmina con la deposición de material fibrinoide en la pared vascular. Si este proceso no se realiza de manera adecuada, el desarrollo fetal nunca lograra ser el óptimo, siendo esto secundario a una inadecuada placentación lo cual genera la formación de múltiples factores que terminaran en la presentación de la patología en cuestión.

Los primeros en estudiar estos fenómenos fueron Brosens y col.² los cuales acuñaron los términos de “biopsia de lecho placentario”.

La historia natural de las células trofoblásticas relacionadas con los vasos deciduo-miometriales puede resumirse, según Ramsey col.³ en tres fases:

La fase intraluminal, donde las células citotrofoblasticas comienzan a migrar hacia la luz de los vasos maternos conforme al blastocisto invasor encuentra y taponan la malla capilar subepitelial. Estas células migran a lo largo de las paredes de los capilares en láminas de células dispuestas en 1 a 4 capas que dan una apariencia típica en cortes transversales, la cual ha sido comparada con un goteo de cera derretida. Cuando las células migratorias llegan a las arterias espirales se acumulan hasta el punto de que concluyen la luz arterial y la invasión suele alcanzar, en condiciones normales, el segmento miometrial de dichas arterias, específicamente en aquellas que están destinadas a irrigar el espacio intervelloso.

Las células citotrofoblásticas que alcanzan el endotelio, continúan al siguiente paso la invasión de la pared del vaso. La túnica media se hace desorganizada y las células citotrofoblasticas se incorporan dentro de la pared vascular pudiendo llegar a constituirse en el elemento de esta estructura, finalmente la fase intramural en que las células citotrofoblasticas desaparecen de la luz arterial y el endotelio de los vasos y es generado a partir de las zonas del mismo que no fueron alcanzadas por la acción del trofoblasto, las cuales se encuentran imbuidas en una abundante matriz de fibrinoide.

El trofoblasto endovascular migra en dirección retrograda, remplazando el endotelio de los segmentos intradeciduales de las arterias espirales. Este trofoblasto endovascular invade las paredes vasculares y produce los bien conocidos cambios fisiológicos con pérdida del tejido músculo-elástico con la deposición de una matriz fibrinoide donde se encuentran embebidas las celular citotrofoblásticas.

Estos cambios se encuentran bien establecidos en los segmentos intradeciduales de las arterias espirales a las 6 semanas de gestación, ⁴ una segunda oleada de migración trofoblastica ocurriría entre las 16 y 18 semanas cuando el trofoblasto endovascular se extiende hacia los segmentos miometriales de las arterias espirales, efectuando cambios estructurales similares a los observados en el trayecto decidua. Aunque las descripciones hechas presentan algunos puntos divergentes, resulta de general aceptación que todo este proceso conduce, en el embarazó normal, a que el diámetro de las arterias espirales pase de 200-300 micras a 1000 micras o más, incrementando en 10 veces el flujo sanguíneo a través de las mismas y por ende, poder suplir las demandas de la unidad feto-placentaria, permitiendo que el volumen sanguíneo de pocos mililitros por minuto se de 600-700 mil por minuto. ⁵ Entendiendo como se lleva a cabo la placentación y sus etapas es que se entenderá de manera más clara la fisiopatología de la restricción del crecimiento porque de la falla de las mismas es que se genera la hipoperfusión uterina.

Tanto en el lecho placentario como en las vellosidades coriales se originan o reflejan innumerables patologías materno-fetales, pero lamentablemente la inaccesibilidad al primero durante el embarazo y puerperio, unido al poco interés de los obstetras en el estudio del tejido placentario, han contribuido a que la comprensión de las enfermedades perinatales presenten aun serias interrogantes.

El crecimiento fetal anormal durante la gestación ha sido asociado a mayor morbimortalidad perinatal, causada como consecuencia directa de los cambios fisiopatológicos que determinan esta condición así como la prematuridad asociada a su manejo. Un adecuado diagnóstico y vigilancia antenatal son fundamentales para disminuir su impacto perinatal a mediano y largo plazo. ⁶

DEFINICIÓN

El crecimiento intrauterino restringido (abreviado RCIU) es una expresión que se utiliza para definir a un bebé que es más pequeño de lo normal durante el embarazo debido a un problema con el funcionamiento de la placenta y se define como la imposibilidad para alcanzar el peso esperado para una determinada edad gestacional.⁷

Los bebés con RCIU no crecen dentro del útero a la velocidad que deberían y por lo general tienen un peso más bajo al nacer, esto resultado de una anomalía en la placentación que determina un déficit de transporte de oxígeno y nutrientes y activa en el feto una serie de mecanismos de adaptación no perfectamente entendidos y que incluyen cambios metabólicos, endocrinos, hematológicos, cardiovasculares y también en el comportamiento fetal.

Las causas del RCIU pueden ser de origen fetal, placentario o materno y, aunque no siempre es posible identificarlas, es un hecho importante a la hora de estimar el potencial riesgo de recurrencias. La base fisiopatológica común a todos los procesos que pueden causar RCIU es la disfunción placentaria, que originará trastornos de tipo isquémico que impedirán el correcto aporte de nutrientes y oxígeno al feto, mermando así su desarrollo.

Una anomalía en la placentación determina un déficit de transporte de oxígeno y nutrientes y activa en el feto una serie de mecanismos de adaptación no perfectamente entendidos y que incluyen cambios metabólicos, endocrinos, hematológicos, cardiovasculares y también en el comportamiento fetal.

Fisiopatología del crecimiento intrauterino.

Crecimiento del feto se realiza por multiplicación celular (hiperplasia) hasta la decimosexta semana y por aumento del tamaño de las células (hipertrofia) a partir de la trigésima segunda semana, así como por una combinación de ambos mecanismos en el período intermedio.

Hasta las 20 semanas (peso fetal en esa fecha = 300- 320 g, estatura fetal = 20-24 cm), depende sobre todo del factor de crecimiento 2 de tipo insulina (IGF-2) fetal, cuya secreción depende a su vez de la hormona lactógena placentaria humana (hLP). Después de las 20 semanas, el crecimiento rápido (3.000- 3.200 g y 25-30 cm entre las 20 y las 40 semanas) depende sobre todo de la insulina y del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1) fetal. Otros factores menos conocidos también intervienen en el crecimiento fetal, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor transformador del crecimiento (TGF) a y b. A partir del cuarto mes, el crecimiento fetal depende de la placenta.

Las alteraciones nutricionales durante la época intrauterina y posnatal precoz pueden modular el crecimiento y la composición corporal a corto y largo plazo bien por la propia restricción de nutrientes o bien por experimentar una etapa de crecimiento recuperador posnatal.

Varios estudios describen un aumento de la morbimortalidad perinatal y neonatal en recién nacidos con RCIU o bajo peso, así como un aumento de la morbilidad cardiovascular en la vida adulta, conocido como programación fetal de enfermedades del adulto.

La morbimortalidad neonatal descrita en estos pacientes incluye complicaciones relacionadas con la prematuridad (distrés respiratorio, bron-codisplasia pulmonar, enterocolitis necrosante, sepsis, testde Apgar bajo a los 5 min, alteración de la termorregulación, retinopatía de la prematuridad [ROP], hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y muerte neonatal) y complicaciones tanto hematológicas como metabólicas (trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, hipoglucemia inicial, hiperglucemia posterior, alteraciones lipídicas en sangre de cordón, colestasis e ictericia). Incluso ya en la infancia ha sido posible observar alteraciones en el desarrollo neurológico y cardiovascular.

El objetivo primordial de la vigilancia fetal es la identificación de fetos en riesgo de hipoxia-asfixia, a fin de realizar un adecuado manejo con el propósito de disminuir el riesgo de muerte intrauterina y de secuelas neurológicas para el neonato. Se han identificado factores de riesgo intraparto agudos y crónicos (presentes durante un período importante de la gestación) como causantes de hipoxia-asfixia y parálisis Cerebral secundaria; detectando un rol menos importante para los fenómenos agudos durante el parto y uno muy importante para los fenómenos de hipoxia-asfixia ocurridos durante el embarazo ocasionados por una progresiva alteración placentaria.

El manejo de embarazos complicados con RCIU continúa en constante cambio, dos diferentes patrones de deterioro clínico determinan el daño primordialmente: la edad Gestacional en la que se presenta la enfermedad y la resistencia del flujo placentario, que recientemente ha sido caracterizado con mayor claridad.

El desarrollo adecuado de la circulación útero placentario es de importancia fundamental en el logro de un embarazo normal, la velocidad de flujo sanguíneo uterino aumenta progresivamente durante la gestación, de 50 ml/min en el primer trimestre a 500 ml/min hacia el término, esto es resultado de un aumento del lecho vascular uterino que depende de una invasión trofoblástica efectiva.

La OMS recomienda como indicador de crecimiento fetal el peso neonatal y por lo tanto desde una perspectiva biológica, puede definir CIR como el peso fetal inferior a la normalidad. Fisiopatológicamente, se debe diferenciar a los fetos constitucionalmente pequeños -que serán denominados Pequeños para Edad Gestacional (PEG)- de aquellos cuyo potencial genético de crecimiento se ha visto limitado (patológicos), descritos con el nombre

Restricción del Crecimiento Fetal (RCF). Del grupo patológico se debe diferenciar entre el secundario a insuficiencia placentaria y los secundarios a daño fetal o placentario intrínseco, como genopatías o infecciones.

El grupo de principal interés en el manejo perinatal es el secundario a insuficiencia placentaria. Este grupo, según la edad gestacional de presentación, se clasifica en:

- a) Precoces a aquellos cuadros evidenciados antes de las 34 semanas y
- b) Tardíos, cuando ocurren después de esa edad gestacional.

La fisiopatología, monitorización, finalización de la gestación y pronóstico de las restricciones crecimiento fetal precoz y tardías son diferentes.

Los casos de inicio precoz tienden a ser más severos, representan un 20–30% de las RCF, se asocian a preeclampsia hasta en 50% y su morbilidad y mortalidad perinatal es alta, dado la prematurez asociada. Destacan dos principales causas: una que agrupa infección, anomalías cromosómicas o genéticas como factores patológicos intrínsecos del feto y otra, la secundaria a insuficiencia placentaria severa. En estos casos el Doppler umbilical presenta muy buena sensibilidad siendo útil para su diagnóstico y monitorización. Son casos graves, que generan prematuridad, con mal pronóstico y por lo tanto, el desafío es la monitorización y decisión de cuándo finalizar la gestación, equilibrando mortalidad versus prematuridad.

Los de aparición tardía, de más de 34 semanas y en especial los de término, representan el 70–80% de las RCF. Su asociación con preeclampsia es baja (10 %), tienen habitualmente su origen en una insuficiencia placentaria leve y en este subgrupo el Doppler umbilical tiene una sensibilidad baja (<30%) y habitualmente es normal. En este grupo, el principal reto es el diagnóstico, considerando que puede explicar hasta un 50% de las muertes perinatales cercanas al término por su baja tolerancia a la hipoxia.

Están asociados a mayor morbilidad, en especial metabólica y neurológica en la vida adulta y pueden pasar clínicamente desapercibidos. ⁶

Clasificación.

En función de los resultados de las últimas pruebas se derivan los siguientes grupos: PEG ANORMAL: PFE < P10 CON ANOMALIA ESTRUCTURAL MAYOR O GENÉTICA O INFECCIOSA. PEG NORMAL: PFE > percentil 3 y < 10 más todas las pruebas descritas normales.

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

TIPO 1

- Peso Fetal Estimado < 3 ⁸
- Índice Cerebro Placentario < p5 en dos ocasiones > 12 horas ⁹
- Índice de Pulsatilidad Arteria Cerebral Media < P5 en dos ocasiones > 12 horas ⁹
- Índice de Pulsatilidad media Arteria Uterina > 95 ¹⁰

TIPO 2

- Flujo diastólico ausente en Arteria Umbilical: >50% de ciclos en asa libre en ambas arterias , en dos ocasiones >12 hrs
- Flujo diastólico reverso en Itsmo Aortico, en dos ocasiones > 12 h

TIPO 3

- Flujo reverso diastólico en la arteriaumbilical (en >50%ciclos, en las 2 arterias en dos exploraciones separadas >12 h)
- Índice de Pulsatilidad ductus venoso (DV) >PERCENTIL 95 ¹¹
- Pulsaciones venosas de manera dícrota y persistente en dos determinaciones en >12h.

TIPO 4

- Registro cardiotocográfico patológicos(variabilidad <5 en ausencia de medicación sedante
- Flujo diastólico reverso en Ductus Venoso.

Tanto en el lecho placentario como en las vellosidades coriales se originan o reflejan innumerables patologías materno-fetales, pero lamentablemente la inaccesibilidad al primero durante el embarazo y puerperio, unido al poco interés por parte de los obstetras en el estudio del tejido placentario, han contribuido a que la comprensión y conocimiento de las enfermedades Perinatales presenten aún serias interrogantes. ¹²

Corresponde a Robertson y col. el haber rescatado el estudio del lecho placentario de la relativa poca trascendencia que ha tenido y en una excelente revisión,¹³ donde actualizan el problema y estimulan a la búsqueda de nuevos datos que den explicación al sinnúmero de preguntas que aún permanecen sin respuesta.

De especial atractivo resultan las incógnitas sobre la resistencia de los vasos miometriales a la acción del trofoblasto en los casos de toxemias y de hipertensión crónica asociada al embarazo, así como aquellas patologías de cuya respuesta vascular ante los cambios fisiológicos, aún se desconocen (colagenosis, diabetes, nefropatías, hipertiroidismo, infecciones uterinas, etc.), y mucho más tentador resulta el campo de la terapéutica en aquellos casos donde se demuestre la ausencia de cambios fisiológicos.

La elevada morbilidad y mortalidad perinatal que se observa en nuestro medio, ocupando la mortalidad asignada al rubro de las “afecciones propias del pericelo”, el tercer lugar, y el décimo, a las relacionadas con las malformaciones congénitas, ubican el tema de investigación seleccionado como de relevante prioridad, sobre todo si se toma en cuenta que en nuestro país no existen trabajos sobre la materia. Se ha concluido en estudios recientes que el estudio de la biopsia del lecho placentario constituye un elemento valioso en el diagnóstico de la evolución y consecuencias del embarazo, que debe ser complementado con el estudio de las vellosidades coriales a fin de establecer una mejor correlación entre las variables histopatológicas y los indicadores perinatales.

Regulación del crecimiento prenatal y programación prenatal Los factores que participan en la regulación del tamaño al nacer son: hormonales fetales, placentarios y maternos; estos dos últimos actúan como reguladores más que como inductores de crecimiento fetal. Uno de los factores hormonales centrales en la regulación del crecimiento fetal es el nivel plasmático de insulina fetal.

Esto ha sido avalado por el gran retraso en crecimiento fetal que muestran las enfermedades que afectan severamente la acción o secreción de la insulina. Entre estos desórdenes es importante señalar las mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen del receptor de la insulina causando el Síndrome de Leuprechaunismo en el que existe gran retraso del crecimiento intrauterino¹³. La mutación del gen IPF1 que produce agenesia pancreática produce una reducción del crecimiento tal, que un recién nacido de término tiene un tamaño equivalente al de un recién nacido de 30 semanas.¹⁴

Así también mutaciones heterocigotas en el gen de la glucokinasa reducen el tamaño al nacer.¹⁵ El modelo opuesto ocurre en las madres con diabetes mal controlada y que cursan con hiperglicemia en el embarazo llevando a una hiposecreción de insulina en el feto, dando origen a recién nacidos grandes para la edad gestacional.

Consecuencias del retraso de crecimiento intrauterino.

Los efectos acumulativos de las malas condiciones del medio ambiente y el crecimiento fetal inadecuado amenazan continuamente la sobrevivencia del feto. Así mismo, tanto el parto así como la adaptación fetal al medio extrauterino se vuelven más riesgosos. Es así, que la morbilidad neonatal inmediata de los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) está aumentada en 7 veces comparada con niños adecuados para la edad estacional (AEG). Hasta hace pocos años se pensaba que el único riesgo permanente futuro del niño nacido PEG era la baja estatura. Sin embargo, recientemente el conocimiento sobre los riesgos de niños PEG en la vida postnatal se ha ampliado hacia el ámbito metabólico, que sin duda tiene más relevancia. Se ha postulado que este mayor riesgo metabólico en la vida adulta sería el producto de la adaptación fetal a un ambiente intrauterino adverso que produce alteración de la “programación” fetal.¹⁶

Esto se refiere al proceso mediante el cual un estímulo o insulto que actúa en un período crítico del desarrollo en la vida temprana, produce efectos de importancia vital durante toda la vida.

El efecto de la malnutrición intrauterina incluye una reducción del número celular, alteración de la estructura de los órganos y un “reset” de los ejes hormonales. Esta programación parece afectar especialmente las vías endocrinas, produciendo cambios metabólicos permanentes, siendo uno de los principales la disminución a la sensibilidad de la insulina. Por ejemplo uno de estos cambios ocurre en el hígado.

En este órgano se altera en forma permanente el balance de dos enzimas hepáticas la fosfoenolpiruvato carboxikinasa y la glucokinasa, que sintetizan y desdoblan la glucosa respectivamente. Estos experimentos son muy interesantes, ya que demuestran que la desnutrición in útero es capaz de alterar en forma permanente la expresión de dos enzimas que no se transcriben hasta después de nacer, de tal forma que se produce un exceso relativo, pero permanente de estos genes ¹⁷ y altera así la tolerancia a la glucosa de por vida.

Las patologías asociadas con el bajo peso de nacimiento como producto de esta programación prenatal son una disminución de la sensibilidad a la insulina, diabetes no insulino dependiente, aumento de la presión arterial con disminución de la compliance arterial, aumento de las concentraciones de fibrinógeno y cortisol plasmático, hiperandrogenismo ovárico en niñas adolescentes, adrenergia exagerada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y finalmente disminución del contenido mineral óseo. ¹⁸⁻²⁴

Las asociaciones iniciales fueron establecidas por estudios llevados a cabo en Hertfordshire, Inglaterra. En uno de ellos se estudiaron 5.654 hombres adultos en forma retrospectiva nacidos entre 1911 y 1948, cuyos pesos de nacimiento habían sido registrados y seguidos hasta la edad de 1 año. En esta población aquellos hombres con los menores pesos de nacimiento y al año de vida, tuvieron las mayores tasas de fallecimiento por enfermedad cardiovascular. ¹⁸

La asociación de diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa con enfermedad isquémica e hipertensión arterial sumada al rápido crecimiento de las células beta durante la vida fetal les sugirió a los autores del estudio anterior que otra consecuencia del RCIU podría ser una disminución a la tolerancia de la glucosa. De la misma población de Hertfordshire, 468 hombres de 64 años acudieron para una toma de glucosa en ayunas y de éstos 370 aceptaron realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa. El resultado de este estudio demostró que un 40% de los hombres con pesos de nacimiento de 2,5 kg o menos tenían una glicemia entre las 2 y 4 horas de 140 mg/dl o más comparado con sólo 14% de los hombres cuyos pesos fueron mayores a 4,3 Kg. En forma subsecuente se realizaron estudios retrospectivos sobre riesgos de hipertensión síndrome X, e hipercolesterolemia.

Estos estudios arrojaron resultados similares, asociando un mayor riesgo de estas patologías con un menor peso de nacimiento ²⁵⁻²⁸. Algunas de estas observaciones han sido replicadas en diferentes países incluyendo la India, EU y otras zonas de Inglaterra. ²⁵

Problema.

En el Hospital General “DR. MIGUEL SILVA” existen aproximadamente 5000 nacimientos al año de los cuales se cuenta únicamente con registro de los pesos menores a 2500grs siendo un aproximado de 1% de la población sin tener una adecuada correlación con edad gestacional y grado de restricción del crecimiento intrauterino. Un feto se considera restringido en su crecimiento cuando las mediciones fetales por ultrasonido, traducido a el peso fetal, se encuentran por debajo de las determinadas de acuerdo con la edad gestacional específica, siendo la causa común la disfunción placentaria que origina trastornos isquémicos que impiden el aporte correcto de nutrientes y oxígeno al feto.

Esto lo ha convertido en uno de los mayores problemas en la obstetricia y una grave complicación del embarazo, con un rango amplio de incidencia del 3 al 10% en países desarrollados y hasta el 30% en países en vías de desarrollo; en América latina se estima una incidencia del 10 al 15%, es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad perinatal. Con consecuencias que pueden tener implicación hasta en la vida adulta, presentando cambios metabólicos, endocrinos, hematológicos, cardiovasculares en los que la falta de reconocimiento contribuye a más del 50% de muerte fetal intrauterina inexplicable cerca del término. En la nueva clasificación de los niños con bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino publicada en 2008 por Figueras se clasifica a los niños restringidos separándolos del resto a partir de peso por edad gestacional en percentil 3.

Es común que todos los tejidos extirpados en una cirugía sean enviados a patología para su estudio mas no ocurre así con la placenta, sin embargo, los avances en la fisiopatología de la RCIU en los que se encuentran como principales hallazgos avascularidad, fibrosis, hialinización escasa membrana sinciovascular, vilitis entre otros han permitido corroborar datos de hipoperfusión placentaria por lo que en 1990 la Asociación Americana de Patólogos formula criterios de envío de las misma y evaluación.

De ahí la importancia de una buena correlación entre peso fetal por debajo de percentil 3 y hallazgos de hipoperfusión placentaria, esperando lograr así hacer énfasis en el diagnóstico oportuno en la entidad en cuestión teniendo como primera herramienta el peso fetal, y la importancia de conseguir los recursos humanos para la realización del estándar de Oro, Un Ultrasonido Doppler fetal por cada niño que se sospeche de Restricción del crecimiento intrauterino pudiendo así realizar un diagnóstico oportuno y una intervención en la progresión del daño fetal, y disminuir la repercusión de nuestra población a corto y largo plazo.

¿Existe diferencia en los hallazgos histopatológicos entre niños con restricción del crecimiento intrauterino por peso fetal debajo del percentil 3 a comparación de los niños con peso adecuado para edad gestacional, que apoye el diagnóstico clínico de insuficiencia placentaria para lograr con ello una detección oportuna en esta institución, y lograr realizar un manejo adecuado ?

No existe evidencia de un estudio de estas características.

Objetivo general:

Comparar la correlación entre los hallazgos histopatológicos de hipoperfusión placentaria en los niños con restricción del crecimiento intrauterino por peso fetal con los niños con peso normal para edad gestacional.

Objetivos específicos:

1.- Identificar la frecuencia de diagnóstico, distribución y factores de riesgo de niños con restricción del crecimiento intrauterino y peso normal para edad gestacional en el Hospital General Dr. Miguel Silva.

2.- Determinar los hallazgos histopatológicos de hipoperfusión que se presentan con mayor frecuencia en las placentas de los niños restringidos y los niños con peso normal para edad gestación.

3.- Asociar el Diagnóstico histopatológico de hipoperfusión con el dx de Restricción del crecimiento intrauterino tipo 1 por peso fetal y peso normal para edad gestacional.

Hipótesis.

Los productos con restricción del crecimiento intrauterino clasificados por peso fetal como grado 1, presentan hallazgos histopatológicos de hipoperfusión placentaria en comparación de los niños con peso normal para edad gestacional.

Justificación.

En el Hospital General DR Miguel Silva y en prácticamente toda la institución de salud, se reciben un gran número de neonatos de los cuales en los últimos años se ha demostrado que de estos un alto porcentaje presentan restricción del crecimiento intrauterino con un bajo índice de diagnóstico lo que ocasiona repercusiones, en la vida neonatal inmediata como en la vida adulta de los individuos. En este hospital con una tasa de natalidad de 5000mil niños al año se estima una proporción de 750 niños restringidos al año. Los cuales en base a estudios recientes se ha comprobado presentaran complicaciones de leves a graves.

En los últimos años el conocimiento de la fisiopatología de la restricción del crecimiento intrauterino a permitido la expansión del estudio histopatológico placentario y la repercusión de una adecuada placentación en el crecimiento y desarrollo de los neonatos, evidenciándose reorganizaciones genéticas en base a adecuado funcionamiento placentario.

Los resultados que se obtengan a partir de esta investigación pueden guiar al manejo y énfasis diagnóstico de esta patología conociendo la distribución y el grado de afectación placentaria de los niños con peso menor al percentil tres y gestionar recursos humanos que permitan realizar un diagnóstico oportuno de esta patología logrando así disminuir la formación de complicaciones a corto y largo plazo.

Es posible llevar a cabo este estudio de investigación en el hospital, sustentado en base a la norma oficial mexicana, sin ningún costo para los pacientes, siendo un protocolo acorde a los principios de bioética de mínimo riesgo.

Material y Métodos

TIPO DE ESTUDIO.

Estudio descriptivo, observacional, comparativo, prospectivo, transversal.

Universo o población.

Todos los niños nacidos en “Hospital General Dr. Miguel Silva”, placentas de los niños diagnosticados como restricción del crecimiento intrauterino por peso fetal que se encuentren debajo del percentil número 3 con un número igualitario de placentas de niños en percentil normal.

Muestra.

ESTIMAR UNA PROPORCION.

TOTAL DE POBLACION	5129
NIVEL DE CONFIANZA Y SEGURIDAD	95%
PRECISION	8%
PROPORCION	10%
TAMAÑO DE LAMUESTRA	53
PROPORCION ESPERADA DE PERDIDAS	15%
MUESTRA AJUSTADA A PERDIDAS	64
32 CON RCIU	

Definición del grupo control:

32 PLACENTAS CON PESO FETAL NORMAL PARA EDAD GESTACIONAL.

Criterios de inclusión:

- Todas las madres con antecedentes de edad gestacional confirmada que cuenten con consentimiento informado firmado a ingreso.
- Todos los recién nacidos de madres que tengan firmado el consentimiento informado.
- Todas las placentas de niños con RCIU Grado 1 y con peso normal para edad gestacional.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que decidan no firmar el consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que firmaron consentimiento informado y decidan retirarse del estudio.

Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
1.- Identificar la frecuencia de diagnóstico, distribución y factores de riesgo de niños con restricción del crecimiento intrauterino y peso normal para edad gestacional en el Hospital General Dr. Miguel Silva.	Diagnóstico de RCIU	Dicotómica	Si o No
	Diagnóstico de PNEG	Dicotómica	Si o no
	Edad materna.	Cuantitativa discreta.	Años cumplidos.
	Eda gestacional.	Cuantitativa discreta.	Semanas de gestación.
	Peso fetal	Cuantitativa discreta.	En Kilogramos.
	FACTORES DE RIESGO: Hipertensión gestacional. DM Antecedente de restricción del crecimiento.	Cualitativa nominal.	Marcar con x.
2.- Describir los hallazgos histopatológicos de hipoperfusión que se presentan con mayor frecuencia en las placentas de los niños restringidos y los niños con peso normal para edad gestación.	HALLAZGOS Avascularidad. Fibrosis. Hialinización. Membrana sinciovascular escasa. Trofoblasto engrosado. Vellitis Calcificaciones. Hipertrofia de vellosidades. Edema.	Cualitativa nominal.	Porcentaje observación microscópica en el servicio de patología.
3.- Asociar el Diagnostico histopatológico de hipoperfusión con el dx de Restricción del crecimiento intrauterino tipo 1 por peso fetal y peso normal para edad gestacional.	Dx de hipoperfusión placentaria	Cualitativa DICOTOMICA	Si o no

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Una vez obtenido el consentimiento por parte los Comités de Ética e Investigación e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva.”. se realizó la Aplicación de cuestionario, y consentimiento informado en el servicio de urgencias obstétricas a todas las pacientes que se ingresaron al Hospital civil de Morelia, cursando embarazo y trabajo de parto, con firma de testigo en el periodo comprendido desde primero de mayo del 2016 hasta el primero de julio de 2016 se realizó la valoración de peso fetal posterior al nacimiento en servicio de toco cirugía con Identificación de los neonatos con diagnóstico de Restricción del crecimiento intrauterino tipo 1 por peso fetal y mismo número de neonatos de peso normal para edad gestacional tomados de manera aleatoria, después del evento obstétrico, la placenta se colocó en contenedor de material histopatológico y se llevó al servicio de patología posterior de tomar peso. Se efectuó evaluación macroscópica de la placenta el cordón umbilical y sus membranas.

Para el estudio histopatológico se seleccionó los cortes del cordón umbilical y las membranas amnióticas de la superficie placentaria y materna, posteriormente se fijaron en formaldehído al 32 %, se deshidrata el tejido en histoquinete el tejido incluido en parafina se realizan cortes de 5 micras de material seleccionado y se montaron en portaobjetos para teñirlos en técnica de hematoxilina y eosina.

Para la recolección de la información se utilizó una hoja de recolección de datos con variables correspondientes, además se utilizaron instrumentos de medición ya validados previamente, que posteriormente pasaron a una base de datos en SPSS donde se realizó el análisis estadístico.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se empleó estadística descriptiva según el tipo de variables; para las cuantitativas continuas promedio y desviación estándar (Edad); y para las variables discretas cualitativas en frecuencia con su respectivo porcentaje. Para el procesamiento de los datos se empleará el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS Ver. 20.0).

La asociación de variables se efectuó con el estadístico de prueba no paramétrico Chi cuadrado. Las cifras estadísticamente significativas fueron las que asociaron a un *P-valor* $<.05$ Se presentan tablas de contingencia y gráficos en barras de porcentaje.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo será sometido a la evaluación del comité de ética de este hospital, y se realizara bajo los lineamientos que rigen la investigación clínica, apegado a la ley general de Salud en nuestro país en materia de investigación.

Reglamento de la Ley general de Salud:

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer, el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases:

- 1.- Se ajustará a principios científicos y éticos que la justifiquen.
- 2.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- 3.- Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- 4.- Deberá prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
- 5.- Contara con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal.

6.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento.

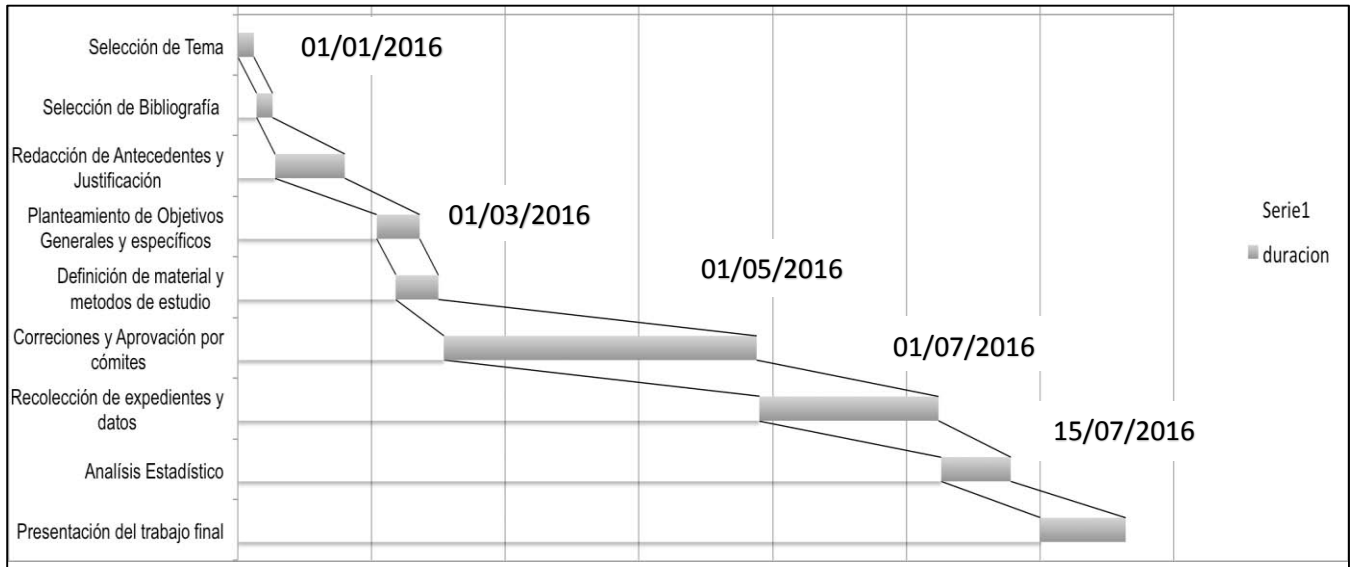
7.- Contara con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.

DECLARACION DE HELSINKI

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho de tomar decisiones informadas, incluyendo la participación de los investigadores, tanto al inicio como durante el curso de la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación.

El deber del Investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

PROGRAMA DE TRABAJO:



RECURSOS HUMANOS

Dra. Marian Diaz Rodríguez, Médico Residente de 4to año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, del Hospital General “Dr. Miguel Silva” e investigador principal del presente proyecto de investigación.

Dra. María Teresa Silvia Tinoco Zamudio, Médico Adscrito al servicio de Enseñanza, del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y asesor metodológico del presente proyecto de investigación.

Dr. José Antonio Sereno Coló Médico Adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia, del Hospital General “Dr. Miguel Silva” tutor y asesor clínico del presente trabajo de investigación.

Dra. Ana Norma Becerril González Médico Adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia, del Hospital General “Dr. Miguel Silva” asesor clínico del presente trabajo de investigación.

Dra. Lina Hernández Román Médico Adscrito al Servicio de Anatomía Patológica, del Hospital General “Dr. Miguel Silva” asesor clínico del presente trabajo de investigación.

Residentes del Servicio de Ginecología y Obstetricia.

RECURSOS MATERIALES

- SPSS versión 9 para análisis de variables.
- Formato de recolección de datos.

RESULTADOS

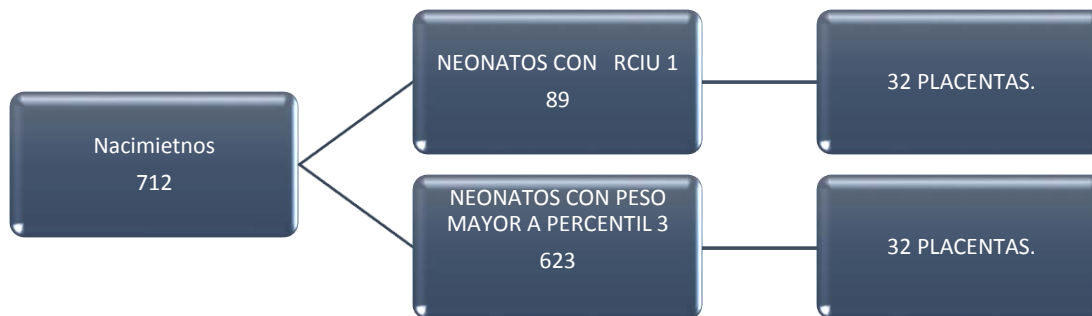
Se atendió un total de 712 nacimientos en el hospital general Dr. Miguel Silva durante los meses de mayo y junio del 2016, 89 pacientes resultaron con diagnóstico clínico de restricción del crecimiento grado 1 clasificadas por peso fetal, se enviaron para su evaluación 64 placentas, 32 de embarazos con RCIU, y 32 de embarazos con peso normal los cuales fueron tomados de manera aleatoria del universo de pacientes. Figura 1, Figura 2.

Figura 1. Distribución Porcentual diagnóstico de RCIU, Neonatos Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Fuente: Base de datos.

Figura 2: Flujograma de Selección. Placentas para estudio histopatológico, mayo y junio 2016, Hospital “Dr. Miguel Silva”.



Fuente: Base de datos.

De acuerdo a los resultados de este estudio la media de edad de las pacientes cuyos neonatos se clasificaron como RCIU grado 1 fue de 23.03, la mediana de 21.00 y la moda de 20.

TABLA 1: Medidas de tendencia central y dispersión en pacientes obstétricas madres de RN con RCIU en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016

EDAD P<3		
N	<u>Valid</u>	32
	<u>Missing</u>	0
Media		23.03
Mediana		21.00
Moda		20
<u>Desv. Tip</u>		6.631
<u>Varianza</u>		43.967
<u>Rango</u>		25
<u>Mínimo</u>		15
<u>Máximo</u>		40

Fuente: Base de datos

Al evaluar la edad gestacional de las pacientes con diagnóstico de RCIU se observó las siguientes medidas de tendencia y dispersión: Una media de edad gestacional fue de 38.19, una mediana de 38 y la moda de 38. Tabla 2.

TABLA 2: Medidas de tendencia central y dispersión por edad gestacional madres de RN con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.

EDAD GESTACIONAL NEONATOS p <3

N	Validos	32
	Perdidos	0
Media		38.19
Mediana		38.00
Moda		38
Desv. Tip		1.991
Varianza		3.964
Rango		11
Mínima		30
Maxima		41

Fuente: Base de datos.

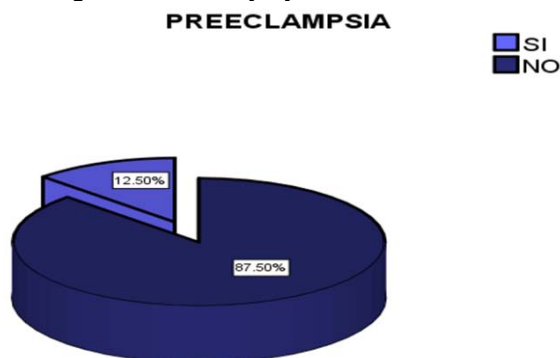
Respecto al peso de los RN al momento del nacimiento con el que se clasifico, la media de peso fetal en niños con RCIU Grado 1, fue de 2521, la mediana de 2650 y la moda de 2350. Tabla 3.

TABLA 3: Medidas de tendencia central y dispersión por peso fetal madres de RN con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.

PESO FETAL $p < 3$		
N	Valid	32
	Missing	0
Media		2521.88
Mediana		2650.00
Moda		2350 ^a
Desv Tip		408.018
Varianza		166478.629
Rango		1910
Minimo		1140
Maximo		3050

En este estudio en el que se evaluó 64 pacientes se observó que el único factor de riesgo que se presentó con relación al diagnóstico de RCIU fue el diagnóstico de Preeclampsia materno en un 12.5% de las pacientes. El resto de factores de riesgo evaluados no se presentó en ninguna paciente del grupo con RCIU. Figura 3

FIGURA 3: Distribución Porcentual preeclampsia en madres de RN con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



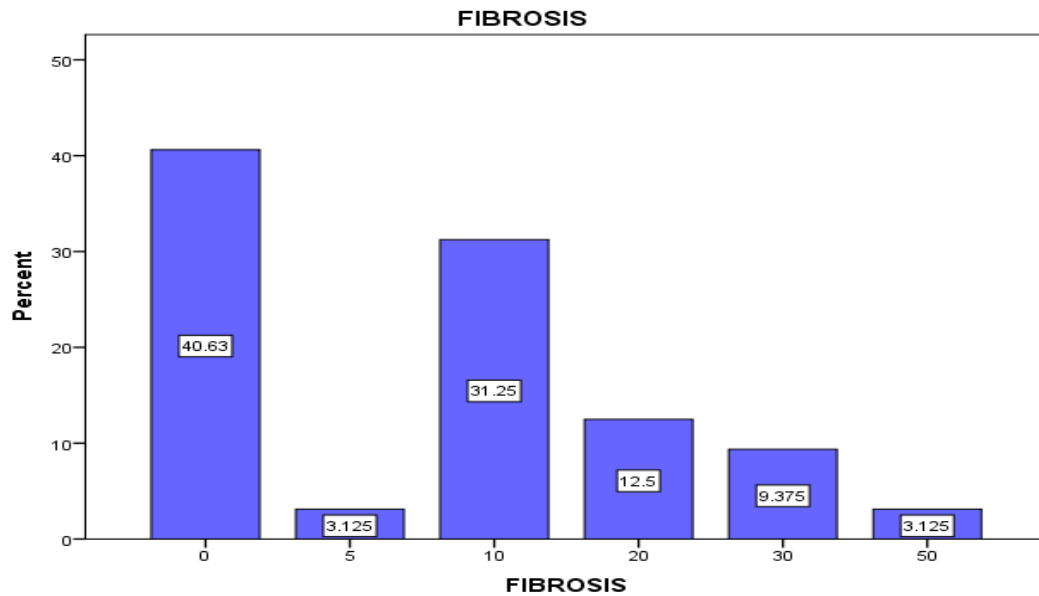
Los hallazgos histopatológicos de hipoperfusión que se presentaron en mayor frecuencia en las placentas de los niños con RCIU Grado 1 fueron:

- Fibrosis en un 10% de las pacientes con 10% de afectación placentaria.
- Hialinización en 28.13% de las pacientes con 20% de afectación placentaria.
- Trofoblasto engrosado en 31.25% con 30% de afectación placentaria.
- Calcificación en un 37.5% con un 50% de afectación placentaria. Figuras 4, 5,6 y 7.
-

En comparación de los hallazgos histopatológicos de hipoperfusión que se presentaron con mayor frecuencia en los niños que no se clasificaron como RCIU Grado 1.

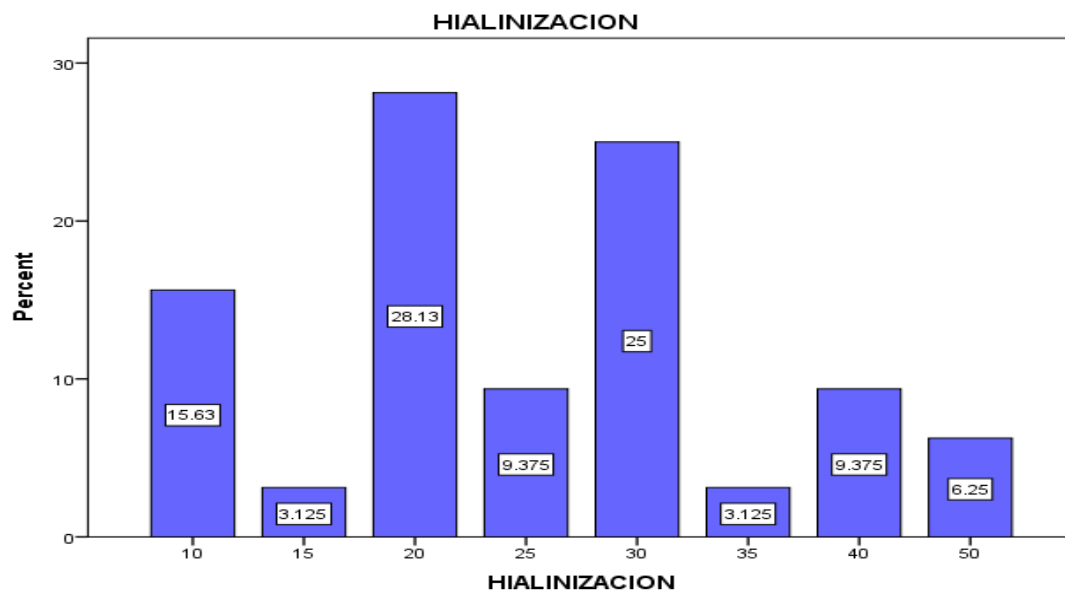
- Fibrosis en un 21.87% de las pacientes con 10% de afectación placentaria.
- Hialinización en 37.5 % de las pacientes con 10% de afectación placentaria.
- Trofoblasto engrosado en 31.25% con 20% de afectación placentaria.
- Calcificación en un 53.13 % con un 10% de afectación placentaria. Figuras 8, 9, 10, 11.

FIGURA 4: Distribución Porcentual de fibrosis en placentas de neonatos con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



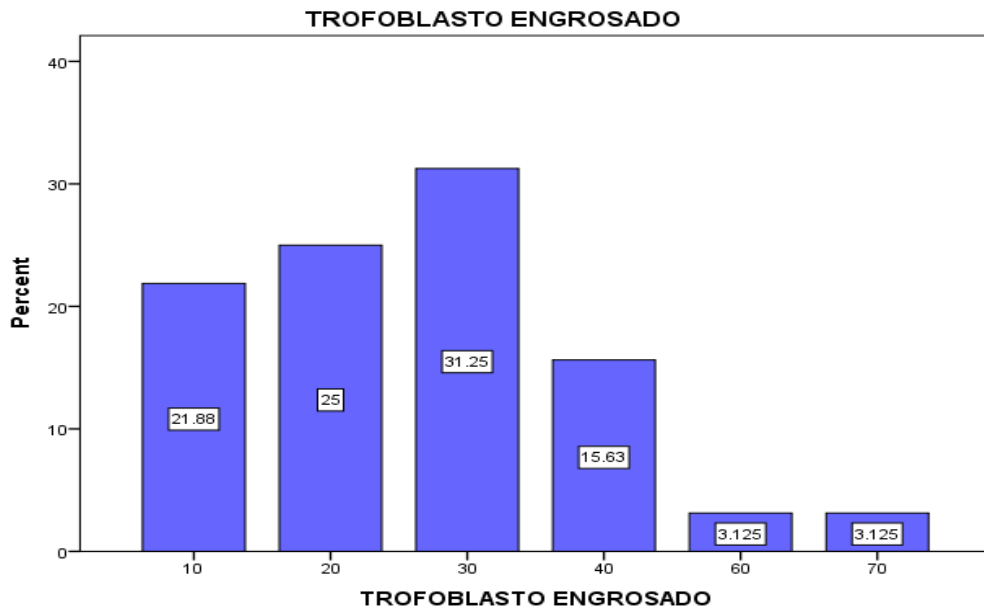
Fuente: Base de datos

FIGURA 5: Distribución Porcentual de hialinizacion en placentas de neonatos con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



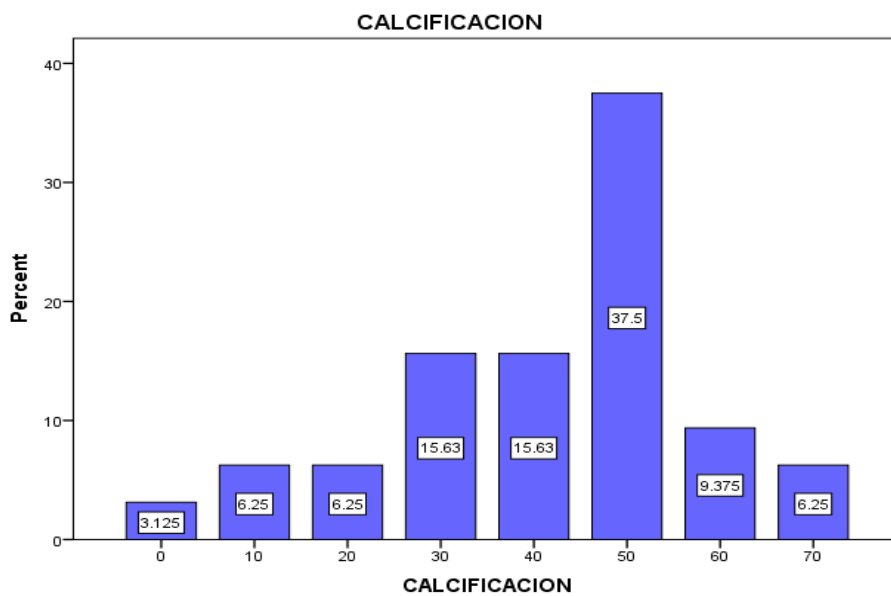
Fuente: Base de datos.

FIGURA 6: Distribución Porcentual de Trofoblasto engrosado en placentas de neonatos con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



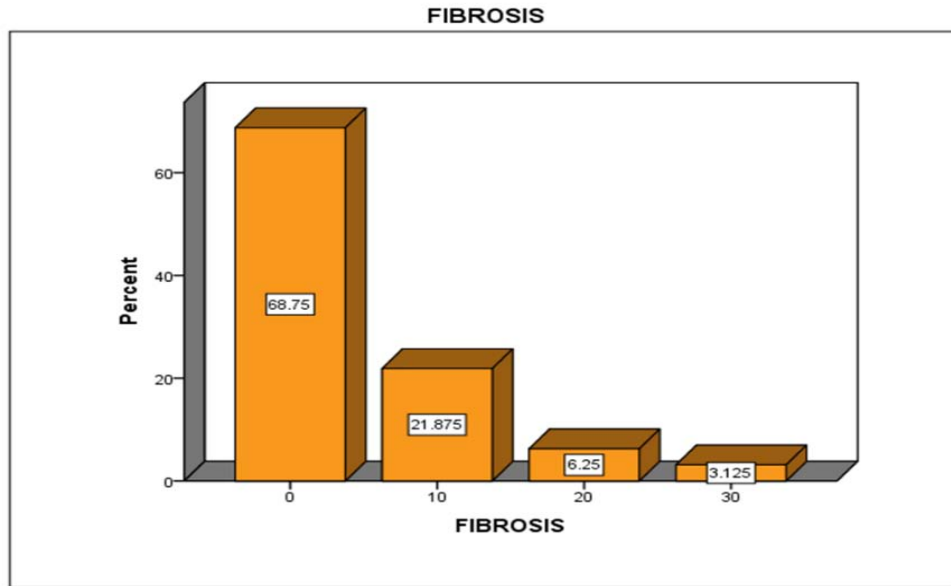
Fuente: Base de datos

FIGURA 7: Distribución Porcentual de Calcificaciones en placentas de neonatos con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” mes de Mayo y Junio 2016.



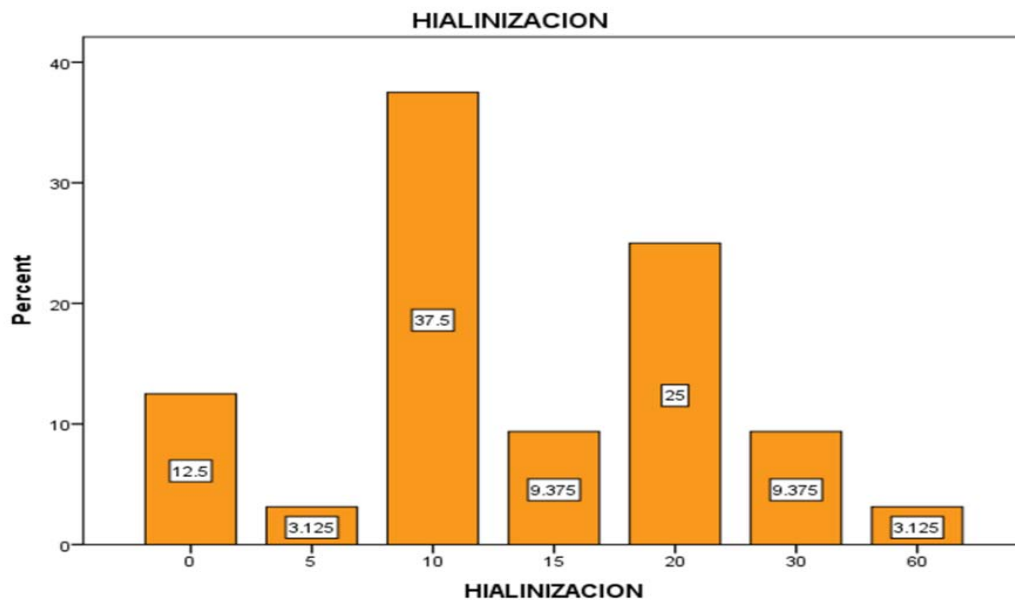
Fuente: Base de datos

FIGURA 8: Distribución Porcentual de Fibrosis en placentas de neonatos sin RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



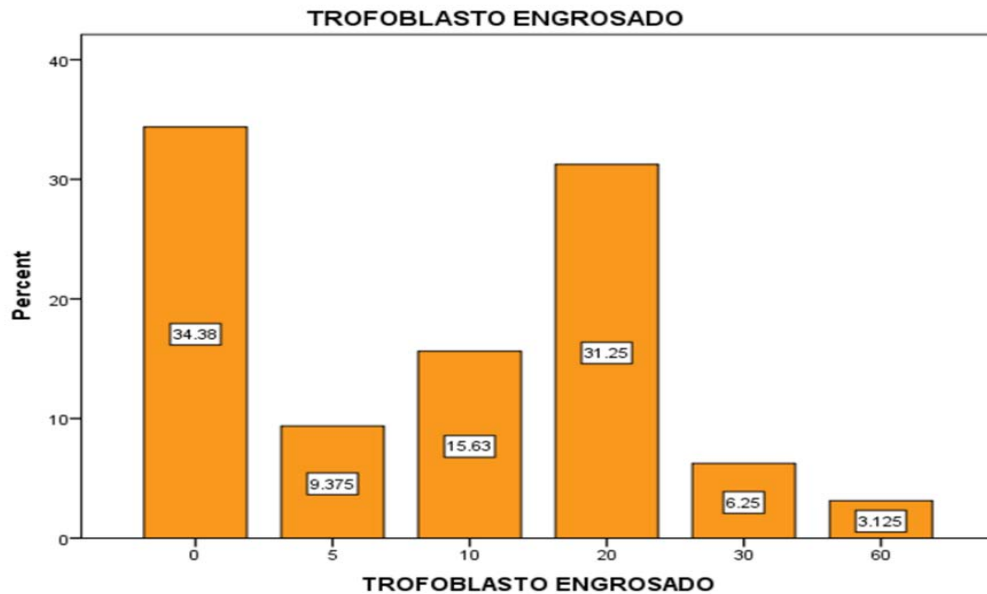
Fuente: Base de datos

FIGURA 9: Distribución Porcentual de Hialinizacion placentas de neonatos sin RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



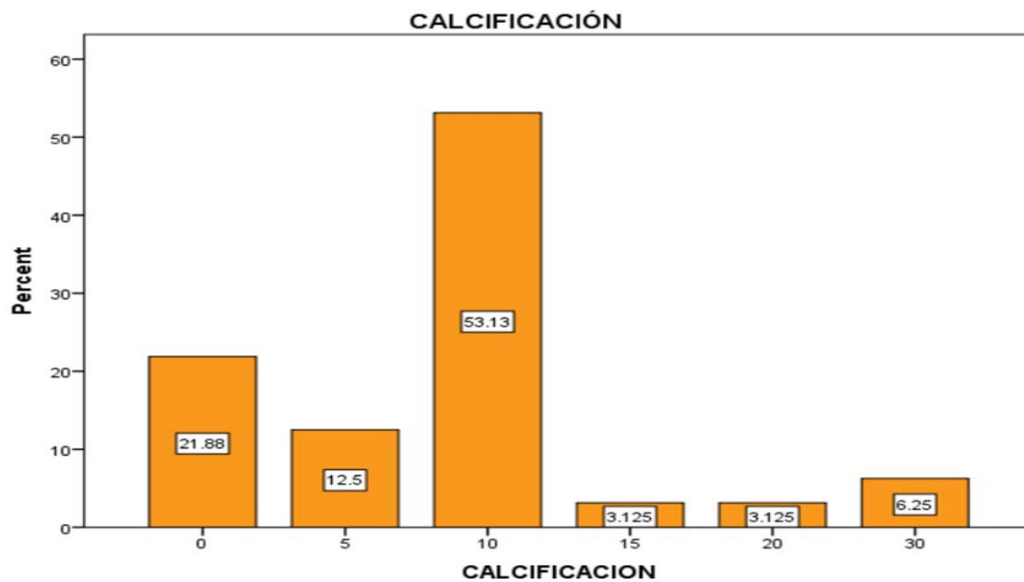
Fuente: Base de datos.

FIGURA 10: Distribución Porcentual de Trofoblasto engrosado placentas de neonatos sin RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Fuente: Base de dato

FIGURA 11: Distribución Porcentual de Calcificaciones placentas de neonatos sin RCIU grado 1 Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Fuente: Base de datos

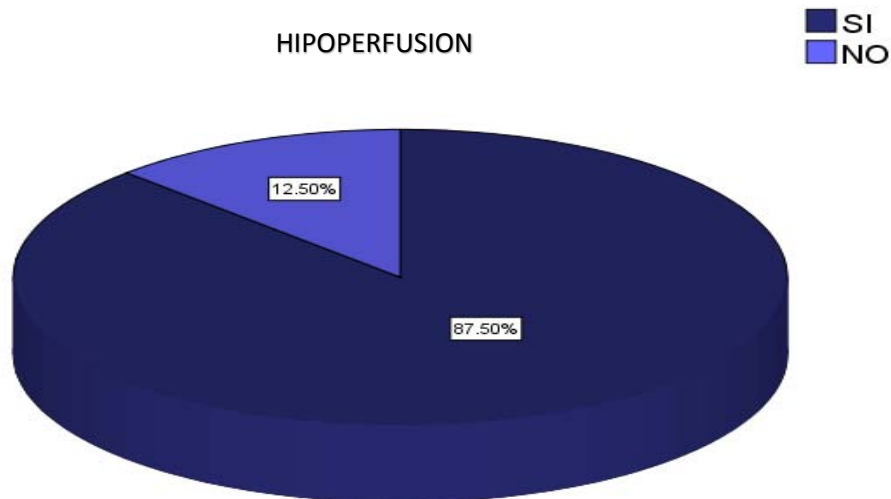
Al evaluar el manejo de las pacientes a las que sus neonatos se clasificaron como RCIU Grado 1, se observó que ninguna de las pacientes que presentaron esta condición contaban con diagnóstico de ingreso ni evaluación con US Doppler Fetal. El Diagnóstico Histopatológico de RCIU se presentó en un 87.5 % de la placentas de dichas pacientes presentando Infartos placentarios en un 96.88% en comparación del grupo control donde el porcentaje fue de 12.5% y 9.38% respectivamente. Figura 12, 13 .

FIGURA 12: Distribución Porcentual de Infartos placentas de neonatos con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Fuente: Base de datos

FIGURA 13: Distribución Porcentual de hipoperfusión placentaria en RN con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Fuente: Base de datos

Tabla 4: Estadística descriptiva RN sin RCIU por edad, edad gestacional, peso fetal y percentil, Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.

	EDAD	EDAD GESTACIONAL	GESTAS	PESO FETAL	PERCENTIL
N Valido	32	32	32	32	32
N Pérdidas	0	0	0	0	0
Media	24.41	38.19	2.22	3241.88	3.47
Mediana	22.00	38.00	2.00	3180.00	4.00
Modo	17	37	1	3000 ^a	4
Desvt. tip	7.206	1.693	1.408	372.293	.879
Varianza	51.926	2.867	1.983	138602.242	.773
Rango	25	8	5	1730	3
Mínimo	15	33	1	2350	2
Máximo	40	41	6	4080	5

A la evaluación de la edad los resultados de este estudio mostraron una distribución por edad de las madres de los neonatos no clasificados como RCIU con una media de 24 años, mediana de 22 y una moda de 17 está presentándose en 15% de la muestra total de las pacientes en el grupo control en comparación del 65% de las pacientes menores de 22 años en el grupo de RCIU, con una mayor incidencia por edad gestacional repartida entre 37 y 40 SDG. En el estudio se muestra como hallazgos histopatológicos de infarto en solo el 12.5 % de las pacientes de grupo control sin RCIU, y solo se realizó diagnóstico histopatológico de hipoperfusión en el 9.38% de las placentas de este grupo. Figura 14 y 15.

FIGURA 14: Distribución Porcentual de Infartos placentas de neonatos sin RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.

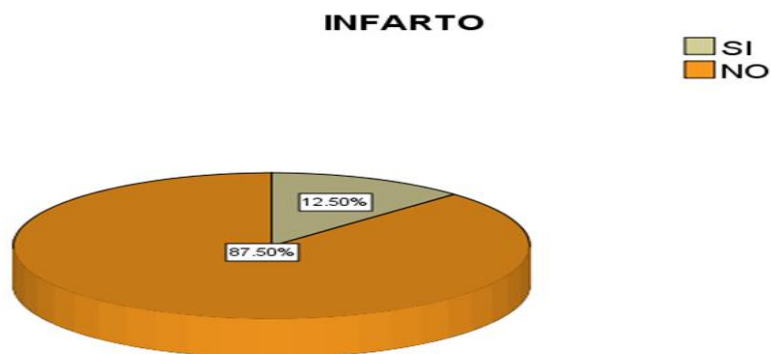
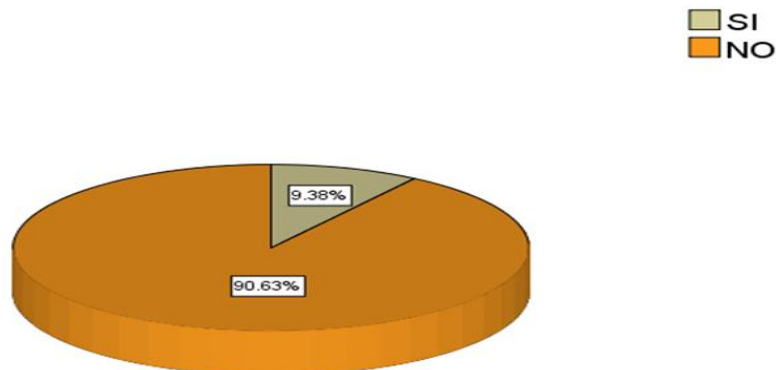
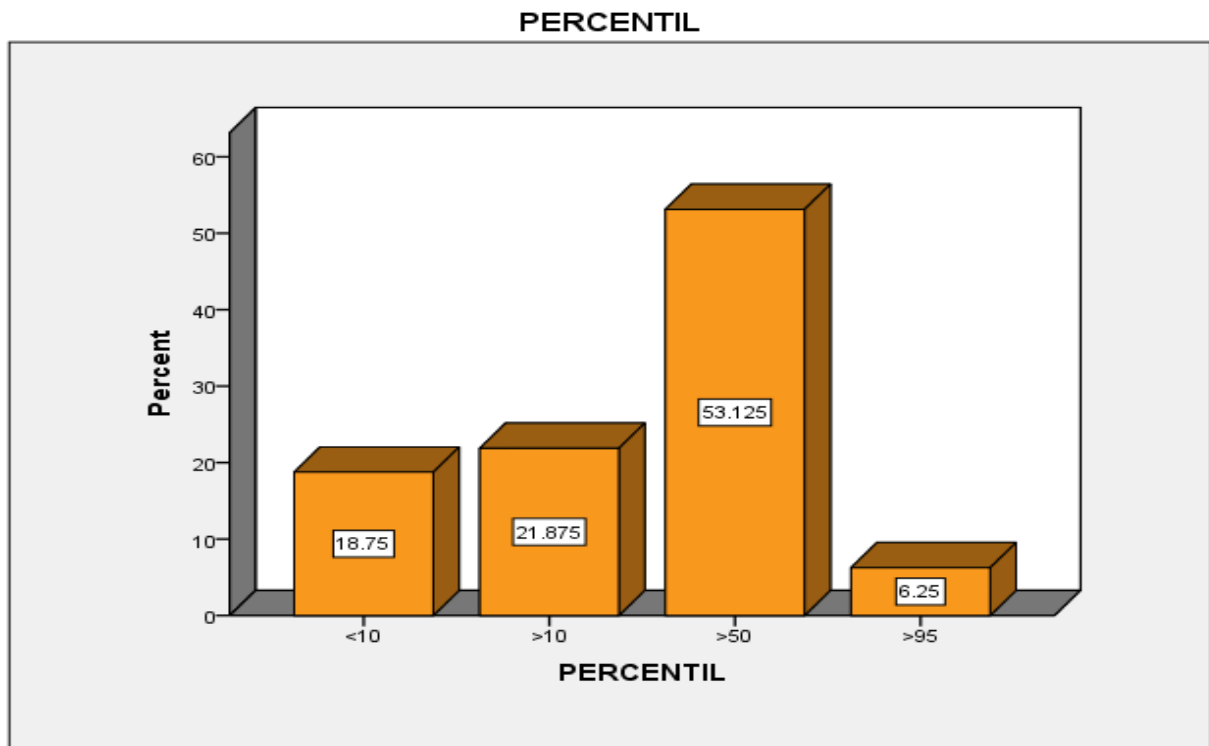


FIGURA 15: Distribución Porcentual histopatológico de hipoperfusión placentaria neonatos sin RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Como hallazgos agregados a los objetivos del estudio se observó que el peso fetal de los niños sin RCIU se colocó con mayor frecuencia por arriba de la percentil 50 en 53.15%, y que el 18.57% de los RN ya se encontraba por debajo de la percentil número 10, clasificándose ya como pequeños para la edad gestacional. Figura 16

FIGURA 16: Distribución Porcentual peso fetal en percentil de RN sin RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Fuente: Base de datos

Se observó cómo hallazgo adicional que al comparar los dos grupos, los dos presentaron la misma distribución de la vía de resolución del embarazo, presentando un mayor índice de terminación del embarazo en ambos grupos por vía vaginal en la misma proporción.

FIGURA 17: Distribución Porcentual de vía de resolución del embarazo RN sin RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.

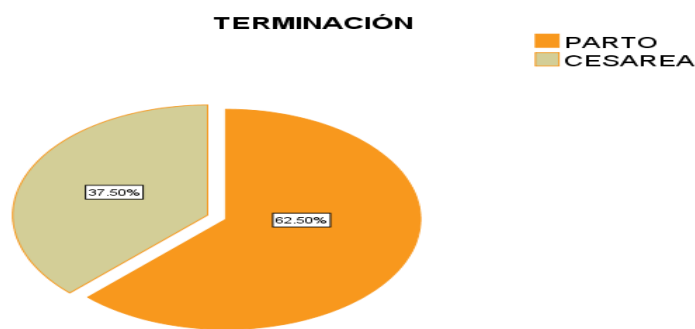


FIGURA18 : Distribución Porcentual de vía de resolución del embarazo RN con RCIU Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



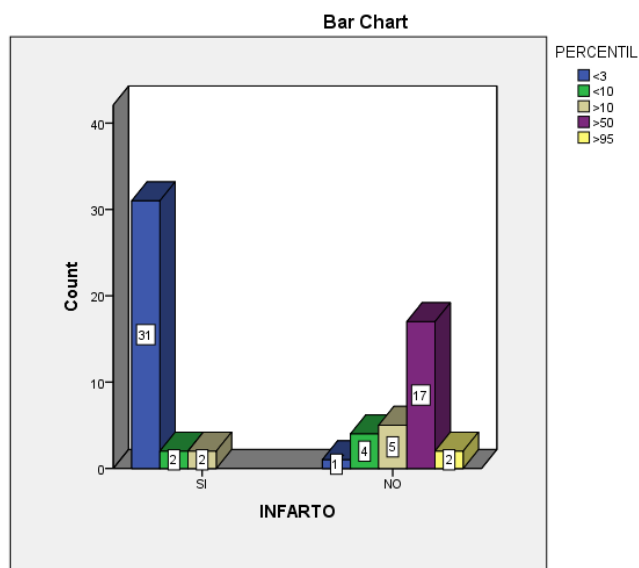
Fuente: Base de datos

Se presenta la siguiente tabla de frecuencia en la que se demuestra la mayor presencia de infartos y datos de hipoperfusión placentaria en el grupo de RCIU a comparación del grupo control Tabla 5, y 6

Tabla 5.- Tabla de frecuencia infartos placentarios en correlación a la percentil de peso fetal. Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.

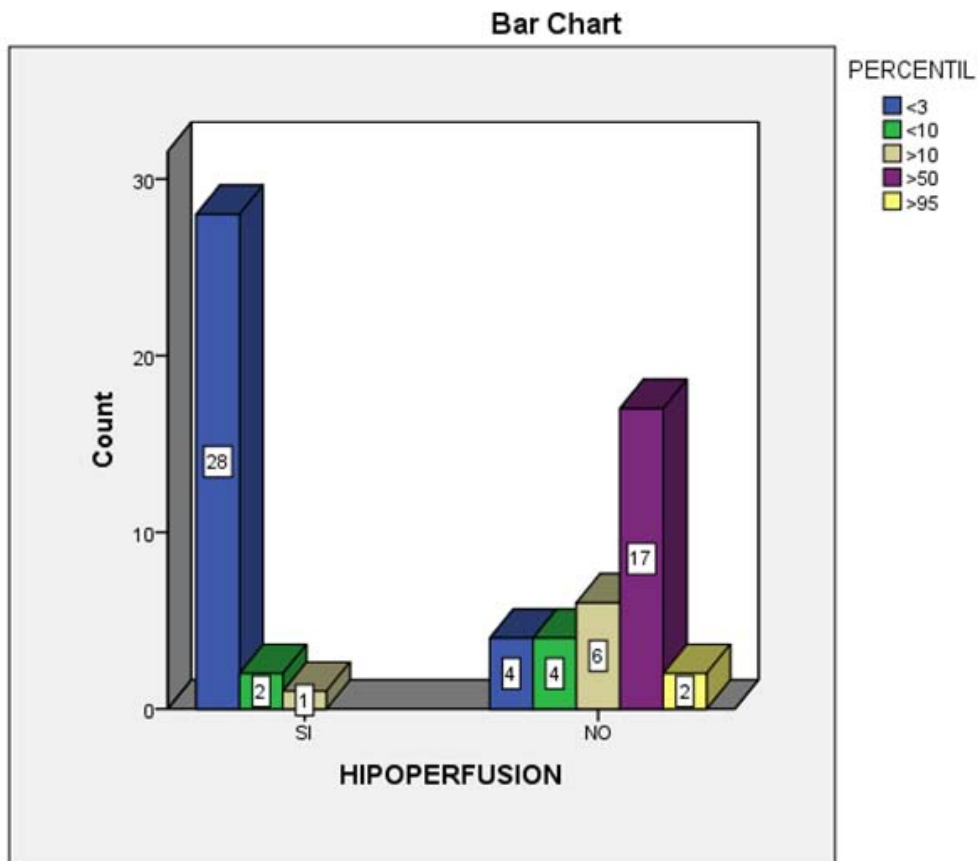
		PERCENTIL					Total
		<3	<10	>10	>50	>95	
INFARTO	SI	31	2	2	0	0	35
	NO	1	4	5	17	2	29
Total		32	6	7	17	2	64

FIGURA18: Frecuencia de infartos placentarios por percentil. Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Fuente: Base de Datos

Figura 19.- Frecuencia de hipoperfusión placentaria en correlación a la percentil de Peso fetal. Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.



Fuente: Base de Datos

En el análisis estadístico de distribución realizado con Chi cuadrada se observa que si es estadísticamente significativo, al ser menor de 0.05 lo cual nos confirma que los productos con restricción del crecimiento intrauterino clasificados por peso fetal como grado 1, presentan hallazgos histopatológicos de hipoperfusión placentaria en comparación de los niños con peso normal para edad gestacional. Tabla 7 y 8

Tabla 6.- Tabla de análisis de distribución Chi cuadrada percentil vs presencia de hipoperfusión en RN Hospital General “Dr. Miguel Silva” Mayo y Junio 2016.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	41.216 ^a	4	.000
Likelihood Ratio	51.167	4	.000
Linear-by-Linear Association	38.093	1	.000
N of Valid Cases	64		

Tabla 6.- Tabla de análisis de distribución Chi cuadrada percentil vs infarto placentarios, RN Hospital General “Dr. Miguel Silva, Mayo y Junio 2016.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	48.945 ^a	4	.000
Likelihood Ratio	63.246	4	.000
Linear-by-Linear Association	45.258	1	.000
N of Valid Cases	64		

DISCUSIÓN

Este trabajo reafirma que la RCIU se presenta en una alta frecuencia en esta población como en las poblaciones anteriormente ya estudiadas, presentándose en un 12.5% de los nacimientos atendidos durante dos meses en el Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia. El diagnóstico únicamente se realizó de manera clínica, posterior a la resolución del embarazo, esto aumenta la preocupación ya que no se está realizando diagnóstico prenatal del padecimiento por lo que el riesgo de complicaciones neonatales y muerte fetal se encuentra latente en esta institución. Se infiere por lo tanto que la frecuencia de RCIU en sus diferentes grados en esta institución es aún mayor de lo que se ha reportado en este estudio, lo cual concuerda con las publicaciones que refieren una frecuencia en América Latina que van del 10% al 30%.

También se observó que la mayoría de las pacientes clasificadas dentro del grupo de RCIU grado 1 se encontraban dentro de un rango de edad de 15 a 22 años en un 65.62% a comparación del grupo control que si bien se reporta una moda de 17 años como medida de tendencia central y dispersión no se encontró tan alto porcentaje de pacientes dentro del rango menor a 22 años y aunque no se ha reportado una correlación franca con la edad y el desarrollo de la RCIU dentro de la literatura, si es por sí mismo un factor de riesgo para la presentación de patologías obstétricas desencadenadas por una mala placentación.

Al momento de evaluar la edad gestacional el análisis mostro que la edad gestacional de las pacientes con RCIU, es con mayor frecuencia de 38 SDG en esta población al momento de diagnóstico por resolución de embarazo, sin ser el diagnostico de RCIU el desencadenante del mismo. Sin embargo no se puede saber si la RCIU se ha desarrollado como temprana ó tardía como se ha clasificado en la literatura ya que no contamos con ultrasonido doppler fetal de ninguno de los casos, no se realizó diagnóstico prenatal en ninguna de las pacientes ni por ultrasonido ni por peso fetal esto probablemente secundario a una incompleta evaluación prenatal.

Siendo de importancia el diagnóstico y la clasificación de la patología dependiendo de momento de inicio ya que si el estado de hipoxia permanece durante corto plazo, el feto se adapta con una modesta disminución en la tasa de crecimiento y gastará más energía en la circulación placentaria, sin compromiso a largo plazo ^{29,30}. A medida que se hace crónica la injuria, los mecanismos de adaptación fetal incluyen disminución del crecimiento somático, del tamaño del hígado y de los depósitos de grasa.

Actualmente se reconoce a la RCIU como secundaria a una etiología multifactorial acerca de los factores de riesgo que con mayor frecuencia son desencadenantes de la patología es este estudio se observó que el único presente en las pacientes con neonatos con RCIU de esta población fue el diagnóstico de Preeclampsia, en un 12.5% de las pacientes con una chi cuadrada de 0.04 la cual es estadísticamente significativo.

Lo cual coincide con la literatura donde se ha encontrado una relación clara entre el diagnóstico de preeclampsia y el de RCIU mostrando varios estudios una fisiopatología compartida basada en una mala implantación placentaria en ambos padecimientos. Se comparó la presencia de factores de riesgo de las pacientes del grupo control en el que se aprecia la presencia de DM en dos pacientes y HAS en el mismo número de pacientes lo cual puede estar relacionado a la mayor edad de las pacientes de dicho grupo control no siendo estadísticamente significativo.

Los resultados histopatológicos arrojados por este estudio fueron similares a los publicados por Sosa et al en su estudio de 309 biopsias del lecho placentario, los resultados de nuestro análisis fueron:

Para las placentas de los niños con RCIU:

Fibrosis en un 10% de las pacientes con 10% de afectación placentaria.

Hialinización en 28.13% de las pacientes con 20% de afectación placentaria.

Trofoblasto engrosado en 31.25% con 30% de afectación placentaria.

Calcificación en un 37.5% con un 50% de afectación placentaria.

En comparación de las placentas de los niños que no se clasificaron como RCIU

Fibrosis en un 21.87% de las pacientes con 10% de afectación placentaria.

Hialinización en 37.5 % de las pacientes con 10% de afectación placentaria.

Trofoblasto engrosado en 31.25% con 20% de afectación placentaria.

Calcificación en un 53.13 % con un 10% de afectación placentaria.

Lo que muestra y reafirma la hipótesis metodológica en la que se plantea la presencia de más datos de hipoperfusión en las placentas de los RN con RCIU grado uno por peso fetal así clasificados al encontrarse por debajo de la percentil 3.

En cuanto al estudio realizado por Brosens y Col.³¹ Nuestro estudio también concuerda con el hallazgo de los cambios relacionados a hipoperfusión, como los encontrados en el 80% de sus pacientes normotensas con peso fetal menor.

Apoyando estos resultados, los trabajos de Wolf, Brosens y Renaer ³² en el que afirman que los cambios defectuosos en las arterias espirales del lecho placentario que se observa en la RCIU, radica en una falla en la segunda oleada de invasión trofoblástica hacia los vasos miometriales, siendo una consecuencia de esta situación el mantenimiento por parte de los vasos de una respuesta casi intacta a los agentes vasomotores.

El crecimiento fetal retardado diagnosticado según el peso del recién nacido estuvo presente en el 87.5% de los casos donde los cambios placentarios fueron defectuosos mientras que en el grupo control sólo se encontraron cambios difusos placentarios de hipoperfusión, las diferencias fueron significativas desde el punto de vista estadístico con un valor de Chi cuadrado de y P menor de 0.05

Fue el hallazgo histopatológico que se presentó con mayor frecuencia y mayor porcentaje los infartos placentarios y calcificaciones presentando valor estadístico en comparación a la menor frecuencia de estos hallazgos en el grupo control, no existe ninguna evidencia publicada en la literatura de que este sea un hallazgo significativo en todas las placentas de esta patología, aunque en nuestras pacientes se encontró en el 96.88% y 37.5 % de calcificaciones con afectación de más del 50% de las placentas de neonatos con RCIU en comparación del 12.5% y 9.38% respectivos para cada uno en el grupo control sin RCIU.

Estos resultados histopatológicos corroboran lo descrito por Figueras y Col 8 en el 2008, al clasificar la RCIU Grado 1 afirmado que los neonatos con peso fetal menor a la percentil 3 ya son individuos con RCIU y por lo tanto con la más alta posibilidad de complicaciones a corto y largo plazo, confirmando nuestra hipótesis metodológica en la que se plantea que los productos con restricción del crecimiento intrauterino clasificados por peso fetal como grado 1, presentan hallazgos histopatológicos de hipoperfusión placentaria en comparación de los niños con peso normal para edad gestacional.

Como hallazgos se encuentra que el peso fetal de los niños no clasificados en este estudio con o RCIU se encuentra con mayor frecuencia por arriba de la percentil número 50, pero un 18.75% de esta población está por debajo de la percentil número 10 lo cual los clasifica a estos RN como pequeños para edad gestacional lamentablemente no se logra contar con las herramientas es este estudio para evaluar si alguno de estos cursa ya con datos de RCIU. Otro hallazgo es que hay una misma proporción en ambos grupos de vía de resolución del embarazo en esta población no mostrando significancia estadística la comparación de variables.

Se detectan dos grandes limitaciones en este trabajo, la principal es el inadecuado control prenatal que llevan las pacientes atendidas en nuestra institución, ya que realizado en el centro de salud por médicos pasantes que, lamentablemente, no están relacionados con el diagnóstico de la RCIU, tampoco se cuenta con el seguimiento del crecimiento fetal por ultrasonido, las pacientes regularmente cuentan con un solo ultrasonido y muy frecuentemente con ninguno.

La segunda limitación es la falta de un diagnóstico preciso al ingreso de la paciente, y la falta de ultrasonido Doppler fetal a las pacientes que se sospechan de tal diagnóstico.

La RCIU es una patología de diagnóstico frecuente y que representa grandes tasas de morbimortalidad perinatal y secuelas a corto y largo plazo; por lo tanto es importante la realización de un diagnóstico adecuado y a tiempo, además de un seguimiento estricto con el fin de prevenir complicaciones.³²

CONCLUSIONES

- I. Se alcanzaron los objetivos planteados de la investigación.
- II. Se comprobó que los productos con restricción del crecimiento intrauterino clasificados por peso fetal como grado 1, presentan hallazgos histopatológicos de hipoperfusión placentaria en comparación de los niños con peso normal para edad gestacional.
- III. Existe un infradiagnóstico de la RCIU en el Hospital general Dr Miguel Silva.
- IV. La incidencia de RCIU que se presentó en un 12.5% de la población total de RN.
- V. La distribución de la RCIU por edad se presentó con mayor frecuencia en el grupo de 15 a 22 años de edad con una media de edad gestacional de 38 SDG.
- VI. El único factor de riesgo que se presentó en las pacientes a las que se diagnosticó RCIU fue la Preeclampsia con significancia estadística.
- VII. El hallazgo histopatológico que con mayor frecuencia se presentó en las pacientes con RCIU fue el infarto placentario y calcificaciones en comparación con las pacientes con peso normal para edad gestacional las cuales presentaron datos difusos de hipoperfusión como hialinización y calcificaciones en menor porcentaje.
- VIII. Se presentó en un 87.5 % el diagnóstico de hipoperfusión placentaria en los embarazos con neonatos con peso fetal menor a la percentil 3. En comparación de las placentas de embarazos con peso normal que presentaron diagnóstico de hipoperfusión solo en un 9.3%.

RECOMENDACIONES.

Basándonos en la alta frecuencia de RCIU que se observó en esta población se recomienda hacer énfasis en el diagnóstico oportuno de la RCIU en esta institución promoviendo la realización de Ultrasonido Doppler fetal, estudio de elección para valoración, clasificación y tratamiento, así como contar con un experto en la elaboración del mismo, logrando así incidir en el pronóstico a largo plazo de los niños nacidos en nuestra población y por lo tanto en la salud de la misma.

Se sugiere por sí mismo promover un protocolo de estudio inicial para valorar si la vía de terminación es afectada de manera directa en estos niños con RCIU grado 1 por peso fetal al presentar datos clínicos de insuficiencia placentarios en el trabajo de parto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sosa OA, Alonzo JF, Reigosa YA, Biopsia del lecho placentario y de las vellosidades coriales en gestaciones normales y de alto riesgo. Gaceta médica de Caracas 1995; 103:358-374.
2. Robertson WB, Brosen I, Dixon HG, The Physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. Pathol Bacteriol 1967; 93:569-579.
3. Ramsey EM, Houston ML, Harris JW, Interaction of the trophoblast and maternal tissues in there closely related primate species, Am J. Obstet Gynecol 1976;124:647-652.
4. Pijnemborg R, Dixón G, Robertson WB, Brosens I. Trofoblastic invasions of the human decidua from 8 to 10 weeks of pregnancy. Placenta 1980;1:3-19
5. Romero R, WU YK, Brody Dt, Oyarzun E, Duff GW, Durum SK. Human decidua: a source of interleukin-1. Obstet Gynecol 1989; 73:31-34.
6. Sepulveda E, Crispi F, Pons A. Restricción de crecimiento intrauterino. Condes 2014;25(6) 958-963.

7. Arulkumaran S, Symonds IM, Fowle A. Oxford handbook of obstetrics and gynaecology. Second edition. Oxford: University Press; 2004, p. 258.

8. Drs. Alberto Sosa Olavarría, José F. Alonzo, Aldo Reigosa Yanis Biopsia del lecho placentario y de las vellosidades coriales en gestaciones normales y de alto riesgo. Universidad de Carabobo, Unidad de Perinatología, Valencia, Venezuela Gaceta Médica de Caracas 1995;103:358-374.

9. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy review from three European centers. Am obstet Gynecol 1986;115:401-412.

10. Elsas LJ, Endo F, Strumlauf E, Elders J, Priest JH. Lepreuchanism: an inherited defect in a high affinity insulin receptor. Am J Hum Genet 1985; 37: 73-88.

11. Stoffer DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarcke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF 1 gene coding sequence. Nature Genet 1997; 15: 106-10. 3.

12. Hattersley AT, Beards F, Ballantylle E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutation in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nature genetics* 1998; 19: 268-70.
13. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564-7
14. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-80.
15. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-4.
16. Barker DJP, Meade TW, Fall CHD. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentration in adult life. *BMJ* 1992; 304: 148-52.
17. Fall CHD, Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Clark PMS, Hales CN. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *BMJ* 1992; 304: 801-5.
18. Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, Barker D. Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women. *J Bone Min Res* 1995; 10: 940-7.

19. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.
20. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMT* 1990; 301: 259-62.
21. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentration in adult life. *BMJ* 1993; 307: 1524-7.
22. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996; 348: 1269-73.
23. Leger J, Levy-Machal CBloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315: 341-7
24. Veening MA. Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance , insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4657-61.
25. Dulloo EG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin restance. *Best Pract Res Clin Endrocrinol Metab*. 2008;22:155-71.

26. Reilly JJ, Amstrong J, Dorosty AR, Emmet PM, Ness A, Rogers I, et al. Avon Longitudin study of parents and Childrens STUDY Team, Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*.2005;330:1357.
27. Biosca M, Rodriguez G, Pentura P, Samper MP, Labayen I, Collado p, et al. Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutr Hosp*. 2011;26:271-6.
28. Biosca M, Rodriguez G, Samper MP, et al. Aspectos perinatales, crecimiento y tipo de lactancia de los nacidos pequeños para su edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78(1):14-20.
29. Kovo M, Schriber L, Ben-Haroush A, Cohen G, Weiner E, Golan A, Bar J. The placental factor in earlyand late-onset normotensive fetal growth restriction. *Placenta* 2013;34: 320-4. 33. Harman C. Baschat A. Arterial and Venous Dopplers in IUGR. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(4):931-46.
30. De Wolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br. J Obstet Gynaecol* 1980;87:678-685.

31. De Wolf F, Carrerar LO, Moerman P, Vermynen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accident, recurrent fetal loss and lupus anticoagulant. *Obstet Gynecol* 1982;142:829-834.

32. Pimiento IL, Beltrán AM. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo, *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015; 80(6): 493 – 502