



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**“RESULTADO PERINATAL EN FETOS CON RESTRICCIÓN DEL
CRECIMIENTO INTRAUTERINO CLASIFICADOS CON ULTRASONIDO
DOPPLER”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. DAFNE YESENIA GEORGE REYES

ASESOR

DR. MANUEL CASILLAS BARRERA

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIONES

DR. MANUEL CASILLAS BARRERA

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

DR. MANUEL CASILLAS BARRERA

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO DE TESIS

DEDICATORIA

Realizar la especialidad fue un gran reto en mi vida, proceso que sin duda disfruté, pero reconozco que también puso a prueba mi fuerza emocional y física; me hizo crecer inmensamente como persona y además de aprender lo teórico y lo práctico de la Ginecología y Obstetricia, representó también una escuela de vida. Agradezco principalmente a Dios por todo este camino recorrido y por su infinita bondad al permitirme cumplir este gran sueño.

Para mi mamá, María Concepción Reyes Reyes, con todo el amor de mi ser, mi respeto y admiración; gracias por ser mi ejemplo total de lucha, esfuerzo y perseverancia. Te debo a ti lo que soy por completo y espero algún día ser un poco de todo lo que tú eres. Este es nuestro triunfo mamita.

Para mi papá, Roberto George Armendáriz, desearía tanto que estuvieras aquí, pero te siento conmigo en el corazón en este gran paso; gracias por el ejemplo y el amor que me diste en vida, ahora por cuidarme y guiarme desde el cielo.

Para mis hermanitas Ilse Esmeralda George Reyes, Karol Mercedes George Reyes y Giselle Esperanza George Reyes; por ese amor tan tierno, por su comprensión y apoyo, ustedes siempre serán la luz y alegría de mi existencia, 4/4.

Para mi compañero y amor de mi vida, Juan Carlos Hernández Hernández, por ser mi apoyo incondicional, gracias por todo el amor que siempre me das, por entenderme y creer en mí a cada instante sin dudar, por cumplir este sueño juntos, por crecer juntos, somos el mejor equipo.

ÍNDICE

TEMA	Página
1. Marco teórico.....	1
a. Definición y epidemiología.....	1
b. Etiología.....	1
c. Fisiopatología.....	4
d. Factores de riesgo.....	5
e. Diagnóstico.....	6
f. Clasificación.....	7
g. Seguimiento prenatal.....	11
h. Tratamiento.....	13
i. Resolución.....	19
j. Seguimiento postnatal.....	20
2. Planteamiento del problema.....	25
3. Justificación.....	26
4. Objetivos.....	27
5. Material y métodos.....	28
6. Resultados.....	33
7. Discusión.....	39
8. Conclusiones.....	41
9. Bibliografía.....	42

RESUMEN

Introducción. La restricción del crecimiento intrauterino es definida como una falla en el feto para alcanzar todo su potencial de crecimiento establecido genéticamente. La clasificación previa de los fetos con RCIU en simétricos y asimétricos ha quedado en desuso y actualmente en la que se basa nuestra clínica es la determinada mediante ultrasonido Doppler en la cual, se clasifican a los fetos con RCIU en estadio I, II, III y IV. **Objetivo.** Conocer la morbilidad y mortalidad perinatal en los fetos con Restricción del Crecimiento Intrauterino en el Hospital de la Mujer clasificados mediante ultrasonido Doppler. **Material y métodos.** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, incluye pacientes embarazadas con fetos con diagnóstico de Restricción del Crecimiento Intrauterino que son clasificados mediante ultrasonido Doppler obstétrico y que llevaron seguimiento de control prenatal en el servicio de Embarazo de Alto Riesgo de Enero 2018 a Diciembre 2019. **Resultados.** Se obtuvo una muestra de 64 pacientes y se observó que la frecuencia de complicaciones está relacionada con la severidad de la clasificación del ultrasonido doppler siendo las principales desequilibrio metabólico y síndrome de dificultad respiratoria. Como hallazgo, se observó un porcentaje alto de fetos manejados como RCIU que resultaron falsos positivos. **Conclusión.** Este estudio es un parteaguas para más estudios de investigación en el análisis de la metodología para la determinación del peso fetal. Los recién nacidos con diagnóstico antenatal de RCIU atendidos en nuestra institución tienen buen pronóstico ya que no se observaron defunciones, lo cual refleja un adecuado seguimiento y manejo al momento de la resolución.

Palabras clave. Resultado perinatal, restricción de crecimiento intrauterino.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La restricción del crecimiento intrauterino es definida como una falla en el feto para alcanzar todo su potencial de crecimiento establecido genéticamente. Esto va de acuerdo con condiciones propias de la gestación y el entorno, ya sea social, étnico, económico o cultural. Existen dos definiciones claramente establecidas al momento para denominar a las alteraciones del crecimiento fetal: Restricción del crecimiento intrauterino y feto pequeño para la edad gestacional; la diferencia entre un feto con restricción en su crecimiento y aquel con un feto clasificado como pequeño para su edad gestacional, radica en que el segundo, es un feto que presenta un peso insuficiente para la edad gestacional, que le corresponde de acuerdo a normas estadísticas definidas para cada población, sin ninguna alteración en el resto de sus aparatos y sistemas.¹ Estas dos definiciones, se realizan en base a diversos “valores” (percentiles o desviaciones estándares) para su clasificación, se acepta como crecimiento normal el peso para la edad gestacional entre los percentiles 10 y 90. El punto de corte más utilizado como límite normal bajo es el percentil 10 para el peso fetal. Un feto con restricción será aquel que su peso se encuentra por debajo del percentil 10, en cambio, un feto pequeño para su edad gestacional, es aquel que, si bien presenta un peso insuficiente, pero no se encuentra fuera de los rangos de normas estadísticas definidas para cada población.^{2,3} Esta patología es uno de los grandes problemas en obstetricia, su incidencia varia en las diferentes poblaciones, se reporta que en México afecta el 15% de los embarazos, su identificación es esencial debido a que existe una alta morbimortalidad en los recién nacidos, es responsable de secuelas a corto y mediano plazo como parálisis infantil, neurodesarrollo subóptimo, y a largo plazo como origen de enfermedades desarrolladas en la edad adulta. Su prevalencia en países desarrollados es del 6.9% y en vías de desarrollo como el nuestro, alcanza hasta el 23.8%. Causa el 50% de muertes fetales pretérmino y el 20% a término, en cuanto a la mortalidad perinatal, varía según el peso fetal y edad gestacional, se calcula que cuando el percentil es menor a 10, la tasa de mortalidad fetal aumenta 8 veces y cuando es menor a 3, aumenta 20 veces.^{1,4}

ETIOLOGÍA

Los mecanismos por los que el feto comprometerá su crecimiento, dependerán del proceso que cause el daño, ya sean malformaciones, infecciones o hipoxia; esta última, será el

desenlace de la mayoría de los procesos asociados al padecimiento, aunque los mecanismos de cada condición sean diferentes.⁵ También existen condiciones maternas que pueden resultar en alteraciones del crecimiento fetal, estas incluyen desordenes crónicos que están asociados con enfermedad vascular, enfermedades hipertensivas, síndrome anticuerpos antifosfolípidos o un estado trombofílico adquirido, en cuanto a la nutrición materna, se ha demostrado que una dieta pobre en la ingesta de proteínas antes de las 26 semanas de embarazo fue asociada a fetos pequeños para la edad gestacional y una restricción calórica severa (600-900 kcal diariamente) trae como consecuencia una reducciones en el peso fetal; sin embargo estos estudios no cuentan con un grado de evidencia significativo como para sugerir que la ingesta adicional de nutrientes mejore los resultados en caso de sospechar restricción del crecimiento intrauterino. En este apartado, incluiremos los desórdenes placentarios y las anomalías del cordón umbilical, como la inserción velamentosa y la inserción marginal del mismo, así como la arteria umbilical única, la cual ha sido relacionada en 1%. La placentación anormal que resulta en una pobre perfusión placentaria (por ejemplo, insuficiencia placentaria) es la patología más comúnmente asociada con restricción fetal; también se encuentra el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, infartos, hemangiomas y corioangiomas.⁴ En un artículo en el que se realizó examen de la histología de la placenta describe una serie de lesiones que fueron clasificadas en tres procesos principales y que determinan el desarrollo de un crecimiento fetal restringido de inicio temprano y tardío: Las lesiones compatibles con anomalías en la circulación materna se dividieron en pérdida de la integridad de la circulación materna (hemorragias marginales y retroplacentarias), lesiones vasculares relacionadas con la infusión materna (aterosis aguda e hipertrofia mural) y cambios vellosos relacionados con la infusión materna (aumento de los nudos sincitiales, aglutinación de las vellosidades, aumento de las vellosidades e infartos vellosos). En segundo lugar, se describieron las lesiones compatibles con irrigación vascular fetal anormal que se dividen en lesiones vasculares relacionadas con enfermedad trombooclusiva (trombosis de la placa coriónica y vasos vellosos del tallo, vellosidades trombóticas hipovasculares y avasculares. Los hallazgos placentarios consistentes en lesiones inflamatorias son por ejemplo, la corioamnionitis que es definida por la presencia de neutrófilos en dos o más sitios de la placa coriónica y la membrana extraplacentaria.^{6,7} Se ha mencionado también, que la apoptosis juega un papel importante en la etiopatogenia del RCIU, la apoptosis es importante en el proceso de inactivación de las células del sistema inmunológico materno contra los tejidos fetales (trofoblastos) durante el embarazo para una placentación adecuada, la observación

exagerada de este proceso apoptótico fisiológico conduce a una disfunción placentaria en donde, si no se proporciona un soporte placentario adecuado, condicionado por insuficiencia de invasión del trofoblasto, reducción en el número de sus células, el número de arterias espirales y el ancho luminal de la placenta; culmina con resultado en el potencial de crecimiento fetal restringido. Por este motivo, se utilizan marcadores apoptóticos para determinar su asociación, entre ellos el más sobresaliente es Bcl-2, una proteína antiapoptótica liberada de la capa trofoblasto de las vellosidades placentarias que protege esta capa clave de la apoptosis. En un estudio, los niveles de marcadores de Bcl-2 en sueros maternos y del cordón umbilical, se determinaron mediante el método ELISA y se encontró que eran significativamente más altos en los grupos afectados con RCIU. Así mismo, se analizaron otras proteínas apoptóticas como caspasa-9 y sFasL sin embargo no se encontraron diferencias entre los grupos control y los grupos con RCIU por lo que no se consideran adecuados para buscar esta etiología. Por tanto, Bcl-2 del suero materno se puede utilizar también como un método adicional para la confirmación del diagnóstico de RCIU.⁸

En el grupo de alteraciones fetales, incluimos a las malformaciones e infecciones; en presencia de malformaciones, el mecanismo involucra una disminución de la hiperplasia e hipertrofia celular por alteraciones cromosómicas o genéticas que son las causantes del síndrome malformativo. En algunos casos, estas malformaciones involucrarán a la placenta y se asocian a una hipoxia crónica. Al menos 50% de los fetos con trisomía 13 o trisomía 18 tienen restricción del crecimiento fetal, incluso, aquellos fetos con malformaciones estructurales pero sin anormalidades cromosómicas o genéticas también presentan un aumento en el riesgo de restricción, por ejemplo, fetos y recién nacidos con enfermedades cardíacas congénitas y gastrosquisis.⁹ En los casos de infecciones, también existe una alteración de la hiperplasia e hipertrofia celular que es causada por la destrucción celular o inflamación, los cuales, serán variables de acuerdo al agente etiológico o la hipoxia crónica asociada al daño placentario; aquellas que son relacionadas a la mayoría de casos de restricción de crecimiento intrauterino se encuentra la Malaria, otras implicadas incluyen Citomegalovirus, Rubeola, Toxoplasmosis, Varicela y Sífilis.¹⁰ Finalmente, en el tercer grupo, que es el medio ambiente que rodea a la embarazada, mencionaremos la exposición a teratógenos, como el uso de ciertos antineoplásicos como ciclofosfamida, drogas antineoplásicas como ácido valproico y drogas antitrombóticas como warfarina, el uso y abuso de sustancias como tabaco, alcohol, cocaína y narcóticos; el efecto de cualquiera de

los teratógenos mencionados, es dependiente del momento y duración de la exposición y la predisposición genética individual al metabolismo del agente.⁸

FISIOPATOLOGÍA

El crecimiento fetal es aquel proceso en el que intervienen una serie de interacciones que ocurren entre la madre (placenta), el feto y el medio ambiente que los rodea, y mediante el cual el feto cambia su constitución desde un nivel simple a uno más complejo.¹ Dividiremos el crecimiento fetal en tres etapas: La primera, es aquella del primer trimestre hasta las 20 semanas de gestación, en el que ocurre una división celular mitótica, la segunda, ocurre en el segundo trimestre y es aquella en la que se presenta una hiperplasia e hipertrofia celular, la tercera etapa es a partir de las 28 semanas y hasta el término del embarazo, ocurre en ésta, un rápido crecimiento en el tamaño celular, con almacenamiento de tejido graso, tejido muscular y tejido conectivo.⁹ El desenlace final en cada uno de los grupos etiológicos ya señalados ha sido la hipoxia crónica, en la cual, la causa más frecuentemente asociada a la restricción del crecimiento intrauterino, es la alteración de la placentación. La placentación normal comprende dos etapas: Antes de las 12 semanas en donde ocurre la proliferación del trofoblasto que se encuentra regulada por las concentraciones de oxígeno, lo que involucra niveles elevados de Factor inducido por la hipoxia (HIF 1-alfa), este factor, deberá disminuir luego de las 12 semanas por el aumento del oxígeno secundario a la apertura de arterias espirales, desde ese momento, las células del trofoblasto cambiarán su fenotipo e invadirán a las arterias espirales para hacerlas vasos de menor resistencia, para esto, eliminarán la capa muscular y elástica y aumentarán su diámetro cerca de 4 veces, aumentando el flujo de 70 ml a 700 ml/min. Existen factores genéticos, inmunológicos, ambientales, así como factores predisponentes de la madre como obesidad, síndrome metabólico, o los ya mencionados como hipertensión crónica y trombofilias que producen un aumento de HIF después de las 12 semanas, así como un déficit de la enzima catecol orto metil transferasa (COMT) que inducen un aumento de los factores antiangiogénicos como el receptor soluble similar de la tirosina 1 (sFlt-1), disminución de factores angiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PGF) y también del factor de crecimiento transformante (TGF), estos cambios, sumados a un aumento de la apoptosis placentaria que se describió previamente, una disminución del óxido nítrico y a fenómenos de estrés oxidativo, producen una falta de remodelación placentaria, originando una placenta de menor tamaño con un flujo intervilloso disminuido e hipoxia. Esta hipoxia, puede producir restricción del crecimiento intrauterino.⁵ Como continuación de este proceso,

el feto desencadenará mecanismos de adaptación a la hipoxia. La disminución del flujo al espacio intervilloso ocasionado por una insuficiencia placentaria, produce una disminución en el aporte de oxígeno al feto. De acuerdo al grado de severidad de la alteración placentaria que condicionará el grado de deficiencia y aunado a la medida en que el feto incrementa su consumo metabólico y de oxígeno, se producirá una caída en el aporte de nutrientes y glucosa, así como una disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre fetal. El feto, censa los niveles de oxígeno y de glucosa y desencadena una serie de respuestas en múltiples sistemas y órganos, conocidos como mecanismos fetales de adaptación a la hipoxia. La caída de los niveles de glucosa, inducirá glicogenólisis, producción de glucosa a partir de glicógenos, en hígado y posteriormente en músculo liso estriado y, por ende, del perímetro abdominal fetal. Al progresar el déficit de glucosa, se activarán mecanismos de gluconeogénesis, que es la síntesis de glucosa a partir de aminoácidos y ácidos grasos desde músculo y tejido graso, lo que sumado a la caída de oxígeno, inducirá a que la producción de energía finalmente se realice mediante vía anaerobia con aumento en el ácido láctico, el cual, sería responsable de una disminución de la actividad biofísica demostrada en las alteraciones de las pruebas de bienestar fetal, reducción en el crecimiento y la disminución del metabolismo basal. La estimulación de los receptores alfa adrenérgicos, presentes en vasos sanguíneos, produce vasoconstricción en múltiples territorios, entre los más importantes esta la arteriola aferente renal con caída del flujo plasmático renal y como consecuencia de la diuresis fetal, que resultaría en oligohidramnios, en el territorio hepático, con disminución del tamaño del hígado y la vasoconstricción de las arterias mesentéricas que puede producir peritonitis meconial y en músculo, piel y faneras.^{5,10}

FACTORES DE RIESGO

El antecedente de un embarazo con RCIU, aumenta cuatro veces el riesgo de desarrollo. La edad materna mayor a 35 años triplica el riesgo en comparación con las mujeres de 20 a 30 años. La primiparidad y la gran multiparidad duplican el riesgo. Los trastornos hipertensivos al compartir la fisiopatología aumentan su frecuencia, así como la diabetes preexistente del embarazo con daño vascular, se asocia con un riesgo seis veces mayor. El tabaquismo a razón de 10 cigarrillos/día durante el embarazo duplica el riesgo con una relación dosis-efecto al igual que el alcoholismo y el uso de drogas ilegales triplicando el riesgo. Existen otros factores como el bajo peso, la obesidad y la situación socioeconómica desfavorecida, que aumentan el riesgo en un factor menos del doble.^{11,15}

DIAGNÓSTICO

Para identificar fetos con restricción del crecimiento intrauterino se han utilizado varios métodos, tales como la ganancia de peso materno o mediciones del fondo uterino, sin embargo, el ultrasonido es el método más preciso y sensible de la identificación de fetos con RCIU. Para la medición del fondo uterino, está establecido que la medida en centímetros entre las semanas 24 y 38 de gestación, se aproxima a la edad gestacional; sin embargo, la obesidad materna, leiomiomas uterinos son factores que limitan su uso como herramienta diagnóstica otorgando una sensibilidad a esta maniobra de 65-85% y especificidad de 96%.³ Uno de los datos más importantes para el correcto diagnóstico de restricción, es la determinación de la edad gestacional exacta, la cual, puede obtenerse mediante anamnesis con la fecha de última menstruación confiable o mediante la ecografía del primer trimestre con la longitud cefalocaudal entre las 8 y las 12 semanas de amenorrea; si la diferencia entre lo esperado por anamnesis y lo observado por ecografía de 1er trimestre es mayor a 2 DS (5 días o más) se recomienda realizar la corrección de la edad gestacional. En ausencia de ecografía del primer trimestre, la evaluación entre las 16 y las 22 semanas permite estimar con adecuada precisión la edad gestacional.⁵ Luego de establecida la edad gestacional exacta, se procede a determinar el cálculo del peso estimado fetal; se han publicado estudios acerca de cuál es el mejor parámetro biométrico para el cálculo del peso estimado fetal y se han propuesto dos mediciones: la circunferencia abdominal, la cual está relacionada con el estado nutricional fetal, ya que es afectada por el tamaño del hígado y el almacenamiento de grasa subcutánea abdominal, sin embargo su medición puede ser técnicamente desafiante en el tercer trimestre, especialmente en presencia de fetos en flexión u oligohidramnios. Por otro lado, mediante la fórmula de Hadlock que utiliza los parámetros ultrasonográficos (Diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud femoral), tiene un error estimado de +/- 15% del peso real, ofreciendo un mejor desempeño predictivo general.¹² Posteriormente, se realiza el cálculo del percentil de crecimiento al comparar los valores obtenidos del peso fetal por ultrasonido con las curvas de Hadlock o la circunferencia abdominal y se asignan los percentiles correspondientes a cada medición. Existen dos formas estudiadas para concluir el diagnóstico, en nuestro hospital, el criterio usado es el citado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos que respalda el uso del peso fetal estimado (PFE) por debajo del percentil 10, considerando los fetos con una circunferencia abdominal menor que el percentil 10 pero un peso fetal estimado mayor que el percentil 10 como normales;

dentro de estos criterios, aquellos fetos que tienen un PFE menor al percentil 3 presentan un riesgo aumentado por sí solos, por lo que se incluyen directamente en el grupo de fetos con crecimiento restringido. Los que tienen un peso entre el percentil 3 y 10, deben ser estudiados para diferenciarlos entre los fetos pequeños para la edad gestacional, que, como se mencionó previamente, no tienen ninguna patología. La segunda manera de realizarlo es de acuerdo a los criterios del Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) que incluyen el peso fetal estimado menor que el percentil 10 y la circunferencia abdominal menor que el percentil 10, considerando que un feto con una circunferencia abdominal pequeña pero un peso fetal estimado normal tiene restricción del crecimiento fetal.^{13,14}

CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente se clasificaba conforme a la proporcionalidad de la biometría fetal con la concordancia del crecimiento de la cabeza y el abdomen medido por ultrasonido en RCIU simétrico y asimétrico. El tipo simétrico era considerado el más frecuente y era relacionado con etiologías como aneuploidía, infección fetal e insuficiencia útero placentaria de inicio temprano, con afectación de peso, talla, circunferencia cefálica y abdominal, resultando por tanto en un feto eutrófico e hipoplásico con peores pronósticos para el bebé; el tipo asimétrico, es aquel con insuficiencia útero placentaria de inicio tardío, no asociada a malformaciones y de origen extrínseco, con afectación únicamente del peso resultando en un feto distrófico y desnutrido.¹⁵ Los últimos estudios que comparan defectos simétricos con asimétricos no han demostrado diferencias en las etiologías, estado hemodinámico mediante Doppler, estado ácido base por cordocentesis, antropometría neonatal o algún indicador de resultado perinatal, por lo que la distinción entre RCIU simétrico y asimétrico no añade información clínicamente útil para el manejo obstétrico y ha quedado en desuso.⁴

Existe otra clasificación que divide a los fetos de acuerdo con el momento de aparición clínica en RCIU precoz y tardía, usando como límite las 34 semanas, esta permite un seguimiento y toma de decisiones en el manejo:

- a) La RCIU Precoz, aparece antes de las 34 semanas y tiene una incidencia baja menor al 0.5%, con un grado de insuficiencia placentaria alto por lo que la hipoxia es franca y genera adaptación cardiovascular, existe tolerancia fetal alta a la misma, con deterioro progresivo antes de la muerte, por tanto, conlleva a una detección y manejo fácil ya que presenta signos y secuencia Doppler

relativamente constantes. Los resultados perinatales son malos o muy malos con alta mortalidad y morbilidad neurológica franca.^{16,17}

- b) La RCIU Tardía, aparece posterior a las 34 semanas y tiene una incidencia elevada mayor al 5%, con porcentaje de lesión placentaria menor por lo que la hipoxia es sutil y no hay adaptación cardiovascular sistémica, existe tolerancia fetal a la hipoxia baja generando que la descompensación ocurra con cambios mínimos, su detección y manejo es difícil debido a que presenta signos más sutiles y secuencia inconstante. Los resultados perinatales malos en menor proporción con menor mortalidad y morbilidad neurológica más sutil.^{15,18}

Para la clasificación actual, se requiere de la velocimetría por Doppler obstétrico, la cual, valora los cambios circulatorios ocurridos en el feto una vez que los mecanismos de adaptación a la hipoxia son insuficientes, produciendo un aumento o disminución en las resistencias vasculares de diversos territorios como consecuencia de las alteraciones hemodinámicas que ocurren mientras se desarrolla de la cascada de hipoxia fetal.¹⁹ En condiciones normales, el volumen de oxígeno que llega a través de la vena umbilical, es distribuido de manera óptima a los órganos que requieren mayor aporte como corazón y cerebro, para llevar a cabo esta optimización, el feto cuenta con 5 shunts fisiológicos en su circulación, los cuales, son evaluados mediante Doppler de la siguiente manera:

- A) *Arterias Uterinas*: Estructuras cambiantes durante toda la gestación. En estadios iniciales del embarazo, son vasos de bajo flujo y alta resistencia debido a que no se ven exigidas a altas demandas, en el ultrasonido doppler obstétrico esto se evidencia mediante una onda con flujo alto en la diástole. Posterior a la segunda oleada de la implantación en la semana 16 y por la remodelación trofoblástica, estos vasos pasan a ser de alto flujo y baja resistencia que se ve evidenciado mediante un aumento en el flujo de la diástole y en un embarazo anormal con alteraciones del crecimiento fetal, se caracteriza por altos índices de pulsatilidad.^{20,21}
- B) *Arteria Umbilical*: Su circulación es normalmente un flujo de baja impedancia, con incremento en la cantidad de flujo diastólico conforme avanza la gestación. Es un reflejo de la circulación placentaria y el incremento de flujo al final de la diástole que se observa conforme avanza la gestación es un resultado directo del incremento en el número de vellosidades terciarias que tienen lugar en la placenta madura. En un embarazo normal se observa baja resistencia en el flujo

fetoplacentario y en gestaciones complicadas con RCIU, cuando el feto intenta mantener el aporte aumentando la presión vascular en el territorio periférico se monitoriza y mide mediante el índice de Pulsatilidad (IP) de esta arteria al evidenciar velocidades anormales en el flujo diastólico, inicialmente con aumento de la pulsatilidad, posteriormente ausencia del flujo al final de la diástole y finalmente con flujo inverso en el final de diástole.^{12,22}

- C) *Arteria Cerebral Media*: La circulación cerebral es normalmente una circulación de alta impedancia con flujo continuo hacia la circulación cardíaca. En condiciones normales, la circulación cerebral es de alta impedancia, en gestaciones complicadas con RCIU cuando el feto intenta preservar el aporte en los órganos más nobles (sistema nervioso central y corazón) realiza una redistribución de flujo, en detrimento de otros (sistema renal, sistema digestivo, etc.) conocido como “brain sparing” esto se puede monitorizar mediante una disminución en el índice de pulsatilidad debido a que la hipoxia genera vasodilatación, aumentando la velocidad en la diástole y disminuyendo el IP.^{9,20}
- D) *Ductus venoso*: Es una comunicación entre dos grandes venas, la vena umbilical y la vena cava, su función es la de un filtro acelerador de la presión de la circulación umbilical a la circulación venosa central y refleja el estado fisiológico del ventrículo derecho. En condiciones normales, tiene una onda de flujo bimodal, monofásica (no traspasa la línea de base) y tiene una onda de contracción atrial positiva (onda a), esta onda en situaciones de compromiso hemodinámico, cuando la persistencia de la hipoxia hace que el feto al final entre en acidosis, comienzan los signos de fallo cardíaco que se comprueba mediante la onda de flujo del ductus venoso (DV) si tiene o no flujo atrial. La pérdida de onda de flujo atrial en el DV implica que el feto está en acidosis y en insuficiencia cardíaca derecha, si el proceso continúa, el fallo cardíaco es general (izquierdo) y se produce óbito, por tanto, esta onda presentará cambios como flujo ausente o reverso, que están relacionados con aumento de la post carga del ventrículo derecho y falla cardíaca.^{9,21,22}
- E) *Istmo Aórtico*: Refleja el balance de la impedancia del cerebro y el sistema vascular, es la única conexión entre los dos sistemas vasculares fetales. El aumento en la resistencia placentaria puede llevar a la disminución del flujo diastólico, y en casos más severos flujo reverso en diástole siendo un signo de deterioro avanzado.^{9,21,22}

F) *Índice Cerebro Placentario*: Esta medida es calculada por una división entre los índices de pulsatilidad de la arteria cerebral media y la arteria umbilical y representa la interacción de las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral que se manifiesta como un aumento en el flujo diastólico como resultado de la vasodilatación de la arteria cerebral media secundario a hipoxia y el aumento de la resistencia placentaria que se manifiesta como una disminución del flujo sanguíneo en la diástole en la arteria umbilical. Es el parámetro más sensible para detectar RCIU.^{4,21,22,23}

Todos estos cambios en las ondas de flujo llevan a clasificar a los fetos con restricción en cuatro estadios y de acuerdo en el que se encuentre, se tomará o no la decisión de interrupción de embarazo de forma prematura como se muestra en la siguiente tabla, la cual es utilizada en nuestra institución: ^{4,19}

ESTADIO	CORRELACIÓN FISIOLÓGICA	CRITERIOS	SEGUIMIENTO	FINALIZACIÓN
I	Leve o moderada insuficiencia placentaria	IP AU > p95 PFE < p3 RCP < p5 ACM < p5 IP AUt < p95	Semanal	37 semanas Inducción del TP
II	Severa insuficiencia placentaria	AU fin diástole ausente IAo reverso	2 veces/semana 2-3 días	34 semanas Cesárea
III	Baja sospecha de acidosis fetal	AU fin diástole reversa IP DV > p95	Cada 1-2 días	30 semanas Cesárea

IV	Alta sospecha de acidosis fetal	DVa ausente o reversa CTG c < 3 ms Desaceleración FCF	12 h	26 semanas Cesárea
-----------	---------------------------------	--	------	-----------------------

Tabla 1: FASGO Valenti E, et al. Actualización de Consenso de Obstetricia FASGO 2017: RCIU.

SEGUIMIENTO PRENATAL

El manejo de los fetos con RCIU, se basa en la prolongación del embarazo lo suficiente para que los órganos fetales maduren, evitando el sufrimiento irreversible del feto, para lograr esto, se realiza un seguimiento con las diferentes pruebas de bienestar fetal que se mencionan a continuación:

LÍQUIDO AMNIÓTICO: La disminución del volumen de líquido amniótico que se expresa mediante un oligoamnios en los fetos con una RCIU se debe en parte a una disminución de la perfusión renal durante el fenómeno de centralización hemodinámica. El volumen de líquido amniótico es un indicador de compromiso crónico que va disminuyendo paulatinamente. Se ha asociado el oligoamnios con valores de Apgar bajos, pero no se demostró asociación con acidosis neonatal. Estudios de seguimiento en fetos con oligoamnios no han demostrado que el volumen de líquido amniótico sea un buen marcador de severidad.⁴

REGISTRO CARDIOTOCOGRÁFICO (RCTG): Solamente el registro computarizado ha demostrado ser útil para detectar descompensación aguda de la vitalidad fetal, cuando se compara con la valoración visual del RCTG. El RCTG computarizado tiene una sensibilidad del 90% con una especificidad del 40%. La pérdida de la variabilidad a corto plazo se detecta unos días antes de la descompensación fetal, casi simultáneamente con la modificación de los flujos venosos.⁴

PERFIL BIOFÍSICO: La puntuación del perfil biofísico se utiliza a menudo en combinación con ecografía Doppler para detectar compromiso fetal en fetos con RCIU, sin embargo, la correlación con la hipoxia es pobre, mientras que es un aceptable indicador de acidosis ya que genera cambios en el tono y los movimientos fetales. En general, una puntuación superior a 6 sugiere que el feto no está comprometido y el equilibrio ácido-base es normal.

Por otro lado, una puntuación BPS de menos de 6 es una indicación que la entrega inmediata es necesaria para reducir el riesgo de compromiso intrauterino. Sin embargo, BPS tiende a deteriorarse abrupta e inesperadamente, provocando la necesidad de un parto inmediato. En el 90% de los casos la alteración de los flujos venosos se produce unas 48-72 h antes de que ocurran cambios en el perfil biofísico.^{4,19}

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER: Se puede utilizar para proporcionar información con antelación del deterioro del perfil biofísico y permitir la preparación para la entrega. A diferencia del último, los índices Doppler de los vasos arteriales y venosos tienden a deteriorarse gradualmente, durante un período de dos semanas antes del parto. Se ha observado que el IP de la arteria uterina y el IP de la arteria cerebral media aumentaron gradualmente durante el período de dos semanas, mientras que la del Ductus Venoso y la vena cava inferior permaneció relativamente estable hasta aproximadamente cuatro días antes del parto. Por otra parte, el deterioro de las venas precordiales refleja compromiso cardíaco directo, esto podría usarse para anticipar un deterioro de 4 días a diferencia del perfil biofísico.¹⁹

ECOCARDIOGRAMA: La restricción del crecimiento intrauterino por disfunción placentaria se asocia con cambios cardiovasculares fetales adaptativos, estos cambios en la forma y función del miocardio preceden al crecimiento fetal restringido clínicamente aparente. Por lo anterior, la detección de la remodelación cardíaca temprana y el deterioro de la función miocárdica son un parámetro importante y se pueden detectar de dos formas, la primera es utilizando los parámetros de función global como el índice de pulsatilidad del conducto venoso, frecuencia cardíaca fetal e índice de rendimiento miocárdico mediante técnicas de imagen recientes como la imagen con Doppler tisular y la imagen con seguimiento de moteado que ofrecen una mejor sensibilidad para valorar el daño miocárdico leve y temprano y tienen un mayor valor predictivo de complicaciones cardiovasculares posteriores. La otra manera, es mediante la ecocardiografía Speckle Tracking Bidimensional (STE 2D), una herramienta prometedora para evaluar el bienestar fetal en RCIU que utiliza tecnología de emparejamiento de patrones para analizar el movimiento de todo el miocardio mediante el procesamiento fotograma a fotograma y el análisis de los datos cinematográficos 2D obtenidos del miocardio, a diferencia de los parámetros de función global, la información Doppler no se utiliza en 2D-ST. Las imágenes de deformación pueden proporcionar información única sobre la función ventricular regional y global. Los parámetros de deformación más comúnmente utilizados incluyen la deformación

longitudinal, definida como el cambio fraccional de la pared del miocardio ($[(\text{longitud telesistólica} - \text{longitud diastólica final}) / \text{longitud diastólica final}]$, expresada como porcentaje (%)), tasa de deformación longitudinal, definida como la velocidad de la tensión (expresada como 1/segundo), y la disincronía, que es la pérdida de sincronía en el momento de la contracción del ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho.²⁴

TRATAMIENTO

Como se vio en la fisiopatología, la restricción del crecimiento fetal surge cuando la remodelación inadecuada de las arterias espirales maternas conduce a una circulación persistente de alta resistencia y bajo flujo uteroplacentario. La consiguiente isquemia placentaria, lesión por reperfusión y el estrés oxidativo se asocian con un desequilibrio en los factores angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF), con los factores antiangiogénicos: tirosina quinasa 1 soluble de tipo fms (sFlt-1), la endoglina soluble y una mayor frecuencia de aterosclerosis en el lecho placentario. El ambiente adverso en el útero en última instancia puede conducir a daño hipóxico y muerte fetal. Sin intervenciones terapéuticas, se debe considerar y ofrecer el parto temprano planificado una vez que el feto alcanza una edad y tamaño gestacional viable. Sin embargo, las intervenciones actuales se concentran en atacar la lesión por isquemia-reperfusión placentaria y el estrés oxidativo asociados con el desequilibrio en los factores angiogénicos/antiangiogénicos una vez que se diagnostica RCIU, estas estrategias están encaminadas a mejorar el crecimiento y el bienestar fetal, lo que puede permitir que el parto iatrogénico se retrase y / o mejorar el daño del ambiente intrauterino hipóxico.²⁵

ASPIRINA: suprime la producción de prostaglandinas y tromboxanos a través de su inactivación irreversible de la enzima ciclooxigenasa. El tromboxano es un potente vasoconstrictor y agente antiplaquetario protrombótico. El uso prolongado de aspirina en dosis bajas bloquea irreversiblemente la formación de tromboxano A₂ en las plaquetas, lo que inhibe la agregación plaquetaria. Más recientemente, se han observado nuevos mecanismos citoprotectores y antioxidantes de la aspirina que son independientes de la inhibición de la ciclooxigenasa, como es el óxido nítrico sintasa endotelial, que lleva a la liberación de óxido nítrico del endotelio vascular; además la aspirina aumenta la actividad de la hemo oxigenasa-1 en las células endoteliales para catabolizar el hemo, lo que conduce a una reducción del estrés oxidativo, lesiones y la inflamación.²⁶

HEPARINA: La heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) se utilizan habitualmente en el embarazo para la trombopprofilaxis y el tratamiento de la tromboembolia venosa. La heparina no fraccionada y la HBPM no atraviesan la placenta y por lo tanto representan un riesgo directo mínimo para el feto. El interés inicial en las heparinas para prevenir la patología placentaria se centró en sus propiedades anticoagulantes y su presunta capacidad para prevenir la trombosis placentaria y el infarto posterior que conduce al aborto espontáneo. Los datos in vitro e in vivo sugieren que las heparinas tienen una variedad de otras propiedades biológicas que incluyen un efecto antiinflamatorio y la inhibición del complemento, además de ser proangiogénico. Estos efectos adicionales pueden influir positivamente en el desarrollo y la invasión del trofoblasto, lo que los convierte en candidatos potenciales para la prevención de las complicaciones del embarazo mediadas por la placenta, incluida la RCIU. El mecanismo de acción no está claro, pero el aumento de la expresión de las metaloproteinasas de la matriz puede contribuir a su efecto. Sin embargo, existen inconsistencias en los resultados del estudio in vitro y algunos demuestran la supresión de la invasión del trofoblasto, particularmente cuando la heparina se usa a niveles terapéuticos. Actualmente, la terapia con HBPM para la prevención de la FGR debe limitarse al ámbito de la investigación.^{26,27}

SILDENAFIL: Es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, los cuales bloquean la enzima fosfodiesterasa evitando la inactivación del segundo mensajero intracelular guanosin monofostato cíclico dentro de las células del músculo liso vascular, lo que potencia la acción del óxido nítrico que conduce a la vasodilatación. Esto tendría acción en las arterias espirales maternas que no han realizado una remodelación completa al principio del embarazo y que tienen capas musculares intactas o parcialmente intactas y, por lo tanto, potencialmente siguen respondiendo al óxido nítrico generando sus efectos.²² Sin embargo, el consorcio de Sildenafil Therapy in Dismal Prognosis Early Onset Fetal Growth Restriction (STRIDER) diseñó y realizó en sincronía 4 ensayos clínicos aleatorizados para estudiar la supuesta mejora de la circulación placentaria del sildenafil teniendo como objetivo prevenir su implementación prematura y buscó probar a fondo las afirmaciones beneficiosas antes de la implementación. Este ensayo clínico aleatorizado encontró que la administración de sildenafil no redujo el riesgo de muerte perinatal o morbilidad neonatal importante y que puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar neonatal.²⁸ Además, las propiedades vasodilatadoras pueden causar una disminución transitoria de la presión arterial con el potencial de afectar adversamente a los fetos con mayor riesgo (aquellos con flujo diastólico

final ausente o invertido en el análisis de la forma de onda Doppler), a través de una reducción en el flujo uteroplacentario crítico o por un efecto directo sobre el feto.²⁹

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS POTENCIALES

La investigación de nuevos tratamientos farmacológicos permanece en las fases preclínicas o clínicas muy tempranas y podrían resultar en tratamientos prometedores para fetos con restricción de crecimiento fetal:

ESTATINAS: Las estatinas son medicamentos reductores de lípidos con efecto antiinflamatorio, antioxidante, y angiogénico. En modelos de animales pequeños de preeclampsia, la pravastatina reduce los niveles de sFlt-1 y la hipertensión materna y aumenta el VEGF y el peso fetal. En un único estudio no aleatorizado que incluyó a 21 mujeres con síndrome antifosfolípido y tratadas con aspirina y HBPM, la adición de pravastatina en 11 mujeres después del inicio de la preeclampsia y / o RCIU pareció retrasar el parto y mejorar los resultados del embarazo en comparación con 10 mujeres que no recibieron pravastatina.²⁶

MELATONINA: La melatonina, una hormona soluble en lípidos endógena producida por la glándula pineal, ejerce su poderoso efecto antioxidante directamente al eliminar las especies reactivas de oxígeno e indirectamente al aumentar la expresión de enzimas antioxidantes como glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. La melatonina atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica fetal por lo tanto tiene potencial para proteger el cerebro y corazón fetal en desarrollo del daño por estrés oxidativo. En un modelo ovino de RCIU, la administración materna de melatonina protegió contra el infarto cardíaco y la rigidez de las arterias coronarias, lesiones cerebrales de la sustancia blanca y gris, con mejora en algunos resultados neurológicos tempranos en la descendencia. En un estudio de seguridad de la melatonina que se desarrolló en 6 mujeres con RCIU de inicio temprano (4 mg dos veces al día durante el embarazo) no encontró preocupaciones de seguridad materna, los niveles de melatonina en la sangre del cordón umbilical fueron más altos y las concentraciones de malondialdehído placentario, un marcador de estrés oxidativo, fueron más bajas comparado con el control de mujeres no tratadas.²⁶

CREATINA: ácido alfa-metil guanido-acético, es un ácido orgánico nitrogenado producido naturalmente que facilita el reciclaje de trifosfato de adenosina y es esencial para la

producción de energía celular. Debido a que la creatina puede atravesar la placenta, se cree que la suplementación materna puede aumentar la creatina intracelular fetal y prolongar la homeostasis de la energía celular durante la hipoxia, proporcionando potencialmente protección para el cerebro y otros órganos en los embarazos con RCIU. Se realizó un estudio de la suplementación con creatina en la dieta materna en un modelo de ratón con lesión hipóxica tardía de la gestación y se observó que aumentó la supervivencia neonatal después de la hipoxia al nacer y previno el daño hipóxico al cerebro, riñón y músculo esquelético; sin embargo, se están realizando estudios en modelos animales más grandes con lesiones hipóxicas más prolongadas. Los niveles bajos de creatina en suero y orina maternos se han asociado con un crecimiento fetal deficiente, pero no se han realizado ensayos aleatorios de suplementación con creatina en la dieta materna en humanos.²⁶

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: Debido a que el desarrollo de nuevos fármacos o la prueba de nuevos fármacos no utilizados para el tratamiento del embarazo con RCIU es difícil y costoso, se ha estudiado la reutilización de medicamentos existentes que tienen un ya conocido perfil de seguridad en el embarazo. Ejemplo de esto es el ensayo aleatorizado Statins to Ameliorate Preeclampsia de inicio temprano (STAMP), que analiza el uso de esomeprazol, utilizado a largo plazo sobre el tratamiento de la inflamación gástrica, estudios in vitro muestran que también disminuyen la sFlt-1 y la endoglina soluble, mejorando así los marcadores de disfunción endotelial.²⁶

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A LA CIRCULACIÓN UTEROPLACENTARIA

Están surgiendo una serie de estrategias novedosas que podrían dirigir fármacos o partículas a la circulación uteroplacentaria y/o al trofoblasto con el objetivo de mejorar la circulación uterina, función placentaria o ambas, como los que se describen a continuación:

SULFURO DE HIDROGENO (H₂S): es producido por la enzima cistationina gamma-liasa y es un vasodilatador; sus efectos angiogénicos parecen estar mediados por VEGF y el receptor 2 de VEGF. Los embarazos afectados por preeclampsia tienen una enzima cistationina gamma-liasa reducida y, por lo tanto, una reducción de H₂S. El hidrosulfuro de sodio (NaHS), reduce la resistencia vascular incluso en placentas sanas. Se observó que en un modelo de rata con proteinuria hipertensiva inducida por sFlt-1, la inyección intraperitoneal de NaHS producía niveles elevados de VEGF y niveles reducidos de sFlt-1

que conducen a menos hipertensión y proteinuria, sin efectos adversos en los cachorros. Sin embargo, se requiere más investigación en la nueva área de terapia potencial de H 2 S para mejorar la función placentaria.²⁷

TERAPIA CON FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR MATERNO (VEGF): Un enfoque alternativo para tratar la RCIU es aumentar los niveles de VEGF en la madre a través de las arterias uterinas y mejorar así la vasodilatación local y angiogénesis. Esto se puede lograr con un vector de terapia génica adenoviral (Ad), ya sea inyectado en las arterias uterinas o aplicado al exterior de los vasos, que produce la expresión de VEGF a corto plazo. Esta técnica, denominada angiogénesis terapéutica, se ha probado ampliamente para la isquemia de la arteria coronaria. Los estudios en modelos animales grandes y pequeños con RCIU han corroborado su eficacia para mejorar el crecimiento fetal antes del nacimiento. El mecanismo está mediado por la expresión de VEGF a corto plazo detectable en la adventicia perivascular de los vasos tratados. Esto se asocia con un aumento de la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial, lo que reduce la constricción vascular. A largo plazo, hay remodelado vascular, con una relación íntima-media reducida, aumento de la proliferación de células endoteliales en la adventicia perivascular de los vasos inyectados y reducción de la respuesta contráctil de la arteria uterina. Es importante destacar que no hubo evidencia de diseminación o expresión del vector en los tejidos fetales. Con este fin, el proyecto EVERREST que comenzó en 2013, tiene como objetivo llevar a cabo la inyección de VEGF en la arteria uterina materna en mujeres con FGR grave de inicio temprano.^{26,27}

TERAPIA GÉNICA PLACENTARIA CON FACTORES DE CRECIMIENTO SIMILARES A LA INSULINA IGF1 E IGF2: Los factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 2 (IGF1 y 2) se expresan en las células del trofoblasto y desempeñan un papel mutagénico en el feto. La deficiencia en humanos se manifiesta como un retraso severo del crecimiento. Se ha demostrado que los estudios en animales con inyección intraplacentaria de un vector de adenovirus que contiene IGF1 corrigen la insuficiencia placentaria y pueden mejorar el crecimiento fetal. Aunque estos resultados son prometedores, la traducción a ensayos en humanos requerirá una evaluación de los riesgos involucrados en la transferencia intraplacentaria y los efectos fetales, como la modificación del vector de la línea germinal fetal.^{26,27}

Como se expuso anteriormente, la mejora de los efectos adversos de la restricción del crecimiento fetal antes del parto es una opción terapéutica importante. Sin embargo, cuando no se logra mejorar el ambiente intrauterino y los riesgos de hipoxia, acidosis y muerte fetal se consideran altos, se debe contemplar la finalización del embarazo, en muchas ocasiones a edades gestacionales prematuras de acuerdo a la clasificación mediante ultrasonido Doppler obstétrico, por lo que el manejo en esta situación será dirigido a mejorar las condiciones fetales para el momento del nacimiento, enfocándonos en la neuroprotección y la maduración pulmonar, los cuales se realizan de la siguiente manera:

NEUROPROFILAXIS CON SO₄MG: El sulfato de magnesio ejerce efectos neuroprotectores presumiblemente a través de los siguientes mecanismos: reduce competitivamente la entrada de calcio intracelular, bloquea el glutamato y otros receptores neurotransmisores excitadores responsables de la muerte neuronal y modula las acciones de las citocinas inflamatorias y radicales libres de oxígeno.³⁰ Hay evidencia para recomendar su administración en fetos entre 24 y 34 semanas con riesgo inminente de parto, se ha visto una importante disminución de la incidencia de parálisis cerebral en el grupo de fetos tratados, con un mínimo de impregnación de 4 horas antes del parto mejora los resultados.⁴

CORTICOIDES PARA LA MADURACIÓN PULMONAR: Los beneficios del uso de corticoesteroides para la maduración pulmonar son: Reducción en el síndrome de dificultad respiratoria, reducción en la necesidad de ventilación mecánica, disminución en la severidad y frecuencia de la hemorragia intracraneal, enterocolitis necrotizante, mortalidad neonatal e infección sistémica en las primeras 48 h de vida.^{31,32} Sin embargo desde hace tiempo se asume que ocurre un estrés crónico intrauterino en fetos con alteración en su crecimiento, el cual, estimula la liberación de la hormona liberadora de corticotropina placentaria, que unida a una elevación de la hormona adrenocorticotropa y a los niveles elevados de cortisol, producen una elevación en los niveles circulantes de glucocorticoides generando una maduración pulmonar anticipada. Asimismo, estos embarazos son asociados con reducción en la expresión y función de la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en la placenta, enzima que participa en la conversión de cortisol a cortisona; la disminución esta conversión, permite transferencia transplacentaria excesiva de cortisol endógeno materno hacia el feto, lo que conduciría también a una maduración pulmonar aumentada. Todo esto unido a un aumento en la dosis o a una exposición prolongada de glucocorticoides, resulta en un cambio en el feto que va desde un estado en

donde la proliferación celular es necesaria para el crecimiento y la diferenciación celular a un estado de muerte celular programada. También se ha descrito que los fetos con alteración en el crecimiento fetal, presentan un aumento en el flujo sanguíneo de reperfusión carotídea en respuesta a la administración de betametasona, en comparación con fetos saludables, esta reperfusión, se correlaciona con peroxidación lipídica y mayor necrosis neuronal debido a la generación de radicales libres en exceso y, como el cerebro es particularmente vulnerable al daño oxidativo debido a la alta composición lipídica y a la baja concentración de enzimas antioxidantes, el aumento del estrés oxidativo, también aumenta el daño cerebral. Por estas adaptaciones fisiológicas en respuesta a la hipoxemia fetal y a la privación de nutrientes, se ha estudiado en modelos animales que la administración de inductores de madurez pulmonar puede resultar menos efectivo o incluso desencadenar efectos adversos como los ya mencionados, sin embargo, aún faltan estudios clínicos en humanos que aseguren el beneficio de su omisión en el tratamiento.^{30,33} Tomando en cuenta lo anterior, no se aconseja su administración rutinaria y solo se indica en aquellas RCIU tipo III entre las 24 y 34 semanas con riesgo elevado de parto en las próximas 48 h y en todas las RCIU tipo IV al momento del diagnóstico. Se debe tener en cuenta que con la administración de corticoides la mayoría de los fetos presentarán un flujo ausente al final de la diástole en la arteria umbilical, esto es un efecto transitorio y tiene una recuperación de 3 - 5 días y no debe hacer cambiar la conducta.⁴

RESOLUCIÓN

El momento del parto de un bebé con restricción del crecimiento fetal prematuro, plantea al obstetra un dilema. El parto temprano expone potencialmente la morbilidad del recién nacido asociada con la inmadurez, mientras que el parto demasiado tarde conlleva el riesgo de una morbilidad adicional grave secundaria a una hipoxia fetal crítica con un empeoramiento de la condición fetal.³⁴ Se deben tomar en cuenta dos circunstancias para decidir la interrupción del embarazo en la RCIU, la primera es cuando la condición vascular fetal indique que su pronóstico se ve tan comprometido que las posibilidades de supervivencia in útero sean muy bajas; y la segunda es cuando la vida de la madre está en peligro, con mayor frecuencia debido a la preeclampsia.¹¹

Las dos opciones posibles son el parto o el manejo expectante y de acuerdo a lo expuesto en la tabla 1, la edad gestacional y la vía de nacimiento para la finalización del embarazo se realizará de acuerdo al estadio de RCIU, siendo para el estadio I, la finalización a las 37

semanas de gestación, ya que si la edad gestacional se prolonga, puede aumentar los riesgos de hipoxia, acidosis e incluso muerte, pudiendo así resolverse mediante vía vaginal; mediante la inducción del trabajo de parto, incluso antes del término y / o con un cuello uterino inmaduro, a partir del estadio II, la finalización se realizará vía abdominal.^{11,35}

Se han realizado varios artículos de investigación en los que se analiza cual es el mejor método para la elección de la inducción, ya sea mediante el uso de prostaglandinas o métodos mecánicos como el balón de Cook, así mismo se ha estudiado el resultado perinatal en casos de inducción versus tratamiento expectante del trabajo de parto. Entre las múltiples alternativas para la inducción, el misoprostol parece ser el más eficiente en comparación con los métodos mecánicos e incluso con otras prostaglandinas; sin embargo, la evidencia de una mayor incidencia de hiperestimulación uterina y taquisístole hace que surjan preocupaciones sobre el bienestar fetal, que es particularmente relevante en los fetos con RCIU, por lo contrario, los métodos mecánicos tienen un menor riesgo de hiperestimulación con tasas similares de cesáreas. Por este motivo, los métodos mecánicos se recomiendan especialmente en casos de alto riesgo de deterioro del bienestar fetal, como la RCIU.^{36,37}

SEGUIMIENTO POSTNATAL A CORTO PLAZO

Los fetos y los bebés con RCIU tienen un mayor riesgo de mortalidad perinatal y neonatal en comparación con los fetos / lactantes de la misma edad gestacional. Entre los resultados perinatales adversos que experimentan estos recién nacidos se encuentran:

- A) *Asfixia perinatal*: los lactantes gravemente afectados pueden tener una transición difícil en el parto con el estrés hipóxico adicional de las contracciones uterinas. Esto puede atribuirse a la hipoxia fetal superpuesta a la hipoxia fetal crónica por insuficiencia placentaria o asociada con un evento centinela como el desprendimiento de placenta o un accidente del cordón. El deterioro de la función placentaria produce hipoxia y acidosis metabólica y aumenta el riesgo de disfunción orgánica múltiple, como encefalopatía hipóxico-isquémica, insuficiencia cardíaca isquémica, aspiración de meconio, hipertensión pulmonar persistente y lesión gastrointestinal y renal aguda.³⁸
- B) *Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido*. Este cuadro puede ser independiente de la edad gestacional y se debe a la remodelación de la

vasculatura pulmonar en el contexto de hipoxia crónica con túnica media gruesa hasta el nivel de las arterias acinares. La hipertensión pulmonar también puede ocurrir debido a otras comorbilidades, como hipoxia intrauterina prolongada, depresión perinatal, policitemia o sepsis.³⁸

- C) *Intolerancia alimentaria y enterocolitis necrotizante.* Debido a la disminución de la perfusión intestinal en el útero como resultado de la distribución preferencial de sangre a los órganos vitales (corazón, cerebro y glándulas suprarrenales). La hipoxia-isquemia intrauterina prolongada puede afectar la capacidad metabólica de los hepatocitos, lo que puede afectar el metabolismo de las proteínas, así como el transporte de sales biliares. Esto puede provocar intolerancia a las proteínas y una mayor incidencia de colestasis por nutrición parenteral.³⁸
- D) *Termorregulación deteriorada.* Los lactantes corren el riesgo de sufrir hipotermia la cual se debe al aumento de la pérdida de calor debido a la reducción de la grasa subcutánea y a la producción de calor reducida secundaria a las pobres reservas de nutrientes y al agotamiento de las catecolaminas (necesarias para la termogénesis por la grasa) como resultado del estrés intrauterino.³⁸
- E) *Alteración en el metabolismo de los carbohidratos.* Como resultado del retraso en la adaptación metabólica posnatal. Los lactantes a menudo tienen reservas insuficientes de glucógeno, glucogénesis inadecuada, gluconeogénesis disminuida, concentraciones subóptimas de hormonas contrarreguladoras (p. Ej. Catecolaminas y glucagón) y aumento de la sensibilidad a la insulina. Las comorbilidades como la depresión perinatal, la policitemia y la hipotermia pueden exacerbar los riesgos de hipoglucemia. Por el contrario, también corren el riesgo de hiperglucemia debido a la inmadurez del páncreas que conduce a una disminución de la producción o secreción de insulina, resistencia a la insulina, entrega excesiva de glucosa exógena o aumento de los niveles de catecolaminas y glucagón después de la depresión perinatal.³⁸
- F) *Policitemia e hiperviscosidad.* Como resultado del aumento de los niveles de eritropoyetina por hipoxia crónica.³⁸
- G) *Función inmune deteriorada:* la inmunidad celular puede verse afectada en los recién nacidos con RCIU en el período neonatal y durante la infancia. La insuficiencia placentaria y la hipoxia crónica pueden provocar trombocitopenia, neutropenia, y / o leucopenia.³⁸

- H) *Hipocalcemia*: esta puede ocurrir en los primeros dos o tres días después del nacimiento, puede deberse a disminución de la transferencia de calcio intrauterino, acreción esquelética rápida de calcio y resistencia relativa del tracto intestinal y del hueso al calcitriol, disfunción de la glándula paratiroidea por lesión hipóxico-isquémica, aumento de la producción de calcitonina, aumento de la carga de fosfato endógeno e insuficiencia renal por asfixia perinatal.³⁸
- I) *Disfunción renal*. Debido a la reducción del suministro de nutrientes y la disminución del flujo sanguíneo renal durante el desarrollo fetal, lo que resulta en menos nefronas glomérulos y un volumen renal reducido. La lesión de los túbulos renales puede ocurrir como resultado de la hipoxia intrauterina crónica y la asfixia perinatal.³⁸

SEGUIMIENTO POSTNATAL A LARGO PLAZO

Un entorno uterino desfavorable que conduce a la RCIU no solo genera preocupaciones importantes durante el período perinatal, sino que tiene implicaciones potencialmente duraderas para el resto de la vida del niño. Los bebés con RCIU pueden tener un crecimiento subóptimo, alteraciones del neurodesarrollo, alteraciones metabólicas y endocrinas, y una mayor morbilidad cardiovascular que se produce como resultado de la programación prenatal del desarrollo. Para exponer las repercusiones, se exponen a continuación de acuerdo a aparatos y sistemas:

NEUROLOGICO: Los bebés con RCIU tienen un alto riesgo de anomalías del neurodesarrollo incluyendo retraso motor y deterioro cognitivo. Un tercio de los adultos que nacieron PEG con evidencia de RCIU a término tenían un coeficiente intelectual bajo. Un entorno intrauterino subóptimo aumenta el estrés en el feto en desarrollo, lo que conduce a un aumento de los niveles de glucocorticoides que pueden contribuir a efectos perjudiciales en el cerebro en desarrollo. El daño a los ganglios basales puede provocar dificultades en las funciones ejecutivas, mientras que el daño a las cortezas frontal / parietal y los tractos de materia blanca que conectan estas áreas conduce a problemas con la cognición de nivel superior. A pesar de la adaptación de la preservación del cerebro, varios estudios informan que este hecho no asegura su bienestar, los lactantes con RCIU tienen una circunferencia de la cabeza más pequeña que la de los lactantes con un tamaño adecuado de igual edad. Esto es clínicamente importante, ya que el tamaño pequeño de la cabeza durante la infancia es un fuerte predictor de un resultado deficiente del desarrollo neurológico, se asocia con

una disminución del volumen total de materia gris cerebral y cortical, se ha demostrado también un retraso en la mielinización y una reducción del volumen de la sustancia blanca posterior. La vasodilatación de la arteria cerebral anterior y, por lo tanto, el flujo sanguíneo preferencial a la región frontal, también se asocia con deficiencias en el comportamiento del neurodesarrollo poco después del nacimiento y una mayor incidencia de problemas emocionales y de atención a los 18 meses de vida. A los 7 meses de edad, los bebés con se desempeñan peor en una tarea de memoria de reconocimiento visual que los bebés de edad apropiada.^{39,40}

CARDIOVASCULAR: Los bebés con RCIU pueden tener apetitos voraces porque carecen de saciedad debido al trastorno (o desequilibrio) de sus neuropéptidos hipotalámicos orexigénicos / anorexigénicos. Este apetito conduce a un crecimiento de recuperación, que se necesita para el desarrollo del cerebro y quizás el desarrollo de los huesos, pero es perjudicial para el corazón y el metabolismo. Los niños prematuros con RCIU tienen un mayor riesgo de rigidez arterial, grosor de la pared aórtica, disfunción metabólica que los predispone a hipertensión, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II. Su tejido adiposo abdominal es hipersensible a las catecolaminas y la resistencia a la insulina. Con un rápido crecimiento de recuperación, la masa grasa central aumenta, aunque a veces registra un IMC normal. Grandes estudios epidemiológicos han puesto de relieve la asociación entre la RCF y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina (el síndrome metabólico), que en última instancia conducen al desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares.^{39,40}

PULMONAR: La alteración del crecimiento fetal y el rápido crecimiento postnatal / obesidad pueden aumentar el riesgo de asma infantil.³⁹

REPRODUCTOR: Los cambios en la cantidad, la capacidad de respuesta y la función de la leptina antes del nacimiento y después del nacimiento también afectan la adiposidad y la composición corporal en la pubertad, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y problemas reproductivos. La menarquía puede ocurrir de 5 a 10 meses antes de lo normal en las niñas, y esto puede conducir potencialmente a una reducción de la estatura adulta. El crecimiento rápido de recuperación, el aumento de la adiposidad y el sobrepeso en las niñas se han asociado con un inicio más temprano de la pubertad. Las adolescentes que eran PEG al nacer pueden tener tasas de ovulación reducidas, mayor secreción de andrógenos suprarrenales y ováricos, exceso de grasa abdominal e hiperinsulinemia, la resistencia a la

insulina, la dislipidemia y el hiperandrogenismo pueden provocar SOP en la adolescencia. En los niños, el inicio de la pubertad se retrasa levemente, pueden tener un volumen testicular más pequeño y concentraciones séricas de inhibina B y testosterona más bajas, también pueden tener recuentos anormales de espermatozoides. Estas anomalías reproductivas dependen del momento de la restricción del crecimiento fetal, la supresión temprana del crecimiento se asocia con tumores de células germinales (seminoma), hipospadias y subfertilidad. La supresión posterior del crecimiento conduce a criptorquidia, cáncer testicular, adrenarquia prematura y baja fertilidad.³⁹

RENAL: La RCIU puede conducir a insuficiencia renal ya que puede asociarse con un número bajo de nefronas, hipertrofia glomerular compensadora, menor tasa de filtración glomerular (TFG) y mayor relación albúmina:creatinina, lo que predispone a la hipertensión y posterior enfermedad renal.³⁹

OSEO: Los déficits nutricionales en el útero y la dinámica de la leptina pueden conducir a alteración del metabolismo óseo y predisponen a la osteoporosis debido a la reducción del contenido mineral óseo y la densidad ósea. La menor longitud al nacer y el crecimiento lineal deficiente entre los 7 y 11 años de vida se asocian con más osteoporosis en la edad adulta, como lo demuestra el aumento de las fracturas de cadera en el grupo de crecimiento restringido en comparación con los que tuvieron una ganancia de altura óptima. En cuanto al crecimiento, los niños afectados pueden seguir teniendo problemas durante la infancia, la niñez y la edad adulta. Los bebés con RCIU simétrico experimentan un crecimiento posnatal deficiente y tienden a permanecer pequeños durante toda la vida. Por otro lado, los bebés con RCIU asimétrico tienen mejores resultados de crecimiento, ya que generalmente demuestran un crecimiento postnatal de recuperación. Se estima que el 10% de los bebés permanecen cortos al final de la infancia.^{38,39}

INMUNOLOGICO: Los lactantes nacidos después de la FGR demuestran una mayor vulnerabilidad a las infecciones, especialmente a la sepsis de inicio tardío. Los números de células B y T, neutrófilos y niveles de IgG son más bajos en la sangre del cordón umbilical o en el timo. Los bebés con FGR tienen un menor número de T-regs (CD3 +, CD4 +, CD25 elevado, y FoxP3 elevado) y menos T-regs funcionales y también presentan algunos cambios en el tamaño del timo y la histopatología.³⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Restricción del Crecimiento intrauterino es una patología muy frecuente, se estima que anualmente nacen en el mundo 30 millones de seres humanos con RCIU y la prevalencia en países en vías de desarrollo como el nuestro es del 23.8%. Esta es una de las principales patologías atendidas en la Clínica de Embarazo de Alto Riesgo, que conlleva a un seguimiento estrecho en el control prenatal para vigilar la evolución y prevenir el posible deterioro y la muerte fetal. Los fetos con RCIU tienen mayor riesgo de complicaciones al nacer en su mayoría derivadas de la hipoxia crónica, con las consecuentes secuelas neurológicas, así como en diferentes órganos que alteran la calidad de vida en los recién nacidos y generan costos a corto y largo plazo para el tratamiento de los mismos dependiendo de la severidad de cada uno, lo cual, implica gastos al sistema de salud que podrían ser prevenibles si se realiza un seguimiento adecuado en la evolución de esta patología a fin de poder actuar de manera oportuna. Durante varios años, se han establecido diferentes clasificaciones para el seguimiento y manejo de fetos con esta alteración, sin embargo, se ha demostrado que muchas o casi todas carecen de valor pronóstico y no aportan ningún beneficio en la ayuda para el manejo de esta patología o para la prevención oportuna de complicaciones. Actualmente, gracias al desarrollo de la tecnología, el seguimiento se puede realizar mediante diferentes pruebas de bienestar fetal, sin embargo, algo que revolucionó el diagnóstico, seguimiento y manejo de estos fetos, es el desarrollo de Doppler obstétrico. Como en toda enfermedad, las acciones destinadas a la prevención primaria, secundaria y terciaria son de gran impacto para intervenir de manera oportuna y así modificar el desenlace fatal de cada una; y en esta alteración del crecimiento fetal, ha sido de suma importancia el evaluar mediante ultrasonido Doppler las alteraciones hemodinámicas dentro de los diferentes niveles que puedan comprometer la vida del feto.

Por todo lo anterior, es importante analizar cuál ha sido el resultado perinatal de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino en las pacientes que han llevado seguimiento en la Clínica de Embarazo de Alto Riesgo de esta unidad, a fin retroalimentar la toma de decisiones de acuerdo con el estadio de RCIU y conocer cuál fue el desenlace fetal al momento del nacimiento.

El planteamiento anterior es la base para la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es resultado perinatal de los fetos con diagnóstico de RCIU de madres con control prenatal en la Clínica de Embarazo de Alto Riesgo del Hospital de la Mujer?

JUSTIFICACIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino es un trastorno de gran prevalencia a nivel mundial y en nuestro país, siendo uno de los principales motivos de ingreso hospitalario y en la consulta de seguimiento de control prenatal en esta unidad hospitalaria.

Los recién nacidos con RCIU tienen más probabilidades de presentar complicaciones, se estima que cuando el peso fetal es menor del percentil 3% la tasa de mortalidad es 20 veces mayor, además de desarrollar alteraciones neonatales como asfixia, depresión, acidosis, convulsiones, apnea, hipotermia, policitemia, mayor ingreso a UCI, enterocolitis necrotizante, etc. Sin embargo, las consecuencias de la RCIU no terminan con el nacimiento o la infancia temprana, ya que se pueden presentar alteraciones a largo plazo como crecimiento físico alterado, coeficiente intelectual menor a la media para la edad, síndrome metabólico del adulto, enfermedades cardiovasculares.

Todo esto genera costos al sistema de salud que pudiesen ser prevenibles si se lleva a cabo un seguimiento y toma de decisiones oportunas en el manejo de esta patología, a fin de evitar los estadios finales que afectan al organismo fetal. Previamente existieron clasificaciones que hoy en día se ha demostrado que no aportan ningún valor pronóstico ni en la toma de decisiones para disminuir la morbimortalidad de estos pacientes, sin embargo, con la tecnología ultrasonográfica mediante la realización de Doppler obstétrico que permite analizar las alteraciones hemodinámicas que se producen en la historia natural de este padecimiento, es posible actuar de manera pertinente y prevenir desenlaces fatales y complicaciones neonatales a corto y largo plazo.

Este estudio permitirá conocer el resultado perinatal de aquellos fetos con RCIU de madres atendidas en la Clínica de Embarazo de Alto Riesgo, con el propósito de analizar y retroalimentar la toma de decisiones en función de la evaluación hemodinámica fetal en nuestra unidad hospitalaria, así mismo, al no existir datos actuales en la misma respecto al resultado perinatal, permitirá valorar el desenlace fetal derivado del nuevo manejo guiado de acuerdo a la clasificación mediante doppler obstétrico pudiendo estimar la efectividad del mismo.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer la morbilidad y mortalidad perinatal en los fetos con Restricción del Crecimiento Intrauterino en el Hospital de la Mujer clasificados mediante ultrasonido Doppler.

ESPECIFICOS

1. Identificar las principales causas de morbilidad perinatal de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino
2. Conocer las principales causas de mortalidad perinatal en fetos con restricción del crecimiento intrauterino
3. Determinar la vía y momento de nacimiento en fetos con restricción de crecimiento intrauterino
4. Comparar las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal en fetos con RCIU en base a la clasificación con ultrasonido doppler obstétrico

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

- Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, se tomará el universo de pacientes embarazadas con fetos con diagnóstico de Restricción del Crecimiento Intrauterino que son clasificados mediante ultrasonido Doppler obstétrico y que llevaron seguimiento de control prenatal en el servicio de Embarazo de Alto Riesgo de Enero 2018 a Diciembre 2019.

POBLACIÓN

- Selección de pacientes: El estudio se realiza en el Hospital de la Mujer de la Ciudad de México, a todas las pacientes embarazadas que hayan llevado seguimiento de control prenatal en el servicio de Embarazo de Alto Riesgo por diagnóstico fetal de Restricción del Crecimiento intrauterino clasificados mediante ultrasonido doppler obstétrico.
- Criterios de inclusión
Mujeres atendidas en el Hospital de la Mujer en el periodo de Enero 2018 a Diciembre 2019 con diagnóstico fetal de Restricción del Crecimiento Intrauterino clasificados mediante ultrasonido Doppler obstétrico y con seguimiento prenatal en el servicio de Embarazo de Alto Riesgo
- Criterios de exclusión
 - Mujeres con diagnóstico fetal de Restricción de Crecimiento intrauterino por ultrasonido, sin clasificación mediante Doppler obstétrico
 - Fetos con diagnóstico de Restricción del Crecimiento Intrauterino, con peso al nacimiento por encima del percentil 10
 - Mujeres con embarazo gemelar o de alto orden fetal
 - Fetos con defectos congénitos
- Criterios de eliminación
Mujeres cuya resolución del embarazo haya sucedido en otra institución

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES (PREDICTORA)

- Restricción de crecimiento intrauterino

VARIABLES DEPENDIENTES (DESENLACE)

- Peso normal para la edad gestacional
- Bajo peso para la edad gestacional
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Prematurez
- Asfixia perinatal
- Alteraciones de la termorregulación
- Policitemia
- Hipoglucemia
- Hipocalcemia
- Apgar bajo
- Poliglobulia

Tabla 2 VARIABLES INDEPENDIENTES O PREDICTORAS

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA Y UNIDAD DE MEDICIÓN
Restricción de crecimiento intrauterino	Incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento, estadísticamente se estima cuando el peso y/o circunferencia abdominal es inferior al percentil 10 de los rangos de referencia en percentiles correspondientes para su edad gestacional, o	Se tomará del reporte ultrasonográfico	Cuantitativa	Kilogramo de peso al nacimiento

	aquellos quienes crecieron en un percentil normal y caen dos desviaciones estándar respecto a su tendencia de crecimiento previa ⁴ .			
--	---	--	--	--

Tabla 3 VARIABLES DEPENDIENTES (PARÁMETROS DE LA BIOMETRÍA FETAL)

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	MEDICIÓN
Prematuridad	Feto con nacimiento antes de las 37.0 semanas de gestación	Se tomarán datos registrados en el expediente de la puntuación Capurro otorgada.	Cuantitativa	Capurro menor a 37 semanas de gestación
Asfixia perinatal	Situación de falta de aporte de oxígeno en el periodo neonatal que afecta a distintos tejidos y órganos, asociada a acidosis metabólica y eventualmente acidosis respiratoria	Se tomarán datos registrados en expediente, resultado de gasometría arterial	Cuantitativa	Apgar menor a 6
Termorregulación	Presencia de hipotermia	Se tomarán datos registrados en el expediente de fetos con hipotermia	Cuantitativa	Grados centígrados < 36
Hipoglucemia	Glucemia central menor a 40mg/dl	Se tomarán datos registrados en expedientes de fetos que hayan presentado hipoglucemia	Cuantitativa	Glicemia menor a 40mg/dl
Policitemia	Hematocrito venoso mayor o igual a 65%	Se tomarán datos registrados en expedientes de fetos	Cuantitativa	Porcentaje de hematocrito

		con presencia de policitemia		mayor o igual a 65%
Hiperbilirrubinemia	Niveles séricos de bilirrubina mayores a 2 mg/dl	Se tomarán las cifras de hiperbilirrubinemia registradas en expedientes de hijos pacientes con obesidad mórbida y diabetes gestacional.	Cuantitativa	Valor de bilirrubina en mg/dl
Hipocalcemia	Calcio menor a 8mg/dl	Se tomarán datos registrados en el expediente, resultados de laboratorio con hipocalcemia	Cuantitativa	Calcio menor a 8 mg/dl
Apgar	Método de evaluación de la adaptación y viabilidad del recién nacido tras el nacimiento que se realiza al minuto y a los 5 minutos de nacer	Se tomarán resultados en el expediente de la puntuación obtenida de Apgar	Cuantitativa	Apgar al minuto y a los 5 minutos.
Peso fetal bajo	Peso al nacimiento bajo de acuerdo con el percentil para la edad gestacional	Se tomarán resultados en el expediente de h	Cuantitativo	Peso menor al percentil estipulado por edad gestacional

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

El estudio se realizará incluyendo a todas las pacientes con diagnóstico fetal de Restricción del Crecimiento Intrauterino que hayan llevado seguimiento de control prenatal en el servicio de Embarazo de Alto Riesgo en el Hospital de la Mujer en el periodo de 2018-2019, nuestro instrumento de investigación fue una hoja de recolección de datos los cuales tomamos del expediente clínico de cada paciente obstétrica, esta información se registrará

en una base de datos, analizando el resultado perinatal obtenido según el estadio de RCIU que se clasificó mediante ultrasonido Doppler obstétrico

Se registró la siguiente información, respecto a la madre: edad, gesta, peso, talla, IMC, comorbilidad, toxicomanías, antecedente de RCIU; respecto al feto se recabaron los parámetros de: peso al nacimiento, Apgar, Silverman, Capurro, alteraciones de la termorregulación, patologías asociadas, uso de inductores de madurez pulmonar, estudios de laboratorio: Glucosa, Bilirrubinas, Calcio, Hematocrito.

EQUIPO Y RECURSOS

Equipamiento: Archivo clínico y área de estadística del Hospital de la Mujer.

Lugar: Clínica de embarazo de alto riesgo del Hospital de la Mujer.

Materiales: Expedientes clínicos, hojas de reporte ultrasonográfico, tablas de percentiles de peso (Hadlock).

Necesidad de apoyo financiero: No

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva para determinar las características demográficas de la población como media, mediana y moda. También se utilizó T de Student para comparar medias. Se emplearon los programas estadísticos: Software SPSS v25 y Excel 2019.

ANÁLISIS ÉTICO

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y BIOÉTICAS

Este estudio se considera una investigación sin riesgo, cumple con las consideraciones recomendadas a los médicos en la investigación biomédica de seres humanos de la Declaración de Helsinki revisada en Tokio en 1989. Respecto a la legislación vigente en materia de salud, este proyecto se apegó al título quinto de la Ley General de Salud, investigación para la salud, a los artículos 96 al 103.

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1 de Enero de 2018 al 31 de Diciembre de 2019, se atendieron en la clínica de embarazo de alto riesgo del Hospital de la Mujer 72 pacientes con diagnóstico de Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU), de las cuales fueron eliminadas 8, 5 dejaron de acudir a control prenatal y 3 de quienes no se obtuvieron datos de la resolución del embarazo, continuando el estudio con 64 mujeres en total.

La media de edad fue de 26.66 años +/- 7.75 años. La mayoría de las pacientes se concentraron en el grupo de 15 a 24 años (n=27).

Tabla 1 Total de pacientes que integraron el estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
EDAD	64	15	44	26.66	7.75

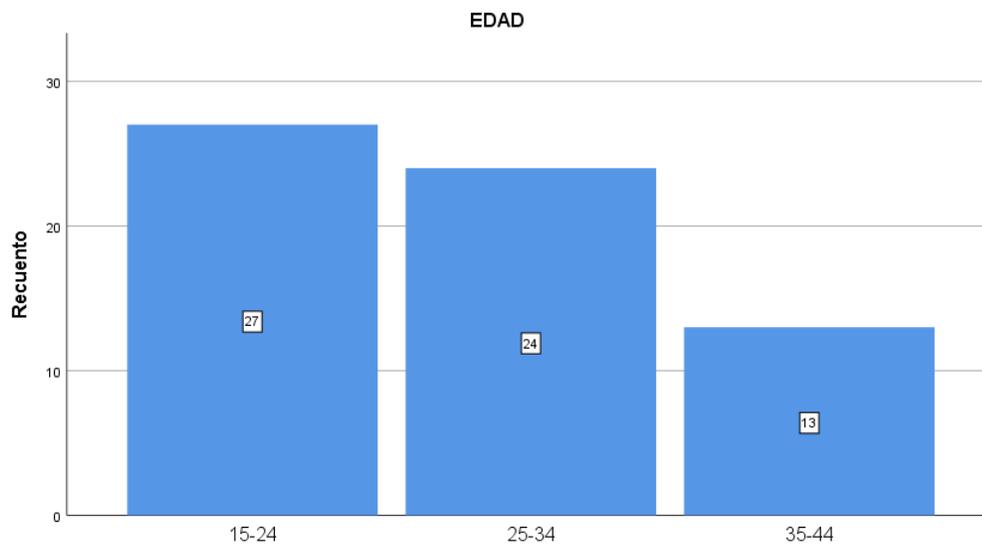


Figura 1 Distribución por edades

En cuanto a valores antropométricos se observó una media de peso de 69.73 kg +/- 11.93 kg, con un peso mínimo de 43.5 kg y un máximo de 104.5 kg, una talla promedio de 1.56 +/- 0.057 m, con una mínima de 1.45 m y máxima de 1.76 m, en cuanto al IMC el promedio fue de 28.30 kg/m² +/- 4.19 kg/m², con un mínimo de 16.9 kg/m² y máximo de 39.26 kg/m².

Respecto a antecedentes gineco-obstétricos, el 54.55% de las pacientes estudiadas fueron multigestas y el 45.45% primigestas, y de ellas solamente una tuvo antecedente de restricción de crecimiento intrauterino en embarazo previo. Los principales factores de riesgo reportados fueron obesidad 27% (n=17), edad materna avanzada 17% (n=11), preeclampsia 9% (n=6), adolescente 8% (n=5) y diabetes gestacional 8% (n=5).



Figura 2 Factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de RCIU

Al clasificar por medio de flujometría el tipo de restricción de crecimiento intrauterino, la mayoría fueron tipo I 82.8% (n=53), seguido de tipo II 14.1% (n=9) y con solo un caso de tipo III y tipo IV respectivamente.

La vía de resolución más frecuente fue abdominal en un 79.7% de los casos (n=51), la principal indicación de cesárea fue el diagnóstico en sí de restricción de crecimiento intrauterino en el 47.05% (n=51), se aplicó esquema de inductores de madurez pulmonar a un 82.8% de la población en estudio (n=53).

En cuanto a la antropometría de los recién nacidos, el peso promedio al nacimiento fue de 2265.83 gr +/- 489.96 gr, con un mínimo de 1140 gr y un máximo de 3640 gr. La talla promedio fue de 45.90 cm +/- 3.27 cm, con una mínima de 37 cm y máxima de 51 cm. La edad gestacional por Capurro máxima fue de 41 semanas y se registró un caso de prematuridad extrema con 29 semanas de gestación. En su mayoría fueron fetos del sexo femenino con un porcentaje del 53.13%.

Tabla 5 Características antropométricas y edad gestacional de los recién nacidos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PESO	64	1140	3640	2265.83	489.96
TALLA	64	37.0	51.0	45.906	3.27
CAPURRO	64	29.0	41.0	37.255	2.04

Respecto a la respuesta al nacimiento el 73.4% (n=47) de los recién nacidos presentaron un Apgar al minuto de 8, y a los 5 minutos un Apgar de 9 en el 81.3% (n=52) de los casos. En el examen de Silverman-Anderson el 67.2% (n=43) no presentaron dificultad respiratoria, 31.3% (n=20) dificultad respiratoria leve y solo se registró un caso de dificultad respiratoria severa.

Tabla 6 Apgar al minuto recién nacidos con diagnóstico previo de RCIU

APGAR 1 MIN					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	4	1	1.6	1.6	1.6
	6	3	4.7	4.7	6.3
MODA:8	7	12	18.8	18.8	25.0
	8	47	73.4	73.4	98.4
	9	1	1.6	1.6	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

Tabla 7 Apgar a los 5 minutos en recién nacidos con diagnóstico previo de RCIU

APGAR 5 MIN					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	8	12	18.8	18.8	18.8
MODA: 9	9	52	81.3	81.3	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

Tabla 8 Silverman-Anderson recién nacidos con diagnóstico previo de RCIU

SILVERMAN – ANDERSON				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	0	43	67.2	67.2
	1	12	18.8	18.8
MODA: 0	2	7	10.9	10.9
	3	1	1.6	1.6
	5	1	1.6	1.6
	Total	64	100.0	100.0

De los 64 casos en estudio 22 (34.4%) requirieron atención en unidad de cuidados intermedios y 18 (28.1%) en unidad de cuidados intensivos, de los cuales 7 (10.9%) requirieron intubación orotraqueal. El motivo principal de ingreso a UCIN fue en 35 casos (54.68%) el riesgo metabólico, seguido en frecuencia por el síndrome de dificultad respiratoria con 11 casos (17.18%). Un 65.6% de casos (n=42) tuvieron peso bajo, y el 34.4% (n=22) peso adecuado para la edad gestacional. Por último, respecto a las alteraciones metabólicas estudiadas, en los recién nacidos con restricción de crecimiento intrauterino el nivel de hematocrito promedio fue de 51.30% +/- 5.3%, y la de hemoglobina de 16.6 g/dl +/- 1.5 g/dl, no se registró policitemia en algún recién nacido. Se registraron 15 casos de hipoglucemia que equivalen a un 37.5%. Hubo 5 casos de hipocalcemia (8%) y 3 casos de hipotermia que por definición corresponde a aquellos casos con temperatura <36°C.

Hicimos un análisis descriptivo de las características posnatales por tipo de restricción de crecimiento intrauterino y obtuvimos lo siguiente: aquellos recién nacidos con diagnóstico previo de RCIU tipo I el Apgar al minuto fue de 8 en 79.2% de los casos, en RCIU tipo II fue 8 y 7 con un 44.4% respectivamente y sólo un caso con Apgar de 6, el cual requirió

intubación orotraqueal, en el caso de RCIU tipo III y el tipo IV fue de 7 en ambos casos, y en cuanto al Apgar a los 5 minutos, en RCIU tipo I fue de 9 en 88.6%, en RCIU tipo II fue de 8 en 55.5% (n=5) y de 9 en 45.5% (n=4), en RCIU tipo III y tipo IV fue de 8 en ambos casos.

En el peso fetal en RCIU tipo I el 41.5% (n=22) de los fetos tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional al nacimiento, en RCIU tipo II, tipo III y tipo IV el 100% de los recién nacidos tuvieron peso bajo para la edad gestacional. Respecto a la hospitalización el 45.2% (n=24) de los recién nacidos con RCIU tipo I pasaron a alojamiento conjunto, 35.8% (n=19) ingresaron a unidad de cuidados intermedios por riesgo metabólico y 18.8% (n=10) a unidad de cuidados intensivos por síndrome de dificultad respiratoria, no así los fetos con RCIU tipo II, tipo III y tipo IV donde el 100% de los recién nacidos ingresaron a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Tabla 9 Resultado perinatal en RN con diagnóstico previo de RCIU

		Antropometría			Hospitalización			Complicaciones metabólicas				Adaptación al nacimiento			Vía de resolución			Diagnóstico final	
RCIU		Capurro	Peso	Talla	AC	Intermedios	UCIN	Hipoglucemia	Hiperbilirrubinemia	Hipocalcemia	Hipotermia	Apgar <6	SA >2	Ventilación asistida	Abdominal	Vaginal	Semanas resolución	PAEG	PBEG
Tipo I	PAEG	38.1	2746.5gr	48.3cm	41.4% (22)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	68.1% (15)	31.8% (7)	38.1	100% (22)	
	PBEG	37	2099.02 gr	45.4cm	6.4% (2)	61.2% (19)	32.2% (10)	25.8% (8)	0%	16.1% (5)	6.4% (2)	0%	0%	3.2% (1)	80.6% (25)	19.3% (6)	37		100% (31)
	Tipo II	36.4	1777.3gr	42.8cm	0%	33.3% (3)	66.6% (6)	66.6% (6)	0%	22.2% (2)	11.1% (1)	11.1% (1)	11.1% (1)	44.4% (4)	100% (9)	0%	36.4	0%	100% (9)
	Tipo III	29	1140gr	37cm	0%	0%	100% (1)	100% (1)	0%	0%	0%	0%	0%	100% (1)	100% (1)	0%	29	0%	100% (1)
	Tipo IV	36.4	2140gr	44cm	0%	0%	100% (1)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0%	0%	0%	100% (1)	100% (1)	0%	36.4	0%	100% (1)

DISCUSIÓN

Respecto a los resultados obtenidos en nuestro estudio, observamos que en cuanto al medio ambiente que rodea a la embarazada, William W. Hay Jr y col¹⁵, reportan que el 15 al 40% de los niños cuyas madres tuvieron abusos de drogas, presentaron RCIU; hecho que contrasta con nuestra población ya que este factor de riesgo, aun incluyendo al tabaquismo como toxicomanías, se observó en nuestro medio en un 8%.

Vayssière C y colaboradores¹¹ respecto a los antecedentes gineco-obstétricos señalaron que el diagnóstico previo de RCIU aumenta el riesgo 4 veces, así mismo como factor de riesgo se menciona la gran multiparidad; esto se confirma en nuestro grupo de estudio ya que el 54.55% de las pacientes estudiadas fueron multigestas y el 45.45% primigestas, y de ellas solamente una tuvo antecedente de restricción de crecimiento intrauterino en embarazo puesto que la mayoría de las pacientes no tenían conocimiento del diagnóstico en sus embarazos previos.

También Javier Caradeux¹² y colaboradores describen que, los trastornos hipertensivos al compartir la fisiopatología están presentes en un 30-40% de las pacientes y se asocian a un aumento de hasta 4 veces el riesgo, la presencia de Hipertensión Gestacional y preeclampsia se observó en un 8 y 9% de nuestra población respectivamente.

En cuanto al estado nutricional de la paciente se reporta en el estudio de Vayssière C, y cols.¹¹ La prevalencia de la obesidad en un 8% de las pacientes y que la presencia de esta aumenta el riesgo en un factor menos del doble, teniendo mayor repercusión la presencia de desnutrición. Sin embargo, nuestro país ocupa uno de los primeros lugares de obesidad en el adulto, lo cual en nuestro estudio se hizo evidente con la presencia de obesidad en un 27%.

Tal como describe el autor Valenti E¹⁶, la clasificación previa de los fetos con RCIU en simétricos y asimétricos al no añadir información clínicamente útil ha quedado en desuso y actualmente la clasificación en la que se basa nuestra clínica es la que determina la FASGO 2017⁴ en la cual, se clasifican a los fetos con RCIU en estadio I, II, III y IV.

En cuanto a la resolución del embarazo, lo que reporta el autor Lit T³⁵, las dos opciones posibles son el parto o el manejo expectante y de acuerdo con lo expuesto en la tabla 1, la edad gestacional y la vía de nacimiento para la finalización del embarazo se realizará de acuerdo con el estadio de RCIU, siendo para el estadio I, la finalización a las 37 semanas de gestación, pudiendo resolverse mediante vía vaginal; a partir del estadio II, la finalización

se realizará vía abdominal. En su estudio, se reporta como resolución más frecuente la abdominal con un 38%, en nuestro estudio se observa un mayor porcentaje ya que el 79.7% de los fetos nacieron por esta vía; la principal indicación de cesárea fue el diagnóstico en sí de restricción de crecimiento intrauterino en el 47.05% de los casos.

Enfocándonos al objetivo general que es conocer la morbilidad y mortalidad en los fetos con RCIU, se describe en la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Restricción de Crecimiento Intrauterino¹ que aquellos fetos por debajo del percentil 10 tienen un riesgo de mortalidad aumentado en 20 veces, sin embargo, es de importancia resaltar que en nuestra clínica no se reportó ningún caso de muerte fetal ni neonatal.

En cuanto a las comorbilidades, se realizó un cuadro comparativo en donde se divide por estadios de acuerdo con la clasificación obtenida mediante la flujometría doppler, de donde se analiza lo siguiente:

En los fetos con estadio I, se obtuvo un total de 53 pacientes, sin embargo, 41.5%(n=22) de los nacimientos catalogados como RCIU tipo I tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional, por lo que se decidió no incluirlos en el análisis de las complicaciones ya que consideramos que pueden ser falsos positivos y así evitar un mayor sesgo en la comparación de la población. El 58.5% (n=31) restante tuvo diagnóstico de peso bajo para la edad gestacional (verdaderos positivos).

Se hace evidente también que la frecuencia de complicaciones tiene una correlación directa con la estadificación del Doppler, es decir, en cuanto sea más avanzado, estarán más presentes las mismas. En los 4 estadios la principal complicación y el principal motivo de ingreso a vigilancia en Cúmulos intermedios o UCIN fue el riesgo metabólico, manifestado por hipoglucemia con un 25.8%, contra un 66% en el estadio II y un 100% en estadios III y IV. Como segundo lugar, se observó la presencia de síndrome de dificultad respiratoria con necesidad de ventilación asistida en 3.2% en el estadio I, 44.4% en el estadio II y un 100% en estadios III y IV. Como tercer lugar la presencia de hipocalcemia con 16.1% de los recién nacidos en estadio I, 22.2% en el estadio II y un 100% en el estadio III y IV, finalmente la presencia de hipotermia también estuvo presente en los 4 estadios siendo un 3.2% en el estadio I hasta un 100% en el IV y en este último, como diferencia con el resto de los tipos, estuvo presente el diagnóstico de hiperbilirrubinemia.

CONCLUSIONES

Las aportaciones sobre la óptima eficacia y eficiencia más relevantes de este estudio se resumen de la siguiente manera:

- Se obtuvo un porcentaje alto de fetos manejados como RCIU que resultaron falsos positivos. Esto puede ser un parteaguas a otros estudios de investigación en donde se analice la metodología para la determinación del peso fetal en aquellos casos clasificados como RCIU y así conocer que parámetro de la fetometría es el que está modificado el diagnóstico, lo cual evitaría intervenciones innecesarias en este grupo de pacientes.
- El factor de riesgo principal en nuestro grupo de estudio es la obesidad lo que es concordante con el alto índice de obesidad en adultos en nuestro país.
- En general los recién nacidos con diagnóstico antenatal de restricción de crecimiento intrauterino tienen buen pronóstico, no se presentaron casos de muerte perinatal en nuestro estudio, lo cual refleja un seguimiento adecuado y decisión oportuna para la resolución del embarazo y el tratamiento en la etapa post natal.

Con este trabajo se demostró que el pronóstico en recién nacidos con diagnóstico antenatal de restricción de crecimiento intrauterino es bueno para la vida y la función, y que existen complicaciones leves en la mayoría de los casos, reportándose principalmente desequilibrio metabólico y síndrome de dificultad respiratoria. Este estudio servirá como base para futuras investigaciones y se puede extrapolar a otras poblaciones similares.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Diagnóstico y tratamiento de la Restricción del Crecimiento intrauterino México: Secretaría de Salud 2011.
- ² Mandy GT, Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 10 de noviembre de 2020).
- ³ ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal growth restriction ACOG 2019. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb;133(2):e97-e109. doi:10.1097/AOG.0000000000003070.
- ⁴ FASGO Valenti E, et al. Actualización de Consenso de Obstetricia FASGO 2017: "RCIU (Restricción del Crecimiento intrauterino)". Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_consenso_RCIU_FASGO_2017.pdf
- ⁵ Pérez Wulff, et al. Guía Clínica No 2 de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia Restricción del Crecimiento intrauterino 2013.
- ⁶ Kovo M, et al. The placental factor in early and late onset normotensive growth restriction. 2013 Apr;34(4):320-4. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.010.
- ⁷ Metabolomic identification of placental alterations in fetal Growth Restriction. *The Journal of maternal fetal and neonatal medicine. Placenta.* 2013 Apr;34(4):320-4. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.010
- ⁸ Genç SO. Serum Bcl-2, caspasa 9 and soluble sFasL levels as perinatal markers in late preterm pregnancies with fetal uterine growth restriction. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):686-696.doi:10.24953/turkyped.2019.05.007.
- ⁹ Cabero i Roura (2016). *Manual Ginecología y obstetricia* 2016. Ergon
- ¹⁰ F. Gary Cunningham, et al. (2019). *Williams obstetricia* (25 ed.). Mc Graw Hill
- ¹¹ Vayssière C, et al. Fetal Growth Restriction intrauterine growth restriction guidelines for clinical practice from the french College of gynecologist 2015 *European Journal of GO. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:10-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
- ¹² Caradeux J, et al. Diagnostic performance of third trimester ultrasound for the prediction of late onset fetal growth restriction: sistematic review and metaanalysis *AJOG* 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):449-459.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.043.
- ¹³ Blue NR, et al. A comparison of methods for the diagnosis of fetal growth restriction between the Royal college of gynecologist and Obstetrics and ACOG. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):835-841. doi: 10.1097/AOG.0000000000002564.

-
- ¹⁴ Machado Nardoza LM, et al. Fetal growth restriction, current knowled. Arch Gynecol Obstet. 2017;295(5):1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
- ¹⁵ Hay Jr WW, S. Philip AG, Stevenson DK. Intrauterine Growth Restriction. Fetal and neonatal brain injury. Cambridge University. California 5ª edición. 2017.
- ¹⁶ Revista Chilena de Obstetricia y ginecología, restricción del crecimiento intrauterino, 2015
- ¹⁷ Pels A, et al. Early Onset fetal Growth Restriction a systematic review on mortality and morbidity. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(2):153-166. doi: 10.1111/aogs.13702.
- ¹⁸ Rizzo G, et al. Role of doppler ultrasound at time of diagnosis of late Onset fetal Growth Restriction in predicting adverse perinatal outcomes ISUOG. Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 55: 793- 798.
- ¹⁹ Aditya I, et al. Use of Doppler velocymetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(2):117-26. doi: 10.3233/NPM-16915132.
- ²⁰ Martínez-Rodríguez P, Oliva-Cáceres L. Flujoimetría Doppler en medicina materno fetal. Rev Med Hondur 2014;82(1):27-32.
- ²¹ Divon MY. Fetal growth restriction: screening and diagnosis. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 4 de enero de 2021).
- ²² Maulik D. Doppler ultrasound of the umbilical artery for fetal surveillance. Doppler ultrasound of the umbilical artery for fetal surveillance. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 4 de enero de 2021).
- ²³ Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal Growth Restriction: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(4):430-441. doi: 10.1002/uog.19117.
- ²⁴ NHM Van Oostruma, et al. Two dimensional speckle tracking echocardiography in fetal growth restriction, systematic review 2020. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;254:1–8.
- ²⁵ McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction AJOG. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S855-S868. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.
- ²⁶ Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction AJOG. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S829-S840. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.565.

-
- ²⁷ Nawathe A, David AL. Prophylaxis and treatment of fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:66-78. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.007.
- ²⁸ Pels A, et al. Maternal sildenafil vs placebo in pregnant women with severe early onset fetal growth restriction. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(6): e205323.
- ²⁹ Pels A, et al. STRIDER (Sildenafil therapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction) international consortium of randomised placebo controlled trials. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):440.
- ³⁰ Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S818-S828. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.227.
- ³¹ Men-Jean Lee, MDDebra Guinn, MD, FACOG. Antenatal corticosteroid Therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 4 de diciembre de 2020).
- ³² ACOG Committee opinión. Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation ACOG. 2017;130(2):e102-e109.
- ³³ Acevedo Gallegos S, et al. Efectos de los esteroides como inductores de maduración pulmonar en restricción del crecimiento intrauterino. Revisión sistemática. *Perinatol Reprod Hum.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.07.003>
- ³⁴ Lees C, et al. Perinatal morbidity and mortality in Early Onset fetal Growth Restriction ISUOG. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):400-8.
- ³⁵ Li T, et al. Neonatal adverse outcomes of induction and expectant management in fetal Growth Restriction 2020. *Front. Pediatr.,* 2020; 8: 1-12. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.558000>
- ³⁶ Duro-Gómez J, et al. Efficace and safety of misoprostol, dinoprostona and cook ballon for labor induction in women with fetal Growth Restriction at term. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Oct;296(4):777-781. doi: 10.1007/s00404-017-4492-8
- ³⁷ Familiari A, et al. Adverse intrapartum outcome in pregnancies complicated by small for gestational age and late fetal Growth Restriction undergoing induction of labor. *European journal of obstetrics and ginecol* 2020. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:455-467.
- ³⁸ Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction postnatal monitoring and outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Apr;66(2):403-423. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.009.

³⁹ Colella M, Frérot A, Batista A, Olivier B. Neonatal and long term consequences of fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):212-218. doi: 10.2174/1573396314666180712114531.

⁴⁰ Miller SL, Huppi PS and Mallard C. The consequences of fetal Growth Restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol* 2016;594(4):807–823.