



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Perinatología

“Isidro Espinosa de los Reyes”

“Diferencias en la biometría hemática al nacimiento en recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío”

TESIS

Que para obtener el título de especialista en:

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

Dr. Alán González Velázquez

NOMBRE DEL ALUMNO

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona

ASESOR DE TESIS



MÉXICO, D. F.

2015



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

"DIFERENCIAS EN LA BIOMETRÍA HEMÁTICA AL NACIMIENTO EN RECIEN
NACIDOS CON DIAGNÓSTICO PRENATAL DE FETO PEQUEÑO PARA LA EDAD
GESTACIONAL Y FETOS CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO
INTRAUTERINO DE INICIO TEMPRANO Y TARDÍO"



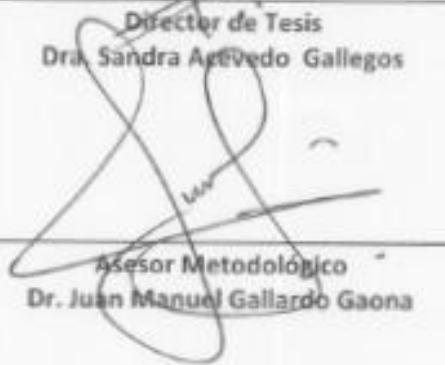
Director de Enseñanza
Dr. Enrique Alfonso Gomez Sánchez



Profesor Titular
Dra. Sandra Acevedo Gallegos



Director de Tesis
Dra. Sandra Acevedo Gallegos



Asesor Metodológico
Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	2
A. FETO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG).....	2
B. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU).....	3
EPIDEMIOLOGÍA.....	3
DEFINICIÓN	3
DIFERENCIAS FISIOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS ENTRE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL TEMPRANA – SEVERA Y LA TARDÍA – LEVE.....	4
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO FETAL DE INICIO TEMPRANO	4
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO FETAL DE INICIO TARDÍO.....	4
PROBLEMAS COMUNES ENTRE LA RCIU TEMPRANA Y TARDÍA.....	5
EDAD GESTACIONAL PARA DEFINIR TEMPRANO VERSUS TARDÍO	6
C. HEMATOLOGÍA FETAL	7
FISIOLOGÍA.....	7
FISIOPATOLOGÍA EN FETOS CON RCIU	7
III. JUSTIFICACIÓN	9
IV. OBJETIVOS	10
V. METODOLOGÍA.....	11
VI. CRITERIOS DE SELECCIÓN	11
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	12
VIII. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	13
IX. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	13
X. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	15
XI. RESULTADOS.....	15
XII. DISCUSIÓN.....	28
XIII. CONCLUSIONES.....	29
XII. ANEXO 1	30
XIII. BIBLIOGRAFÍA	31

I. INTRODUCCIÓN

El crecimiento fetal depende de una serie de interacciones que se llevan a cabo entre la madre (placenta), el feto y el medio ambiente.^{1, 2} Cada feto tiene un potencial de crecimiento genéticamente predeterminado y será modulado tanto por la salud del feto, de la madre y la función placentaria; si estas son normales, el feto logrará alcanzar su potencial de crecimiento; sin embargo, cualquier alteración de una de estas variables generará alteraciones en su crecimiento y si son de magnitud suficiente al desarrollo de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).³

La alteración en el proceso de implantación placentaria es una de estas causas y se caracteriza por cambios significativos en el área de intercambio placentario para oxígeno y nutrientes, cuyo desenlace es la hipoxia intrauterina. El desarrollo anormal del árbol vascular placentario es responsable de los efectos maternos y fetales de la insuficiencia útero-placentaria, siendo el primer paso en una cascada de compromisos fetales que conducen a la RCIU.⁴

La RCIU debida a insuficiencia placentaria es una condición asociada a hipoxemia crónica y acidemia fetal. Esta condición intrauterina resulta en un trastorno multisistémico, que se refleja en el pobre resultado perinatal en comparación a sus contrapartes con crecimiento adecuado así como en el desencadenamiento de múltiples mecanismos de compensación fetal.⁵

Dichas alteraciones en la función placentaria se reflejan en cambios hemodinámicos materno-fetales observados en el estudio Doppler anormal de la arteria umbilical (AU), cambios en el metabolismo y perfil hematológico fetal, entre otros.

Los efectos hematológicos observados a consecuencia de la hipoxemia crónica en la RCIU incluyen trombocitopenia y un recuento elevado en el número de glóbulos rojos nucleados (NRBC) especialmente cuando se desarrolla acidemia.^{6, 7} Por lo que en la actualidad, no existen estudios que describan la magnitud de dichos cambios hematológicos entre los recién nacidos (RN) con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y fetos con restricción del crecimiento intrauterino temprano y tardío al momento del nacimiento.

II. MARCO TEÓRICO

A. FETO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG)

El diagnóstico de feto pequeño para la edad gestacional se lleva a cabo actualmente sobre la base de un peso fetal estimado por debajo de un umbral dado, más comúnmente el percentil 10. Es probable que esta definición carezca de sensibilidad, ya que los casos de restricción de crecimiento que no caen por debajo del percentil 10 pueden pasar desapercibidos, sin embargo si se identifica a un subgrupo de embarazos de alto riesgo con pobres resultados perinatales. Por lo tanto, la detección de fetos pequeños es clínicamente relevante porque en su conjunto este grupo de fetos se asocia con un peor resultado perinatal, y esto representa oportunidades para la prevención de casos con mayor riesgo de muerte fetal intrauterina, lesión cerebral perinatal y de sufrimiento fetal intraparto severo. Además, la evidencia acumulada en los últimos 20 años, ha demostrado de forma consistente que el nacer pequeño tiene importantes implicaciones para la calidad de la salud en la edad adulta.³⁶

Estudios basados en diversas poblaciones muestran que la identificación prenatal de fetos pequeños para la edad gestacional tiene como consecuencia una reducción significativa en los resultados perinatales adversos y muerte fetal.³⁸

Mientras que los fetos pequeños en general se asocian con una peor evolución, la evidencia clínica sugiere que hay, al menos, dos grupos de fetos pequeños. Por conveniencia arbitraria, estos dos grupos se conocen normalmente con el nombre de restricción del crecimiento fetal frente y pequeños para la edad gestacional.

La restricción del crecimiento intrauterino fetal se utiliza normalmente para referirse a los fetos pequeños con mayor riesgo de deterioro fetal in útero, muerte fetal y en general de un peor resultado perinatal en comparación con los fetos que crecen normalmente. Estos fetos se cree que tienen una verdadera restricción del crecimiento. En general, la restricción del crecimiento fetal se asocia con signos Doppler que sugieren la redistribución hemodinámica como un reflejo de la adaptación a la desnutrición fetal, hipoxia, histológica, signos bioquímicos de enfermedad placentaria y a un mayor riesgo de preeclampsia. El término pequeño para la edad gestacional se ha usado para diferenciar un subgrupo de fetos pequeños que no presentan los cambios descritos anteriormente, de manera que no parece haber ninguna adaptación fetal a un entorno anormal y con los resultados perinatales similares a los de los fetos que crecen normalmente.

B. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

EPIDEMIOLOGÍA

La restricción del crecimiento intrauterino fetal (RCIU) se define como la incapacidad de alcanzar su propio potencial de crecimiento. La RCIU afecta hasta el 15% de los embarazos y es en la actualidad uno de los mayores problemas en la Obstetricia, pues incrementa la morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos independientemente de la edad gestacional al nacimiento.⁸

Se estima que al año, más de 30 millones de embarazos se complican con RCIU en todo el mundo, con una incidencia de 6.9% en países desarrollados y de aproximadamente 10-15% en países de América latina y el Caribe.⁹ Esta patología se asocia a óbito, muerte neonatal y morbilidad perinatal, así como a efectos negativos a largo plazo como parálisis cerebral y propensión a enfermedades crónicas degenerativas y cardiovasculares en la vida adulta y que son resultado de las adaptaciones fetales que repercuten a largo plazo en el individuo, proceso conocido como “programación fetal”.^{10,11}

En muchas situaciones no es posible establecer un factor etiológico. A pesar de que en el pasado estos casos eran catalogados como idiopáticos, se ha demostrado que la RCIU se asocia con un fenotipo placentario específico.¹¹ Algunos autores consideran que la disfunción placentaria es la causa de RCIU en el 80-90% de los casos.¹² La placenta juega un papel crítico en su etiología a través de anomalías anatómicas y/o funcionales, vasculares, o cromosómicas.¹³

DEFINICIÓN

El Colegio Norteamericano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), define la restricción del crecimiento intrauterino como aquella condición en la cual el peso fetal estimado mediante ultrasonido es menor al percentil 10 de acuerdo a la edad gestacional.¹⁴ Estableciendo que el diagnóstico y manejo se complican debido al uso de una terminología ambigua y a la falta de criterios diagnósticos uniformes, también que el tamaño fetal por sí solo no es una indicación de una complicación, y que como resultado de esta confusión, pueden ocurrir intervenciones innecesarias o la falta oportuna de estas.

Conceptualmente la RCIU es la condición en la cual el feto es incapaz de alcanzar su potencial de crecimiento.¹⁵ Epidemiológicamente se define como aquel feto con un peso estimado menor a dos desviaciones estándar en relación a tablas de referencia poblacionales.¹⁶

La definición más comúnmente adoptada para describir a un feto que no ha alcanzado un peso normal, se basa en calcular el peso fetal estimado (PFE) mediante ecografía para cierta gestación, en donde se encuentra una circunferencia abdominal (CA) o la medición del PFE en el percentil 10. El ACOG y el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) coinciden en que en este punto de corte el riesgo de morbilidad perinatal y la mortalidad aumenta.^{14,17}

DIFERENCIAS FISIOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS ENTRE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL TEMPRANA – SEVERA Y LA TARDÍA – LEVE.

En cuanto a la evidencia sugiere, la restricción del crecimiento intrauterino fetal está definida por la existencia de insuficiencia placentaria.³⁹ Dentro de esta patogénesis en común, la restricción del crecimiento fetal se presenta bajo dos fenotipos diferentes cuando el inicio es temprano o tardío en la gestación. En general, aunque no siempre, hay una relación entre el inicio temprano y las formas más severas de la restricción del crecimiento fetal. En la tabla 1, se muestran las principales diferencias entre ambas formas clínicas.

La diferenciación entre el inicio de la restricción del crecimiento fetal temprana y tardía tiene un valor claro de comparación entre los estudios de investigación y para ayudar a los médicos en la comprensión de las diferentes presentaciones de la enfermedad.

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO FETAL DE INICIO TEMPRANO

La restricción del crecimiento intrauterino fetal de inicio temprano representa el 20-30% de todos los fetos con restricción del crecimiento.

Se presenta asociado a preeclampsia (PE) en hasta un 50% de los casos. Este tipo de restricción de aparición temprana está muy asociada a insuficiencia placentaria severa y a hipoxia fetal crónica.³⁶

Esto explica que el Doppler de la arteria umbilical (AU) es anormal en una alta proporción de los casos.⁴⁰

Si no se trata esta condición fetal, el deterioro progresará a hipoxia y a acidosis descompensada, la cual se refleja en la progresión de las anomalías de la UA y en el aumento de los índices de pulsatilidad (IP) en las venas precordiales, principalmente del ductus venoso (DV). La latencia de deterioro fetal grave puede variar en cada caso, pero normalmente dura semanas y a menudo sigue una cascada de cambios que se reflejan en un patrón de cambios hemodinámicos en el Doppler que permite monitorizar la progresión del deterioro fetal y así poder decidir el momento del parto electivo.

La restricción del crecimiento fetal temprano severa se asocia con lesiones graves y/o muerte fetal antes de término en muchos casos.⁴¹ Por lo que el manejo es un reto y el objetivo es lograr el mejor equilibrio entre los riesgos de dejar al feto in útero el tiempo preciso, en comparación con las complicaciones de la prematuridad.

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO FETAL DE INICIO TARDÍO

La restricción del crecimiento intrauterino fetal de inicio tardío representa el 70-80% de todos los fetos con restricción del crecimiento. Se distingue principalmente de las formas de inicio temprano en que su asociación con PE es baja, aproximadamente el 10%. El grado de insuficiencia placentaria es leve, por lo tanto el Doppler de la AU es normal en casi todos los casos. A pesar de que el IP de la AU es normal en el Doppler, hay una alta asociación con valores anormales del índice cerebro – placentario (ICP). Además, una vasodilatación cerebral avanzada sugiere hipoxia crónica, reflejada con IP de la arteria cerebral media (ACM) <p5, lo cual puede ocurrir en hasta el 25% de los RCIU tardíos. Signos de deterioro fetal

avanzado con los cambios en el DV prácticamente nunca se observan. Por lo tanto, la cascada secuencial de deterioro fetal descrito anteriormente no se produce en esta RCIU tardía.

A pesar de su naturaleza más benigna en comparación con la RCIU temprana, hay un riesgo de deterioro fetal agudo antes del parto, por la elevada contribución a la mortalidad fetal tardía, y una alta asociación con sufrimiento fetal intraparto y acidosis neonatal. Así, la RCIU tardía carece de una "historia natural" y puede sufrir un deterioro rápido que puede causar daño severo o la muerte fetal sin signos observables de fase tardía como en la RCIU temprana. Esto podría explicarse por diversas causas, incluyendo la muy baja tolerancia de estos fetos de término a la hipoxia en comparación con los pretérmino, la presencia más frecuente de contracciones uterinas en un embarazo a término, y en algunos casos de una falla rápida en la función placentaria.³⁶

Contrario a lo que sucede en la RCIU temprana, la RCIU tardía no debería representar un desafío en el manejo, una vez establecido el diagnóstico.

Sin embargo, la baja tasa de diagnóstico (no diagnosticados) sigue influyendo en que la RCIU contribuya en una gran proporción de muertes fetales tardías del embarazo.

Tabla 1. Resumen de las principales diferencias entre las formas de RCIU de inicio temprana y tardía.³⁶

RCIU de inicio temprana (1-2%)	RCIU de inicio tardío (3-5%)
Problema: Manejo	Problema: Diagnóstico
Enfermedad placentaria: Severa (Doppler anormal de la AU, alta asociación con preeclampsia)	Enfermedad placentaria: Leve (Doppler normal de la AU, baja asociación con preeclampsia)
Hipoxia ++: Adaptación cardiovascular sistémica	Hipoxia +/-: Adaptación cardiovascular central
Feto inmaduro = Mayor tolerancia a la hipoxia = Historia natural	Feto maduro = Menor tolerancia a la hipoxia = No (o muy corta) historia natural
Alta mortalidad y morbilidad; baja prevalencia	Menor mortalidad (pero causa común de muerte fetal tardía); pobre resultado a largo plazo; afecta a gran parte de los embarazos

PROBLEMAS COMUNES ENTRE LA RCIU TEMPRANA Y TARDÍA

A pesar de las diferencias notables en la gravedad de la enfermedad fetal, la RCIU temprana y la tardía se asocian con un pobre pronóstico a largo plazo a partir de los puntos de vista del desarrollo neurológico, cardiovascular y metabólico.

Esto apoya la noción de que independientemente de la gravedad, la exposición crónica a este ambiente intrauterino adverso es crítica para determinar una programación fetal adversa. Además, es probable que las diferentes etapas de maduración fetal determinen las diferentes respuestas adaptativas de esta programación.

En cuanto a la evidencia sugiere, la RCIU temprana y tardía es causada por enfermedad placentaria, pero se desconoce si se asocian con el mismo tipo de enfermedad placentaria. La insuficiencia placentaria en la RCIU de inicio temprana se asocia con signos histológicos de implantación temprana anormal.⁴² No

está claro si la RCIU tardía sea una forma leve de implantación anormal placentaria en el embarazo temprano o un daño placentario superpuesto que ocurre durante la segunda mitad del embarazo. Además, existe evidencia que apoya que la enfermedad placentaria en la RCIU tardía puede desarrollarse al final del embarazo, como lo sugiere una proporción de estos pacientes que desarrollan un Doppler anormal de las arterias uterinas (UtA) en el tercer trimestre, después de haber presentado valores normales previos.⁴³

EDAD GESTACIONAL PARA DEFINIR TEMPRANO VERSUS TARDÍO

Por definición, cualquier corte utilizado para clasificar de acuerdo a la edad gestacional el momento del inicio de la RCIU es arbitrario y determinado por el uso y el momento de la ecografía del tercer trimestre de cada entorno, y por la determinación del protocolo de manejo y el momento del nacimiento. Además, debido a que esta no es una clasificación etiológica, se verá obstaculizada por una enorme superposición en las características clínicas.

El punto de corte para definir la RCIU de inicio temprana versus tardía comúnmente se ha establecido de manera arbitraria en alrededor de 32-34 semanas al momento del diagnóstico o 37 semanas al momento del nacimiento. Un estudio prospectivo utilizando el análisis de árbol de decisión en más de 700 casos determinó que 32 semanas al momento del diagnóstico y 37 semanas al momento del nacimiento clasificaba mejor a estos dos grupos en donde se observaban mejor estas diferencias en términos de resultados perinatales adversos.^{36, 44}

C. HEMATOLOGÍA FETAL.

FISIOLOGÍA

Durante el desarrollo fetal normal, la hematopoyesis se mueve de sitios extramedulares como el hígado y el bazo a la médula ósea al principio del tercer trimestre, mientras que la producción de plaquetas continúa en la médula ósea y la sangre.^{19, 20, 21} La estimulación de la hematopoyesis mejora debido a hipoxemia fetal conduciendo primero a un incremento compensatorio en las células rojas de la sangre.²²

Tanto los glóbulos rojos como las plaquetas se originan a partir de progenitores mieloides tempranos CD34+ después de la diferenciación en líneas celulares eritroides y megacariocitos bajo la influencia de la eritropoyetina (EPO), y trombopoyetina (TPO).^{19, 20} El principal estímulo para la producción de EPO es la hipoxia, mientras que la actividad de la TPO aumenta cuando el número de plaquetas circulantes cae.^{19,23} Sin embargo, la persistencia de la hipoxemia es capaz de reactivar la hematopoyesis extramedular. A partir de estos sitios con fenestraciones capilares de tamaño suficiente, los grandes NRBC entran fácilmente en la circulación en respuesta al empeoramiento del estado ácido-base. En contraste con los NRBC, las nuevas plaquetas gigantes pueden entrar libremente a la circulación, y por consiguiente el aumento de la producción de plaquetas en respuesta a la TPO resulta en la elevación del volumen plaquetario circulante medio (como se ve en el grupo con enfermedad moderadamente progresiva).

Debido a sus progenitores en común, los glóbulos rojos y el número de plaquetas están inversamente relacionados, lo que es más notable en la presencia de hematopoyesis extramedular importante y el recuento elevado de los NRBC. Esta competencia por los progenitores puede llegar a ser tan exagerada que los recién nacidos con restricción de crecimiento con trombocitopenia pueden perder temporalmente su capacidad para promover precursores de megacariocitos a pesar del aumento de los niveles de TPO.^{20, 24}

FISIOPATOLOGÍA EN FETOS CON RCIU

La disfunción placentaria produce diversos mecanismos asociados a las alteraciones hematológicas. Mientras que el riesgo para el consumo placentario y disminución secundaria de las mismas está relacionado con la resistencia al flujo sanguíneo placentario, la hematopoyesis extramedular en el contexto de la hipoxemia crónica parece ser el factor de riesgo para la disminución de la producción.

Según la teoría convencional, la agregación plaquetaria microvascular progresiva y la oclusión vascular de la vellosidad terminal conducen a incremento en la resistencia al flujo sanguíneo de la AU en la RCIU.^{25, 26} La interacción de estos factores también podría determinar el deterioro cardiovascular que precede al nacimiento. Mediante la incorporación de observaciones longitudinales, los hallazgos añaden nueva información a los estudios transversales previos.

A. A. Baschat et al.²⁷, demostraron que la concentración de hemoglobina (Hb) y el recuento de plaquetas son bajos, mientras que el recuento de NRBC es mayor con un pH anormal y deterioro cardiovascular más rápido y extenso. El recuento bajo de plaquetas es el principal factor hematológico asociado con progresión cardiovascular acelerada a Doppler venoso anormal. Cuando esta progresión es moderada, toma más de 1 mes, y el recuento de plaquetas bajo se asocia principalmente a un aumento progresivo en la resistencia al flujo sanguíneo de la AU. Sin embargo, con la progresión rápida el recuento bajo de plaquetas ya no se explica por la resistencia placentaria al flujo sanguíneo, sino que corresponde al inicio de la liberación acelerada de NRBC. Al mismo tiempo hay un nivel bajo de Hb y falla en la producción de nuevas plaquetas gigantes.

Se ha demostrado que el consumo de plaquetas activadas en la placenta incrementa el riesgo de trombocitopenia fetal, especialmente cuando hay estasis temporal o cuando hay flujo reverso sanguíneo umbilical durante el final de la diástole.^{28,29} Sin embargo, de manera similar a los resultados de Martinelli et al.³⁰, la consideración de lechos vasculares adicionales indica que el recuento de plaquetas está más fuertemente relacionado con la autorregulación de la arteria cerebral media (ACM), un hallazgo circulatorio que se correlaciona con hipoxemia independientemente de la velocidad diastólica final de la AU.^{31, 32} Cuando también se toma en cuenta el ritmo de la evolución clínica, es evidente que la relación entre el recuento de plaquetas y la resistencia al flujo sanguíneo de la AU es más pronunciada con el deterioro moderado. Con el deterioro más rápido, el recuento de plaquetas no se relaciona con la resistencia al flujo sanguíneo placentario, ya que el aumento en el recuento de NRBC surge como el principal determinante. Este hallazgo requiere el examen de la relación entre los glóbulos rojos y la producción de plaquetas en el feto.

Por lo tanto, es posible que la activación plaquetaria placentaria prepare el escenario para la oclusión progresiva de las vellosidades y de la pérdida acelerada de la velocidad diastólica final de la AU. En este momento el incremento en la demanda de plaquetas puede ser satisfecha a través de la producción de plaquetas gigantes inmaduras. Sin embargo, con la hipoxemia crónica persistente, la capacidad de generar nuevas plaquetas se vuelve limitada, ya que la producción extramedular de precursores de células rojas se intensifica. En consecuencia, el volumen plaquetario medio, que es un reflejo de la cantidad de plaquetas gigantes inmaduras, disminuye. En pacientes con deterioro clínico rápido, la trombopoyesis disfuncional y la eritropoyesis pueden explicar el complejo perfil hematológico al nacimiento.^{19, 20, 24} El rol secundario de la activación plaquetaria placentaria como contribuyente al deterioro clínico también explica el por qué la terapia antiplaquetaria fetal no es efectiva para retrasar la progresión si se inicia después de que se pierde la velocidad diastólica final de la AU.^{33, 34, 35}

A pesar de estas limitaciones aparentes que muestran los estudios longitudinales previos en la evaluación hemodinámica Doppler, se pueden plantear los mecanismos que operan a medida que empeora la función placentaria. Por lo que una reevaluación del rol de la terapia antiplaquetaria fetal puede estar justificada, reconociendo la importancia potencial del momento de inicio de la terapia.

III. JUSTIFICACIÓN

En pacientes con RCIU, la gravedad y la tasa de deterioro cardiovascular determinan la edad gestacional en la cual se deben considerar intervenciones. La tasa de deterioro cardiovascular fetal sistémico se relaciona con el incremento de la resistencia al flujo sanguíneo en la AU, la cual refleja la pérdida del área de perfusión de la sección transversal en el árbol arterial terminal de las vellosidades.

Estas anomalías vasculares de las vellosidades se pueden originar por una placentación defectuosa al principio del embarazo o de la pérdida adquirida de las vellosidades previamente perfundidas, lo que predispone al feto a la activación plaquetaria intraplacentaria, microtrombosis y recuento plaquetario bajo al nacimiento. Los fetos con flujo excesivamente anormal de la AU se encuentran en particular con un riesgo incrementado de trombocitopenia neonatal.

Se sugiere también que el consumo de plaquetas placentario y la oclusión vascular vellosa progresiva están asociados con deterioro cardiovascular acelerado en la RCIU. Un incremento posterior en la hipoxemia estimula la eritropoyesis extramedular de las células rojas sanguíneas aumentando la competencia para los precursores plaquetarios, limitando la generación de nuevas plaquetas. Por lo que el rápido deterioro cardiovascular culmina en la eritropoyesis disfuncional con ausencia de policitemia compensatoria y la liberación generalizada de NRBC en la circulación.

Por lo que se postula que el recuento de plaquetas al nacimiento se relaciona no sólo con una resistencia al flujo sanguíneo en la AU previo al nacimiento, sino también al tiempo que precede al deterioro cardiovascular detectado por Doppler.

La existencia de esta asociación podría sugerir que el perfil hematológico al nacimiento no sólo es una consecuencia de la disfunción placentaria, sino también del grado de compromiso hemodinámico fetal, por lo que el objetivo de este protocolo es el de describir las diferencias en los parámetros de la biometría hemática en los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y fetos con restricción del crecimiento intrauterino temprano y tardío al momento del nacimiento.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Describir y analizar las principales diferencias en los parámetros de la biometría hemática al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir y analizar las diferencias en los niveles de hemoglobina al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento.
- Describir y analizar las diferencias en los niveles de hematocrito al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento.
- Describir y analizar las diferencias en el recuento de glóbulos rojos al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento.
- Describir y analizar las diferencias en el recuento de plaquetas al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento.
- Describir y analizar las diferencias en el recuento de leucocitos al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento.
- Describir y analizar las diferencias en el recuento de reticulocitos al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento.

V. METODOLOGÍA

TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO:

Serie de casos.

SEGÚN LA INTERVENCIÓN DEL INVESTIGADOR:

Observacional.

SEGÚN LA RECOLECCIÓN DE DATOS:

Retrolectivo.

SEGÚN LA INTERPRETACIÓN DE VARIABLES:

Descriptivo y analítico.

TIPO DE ESTUDIO POR TEMPORALIDAD:

Transversal.

MUESTREO:

No probabilístico de tipo casos consecutivos.

UNIVERSO Y POBLACIÓN DIANA:

Pacientes con embarazo único y recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y de feto con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" de enero de 2012 a Junio de 2014.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

No se calculó, ya que el objetivo de este estudio es el evaluar el comportamiento y si existe alguna diferencia significativa en los principales parámetros de la biometría hemática al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento.

VI. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con embarazo único y recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y de feto con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", de enero de 2012 a junio de 2014 y que cumplan con los siguientes criterios:

- Descripción del diagnóstico prenatal de PEG o RCIU de inicio temprano o tardío previo al momento del nacimiento.
- Resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.
- Expediente clínico completo materno y neonatal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Embarazo múltiple, evidencia de alteraciones estructurales mayores, proceso infeccioso y/o probable alteración cromosómica fetal.
- Casos en los cuales no se encuentre la información requerida para el correcto llenado del instrumento de recolección de datos.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación de 90 pacientes, con los siguientes criterios de inclusión: 1. Embarazo único; 2. edad gestacional determinada por fecha de última menstruación confiable y confirmada por ecografía antes de las 20 semanas de gestación; 3. 30 RN con diagnóstico prenatal de PEG por un peso fetal estimado entre $p > 3$ y $p < 10$ de acuerdo a la edad gestacional con evaluación hemodinámica normal, 60 RN con diagnóstico prenatal de RCIU por un peso fetal estimado en $p < 3$ o un peso fetal estimado en $p < 10$ de acuerdo a la edad gestacional con evaluación hemodinámica anormal, subdividido en 30 RN con el diagnóstico prenatal de RCIU de inicio temprano antes de las 34 semanas de gestación y de 30 RN con el diagnóstico prenatal de RCIU de inicio tardío posterior a las 34 semanas de gestación. Para el análisis secundario se evaluó a estos tres grupos de pacientes con dicho diagnóstico previo al momento del nacimiento y que contaran con una biometría hemática al nacimiento. Excluyendo a fetos con alguna anomalía cromosómica, estructural o proceso infeccioso.

Se diseñó un instrumento de recolección de datos en base a lo revisado en la literatura médica disponible (ANEXO 1). Se revisaron libros de nacimientos en el área de tóco cirugía y quirófano y se solicitaron en el departamento de estadística del instituto los números de expediente de los casos con diagnóstico de pequeños para la edad gestacional y de restricción del crecimiento intrauterino. Con las siguientes claves: Trastornos relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal (P05-P08). P05. Retardo del crecimiento fetal y desnutrición fetal:

P05.0 Bajo peso para la edad gestacional.

P05.1 Pequeño para la edad gestacional.

P05.9 Retardo del crecimiento fetal, no especificado.

Se solicitó el apoyo del jefe a cargo de la consulta externa de obstetricia y de archivo para solicitar los expedientes clínicos completos para su revisión. Se revisaron tanto los expedientes físicos como electrónicos y se seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión.

Dentro de la evaluación ultrasonográfica se revisó el último ultrasonido previo al nacimiento, valorando el peso fetal estimado, así como el percentil para la edad gestacional y género fetal; en la evaluación hemodinámica doppler se incluyó a la AU, la ACM y el DV para clasificar a los tres grupos antes mencionados (PEG, RCIU temprano y RCIU tardío). Posterior al nacimiento, se determinaron las

concentraciones de hemoglobina (Hb), plaquetas, hematocrito, glóbulos rojos, leucocitos y reticulocitos en el laboratorio del instituto a través de una muestra venosa sanguínea tomada en tubo con ácido etilen diamino tetra acético. Niveles de hemoglobina normal entre 15g/dL – Hb 22g/dL Hematocrito normal entre 45% - 65%. La trombocitopenia significativa se definió como un recuento de plaquetas menor de 100.000, el recuento de eritrocitos por debajo de 5.000.000 por mm³, leucocitosis por arriba de 18.000, reticulocitosis por arriba del 6%.

El análisis de los datos obtenidos se llevó a cabo mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central (media, mediana y moda para las cuantitativas) y mediante tabla de frecuencias absolutas y porcentuales para las cualitativas. El análisis estadístico de los 3 grupos se llevó a cabo mediante el análisis de la varianza (o Anova: Analysis of variance) que es un método para comparar más de dos medias, la cual sirve para comparar si los valores de un conjunto de datos numéricos son significativamente distintos a los valores de otro o más conjuntos de datos. Este análisis de la varianza se utilizó para asociar una probabilidad a la conclusión de que la media de un grupo de puntuaciones es distinta de la media de otro grupo de puntuaciones. Dentro de este el primer paso consistió en someter los datos a un análisis de la varianza para establecer si hay diferencias significativas entre las medias de los 3 grupos, posteriormente se aplicó la prueba de rangos múltiples de Tukey, llamado también «Diferencia Significativa Honesta», la cual se utilizó para realizar las comparaciones múltiples de las medias basadas en la distribución del rango. Y por último se utilizaron diagramas de cajas de bigotes para la presentación visual que describen las características más importantes al mismo tiempo, tales como la dispersión y simetría. Se utilizó el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.); y un valor de P <0.05 fue considerado estadísticamente significativo y se ajustó aún más para comparaciones múltiples.

VIII. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para el procedimiento de recolección de datos se empleó un instrumento diseñado especialmente para este protocolo (ANEXO 1), utilizando para el llenado del mismo el expediente clínico tanto físico como electrónico de la paciente y del neonato incluidos en el estudio.

IX. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).	Condición en la cual el peso fetal estimado mediante ultrasonido es menor al percentil	Peso fetal estimado en p<3 o peso fetal estimado en p<10 de acuerdo a la edad gestacional con evaluación hemodinámica anormal.	Cualitativa dicotómica.	Nominal. Presente o ausente.

	10 de acuerdo a la edad gestacional.			
Pequeño para la edad gestacional.	Feto con peso estimado entre los percentil 3 y 10 sin alteración en la evaluación hemodinámica.	Peso fetal estimado entre $p>3$ y $p<10$ de acuerdo a la edad gestacional con evaluación hemodinámica normal.	Cualitativa dicotómica.	Nominal. Presente o ausente.
RCIU de inicio temprano.	Feto con RCIU de inicio antes de las 34 semanas de gestación.	Feto con RCIU de inicio antes de las 34 semanas de gestación.	Cualitativa dicotómica.	Nominal. Presente o ausente.
RCIU de inicio tardío.	Feto con RCIU de inicio posterior a las 34 semanas de gestación.	Feto con RCIU de inicio posterior a las 34 semanas de gestación.	Cualitativa dicotómica.	Nominal. Presente o ausente.
Anemia neonatal.	Reducción de la masa de glóbulos rojos, de la concentración de Hb. o del hematocrito (Hto).	Valores de hematíes por debajo de 5.000.000 por mm^3 , Hto $<45\%$ o Hb $<15\text{g/dL}$.	Cuantitativa.	De intervalo.
Policitemia neonatal	Concentración de Hto. o Hb. que es mayor de dos desviaciones estándar para la edad gestacional y postnatal, o aumento anormal de glóbulos rojos.	Hto. $>65\%$ o Hb. $>22\text{g/dL}$ o recuento de glóbulos rojos $>6.000.000/\text{mm}^3$.	Cuantitativa.	De intervalo.
Trombocitopenia neonatal.	Cantidad anormalmente baja de plaquetas.	Recuento plaquetario por debajo de $150.000/\text{mm}^3$ (Normal 150. 000 a 350 000/ mm^3).	Cuantitativa.	De intervalo.
Leucocitosis neonatal.	Aumento del número de leucocitos circulantes.	Leucocitos promedio arriba de 18.000, (rango 10-30.000).	Cuantitativa.	De intervalo.
Reticulocitosis	Aumento en el número de los reticulocitos circulantes.	Recuento de reticulocitos por arriba del 6% (Normal 4-6%).	Cuantitativa.	De intervalo.

X. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

La presente protocolo fue una Investigación sin riesgo, ya que se basó en el empleo de técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, en el que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio realizado a través de un instrumento de recolección de datos en el que no se trató aspectos sensitivos de la conducta humana de las pacientes evaluadas.

Los resultados de la investigación se manejaron de forma confidencial, respetando la privacidad de las gestantes sin publicar sus nombres.

XI. RESULTADOS

Se reclutaron 90 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión; de los que se obtuvieron 30 recién nacidos con diagnóstico prenatal de PEG (33.33%) al nacimiento, 30 de RCIU de inicio temprano (33.33%) y 30 de RCIU de inicio tardío (33.33%). Con una edad materna media de 23 años para los PEG, 29 años para los RCIU de inicio temprano y de 24 años para los RCIU de inicio tardío. Una media al diagnóstico en las semanas de gestación de 31.6 y un promedio de 32 para los PEG, 31 y 31 para los RCIU de inicio temprano respectivamente, y de 36 y 36 para los RCU de inicio tardío. Las semanas de gestación al nacimiento con una media de 37.5 para los PEG, 34.6 para los RCIU de inicio temprano y de 37.1 para los RCIU de inicio tardío. El peso al nacer se redujo significativamente en la RCIU de inicio temprano (Media para PEG 2425grs, RCIU temprano 1500grs, RCIU tardío 2223grs).

En cuanto a las diferencias en los parámetros de la biometría hemática, en los niveles de hemoglobina (gr/dL) para la RCIU de inicio temprano se obtuvo una media de 15.25, una desviación estándar (DE) de 1.36, un intervalo de confianza (IC) para la media al 95% de 14.75-15.76, una mínima de 13.4 y máxima de 18.5. Para la RCIU de inicio tardío una media de 16.45, una DE de 1.25, IC para la media al 95% de 15.99-16.92, una mínima de 14.8 y máxima de 19.2. Y para los PEG una media de 17.84, DE de 1.56, IC para la media al 95% de 17.26-18.43, una mínima de 15.9 y máxima de 21.6 (Tabla 2, gráfico 1). Prueba de homogeneidad de las varianzas con una estadística de Levene para los tres grupos de 1.051, con una significancia estadística de 0.354 (Tabla 3). ANOVA de un factor para una significancia inter-grupos de 0.000 (Tabla 4). Pruebas post hoc, HSD de Tukey para comparaciones múltiples entre los 3 grupos con una significancia de 0.004 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG y de 0.001 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 5). HSD de Tukey para subconjuntos homogéneos en donde se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos con una significancia de 1.000 para cada grupo y subconjunto (Tabla 6).

Tabla 2. Hemoglobina (gr/dL). Descriptivos.

Hemoglobina (gr/dL)

Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
RCIU TEMPRANA	30	15.25	1.36	.25	14.75	15.76	13.4	18.5
RCIU TARDÍA	30	16.45	1.25	.23	15.99	16.92	14.8	19.2
PEG	30	17.84	1.56	.29	17.26	18.43	15.9	21.6
Total	90	16.52	1.74	.18	16.15	16.88	13.4	21.6

Tabla 3. Prueba de homogeneidad de varianzas.

Hemoglobina (gr/dL)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
1.051	2	87	.354

Tabla 4. ANOVA de un factor.

Hemoglobina (gr/dL)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	100.80	2	50.40	25.92	.000
Intra-grupos	169.16	87	1.94		
Total	269.96	89			

Tabla 5. Pruebas post hoc. Comparaciones múltiples,

Variable dependiente: Hemoglobina (gr/dL)

HSD de Tukey

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
RCIU TEMPRANA	RCIU TARDÍA	-1.2000*	.3600	.004	-2.059	-.341
	PEG	-2.5900*	.3600	.000	-3.449	-1.731
RCIU TARDÍA	RCIU TEMPRANA	1.2000*	.3600	.004	.341	2.059
	PEG	-1.3900*	.3600	.001	-2.249	-.531
PEG	RCIU TEMPRANA	2.5900*	.3600	.000	1.731	3.449
	RCIU TARDÍA	1.3900*	.3600	.001	.531	2.249

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Tabla 6. Subconjuntos homogéneos. Hemoglobina (gr/dL),

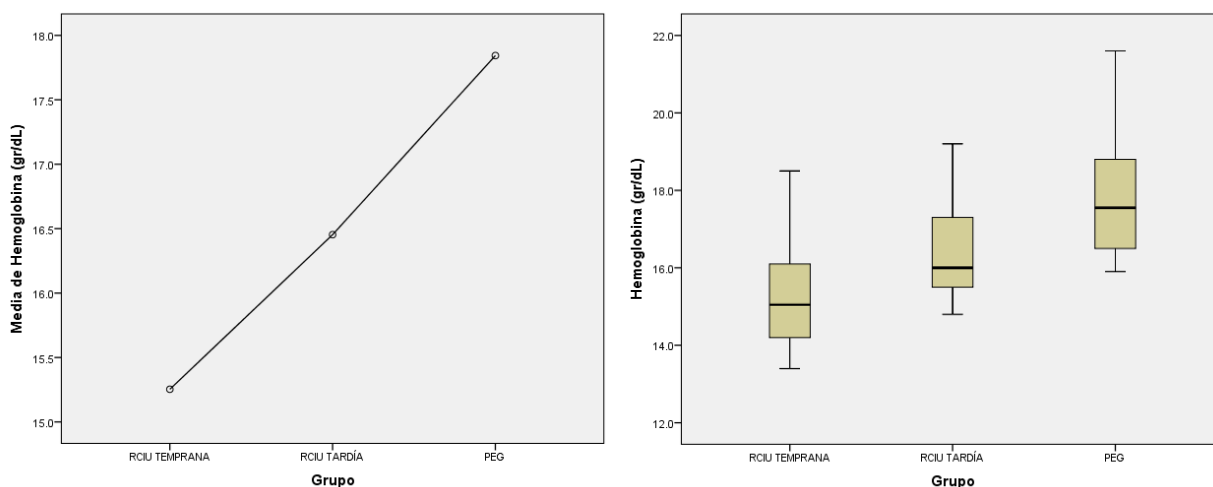
HSD de Tukey

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
RCIU TEMPRANA	30	15.253		
RCIU TARDÍA	30		16.453	
PEG	30			17.843
Sig.		1.000	1.000	1.000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 30.000.

Gráfico 1. Gráfico de las medias y diagrama de caja para los niveles de hemoglobina (gr/dL).



En cuanto a las diferencias en los niveles de hematocrito (%) para la RCIU de inicio temprano se obtuvo una media de 45.76, una DE de 4.07, un IC para la media al 95% de 44.24-47.28, una mínima de 40.2 y máxima de 55.5. Para la RCIU de inicio tardía una media de 49.36, una DE de 3.74, IC para la media al 95% de 47.96-50.76, una mínima de 44.4 y máxima de 57.6. Y para los PEG una media de 53.53, DE de 4.68, IC para la media al 95% de 51.78-55.28, una mínima de 47.7 y máxima de 64.8 (Tabla 7, gráfico 2). Prueba de homogeneidad de las varianzas con una estadística de Levene para los tres grupos de 1.051, con una significancia estadística de 0.354 (Tabla 8). ANOVA de un factor para una significancia intergrupos de 0.000 (Tabla 9). Pruebas post hoc, HSD de Tukey para comparaciones múltiples entre los 3 grupos con una significancia de 0.004 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.001 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 10). HSD de Tukey para subconjuntos homogéneos en donde se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos con una significancia de 1.000 para cada grupo y subconjunto (Tabla 11).

Tabla 7. Hemoglobina (gr/dL). Descriptivos.

Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
RCIU TEMPRANA	30	45.76	4.07	.74	44.24	47.28	40.2	55.5
RCIU TARDÍA	30	49.36	3.74	.68	47.96	50.76	44.4	57.6
PEG	30	53.53	4.68	.86	51.78	55.28	47.7	64.8
Total	90	49.55	5.22	.55	48.46	50.64	40.2	64.8

Tabla 8. Prueba de homogeneidad de varianzas.

Hematocrito (%)			
Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
1.051	2	87	.354

Tabla 9. ANOVA de un factor.

Hematocrito (%)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	907.22	2	453.61	25.92	.000
Intra-grupos	1522.47	87	17.50		
Total	2429.68	89			

Tabla 10. Pruebas post hoc. Comparaciones múltiples.

Variable dependiente: Hematocrito (%)

HSD de Tukey

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
RCIU TEMPRANA	RCIU TARDÍA	-3.6000*	1.0801	.004	-6.176	-1.024
	PEG	-7.7700*	1.0801	.000	-10.346	-5.194
RCIU TARDÍA	RCIU TEMPRANA	3.6000*	1.0801	.004	1.024	6.176
	PEG	-4.1700*	1.0801	.001	-6.746	-1.594
PEG	RCIU TEMPRANA	7.7700*	1.0801	.000	5.194	10.346
	RCIU TARDÍA	4.1700*	1.0801	.001	1.594	6.746

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Tabla 11. Subconjuntos homogéneos. Hematocrito (%).

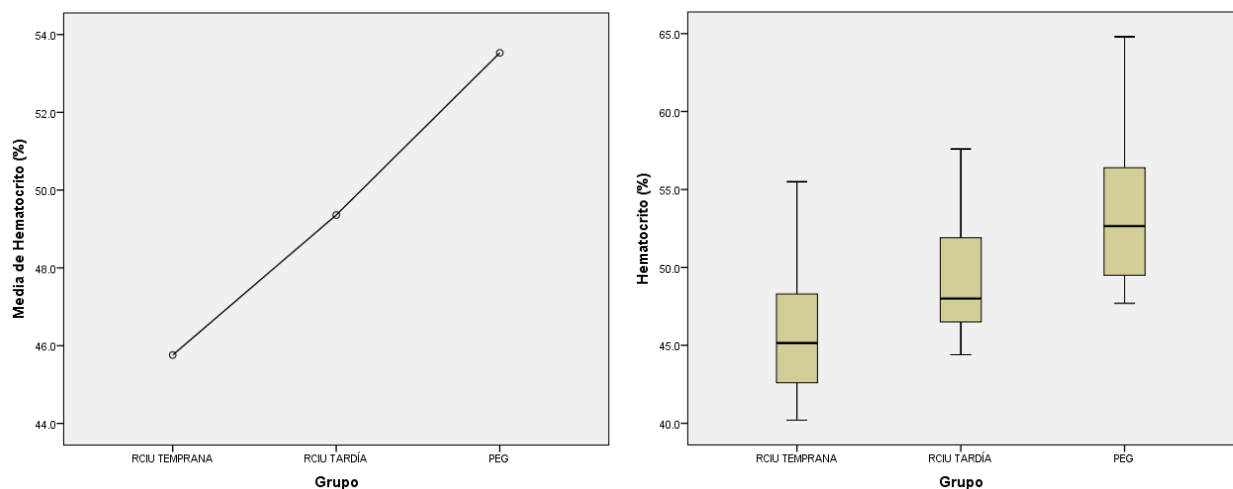
HSD de Tukey

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
RCIU TEMPRANA	30	45.760		
RCIU TARDÍA	30		49.360	
PEG	30			53.530
Sig.		1.000	1.000	1.000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 30.000.

Gráfico 2. Gráfico de las medias y diagrama de caja para los niveles de hematocrito (%).



En cuanto a las diferencias en el recuento de eritrocitos (mil/mm^3) para la RCIU de inicio temprano se obtuvo una media de 3.65, una DE de 0.63, un IC para la media al 95% de 3.41-3.88, una mínima de 2.80 y máxima de 4.91. Para la RCIU de inicio tardía una media de 4.71, una DE de 0.35, IC para la media al 95% de 4.57-4.84, una mínima de 4.08 y máxima de 5.36. Y para los PEG una media de 5.09, DE de 0.32, IC para la media al 95% de 4.97-5.21, una mínima de 4.49 y máxima de 5.78 (Tabla 12, gráfico 3). Prueba de homogeneidad de las varianzas con una estadística de Levene para los tres grupos de 8.708, con una significancia estadística de 0.000 (Tabla 13). ANOVA de un factor para una significancia inter-grupos de 0.000 (Tabla 14). Pruebas post hoc, HSD de Tukey para comparaciones múltiples entre los 3 grupos con una significancia de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.005 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 15). HSD de Tukey para subconjuntos homogéneos en donde se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos con una significancia de 1.000 para cada grupo y subconjunto (Tabla 16).

Tabla 12. Eritrocitos (mil/mm^3). Descriptivos.

Eritrocitos (mil/mm^3)									
Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
RCIU TEMPRANA	30	3.65	.63	.12	3.41	3.88	2.80	4.91	
RCIU TARDÍA	30	4.71	.35	.06	4.57	4.84	4.08	5.36	
PEG	30	5.09	.32	.06	4.97	5.21	4.49	5.78	
Total	90	4.48	.76	.08	4.32	4.64	2.80	5.78	

Tabla 13. Prueba de homogeneidad de varianzas.

Eritrocitos (mil/mm^3)			
Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
8.708	2	87	.000

Tabla 14. ANOVA de un factor.

Eritrocitos (mil/mm^3)					
	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	33.60	2	16.80	80.00	.000
Intra-grupos	18.27	87	.21		
Total	51.87	89			

Tabla 15. Pruebas post hoc. Comparaciones múltiples.

Variable dependiente: Eritrocitos (mil/mm^3)

HSD de Tukey

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
RCIU TEMPRANA	RCIU TARDÍA	-1.06000*	.11832	.000	-1.3421	-.7779
	PEG	-1.44500*	.11832	.000	-1.7271	-1.1629
RCIU TARDÍA	RCIU TEMPRANA	1.06000*	.11832	.000	.7779	1.3421
	PEG	-.38500*	.11832	.005	-.6671	-.1029
PEG	RCIU TEMPRANA	1.44500*	.11832	.000	1.1629	1.7271
	RCIU TARDÍA	.38500*	.11832	.005	.1029	.6671

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Tabla 16. Subconjuntos homogéneos. Eritrocitos (mil/mm³).

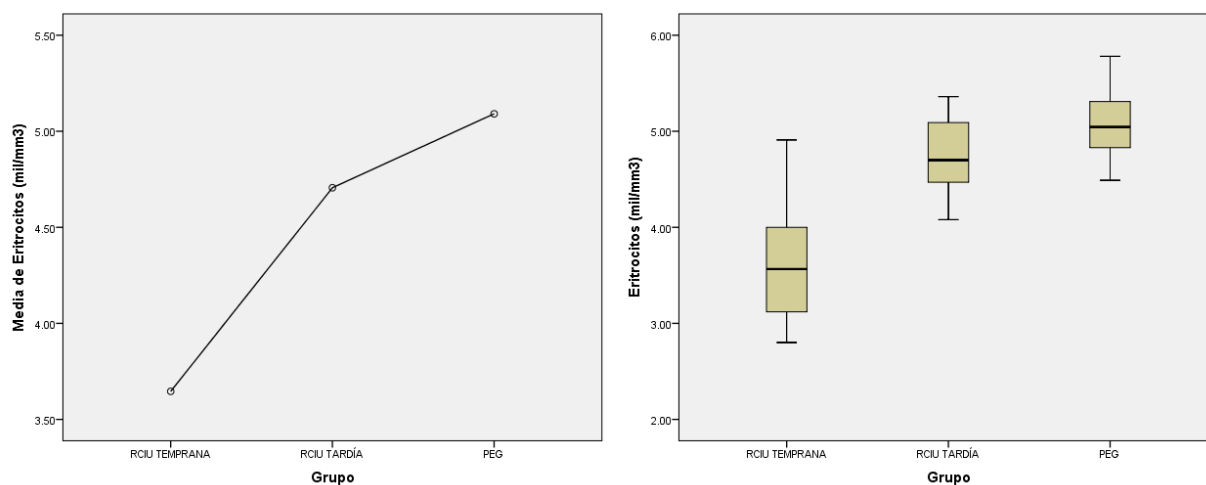
HSD de Tukey

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
RCIU TEMPRANA	30	3.6460		
RCIU TARDÍA	30		4.7060	
PEG	30			5.0910
Sig.		1.000	1.000	1.000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 30.000.

Gráfico 3. Gráfico de las medias y diagrama de caja para el recuento de eritrocitos (mil/mm³).



En cuanto a las diferencias en el recuento de plaquetas (miles/mm³) para la RCIU de inicio temprano se obtuvo una media de 127.30, una DE de 18.64, un IC para la media al 95% de 120.34-134.26, una mínima de 104 y máxima de 176. Para la RCIU de inicio tardía una media de 224.60, una DE de 33.52, IC para la media al 95% de 212.09-237.11, una mínima de 168 y máxima de 279. Y para los PEG una media de 260.10, DE de 83.34, IC para la media al 95% de 228.98-291.22, una mínima de 151 y máxima de 487 (Tabla 17, gráfico 4). Prueba de homogeneidad de las varianzas con una estadística de Levene para los tres grupos de 19.136, con una significancia estadística de 0.000 (Tabla 18). ANOVA de un factor para una significancia inter-grupos de 0.000 (Tabla 19). Pruebas post hoc, HSD de Tukey para comparaciones múltiples entre los 3 grupos con una significancia de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.030 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 20). HSD de Tukey para subconjuntos homogéneos en donde se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos con una significancia de 1.000 para cada grupo y subconjunto (Tabla 21).

Tabla 17. Plaquetas (miles/mm³). Descriptivos.

Plaquetas (miles/mm³)

Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
RCIU TEMPRANA	30	127.30	18.64	3.40	120.34	134.26	104	176
RCIU TARDÍA	30	224.60	33.52	6.12	212.09	237.11	168	279
PEG	30	260.10	83.34	15.28	228.98	291.22	151	487
Total	90	204.00	77.00	8.18	187.87	220.13	104	487

Tabla 18. Prueba de homogeneidad de varianzas.

Plaquetas (miles/mm³)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
19.136	2	87	.000

Tabla 19. ANOVA de un factor.

Plaquetas (miles/mm³)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	283633.80	2	141816.90	50.55	.000
Intra-grupos	244094.20	87	2805.68		
Total	527728.00	89			

Tabla 20. Pruebas post hoc. Comparaciones múltiples.

Variable dependiente: Plaquetas (miles/mm³)

HSD de Tukey

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
RCIU TEMPRANA	RCIU TARDÍA	-97.300 [*]	13.676	.000	-129.91	-64.69
	PEG	-132.800 [*]	13.676	.000	-165.41	-100.19
RCIU TARDÍA	RCIU TEMPRANA	97.300 [*]	13.676	.000	64.69	129.91
	PEG	-35.500 [*]	13.676	.030	-68.11	-2.89
PEG	RCIU TEMPRANA	132.800 [*]	13.676	.000	100.19	165.41
	RCIU TARDÍA	35.500 [*]	13.676	.030	2.89	68.11

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Tabla 21. Subconjuntos homogéneos. Plaquetas (miles/mm³)

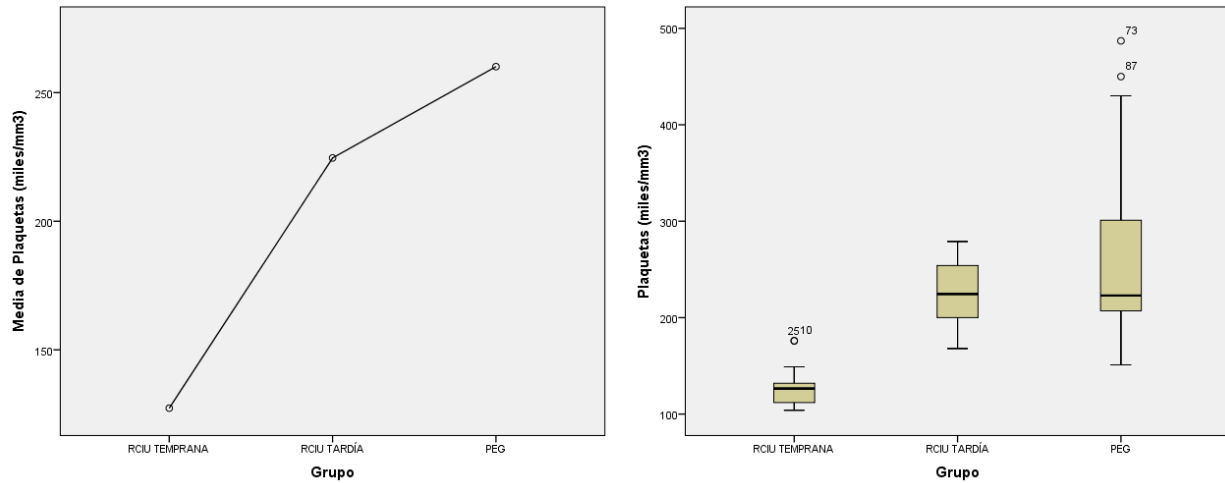
HSD de Tukey

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
RCIU TEMPRANA	30	127.30		
RCIU TARDÍA	30		224.60	
PEG	30			260.10
Sig.		1.000	1.000	1.000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 30.000.

Gráfico 4. Gráfico de las medias y diagrama de caja para el recuento de plaquetas (miles/mm³).



En cuanto a las diferencias en el recuento de leucocitos (miles/mm³) para la RCIU de inicio temprano se obtuvo una media de 10.14, una DE de 3.40, un IC para la media al 95% de 8.87-11.41, una mínima de 4.40 y máxima de 18.40. Para la RCIU de inicio tardía una media de 10.74, una DE de 2.09, IC para la media al 95% de 9.96-11.52, una mínima de 7.30 y máxima de 14.80. Y para los PEG una media de 11.03, DE de 3.96, IC para la media al 95% de 9.55-12.51, una mínima de 3.80 y máxima de 20.50 (Tabla 22, gráfico 5). Prueba de homogeneidad de las varianzas con una estadística de Levene para los tres grupos de 2.982, con una significancia estadística de 0.056 (Tabla 23). ANOVA de un factor para una significancia inter-grupos de 0.559 (Tabla 24). Pruebas post hoc, HSD de Tukey para comparaciones múltiples entre los 3 grupos con una significancia de 0.756 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.540 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.936 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 25). HSD de Tukey para subconjuntos homogéneos en donde se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos con una significancia de 0.540 para los tres grupos y un subconjunto en total (Tabla 26).

Tabla 22. Leucocitos (miles/mm³). Descriptivos.

Leucocitos (miles/mm³)

Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
RCIU TEMPRANA	30	10.14	3.40	.62	8.87	11.41	4.40	18.40
RCIU TARDÍA	30	10.74	2.09	.38	9.96	11.52	7.30	14.80
PEG	30	11.03	3.96	.72	9.55	12.51	3.80	20.50
Total	90	10.64	3.23	.34	9.96	11.31	3.80	20.50

Tabla 23. Prueba de homogeneidad de varianzas.

Leucocitos (miles/mm³)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
2.982	2	87	.056

Tabla 24. ANOVA de un factor.

Leucocitos (miles/mm3)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	12.36	2	6.18	.59	.559
Intra-grupos	917.18	87	10.54		
Total	929.54	89			

Tabla 25. Pruebas post hoc. Comparaciones múltiples.

Variable dependiente: Leucocitos (miles/mm3)

HSD de Tukey

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
RCIU TEMPRANA	RCIU TARDÍA	-.59900	.83834	.756	-2.5980	1.4000
	PEG	-.89033	.83834	.540	-2.8893	1.1087
RCIU TARDÍA	RCIU TEMPRANA	.59900	.83834	.756	-1.4000	2.5980
	PEG	-.29133	.83834	.936	-2.2903	1.7077
PEG	RCIU TEMPRANA	.89033	.83834	.540	-1.1087	2.8893
	RCIU TARDÍA	.29133	.83834	.936	-1.7077	2.2903

Tabla 26. Subconjuntos homogéneos. Leucocitos (miles/mm3)

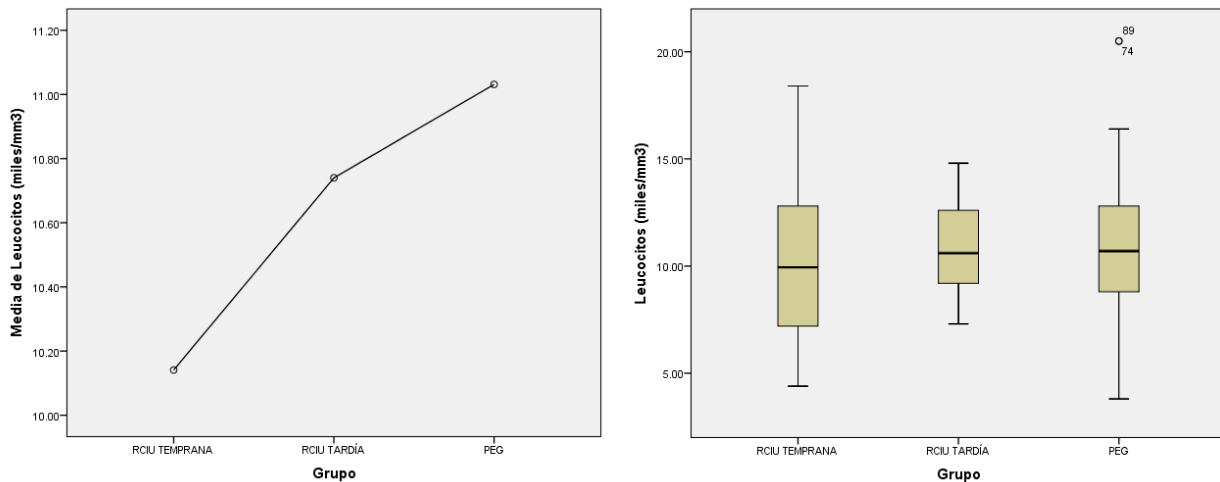
HSD de Tukey

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
RCIU TEMPRANA	30	10.1410
RCIU TARDÍA	30	10.7400
PEG	30	11.0313
Sig.		.540

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 30.000.

Gráfico 5. Gráfico de las medias y diagrama de caja para el recuento de leucocitos (miles/mm³).



En cuanto a las diferencias en el recuento de reticulocitos (%) para la RCIU de inicio temprano se obtuvo una media de 6.69, una DE de 1.76, un IC para la media al 95% de 6.03-7.34, una mínima de 3.23 y máxima de 8.70. Para la RCIU de inicio tardía una media de 4.46, una DE de 1.34, IC para la media al 95% de 3.96-4.96, una mínima de 1.88 y máxima de 7.35. Y para los PEG una media de 4.49, DE de 1.21, IC para la media al 95% de 4.04-4.94, una mínima de 0.55 y máxima de 5.77 (Tabla 27, gráfico 6). Prueba de homogeneidad de las varianzas con una estadística de Levene para los tres grupos de 3.090, con una significancia estadística de 0.051 (Tabla 28). ANOVA de un factor para una significancia inter-grupos de 0.000 (Tabla 29). Pruebas post hoc, HSD de Tukey para comparaciones múltiples entre los 3 grupos con una significancia de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.996 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 30). HSD de Tukey para subconjuntos homogéneos en donde se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos con una significancia de 0.996 para el subconjunto 1 (RCIU de inicio tardío y temprano) y de 1.000 para el subconjunto 2 (PEG) (Tabla 31).

Tabla 27. Reticulocitos (%). Descriptivos.

Reticulocitos (%)									
Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
RCIU TEMPRANA	30	6.69	1.76	.32	6.03	7.34	3.23	8.70	
RCIU TARDÍA	30	4.46	1.34	.24	3.96	4.96	1.88	7.35	
PEG	30	4.49	1.21	.22	4.04	4.94	.55	5.77	
Total	90	5.21	1.78	.19	4.84	5.58	.55	8.70	

Tabla 28. Prueba de homogeneidad de varianzas.

Reticulocitos (%)			
Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
3.090	2	87	.051

Tabla 29. ANOVA de un factor.

Reticulocitos (%)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	98.02	2	49.01	23.15	.000
Intra-grupos	184.15	87	2.12		
Total	282.17	89			

Tabla 30. Pruebas post hoc. Comparaciones múltiples.

Variable dependiente: Reticulocitos (%)
HSD de Tukey

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
RCIU TEMPRANA	RCIU TARDÍA	2.23000*	.37565	.000	1.3343	3.1257
	PEG	2.19733*	.37565	.000	1.3016	3.0931
RCIU TARDÍA	RCIU TEMPRANA	-2.23000*	.37565	.000	-3.1257	-1.3343
	PEG	-.03267	.37565	.996	-.9284	.8631
PEG	RCIU TEMPRANA	-2.19733*	.37565	.000	-3.0931	-1.3016
	RCIU TARDÍA	.03267	.37565	.996	-.8631	.9284

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Tabla 31. Subconjuntos homogéneos. Reticulocitos (%)

HSD de Tukey

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
RCIU TARDÍA	30	4.4560	
PEG	30	4.4887	
RCIU TEMPRANA	30		6.6860
Sig.		.996	1.000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 30.000.

Gráfico 6. Gráfico de las medias y diagrama de caja para el recuento de reticulocitos (%).

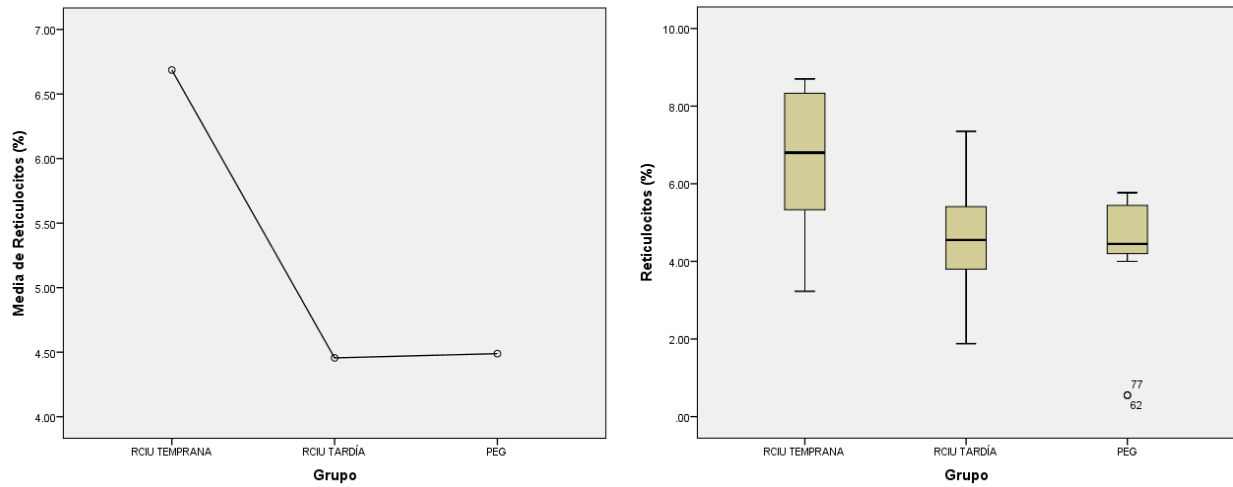


GRÁFICO 7. NIVELES DE HEMOGLOBINA

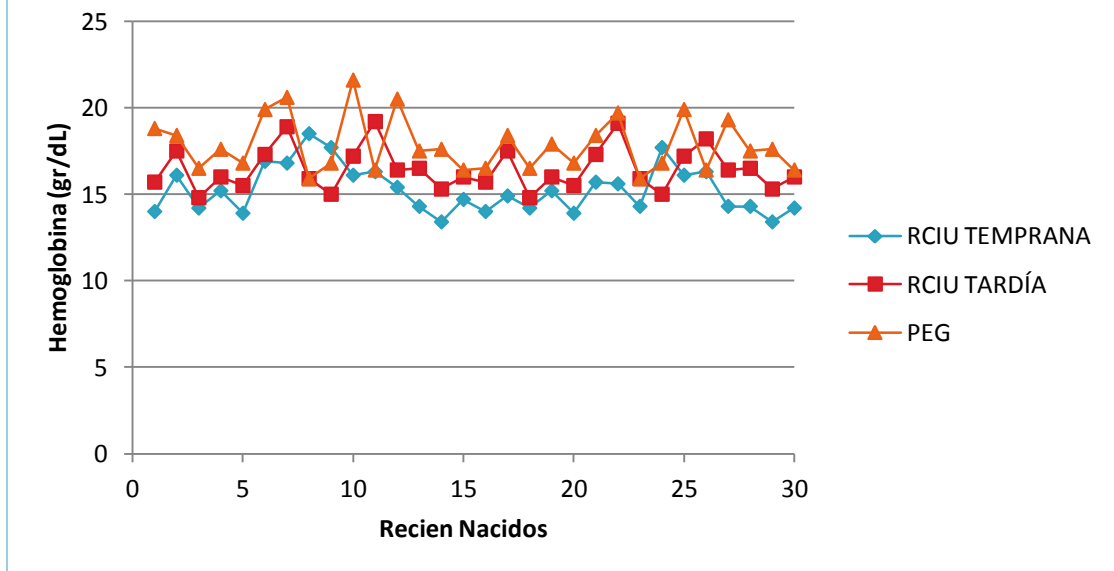


GRÁFICO 8. RECUENTO DE RETICULOCITOS

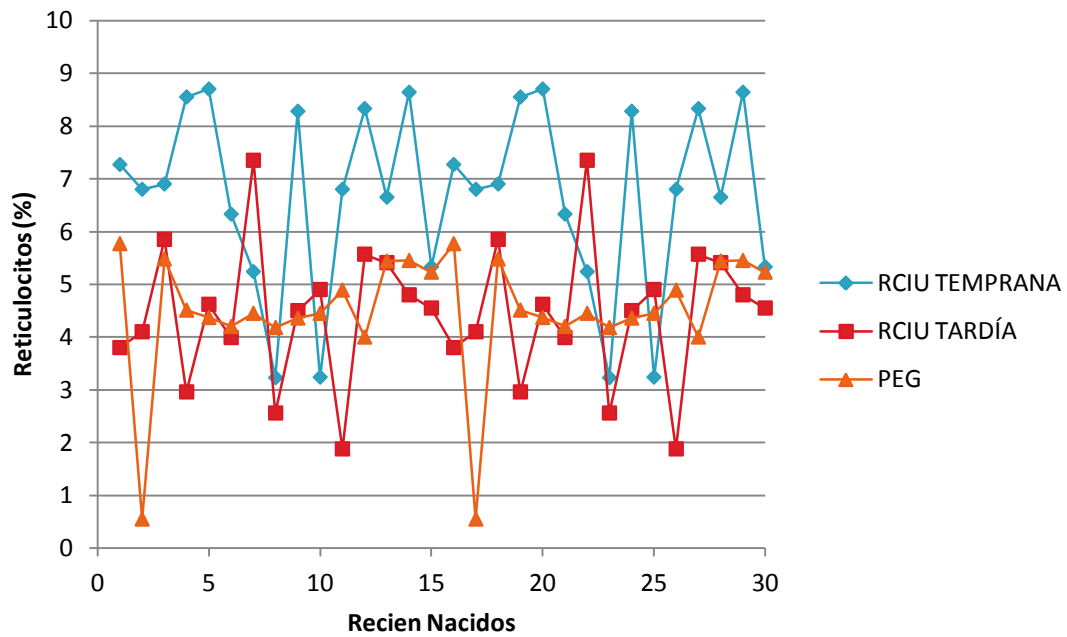
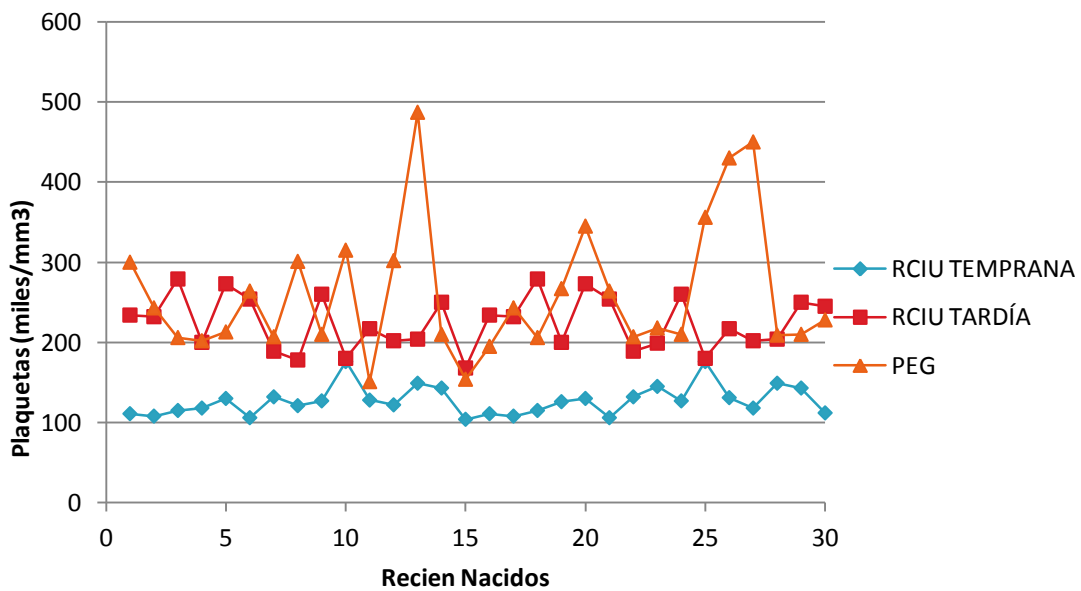


GRÁFICO 9. NIVELES DE PLAQUETAS



Por lo que la comparación de los principales parámetros hematológicos al nacimiento mostró que la RCIU de inicio temprano se asoció con una más baja concentración de Hb (Con una significancia estadística de 0.004 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.001 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 5)) y del recuento plaquetario (Con una significancia de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.030 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 20)), pero también con un más alto recuento de reticulocitos (Con una significancia de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.996 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 30)). (Gráfico 1, 4, 6, 7, 8, 9)

Por lo que la concentración de Hb y el recuento de plaquetas se relacionan directamente el uno al otro y en sentido inverso al recuento de reticulocitos.

En contraste al recuento de reticulocitos, encontramos un número disminuido en el recuento de eritrocitos (Con una significancia de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.000 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.005 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 15, Gráfico 5)).

El parámetro hematológico más importante asociado con la diferencia entre los PEG y la RCIU de inicio temprano fue el recuento plaquetario. Así como también la diferencia entre la RCIU de inicio tardío y temprano se relacionó con un bajo recuento de plaquetas.

No se encontró alguna diferencia significativa con respecto al recuento de leucocitos (Con una significancia de 0.756 entre la RCIU de inicio temprano y la RCIU de inicio tardío, de 0.540 entre la RCIU de inicio temprano y los PEG, y de 0.936 entre la RCIU de inicio tardío y los PEG (Tabla 25, Gráfico 5)).

XII. DISCUSIÓN.

De acuerdo a la teoría convencional, la agregación plaquetaria microvascular progresiva y la oclusión vascular de la vellosidad terminal conducen a un aumento en la resistencia del flujo sanguíneo de la AU en la RCIU. Por lo que la interacción de estos factores podría también determinar el deterioro cardiovascular previo al nacimiento.

Nuestros resultados demuestran que la concentración de Hb y el recuento plaquetario es menor, mientras que el recuento de reticulocitos es mayor en la RCIU de inicio temprano, siendo estadísticamente significativo.

Encontramos un recuento plaquetario bajo como el factor principal en la biometría hemática asociada a la RCIU de inicio temprano, lo que se puede explicar por la resistencia al flujo de sangre en la placenta, o por la liberación acelerada de reticulocitos.

Demostrándose que el consumo activo de plaquetas placentario incrementa el riesgo de trombocitopenia fetal, especialmente cuando hay estasis temporal o cuando hay presencia de flujo reverso al final de la diástole en la RCIU de inicio temprano. De igual manera es evidente que existe una relación entre el recuento de plaquetas y la resistencia del flujo sanguíneo de la AU en la RCIU de inicio tardío.

Tanto los eritrocitos como las plaquetas tienen su origen de los progenitores mieloides tempranos CD34+ posterior a la diferenciación eritroide y de las líneas celulares de megacariocitos bajo la influencia eritropoyetina (EPO), y trombopoyetina (TPO). Siendo el principal estímulo para la producción de EPO la hipoxia, mientras que la actividad de la TPO incrementa cuando disminuye el recuento plaquetario circulante.

Debido a sus progenitores en común, el número de eritrocitos y de plaquetas están inversamente relacionados, lo que es más notable por la presencia de una hematopoyesis extramedular significativa y un recuento elevado de glóbulos rojos nucleados (NRBC), lo cual corresponde en nuestro estudio a un número disminuido en el recuento de eritrocitos, ya que el laboratorio de nuestro Instituto no cuenta la evaluación de los NRBC. Por lo que la competencia por estos progenitores puede llegar a ser tan exagerada que los recién nacidos con restricción del crecimiento con trombocitopenia pueden perder temporalmente su capacidad para generar precursores de megacariocitos a pesar del aumento en los niveles de TPO.

De acuerdo a lo ya mencionado, tenemos también que la insuficiencia placentaria produce dos mecanismos diferentes para la trombocitopenia, uno mediante el aumento en el consumo plaquetario y otro mediante la disminución en la producción de las mismas. Mientras que el riesgo para el consumo se relaciona con la resistencia del flujo sanguíneo placentario, la hematopoyesis extramedular en el contexto de hipoxemia crónica parece ser el factor de riesgo para la disminución de su producción.

XIII. CONCLUSIONES.

Nuestros resultados indican que existe una relación y una diferencia estadísticamente significativa entre cinco de los seis parámetros principales de la biometría hemática al nacimiento entre los recién nacidos con diagnóstico prenatal de feto pequeño para la edad gestacional y los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y tardío al momento del nacimiento, siendo estos la hemoglobina, el hematocrito, los eritrocitos, las plaquetas y los reticulocitos. No encontrando una relación ni una diferencia estadísticamente significativa para el recuento de leucocitos entre estos grupos.

Que la RCIU de inicio temprano se asocia principalmente con un recuento plaquetario disminuido, lo que puede explicarse por un consumo placentario o por una eritropoyesis disfuncional y trombopoyesis.

En resumen, se sugiere que el consumo plaquetario placentario y la oclusión vascular progresiva de las vellosidades se asocian con deterioro cardiovascular acelerado en la RCIU de inicio temprano. Que un aumento subsecuente en la hipoxemia estimula la eritropoyesis extramedular de eritrocitos incrementando la competencia por los precursores plaquetarios, lo que limita la generación de nuevas plaquetas. Y que el deterioro cardiovascular rápido culmina con una eritropoyesis disfuncional, con ausencia de policitemia compensatoria y con la liberación generalizada de NRBCs en la circulación.

XII. ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
DATOS GENERALES.				
FECHA DE ESTUDIO:		GRUPO ÉTNICO:		
NOMBRE:			REGISTRO:	
EDAD DE MATERNA (AÑOS):		NIVEL SOCIO-ECONÓMICO (1-6):		
EDO. CIVIL:	OCUPACIÓN:	ESCOLARIDAD:		
DATOS CLÍNICOS.				
TALLA (CM):	PESO PREGESTACIONAL (KG):	PESO ACTUAL (KG):	IMC:	
Factores medio ambientales.				
TABAQUISMO: SI NO	TIEMPO DE EVOLUCIÓN:	CIGARRILLOS/DÍA:	PREVIO/ACTUAL	
TERATÓGENOS: SI NO	ESPECIFICAR:			
ALCOHOL: SI NO	CANTIDAD POR DÍA:			
DROGAS: SI NO	COCAÍNA	MARIHUANA	CANABIS	OPIACEOS OTROS:
ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS.				
CICLOS REGULARES: SI NO	FUM:			
Paridad. GESTAS:	PARTOS:	CESAREAS:	ABORTOS:	ECTÓPICOS: MOLAR:
ÓBITO:	VIVOS:	PRETÉRMINO:	TÉRMINO:	
SEGUIMIENTO MÉDICO.				
SDG AL DIAGNÓSTICO:				
ÚLTIMO USG:				
ULTRASONIDO 1er TRIMESTRE.	FECHA:	LCC:	SDG X LCC:	TRANSPOLA:
ULTRASONIDO 2º TRIMESTRE.	FECHA:	SDG:	TRANSPOLA:	
ULTRASONIDO 3er TRIMESTRE.	FECHA:	SDG:	PFE:	TRANSPOLA:
	PERCENTIL:	HEMODINAMIA: NO REALIZADO / NORMAL / ANORMAL		
DBP (MM/SDG):	CC (MM/SDG):	CA (MM/SDG):	LF (MM/SDG):	
PESO ADECUADO PARA LA EDAD GESTACIONAL: SI / NO		PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL: SI / NO		
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: SI / NO		TEMPRANA (<34SDG) / TARDÍA (>34SDG)		
IP ARTERIA UMBILICAL:	NORMAL / ANORMAL	UA AEDV: SI / NO	UA REDV: SI / NO	
SDG AL NACIMIENTO:				
DATOS DEL NACIMIENTO.				
Vía de resolución.				
PARTO ESPONTÁNEO / INDUCIDO / INSTRUMENTADO / CESÁREA			INDICACIÓN:	
RECIEÑ NACIDO.				
FECHA DE NACIMIENTO:	SEXO: F / M	PESO (GR):	TALLA (CM):	APGAR (1' / 5'):
SILVERMAN:	CAPURRO:	CC (CM):	CT (CM):	CA (CM):
Biometría hemática.				
HB (g/dL):	HTO (%):	VOL. GLOBULAR MEDIO (fL):	HB. GLOBULAR MEDIA (pg):	
CONCENT MEDIA DE HB (g/dL):		ERITROCITOS (mil/mm3):	LEUCOCITOS (miles/mm3):	
NEUTROFILOS (%):	LINFOCITOS (%):	MONOCITOS (%):	EOSINOFILOS (%):	BASOFILOS (%):
PLAQUETAS (miles/mm3):	ADE (%):	VOL. PLAQ. MEDIO (fL):	NEUTROFILOS (#):	
LINFOCITOS (#):	MONOCITOS (#):	EOSINOFILOS (#):	BASOFILOS (#):	MACROCITOSIS:

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Maulik D, Evans JF, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):219-27.
2. Bryan SM, Hindmarsh. Normal and abnormal fetal growth. *Horm Res* 2006;65(suppl 3):19-27.
3. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: Implications for diagnosis and surveillance. (CME REVIEW ARTICLE 23) *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(8): 617-27.
4. Kush ML, Gortner L, Harman CR, Baschat AA. Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. *Early Hum Dev.* 2006 Jan;82(1):67-72. Epub 2005 Sep 28.
5. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Harman CR. Neonatal nucleated red blood cell count and postpartum complications in growth restricted fetuses. *J Perinat Med.* 2003;31(4):323-9.
6. Baschat AA, U Gembruch, I Reiss, L Gortner, CR Harman, CP Weiner: Neonatal nucleated red blood cell counts in growth-restricted fetuses: relationship to arterial and venous Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 181 (1999) 190.
7. Thilaganathan B, S Athanasiou, S Ozmen, S Creighton, NR Watson, KH Nicolaides: Umbilical cord blood erythroblast count as an index of intrauterine hypoxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 74 (1994) F192.
8. Rodríguez Bosch MR, Téllez Serna ML, Bautista Gómez E. Restricción del crecimiento intrauterino grave de inicio temprano: Una alternativa terapéutica. *Ginecol Obstet Méx* 2006;74:640-4.
9. Godoy G. Restricción del crecimiento intrauterino: causas y características clínicas. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81 267-278.
10. Figueras F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management. *AJOG* 2011.
11. Cetin I. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). *Z Geburtsh Neonatol* 2009; 213 84-88.
12. Sankaran S. Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Clinical of obstetrics and gynaecology.* 2009; 1-13.
13. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstetrics and Gynecology* 2006; 49 228-235.
14. ACOG practice bulletin no 12, intrauterine growth restriction, j2010.
15. Guzmán ME. Restricción del crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria. En: *Clínicas de Perinatología y Reproducción Humana.* El Sevier 2008.
16. Tan T. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2005; 17 135-142.
17. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus (guideline no. 31). London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.
18. F Figueras, L Gómez, E Gratacós. 21/05/2013. Defectos del crecimiento fetal. Unidad de Crecimiento Restringido y Preeclampsia. Clasificación de RCIU. Servicio de Medicina Maternofetal, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Joan de Deu.
19. Moritz KM, Lim GB, Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol* 1997; 273: R1829–R1844.
20. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res* 1996; 40: 112–119.
21. Liu ZJ, Sola-Visner M. Neonatal and adult megakaryopoiesis. *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 330–337.
22. Weiner CP, Williamson RA. Evaluation of severe growth retardation using cordocentesis – hematologic and metabolic alterations by etiology. *Obstet Gynecol* 1989; 73:225–229.
23. Snijders RJ, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:615–619.

24. Wasiluk A, Mantur M, Kemona H, Szczepan´ski M, Jasin´ska E, Milewski R. Thrombopoiesis in small for gestational age newborns. *Platelets* 2009; 20: 520–524.
25. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167.
26. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 140–146.
27. A. A. Baschat, M. Kush, C. Berg, U. Gembruch, K. H. Nicolaides, C. R. Harman and O. M. Turan. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 66–72.
28. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 162–166.
29. Trudinger B, Song JZ, Wu ZH, Wang J. Placental insufficiency is characterized by platelet activation in the fetus. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 975–981.
30. Martinelli S, Francisco RP, Bittar RE, ZugalbM. Hematological indices at birth in relation to arterial and venous Doppler in small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 888–893.
31. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 605–610.
32. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 115–120.
33. Trudinger BJ, Cook CM, Thompson RS, Giles WB, Connelly A. Low-dose aspirin therapy improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:681–685.
34. Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, Phillips J, Evans SF. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1995;35: 370–374.
35. Bar J, Hod M, Pardo J, Fisch B, Rabinerson D, Kaplan B, Meizner I. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 262–265.
36. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther*, 2014 S. Karger AG, Basel.
37. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:290.e1-6.
38. Lindqvist PG, Molin J: Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 258–264.
39. Lackman F, et al: Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 674–682.
40. Turan OM, et al: Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:160–167.
41. Baschat AA, et al: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253–261.
42. Spinillo A, et al: Placental histopathological correlates of umbilical artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2012; 32:1263–1272.
43. Llurba E, et al: Emergence of late-onset placental dysfunction: relationship to the change in uterine artery blood flow resistance between the first and third trimesters. *Am J Perinatol* 2013; 30: 505–512.
44. Savchev S, et al: Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2013, Epub ahead of print.