



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**Resultados perinatales en restricción del crecimiento
intrauterino tardío**

T E S I S

Que para obtener el Título de:
**ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. KARINA PAOLA NIETO VIZHÑAY

DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES
ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA
ASESORA METODOLÓGICA



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

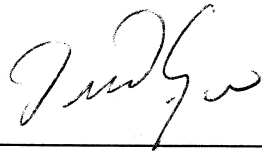
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

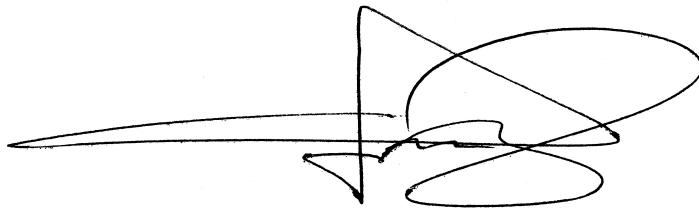
AUTORIZACIÓN DE TESIS:

RESULTADOS PERINATALES EN RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO TARDÍO



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



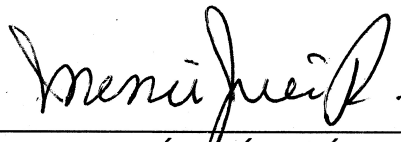
DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

Profesora Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES

Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA

Asesora Metodológica
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Dedicatoria

A mis padres y hermana, que son el pilar fundamental y apoyo en mi formación académica, me han dado TODO lo que soy, valores y principios, mi mayor ejemplo.

A mi familia en México, Ynnakhy, José Luis, Héctor y Rolando, porque sé que nos queremos, nos cuidamos y, sobretodo, nos tenemos.

A mis asesores que hicieron posible este trabajo.

Índice

Resumen.....	4
Summary.....	5
Antecedentes.....	6
Material y métodos.....	7
Resultados.....	8
Discusión.....	10
Conclusión.....	12
Referencias.....	13
Anexos.....	16

Resumen

Antecedentes. La restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío (RCIUt) se caracteriza por la afectación placentaria menos severa que suele manifestarse después de las 32 semanas de embarazo con una tasa alta de resultados adversos como eventos hipoxémicos y deterioro del neurodesarrollo a largo plazo. El objetivo de este estudio fue describir los resultados neonatales entre los distintos criterios diagnósticos de la RCIUt.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), en el periodo de 2016 a 2020, se incluyeron pacientes con diagnóstico de RCIUt dividiéndose en tres grupos de acuerdo con la evaluación Doppler: 1) peso fetal estimado (PFE) \leq percentil 3 con o sin alteración del Doppler de arterias uterinas (AUt), 2) PFE < percentil 10 e índice cerebro-placentario (ICP) menor al percentil 5, y 3) PFE < percentil 10 asociado con índice de pulsatilidad de arteria cerebral media (IP-ACM) menor al percentil 5 con o sin alteración del ICP. Los resultados perinatales de la población estudiada se extrajeron del expediente clínico electrónico. Para las variables continuas se utilizaron media y desviación estándar. Para las variables categóricas, porcentajes.

Resultados. Se estudió un total de 188 mujeres con diagnóstico de RCIUt. El 77.6% correspondió al primer grupo, el 13.3% y 9.0% al segundo y tercer grupo respectivamente. La edad gestacional media al nacimiento fue de 37.1 (\pm 1.3) semanas. El peso medio al nacimiento fue de 2275 (\pm 324.2) gramos. El resultado perinatal adverso compuesto se reportó únicamente en el grupo 1 y 2 con un 8.9 y 16%, respectivamente; el resultado respiratorio compuesto se presentó en un 0.7 y 4%, para el grupo 1 y 2, respectivamente. No se observó ningún caso para el grupo 3. El 24.4% de todos los neonatos necesitaron ventilación mecánica, siendo más frecuente en el grupo con ICP alterado (28%). El ingreso a la UCIN fue más frecuente para el segundo grupo (20%), y menos frecuente en el primer grupo (9.6%). El síndrome de dificultad respiratoria se presentó en un 6.2% en el primer grupo, en el grupo 2 en un 4%, y en el grupo 3 en un 11.8%.

Conclusión. Nuestros hallazgos son consistentes con la literatura existente, apoyando que el cálculo del ICP con el Doppler de la ACM pueden agregar valor a la evaluación ultrasonográfica del peso fetal estimado en la predicción de resultados perinatales adversos en mujeres con embarazos únicos y RCIUt.

Summary

Background. Late-onset intrauterine growth restriction (IUGR) is characterized by less severe placental involvement that usually manifests after 32 weeks of pregnancy with a high rate of adverse outcomes such as hypoxemic events and long-term neurodevelopmental impairment. The objective was to describe the neonatal outcomes among the different diagnostic criteria of the Late-onset IUGR.

Method. Retrospective descriptive study carried out at the National Institute of Perinatology (INPer), in the period from 2016 to 2020, patients with a diagnosis of late-onset IUGR were included, divided into three groups according to the Doppler evaluation: 1) estimated fetal weight (EFW) \leq percentile 3 with or without alteration of uterine artery Doppler, 2) EFW $<$ 10th percentile and cerebro-placental index (PCI) less than the 5th percentile, and 3) EFW $<$ 10th percentile associated with middle cerebral artery (MCA) pulsatility index less than the 5th percentile with or without alteration of the PCI. The perinatal results of the study population were extracted from the electronic medical record. For continuous variables, mean and standard deviation were used. For categorical variables, percentages.

Results. A total of 188 women with a diagnosis of late-onset IUGR were studied. 77.6% corresponded to the first group, 13.3% and 9.0% to the second and third group respectively. The mean gestational age at birth was 37.1 (\pm 1.3) weeks. The mean weight at birth was 2275 (\pm 324.2) grams. The composite adverse perinatal outcome was reported only in groups 1 and 2 with 8.9 and 16%, respectively; the composite respiratory result was presented in 0.7 and 4%, for group 1 and 2, respectively. No cases were observed for group 3. 24.4% of all neonates required mechanical ventilation, being more frequent in the group with altered PCI (28%). Admission to the NICU was more frequent for the second group (20%), and less frequent in the first group (9.6%). Respiratory distress syndrome appeared in 6.2% in the first group, in group 2 in 4%, and in group 3 in 11.8%.

Conclusion. Our findings are consistent with the existing literature, supporting that the calculation of ICP with MCA Doppler can add value to the ultrasonographic evaluation of estimated fetal weight in the prediction of adverse perinatal outcomes in women with singleton pregnancies and Late-onset IUGR.

Resultados perinatales en restricción del crecimiento intrauterino tardío

Antecedentes

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se manifiesta por la incapacidad del feto para alcanzar el potencial de crecimiento determinado genéticamente, debido a factores maternos, fetales o placentarios y afecta el 3-9% de todos los embarazos.¹ La RCIU de origen placentario se presenta bajo dos fenotipos diferentes de acuerdo con el grado de severidad de afectación, los cuales se identifican como RCIU de inicio temprano y tardío.

La restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío (RCIUt) se caracteriza por la afectación placentaria menos severa que se manifiesta generalmente después de las 32 semanas de embarazo, corresponde aproximadamente al 70-80% de los fetos con RCIU.^{2,3} A diferencia del RCIU temprano donde el problema es el manejo en relación al momento de la resolución del embarazo asociado a los riesgos de la prematuridad, el mayor reto del RCIUt es que no suele diagnosticarse, teniendo, por ende, una tasa alta de resultados adversos como eventos hipoxémicos y deterioro del neurodesarrollo a largo plazo.⁴

Además de los resultados perinatales adversos, la RCIU aumenta la susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares y renales, trastornos metabólicos que incluyen síndrome metabólico y diabetes tipo 2, y enfermedad pulmonar crónica en la edad adulta.⁵

El objetivo de este estudio fue describir los resultados neonatales entre los distintos criterios diagnósticos de la restricción del crecimiento intrauterino de aparición tardía.

Materiales y Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el departamento de Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en la Ciudad de México, en el periodo comprendido de 2016 a 2020, se incluyeron pacientes con diagnóstico de RCIUt definido como un peso fetal estimado (PFE) menor o igual al percentil 3 sin evidencia de alteración del Doppler, o un PFE por debajo del percentil 10 asociado a una alteración del índice cerebro-placentario (ICP), alteración Doppler del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media (ACM) o arterias uterinas (AUt).⁶ Las pacientes tenían una fecha de última menstruación confiable, corroborada por longitud céfalo-caudal (LCC) de un ultrasonido realizado en el primer trimestre⁷ o la medición del diámetro biparietal (DBP) en un ultrasonido temprano de segundo trimestre.⁸ Se excluyeron mujeres con embarazo múltiple, anomalías fetales o aneuploidías, así como a aquellas en las que el nacimiento ocurrió en otra institución. Todas las evaluaciones ultrasonográficas se realizaron por especialistas en medicina materno fetal, en equipos de ultrasonido comercialmente disponibles (GE Voluson 730 Expert, Voluson E8) y de acuerdo a planos y ajustes estandarizados en la adquisición de imágenes para la biometría fetal, así como para la velocimetría Doppler uteroplacentaria y fetal.^{9,10} Los datos demográficos, historial médico y resultados perinatales de la población estudiada se extrajeron del expediente clínico electrónico de cada una de las pacientes.

Análisis por grupos y resultados perinatales

Para el análisis de datos se identificaron tres grupos de acuerdo con la evaluación Doppler: grupo 1) PFE \leq percentil 3 con o sin alteración del Doppler de AUt, grupo 2) PFE < percentil 10 e ICP menor al percentil 5 y grupo 3) PFE < percentil 10 asociado con IP-ACM menor al percentil 5 con o sin alteración del ICP. Las definiciones utilizadas para cada resultado perinatal se describen en la Tabla 1.

Análisis estadístico

Los datos se integraron en una base de datos que se analizó con el software SPSS para Mac IOS versión 25. Para la identificación de grupos se realizó estadística descriptiva. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas con la media y desviación estándar entre los tres grupos. Para las variables categóricas se realizaron porcentajes.

Resultados

Se estudió un total de 188 mujeres con diagnóstico de RCIUt. El 77.6% correspondió al primer grupo, el 13.3% y 9.0% al segundo y tercer grupo respectivamente.

Las características demográficas de la población se describen en la Tabla 2. La edad materna promedio fue de 28.9 ± 7.4 años y el 43.0% fueron nulíparas. El 42.0% de todas las pacientes tuvo alguna comorbilidad, 14.3% presentó hipertensión arterial sistémica crónica y 13.2% preeclampsia; el 4.7% tuvieron una enfermedad inmunológica, siendo el lupus eritematoso sistémico el principal con un 3.1%.

La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico de RCIUt fue de 35.3 ± 1.9 semanas, el número promedio de evaluaciones ultrasonográficas y la edad gestacional en la última valoración fue similar para todos los grupos (Tabla 3). El intervalo promedio entre el diagnóstico y la última valoración fue de 6.6 días. La media del peso fetal estimado para el primer grupo fue de 2253 gramos, de 2139 gramos para el segundo y 2111 gramos para el último grupo. Del total de pacientes, el 2.1% se les aplicó esquema de maduración pulmonar y al 3.1% neuroprotección fetal.

La edad gestacional media al nacimiento fue de $37.1 (\pm 1.3)$ semanas (Tabla 4). El 30.8% presentó un parto pretérmino con una edad gestacional promedio de $36.4 (\pm 0.9)$ semanas, de los cuales el 55.1% fueron secundarios a una enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, siendo más frecuente cuando el IP-ACM se encontraba alterado (41.2%). La vía de resolución más común fue la abdominal con una frecuencia de 78.1%, 96% y 100% para el primero, segundo y tercer grupo respectivamente; siendo el riesgo de pérdida del bienestar fetal la indicación más frecuente, 14.3% cuando únicamente el PFE era menor o igual al percentil 3, en un 20% cuando el ICP estaba alterado y en un 41.1% para el tercer grupo.

El peso medio al nacimiento fue de 2275 (± 324.24) gramos, el 55.8% fue diagnosticado como pequeño para edad gestacional de acuerdo a las tablas de crecimiento de INTERGROWTH-21¹¹, con una frecuencia del 52.1, 64% y 76.5% para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

El resultado perinatal adverso compuesto se reportó únicamente en el grupo 1 y 2 con un 8.9 y 16%, respectivamente; el resultado respiratorio compuesto se presentó en un 0.7 y 4%, para el grupo 1 y 2, respectivamente. No se observó ningún caso para el grupo 3.

El 24.4% de todos los neonatos necesitaron ventilación mecánica, siendo más frecuente en el grupo con ICP alterado (28%) (Tabla 5). El ingreso a la UCIN fue más frecuente para el segundo grupo (20%), y menos frecuente en el primer grupo (9.6%). El síndrome de dificultad respiratoria se presentó en un 6.2% en el primer grupo, en el grupo 2 en un 4%, y en el grupo 3 en un 11.8%. La hemorragia intraventricular grado III o IV se reportó en un 2.1%. La sepsis neonatal temprana, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro y muerte neonatal se observaron con mayor frecuencia en el primer grupo (Tabla 5). Se presentaron únicamente 2 casos de asfixia neonatal, 1 para el grupo 1 y 1 para el grupo 2. La estancia intrahospitalaria neonatal media fue de 6.8 ± 14.6 días para el primer grupo, 7.0 ± 10.0 días para el segundo y 8.0 ± 11.5 días para el tercero.

Discusión

Aunque en la RCIUt la disfunción placentaria se considera leve, este grupo tiene un alto riesgo de morbilidad perinatal y muerte neonatal (OR 2.56; 95% CI, 1.83-3.57) al compararlo con embarazos sin esta patología.¹² En nuestro estudio la morbilidad neonatal fue considerable, el resultado perinatal adverso compuesto se presentó en el 9.0% y el resultado respiratorio compuesto en el 1.0% de los casos. Se observó una sola muerte neonatal temprana en el primer grupo secundaria a choque séptico.

El ICP se ha evaluado con varios puntos de corte para predecir resultados neonatales adversos en los fetos con RCIUt¹³, en nuestro estudio, se consideró un ICP patológico menor al percentil 5, y se observó que el resultado perinatal adverso compuesto fue mayor en este grupo con el 16%, en el mismo sentido, fue el grupo con mayor tasa de necesidad de ventilación mecánica (28%), ingreso a UCIN (20%), hipoglicemia (12%), asfisia neonatal (4%) y el resultado respiratorio compuesto (4%). Estos resultados corresponden a lo reportado por el estudio PORTO, que incluyó más de 1100 embarazos únicos con RCIU, donde observaron que un ICP < percentil 5 incrementó la probabilidad de resultados adversos neonatales (OR 6.2, IC 95%, 2.8-13.6), sin embargo, la tasa estos resultados adversos con un ICP más bajo (<p1) fue incluso mucho mayor (OR 11.7, IC 95%, 6.0-22.9).¹⁴ Así mismo, fue similar a lo reportado en un estudio publicado en 2021, que evaluó 317 embarazos con RCIU tardío donde se observó que un ICP alterado fue el que mejor pronosticó los resultados neonatales adversos con área bajo la curva 0.762 (IC 95% 0.672-0.853, p<0.0001).¹⁵

Floot K, et al¹⁶ reportó que la necesidad de cesárea por pérdida del bienestar fetal fue significativamente asociada con un ICP bajo (aOR 1.40; 95% CI, 1.10-1.78, p=0.006), aún ajustándolo al índice de pulsatilidad de la arteria umbilical y arteria cerebral media, sin embargo, en nuestro estudio, la mayor tasa de cesárea por esta indicación fue el grupo con la ACM alterada con el 41.17%, seguido del ICP con el 20%.

Los resultados neonatales más frecuentes en el grupo con la ACM alterada fueron la hiperbilirrubinemia (29.4%), el síndrome de dificultad respiratoria (11.8%), la hemorragia intraventricular grado III o IV (5.9%), además, fue el grupo con el menor peso al nacer con una media de 2127.6 ± 471.6 gramos; dichos resultados fueron similares a un estudio publicado por Baschat, et al.¹⁷, donde se observó en los grupos con ACM alterada tienen una mayor tasa en síndrome de dificultad respiratoria, mayor tiempo con ventilación

mecánica y hemorragia intraventricular ($p < 0.05$) cuando se comparaban con feto con RCIU sin esta alteración.

Si bien, la ACM proporciona información sobre posibles resultados neonatales adversos, no hay pruebas convincentes de que sea útil para orientar las decisiones clínicas sobre el momento de la resolución. Un estudio del 2017 concluye que el ICP superaría al Doppler ACM en la predicción del resultado adverso compuesto ($p < 0.001$) y la resolución de emergencia por pérdida del bienestar fetal ($p = 0.013$)¹⁸; con una predicción para resultados neonatales adversos con una sensibilidad media que osciló entre 0.55 y 0.75 y la especificidad media osciló entre 0.39 y 0.95.¹⁹

Las fortalezas de nuestro estudio es que se cuenta con un grupo homogéneo con una edad gestacional confiable, con evaluaciones ultrasonográficas realizadas por médicos especialistas en medicina materno fetal, que recibieron una atención integral interdisciplinaria en un centro de tercer nivel, con evaluaciones estandarizadas al nacimiento por neonatología.

Las limitaciones a considerar de este estudio es que se trata de un diseño retrospectivo, que el momento de la resolución fue a discreción de cada médico, no se contó con un grupo control sin patología de RCIU, por lo tanto, no fue posible una evaluación formal de los datos mediante un análisis estadístico acorde.

La evidencia de asociación entre los signos de redistribución del flujo sanguíneo cerebral y los resultados perinatales adversos se basan principalmente en estudios retrospectivos y observacionales; además no está claro qué estrategia de seguimiento es más beneficiosa y qué parámetros y umbrales Doppler funcionan mejor en RCIU. Los resultados de nuestro análisis representan el conjunto de datos más completo para embarazos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío hasta la fecha en nuestra institución, con un enfoque particular en la evaluación de resultados perinatales adversos, esta información puede sentar las bases para realizar futuros estudios prospectivos y con el poder estadístico adecuado para mostrar diferencias significativas en los resultados perinatales.

Conclusión

Nuestros hallazgos son consistentes con la literatura existente, apoyando que el cálculo del ICP con el Doppler de la ACM pueden agregar valor a la evaluación ultrasonográfica del peso fetal estimado en la predicción de resultados perinatales adversos en mujeres con embarazos únicos y RCIUt.

Referencias

1. Audette, M., Kingdom, J. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018; 23(2), 119–125.
2. Nawathe, A., et al. Early onset fetal growth restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016; 1-14.
3. Katz, J., Lee, A., et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: A pooled country analysis. *Lancet*. 2013; 382(9890): 417-25.
4. Melekoglu R, et al. The ability of various cerebroplacental ratio thresholds to predict adverse neonatal outcomes in term fetuses exhibiting late-onset fetal growth restriction. *J Perinat Med*. 2020;49(2):209-215.
5. Armengaud JB, et al. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol*. 2021;99:168-176.
6. Figueras, F. et al. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenatal Diagnosis*. 2014; (34): 655-659
7. Robinson H, et al. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702-10.
8. Hadlock F, et al. Fetal biparietal diameter: A critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J Ultrasound Med*. 1982;1(3):97-104.
9. Salomon L, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715-723.
10. Jouppila P. Studies of uteroplacental and fetal hemodynamics by Doppler ultrasonography. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991;3(2):248-54.
11. Grandi C, et al. Evaluation of the INTERGROWTH-21st project newborn standard for neonatal phenotypes and neonatal morbidity and mortality. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2020;77(2):86-93.
12. Akolekar R, et al. Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1): 1-18

13. Conde, A., et al. 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.
14. Stampalija T, et al. An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):391-392.
15. Schenone M, et al. The MCA Doppler and its role in the evaluation of fetal anemia and fetal growth restriction. *Clin Perinatol* 2011; 38:83.
16. Flood K, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:288.
17. Baschat A., et al. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):407-13.
18. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):313.
19. Khalil A, et al. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):1-10.
20. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg.* 2015;120(5):1056-1059.
21. Wheeler C, et al. 2019 Year in Review: Neonatal Respiratory Support. *Respir Care.* 2020;65(5):693-704.
22. Khalid S, et al. Spontaneous improvement in sensorineural hearing loss developed as a complication of neonatal hyperbilirubinemia. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(9):1018-21
23. Adamkin D. Metabolic Screening and Postnatal Glucose Homeostasis in the Newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(2):385-409.

24. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-572.
25. Alhassen Z, et al. Recent Advances in Pathophysiology and Management of Transient Tachypnea of Newborn. *J Perinatol*. 2021;41(1):6-16.
26. Leijser L, et al. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol*. 2019; 162:173-199.
27. Wynn J, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:523.
28. Neu J, et al. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364:255.
29. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014; 123:896. Reaffirmed 2020.
30. Good W. Retinopathy of prematurity and the peripheral retina. *J Pediatr* 2008; 153:591.
31. Barfield W, Committee on fetus and newborn. Standard Terminology for Fetal, Infant, and Perinatal Deaths. *Pediatrics* 2016.

Anexos

Tabla 1. Definiciones de resultados perinatales

Resultado perinatal	Definición
<i>Apgar <7 a los 5 minutos</i>	Puntuación de Apgar menor a 7 a los 5 minutos desde el nacimiento. ²⁰
<i>Ventilación mecánica</i>	Utilización de un dispositivo mecánico para mejorar el intercambio de aire entre los pulmones y la atmósfera en el recién nacido en cualquier momento durante la hospitalización. ²¹
<i>Ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN)</i>	Admisión del recién nacido a la unidad de cuidados intensivos neonatal en cualquier momento durante la hospitalización.
<i>Hiperbilirrubinemia</i>	Aumento de bilirrubina mayor a 5 mg/dL. ²²
<i>Hipoglucemia neonatal</i>	Nivel de glucosa <45 mg/dL. ²³
<i>Síndrome de dificultad respiratoria</i>	Presencia de disnea, taquicardia con necesidad de oxígeno suplementario y/o infiltrados parcheados irregulares difusos en la radiografía de tórax. ²⁴
<i>Taquipnea transitoria del recién nacido</i>	Taquipnea (mayor de 60/minuto) poco después del nacimiento y puede acompañarse de quejido, aleteo nasal, tiros intercostales y de cianosis. ²⁵
<i>Hemorragia intraventricular grado III o IV</i>	Grado III: Hemorragia intraventricular con dilatación del ventrículo; grado IV: Hemorragia intraventricular con extensión parenquimatosa ²⁶
<i>Sepsis neonatal temprana</i>	Síndrome caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteremia que ocurren dentro de las primeras 72 horas de vida. ²⁷
<i>Enterocolitis necrosante</i>	Inflamación de pared intestinal con datos inespecíficos en la radiografía de abdomen como dilatación de asas intestinales (localizada y generalizada), engrosamiento de la pared intestinal y líquido intraperitoneal. ²⁸
<i>Asfixia perinatal</i>	Recién nacidos con gasometría arterial umbilical con pH <7.1 y exceso de base (EB) igual o mayor a -12 mmol y/o presencia de datos clínicos. ²⁹
<i>Retinopatía del prematuro</i>	Vitreoretinopatía proliferativa periférica que acontece en prematuros con oxígeno suplementario por más de 4 semanas. ³⁰
<i>Resultado respiratorio compuesto</i>	Presencia de 2 o más complicaciones respiratorias de las mencionadas previamente como uso de ventilación mecánica o datos de síndrome de dificultad respiratoria.
<i>Resultado perinatal adverso compuesto</i>	Presencia de 2 o más resultados perinatales adversos de los mencionados anteriormente.

Tabla 2. Características demográficas de la población según los grupos de análisis

Variable	PFE* ≤ percentil 3 n=146	ICP† alterado n=25	ACM‡ alterado n=17	Total n=188
<i>Edad</i> (±DS)	28.8 (±7.31)	27.6 (±8.17)	32.4 (±6.31)	28.9 (±7.40)
<i>Nuliparidad</i> n (%)	63 (43.2)	14 (56)	4 (23.5)	81 (43.09)
<i>Comorbilidad</i> n (%)	55 (37.67)	10 (40)	14 (82.35)	79 (42.02)
<i>HASC¶</i> n (%)	16 (10.95)	3 (12)	8 (47.05)	27 (14.36)
<i>Preeclampsia</i> n (%)	18 (12.32)	3 (12)	4 (23.50)	25 (13.29)
<i>DM1**</i> n (%)	1 (0.68)	1 (4)	0 (0)	2 (1.06)
<i>DM2††</i> n (%)	3 (2.05)	1 (4)	0 (0)	4 (2.12)
<i>Diabetes gestacional</i> n (%)	7 (4.79)	1 (4)	0 (0)	8 (4.25)
<i>LES‡‡</i> n (%)	5 (5.81)	0 (0)	1 (5.88)	6 (3.19)
<i>Artritis reumatoide</i> n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5.88)	1 (0.53)
<i>SAAF¶¶</i> n (%)	2 (1.36)	0 (0)	0 (0)	2 (1.06)
<i>CIE***</i> n (%)	3 (2.05)	1 (4)	0 (0)	4 (2.12)

*PFE: peso fetal estimado en gramos, †ICP: índice cerebro-placentario, ‡ACM: arteria cerebral media, ¶HASC: hipertensión arterial sistémica crónica, **DM1: diabetes mellitus I, ††DM2: diabetes mellitus II, ‡‡LES: lupus eritematoso sistémico, ¶¶SAAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, ***CIE: colestasis intrahepática del embarazo.

Tabla 3. Resultados de evaluaciones ultrasonográficas por grupos de análisis

Variable	PFE* ≤ percentil 3 n=146	ICP† alterado n=25	ACM‡ alterado n=17	Total n=188
<i>Edad gestacional al diagnóstico de RCIU</i> (±DS)	34.6 (±1.60)	37.6 (±0.22)	37.2 (±2.97)	35.3 (±1.94)

Número de ultrasonidos (±DS)	5.29 (±3.24)	5.6 (±2.17)	5.1 (±1.69)	5.3 (±3.00)
Edad gestacional del último ultrasonido (±DS)	36.1 (±1.19)	37.6 (±0.24)	37.3 (±1.90)	36.3 (±1.37)
Peso fetal estimado (±DS)	2253.64 (±1863.16)	2139.04 (±325.45)	2111.76 (±449.03)	2225.57 (±1650.86)
Esquema de madurez pulmonar n (%)	3 (2.1)	0 (0)	1 (5.9)	4 (2.12)
Neuroprotección fetal n (%)	2 (1.4)	0 (0)	1 (5.9)	3 (1.59)

*PFE: peso fetal estimado en gramos, †ICP: índice cerebro-placentario, ‡ACM: arteria cerebral media

Tabla 4. Resultados obstétricos

Variable	PFE* ≤ percentil 3 n=146	ICP† alterado n=25	ACM‡ alterado n=17	Total n=188
Edad gestacional al nacimiento (±DS)	36.5 (±1.28)	37.6 (±0.41)	38.2 (±1.25)	37.1 (±1.32)
Parto pretérmino n (%)	43 (29.5)	8 (32)	7 (41.2)	58 (30.85)
Cesárea n (%)	114 (78.1)	24 (96)	17 (100)	155 (82.44)
Indicación materna de resolución n (%)	40 (27.40)	4 (16)	3 (17.64)	47 (25)
Riesgo de pérdida del bienestar fetal n (%)	21 (14.38)	5 (20)	7 (41.17)	33 (17.55)
Hemorragia obstétrica n (%)	4 (2.7)	2 (8)	0 (0)	6 (3.19)

*PFE: peso fetal estimado en gramos, †ICP: índice cerebro-placentario, ‡ACM: arteria cerebral media

Tabla 5. Resultados neonatales

Variable	PFE* ≤ percentil 3 n=146	ICP† alterado n=25	ACM‡ alterado n=17	Total n=188
Masculino n (%)	77 (52.7)	15 (60)	11 (64.7)	103 (54.78)
Peso (±DS)	2296.04 (±303.22)	2256.12 (±311.34)	2127.64 (±471.64)	2275.51 (±324.24)

<i>Pequeño para edad gestacional</i> ^{††} <i>n (%)</i>	76 (52.1)	16 (64)	13 (76.5)	105 (55.85)
<i>Capurro</i> <i>(±DS)</i>	36.6 (±1.54)	38.2 (±1.50)	38.3 (±1.36)	37.1 (±1.63)
<i>Apgar <7 a los 5 min</i> <i>n (%)</i>	4 (2.7)	0 (0)	0 (0)	4 (2.12)
<i>Ventilación mecánica</i> <i>n (%)</i>	35 (24)	7 (28)	4 (23.5)	46 (24.46)
<i>Ingreso a UCIN</i> [¶] <i>n (%)</i>	14 (9.6)	5 (20)	3 (17.6)	22 (11.70)
<i>Hiperbilirrubinemia</i> <i>n (%)</i>	39 (26.7)	7 (28)	5 (29.4)	52 (27.12)
<i>Hipoglicemia</i> <i>n (%)</i>	3 (2.1)	3 (12)	1 (5.9)	7 (3.72)
<i>Síndrome de dificultad respiratoria</i> <i>n (%)</i>	9 (6.2)	1 (4)	2 (11.8)	12 (6.38)
<i>Hemorragia intraventricular grado III-IV</i> <i>n (%)</i>	3 (2.1)	0 (0)	1 (5.9)	4 (2.12)
<i>Sepsis neonatal temprana</i> <i>n (%)</i>	4 (2.7)	0 (0)	0 (0)	4 (2.12)
<i>Enterocolitis necrosante</i> <i>n (%)</i>	6 (4.1)	0 (0)	0 (0)	6 (3.19)
<i>Asfixia neonatal</i> <i>n (%)</i>	1 (0.7)	1 (4)	0 (0)	2 (1.06)
<i>Retinopatía del prematuro</i> <i>n (%)</i>	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.53)
<i>Resultado respiratorio compuesto</i> <i>n (%)</i>	1 (0.7)	1 (4)	0 (0)	2 (1.06)
<i>Resultado perinatal adverso compuesto</i> <i>n (%)</i>	13 (8.9)	4 (16)	0 (0)	17 (9.04)
<i>Muerte fetal</i> <i>n (%)</i>	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.53)
<i>Días de estancia hospitalaria</i> <i>(±DS)</i>	6.84 (±14.68)	7.08 (±10.08)	8.05 (±11.54)	6.98 (±13.84)

[†]PFE: peso fetal estimado en gramos, ^{††}ICP: índice cerebro-placentario, [‡]ACM: arteria cerebral media, [¶]UCIN: unidad de cuidados neonatal