



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PERINATOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

MORBIMORTALIDAD PERINATAL EN CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de
Especialista en Perinatología

Javier José Alejos Escorche

Tutora: Onleda Brencio

Caracas, julio de 2022.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MÉTODOS	27
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	33
REFERENCIAS	34
ANEXOS	38



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **Javier José Alejos Escorche, C.I. 17.700.190**, bajo el título **"MORBIMORTALIDAD PERINATAL EN CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO."**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN PERINATOLOGÍA - HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día **08 de julio de 2022** a las **10:00 am**, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que **este** hizo en la **Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas**, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió satisfactoriamente** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que **se ajusta** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los **08** días del mes de **julio** del año **2022**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **coordinadora** del jurado **Onleda Brencio**.



Ana C. Milano C.I. 17.612.588
Hospital Universitario de Caracas



Luisa Noguera C.I. 19.584.202
Maternidad Concepción Palacios



Onleda Brencio C.I. 7.128.927
Hospital Universitario de Caracas
Tutora

K. G.
08/07/2022

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, ONLEDA BRENJO portador de la Cédula
de identidad N° 7128927, tutor del trabajo: MORBIMORTALIDAD PERINATAL EN CRECIMIENTO
FETAL RESTRINGIDO
realizado por el (los) estudiante (es)
JAVIER JOSE ALEJOS ESCORCHE.

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.


Firma del Profesor

En caracas a los 20 días del mes de JULIO de 2022.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 20/07/2022AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA,
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) Javier José Alejos Escorche
autor(es) del trabajo o tesis, Morbimortalidad
Perinatal en crecimiento fetal restringido
Presentado para optar: al título de Especialista en Perinatología

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

☒	Si autorizo
☐	Autorizo después de 1 año
☐	No autorizo
☐	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es)

C.I. N° V-17700190
e-mail: jjae1987@gmail.com

C.I. N° _____
e-mail: _____

En Caracas, a los 20 días del mes de Julio de 2022

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

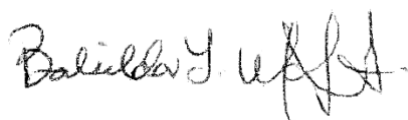
La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Onleda Brencio

C.I. 7.128.927 E-mail: obrencio@gmail.com

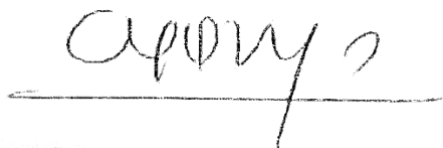
Tutora



Bahilda Martinez

CI 5.541.184 E-mail bahilda@gmail.com

Directora del Programa de Especialización



Carlos Villegas

CI 16.805.248 E-mail krlossqp@gmail.com

Coordinador del Programa de Especialización

MORBIMORTALIDAD PERINATAL EN CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO

Javier José Alejos Escorche. C.I. 17.700.190.Sexo: Masculino. E-mail: jjae1987@gmail.com
Telf: 0412-6522590. Programa de Especialización en Perinatología.

Tutora: Onleda Brencio. C.I. 7.128.927.Sexo: Femenino. E-mail: obrencio@gmail.com Telf:
0412-9027815. Especialista en Perinatología, Hospital Universitario de Caracas.

RESUMEN

Objetivo: Describir la morbilidad perinatal en crecimiento fetal restringido (CFR) en pacientes que asistieron a la unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas, en el período diciembre 2021- febrero 2022. **Métodos:** Estudio descriptivo, prospectivo y transversal, que incluyó embarazos simples, fetos sin malformaciones congénitas ni cromosomopatías, con diagnóstico de CFR, según criterios ecográficos internacionales. **Resultados:** De 24 pacientes, 16 casos (66,7 %) fueron CFR de inicio temprano y 8 casos (33,3 %) de CFR tardío; La mortalidad reflejó tasa de 20,8 % y la comorbilidad de 41,6 %. De la morbilidad destacó; la prematuridad (58,3 %) y distrés respiratorio (37,5 %). Los casos con morbilidad tuvieron edad gestacional al diagnóstico, más baja que aquellos que no presentaron; $28,7 \pm 3$ vs $34,5 \pm 3,5$ semanas ($p=0,003$), respectivamente, al igual que peso al nacer ($p=0,002$). De los criterios diagnósticos de CFR, ninguno tuvo asociación estadísticamente significativa con morbilidad. El estadio del CFR que prevaleció, al momento de finalizar el embarazo, fue el estadio I (83,3 %). **Conclusiones:** La tasa de mortalidad y la de comorbilidad fueron altas. Tanto, la edad gestacional al diagnóstico como el peso al nacer, son predictores de morbilidad importantes. Las complicaciones destacadas fueron prematuridad (58,3 %) y diagnóstico de distrés respiratorio (37,5 %).

Palabras clave: Crecimiento fetal restringido, morbilidad perinatal, diagnóstico prenatal.

PERINATAL MORBIDITY AND MORTALITY IN FETAL GROWTH RESTRICTED

ABSTRAC

Objective: To describe perinatal morbidity and mortality in fetal growth restricted (FGR) in patients who attended the Perinatology Unit of the University Hospital of Caracas, in the period December 2021-February 2022. **Methods:** Descriptive, prospective and cross-sectional study, which includes simple pregnancies, fetuses without congenital malformations or chromosomal abnormalities, with a diagnosis of FGR, according to international ultrasound criteria. **Results:** Of 24 patients, 16 cases (66.7 %) were early-onset FGR and 8 cases (33.3 %) were late-onset FGR; Mortality reflected a rate of 20.8 % and comorbidity of 41.6 %. Regarding morbidity and mortality, he highlighted; prematurity (58.3 %) and respiratory distress (37.5 %). The cases with morbidity and mortality had a lower gestational age at diagnosis than those that did not present; 28.7 ± 3 vs 34.5 ± 3.5 weeks ($p=0.003$), respectively, as well as birth weight ($p=0.002$). From the diagnosis's criteria for FGR, none had a statistically significant association with morbidity and mortality. The FGR stage that prevailed at the time of pregnancy termination was stage I (83.3 %). **Conclusions:** Mortality and comorbidity rates were high. Both, gestational age at diagnosis and birth weight, are important predictors of morbidity and mortality. The outstanding complications were prematurity (58.3 %) and diagnosis of respiratory distress (37.5 %).

Keywords: Fetal growth restricted, perinatal morbidity and mortality, prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El embarazo de alto riesgo se presenta cuando existe un factor materno o fetal que pueda afectar adversamente el resultado perinatal. Este constituye un problema de salud pública y representa aproximadamente el 22 % de todos los embarazos, conllevando así, un incremento en la morbilidad perinatal en este tipo de gestaciones. ⁽¹⁾

Cuando el desarrollo y crecimiento fetal se producen en condiciones intrauterinas subóptimas, por influencia de patología materna o placentaria, resulta en alteración del crecimiento, en su mayoría con decremento de este, lo cual compromete a su vez la supervivencia intrauterina y la vida neonatal. ⁽²⁾

El crecimiento fetal restringido (CFR) es una patología de causa multifactorial y una de las entidades que genera un aumento significativo del riesgo de morbilidad perinatal, a predominio de la condición fetal, este se define como la falla del feto para alcanzar su potencial de crecimiento, debido a un factor patológico, frecuentemente disfunción placentaria, a diferencia de los fetos pequeños para la edad gestacional (PEG), que se definen como peso fetal estimado (PFE) o circunferencia abdominal (CA) por debajo de percentil 10 (p10) para la edad gestacional, y representan fetos constitucionalmente sanos, cuyo peso es derivado de su propio potencial de crecimiento predeterminado, no incrementando el riesgo de resultado perinatal adverso. ^(2,3)

Algunas de las complicaciones del CFR son muerte intrauterina, secuelas posnatales por asfixia intraparto, aspiración de meconio, hemorragia pulmonar, hipotermia y mal desarrollo neurológico. ⁽²⁾

A diferencia de los adultos, los mecanismos de adaptación en el feto originan cambios permanentes en la estructura y función del organismo, lo cual denota secuelas a largo plazo por injurias intrauterinas. En este mismo contexto, hay creciente evidencia de que la predisposición a enfermedades cardiovasculares del adulto comienza en el ambiente intrauterino al que está expuesto el feto. ⁽⁴⁾

De lo antes mencionado se puede aseverar, que existe una programación, y esta se define como el proceso de adaptación por el que la nutrición y otros factores ambientales alteran las

vías de desarrollo durante el período de crecimiento prenatal, induciendo con ello cambios en el metabolismo posnatal y la susceptibilidad de los adultos a la enfermedad crónica. ⁽⁴⁾

La evaluación del crecimiento fetal es un objetivo clave en el control prenatal y el reconocimiento de fetos con CFR es el principal factor para identificar estrategias destinadas a prevenir las muertes intrauterinas, las cuales se asocian hasta en 30 % con CFR en el tercer trimestre, y complicaciones neonatales. ⁽⁵⁾

Planteamiento y delimitación del problema

La patología placentaria y el CFR están fuertemente asociados con compromiso fetal y muerte intrauterina, y en más de 50 % de las muertes intraparto, los recién nacidos son pequeños para edad gestacional o con crecimiento restringido.

Los infantes con diagnóstico prenatal de CFR, ameritan mayor tiempo de estadía en áreas de cuidados intensivos neonatales, y acarrear mayores tasas de morbilidad, entre ellas intolerancia a los alimentos o leche materna, dificultad para la lactancia y enterocolitis necrotizante, más frecuente en pretérminos tardíos con CFR, esta última al parecer, relacionada con la hipoxia fetal crónica intraútero y el fenómeno de redistribución de flujos que compromete la madurez gastrointestinal.

Malnutrición y bajo peso al nacer incrementan el riesgo de otras morbilidades como hipotermia, hiper o hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, ictericia, sepsis, estado de depresión inmunológica, retinopatía del prematuro, excreción urinaria de cisteína C y disminución de volumen renal. ⁽⁶⁾

Actualmente no existe tratamiento que revierta el curso del CFR, la única opción terapéutica es la interrupción del embarazo cuando el compromiso intrauterino supere los riesgos por prematuridad. ⁽⁷⁾

La detección, diagnóstico temprano, vigilancia y parto oportuno de estos fetos con CFR, ha disminuido la muerte intrauterina. ⁽⁶⁾

La sobrevida de los fetos con CFR depende no solo de la edad gestacional del parto, sino también de la severidad del compromiso intrauterino, de la morbilidad materna asociada y de las condiciones de atención neonatal que se dispongan. ⁽⁷⁾

Con base en todo lo antes expuesto se planteó la siguiente interrogante:

¿Cómo se comportaría la mobimortalidad perinatal en pacientes con diagnóstico de crecimiento fetal restringido, que asistieron a la Unidad de Perinatología “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” del Hospital Universitario de Caracas, durante el periodo diciembre 2021-febrero 2022?

Justificación e importancia

Hoy día el CFR sigue siendo una patología de difícil diagnóstico, sin tratamiento más allá de las estrategias que se puedan tomar para llevar a cabo una vigilancia estricta y reconocimiento temprano de los criterios de compromiso de bienestar fetal, o si se presentan criterios maternos asociados, para decidir el momento del parto y evitar la muerte intrauterina o complicaciones del binomio madre-hijo.

La evidencia, hoy día, ha demostrado que la exposición a insuficiencia placentaria e hipoxia crónica, altera significativamente el desarrollo fetal del sistema cardiovascular. Las alteraciones cardiovasculares fetales posteriores a la insuficiencia placentaria consisten en cambios estructurales y funcionales, claramente detectables en el período posnatal temprano. Después del nacimiento, la imagenología en *doppler* tisular (TDI) ha permitido la detección de cambios subclínicos persistentes, en el movimiento y la sincronización del miocardio durante todo el ciclo cardíaco, en particular, durante la relajación del miocardio. En los primeros días de vida, los bebés con restricción de crecimiento muestran una estructura cardíaca alterada detectable en la ecografía con un índice de esfericidad disminuido (una forma más globular), junto con un aumento del tabique interventricular y del grosor de la pared del ventrículo izquierdo. Por otra parte, otra entidad que se desprende como morbilidad del CFR es la displasia broncopulmonar (DBP), esta es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por la detención del desarrollo de las vías respiratorias y el parénquima y que da lugar a complicaciones respiratorias a largo plazo, con una alta susceptibilidad en los lactantes prematuros con crecimiento restringido.

CFR es un factor de riesgo independiente para DBP en bebés humanos. Nacer después de la insuficiencia placentaria y el crecimiento restringido, se asocia con un riesgo 3,6 veces mayor de desarrollar DBP que los bebés sanos de la misma edad, a pesar de que los bebés con CFR

tienen tasas de síndrome de distrés respiratorio (SDR) similares a las de sus contrapartes que han crecido adecuadamente.⁽⁶⁾

Considerando la evidencia en morbilidad y mortalidad que se ha descrito para CFR y sus complicaciones a corto, mediano y largo plazo, los resultados de este estudio pueden proporcionar información que permita establecer estrategias destinadas a prevenir las muertes intrauterinas, las complicaciones neonatales y potenciales riesgos de morbilidad cardiovascular en la adultez.

Antecedentes

Estudios previos han evaluado la morbilidad y mortalidad en fetos con crecimiento restringido, en neonatos con muy bajo peso al nacer o con prematuridad asociada, estudios de resultado perinatal en infantes con CFR de inicio temprano, con alteraciones del flujo umbilical y manejo activo de estos, entre otros, y hasta antes de algunos de estos resultados, el momento óptimo para el parto de fetos con crecimiento restringido dependía de la experiencia del médico o institución individual. El médico debía considerar y equilibrar los riesgos de muerte fetal, intervención obstétrica, prematuridad, muerte neonatal y trastornos del neurodesarrollo a largo plazo.

A la luz de la evidencia actual, se han propuesto protocolos de manejo que involucran criterios diagnósticos, estrategias de seguimiento basadas en la edad gestacional y la condición hemodinámica fetal, todo esto como resultado de estudios aleatorizados, controlados, respecto a la evaluación de la morbilidad y mortalidad en CFR, permitiendo decidir la intervención clínica que resulte en un mejor desenlace perinatal.

En 2000, Bernstein *et al.*⁽⁸⁾, evaluaron la asociación entre CFR y morbilidad y mortalidad neonatal y el impacto de la administración de glucocorticoides prenatal en la frecuencia de complicaciones específicas de la prematuridad, en los neonatos con CFR. Revisaron la base de datos de Vermont Oxford Network entre 1991 y 1996 en 196 instituciones, con una población de 19 759 neonatos únicos, con muy bajo peso al nacer, sin defectos congénitos mayores, nacidos entre 25 y 30 semanas de gestación, con criterio de peso al nacer entre 501 y 1500gr, definiendo CFR con un percentil 10 de peso al nacer.

Los resultados reportaron una asociación estadísticamente significativa entre CFR y muerte neonatal (OR 2,77; 95 % IC, 2,31-3,33), enterocolitis necrotizante (OR 1,27; 95 % IC, 1,05-1,53) y síndrome de distrés respiratorio (SDR) (OR 1,19; 95 % IC, 1,03-1,36). Hubo una tendencia ($P < 0,10$) positiva de asociación entre CFR e incremento de riesgo de hemorragia intraventricular (HIV) (OR 1,13, 95 % IC, 0,99-1,29) y HIV severa (grado III y IV, OR 1,25; 95 % IC, 0,98-1,59). La administración de glucocorticoides materna prenatal, se asoció significativamente con riesgo más bajo de síndrome de distrés respiratorio (OR 0,51; 95 % IC, 0,44-0,58), HIV (OR 0,67; 95 % IC, 0,61-0,73), HIV severa (OR 0,50; 95 % IC, 0,43-0,57), y muerte (OR 0,54; 95 % IC, 0,48-0,62). Los beneficios de los glucocorticoides para neonatos con CFR, fue similar a aquellos obtenidos en infantes con crecimiento normal.

En base a los hallazgos descritos, concluyeron que el CFR en rangos de 501 a 1500 gr de peso al nacer, se asoció con incremento de riesgo de muerte neonatal, enterocolitis necrotizante y síndrome de distrés respiratorio, y que el uso de corticoesteroides prenatal se asoció con una disminución de riesgo de todos los resultados estudiados excepto enterocolitis necrotizante, sin evidencia de que dicho beneficio sea dependiente del peso fetal.

En 2001, Lackman *et al.* ⁽⁹⁾, realizaron un estudio sobre tamaño al nacer, en relación a estándares de crecimiento fetal y neonatal, como variable significativa relacionada con el riesgo de parto prematuro espontáneo. Fue un estudio de cohorte basado en nacimientos consecutivos en un hospital, desde 1985 hasta 1996. Un total de 37 377 embarazos se incluyeron, los recién nacidos se dividieron en 5 categorías de peso al nacer según estándares de crecimiento fetal (sin corregir por sexo) o neonatal (con corrección por sexo).

Se obtuvo que al aplicar los estándares de crecimiento fetal, hubo un aumento significativo en el riesgo de parto prematuro espontáneo, cuando el peso al nacer estaba fuera del rango apropiado para la edad gestacional (OR de 2,5, 1,4, 1,2 y 1,9 para los grupos de restricción de crecimiento intrauterino, restricción del crecimiento intrauterino límite, grande para la edad gestacional límite y grandes para la edad gestacional, respectivamente). En cambio, cuando se aplicaron estándares de crecimiento neonatal, los riesgos de parto prematuro espontáneo en los grupos de restricción del crecimiento intrauterino, restricción del crecimiento intrauterino límite y grande para la edad gestacional fueron significativamente más bajos (OR de 0,5, 0,7 y 0,7, respectivamente), debido a una subestimación en el número de fetos con tamaño anormal

al nacer prematuramente. Con los estándares de crecimiento fetal y neonatal hubo un riesgo 5 a 6 veces mayor de muerte perinatal para fetos prematuros y de término con restricción del crecimiento intrauterino.

Se concluyó entonces, que los estándares de crecimiento fetal son más apropiados para predecir el impacto de la categoría de peso al nacer sobre el riesgo de parto prematuro espontáneo, que los estándares de crecimiento neonatal. Cuando los estándares fetales se aplicaron, los riesgos de parto prematuro en ambas categorías extremas de peso anormal al nacer (restricción de crecimiento intrauterino y grande para la edad gestacional), fueron de 2 a 3 veces mayores que el riesgo en infantes apropiados para edad gestacional.

En 2004, el grupo de estudio Growth Restriction Intervention Trial (GRIT) ⁽¹⁰⁾, llevó a cabo un estudio aleatorizado, controlado, cuyo objetivo fue comparar el efecto del parto temprano, con el parto retrasado (el mayor tiempo posible), en fetos con sospecha de CFR. El resultado primario fue muerte o discapacidad a los 2 años de edad o más. Incluyó 548 mujeres embarazadas, que tuvieron compromiso fetal entre las 24 y 36 semanas, se registró la onda *doppler* de la arteria umbilical e incertidumbre clínica sobre si estaba indicado el parto inmediato. Antes del nacimiento, 588 bebés fueron asignados aleatoriamente, 296 a parto temprano y 292 a parto retrasado hasta que el obstetra ya no tuviera dudas.

Los resultados primarios estuvieron disponibles en 290 (98 %) partos inmediatos y 283 (97 %) partos diferidos. La tasa global de muerte o discapacidad severa a los 2 años fue 55 (19 %) de 290 nacimientos inmediatos y 44 (16 %) de 283 nacimientos tardíos. Con ajuste por edad gestacional y categoría *doppler* de la arteria umbilical, el OR fue 1,1 (95% IC, 0,7–1,8), sin significancia estadística.

La mayor parte de la diferencia observada fue en la discapacidad en bebés menores de 31 semanas de gestación en el momento de la aleatorización: 14 (13 %) partos inmediatos versus cinco (5 %) partos retrasados. No se observó diferencias importantes en el cociente de desarrollo neurológico en los sobrevivientes.

La falta de diferencia en la mortalidad sugiere que los obstetras están llevando a cabo partos de bebés prematuros enfermos, aproximadamente al momento correcto para minimizar la mortalidad. Sin embargo, podrían estar naciendo demasiado pronto para minimizar el daño

cerebral. Estos resultados no respaldaron la idea, de que los obstetras pudieran llevar a cabo el parto antes de la hipoxemia terminal, para mejorar el desarrollo cerebral.

En 2010, Zeitlin *et al.* ⁽¹¹⁾, evaluaron el impacto del CFR sobre las tasas de mortalidad y morbilidad en los muy pretérminos, usando diferentes puntos de corte de percentiles (p) de peso al nacer (PAN) y si estos efectos difieren debido a la causa del parto pretérmino. La muestra incluyó embarazos únicos y gemelares vivos al inicio del trabajo de parto entre 24 y 31 semanas de gestación, sin anomalías congénitas, de la cohorte Models of Organising Access to Intensive Care for very preterm births (MOSAIC) en 10 regiones de Europa en 2003 (n = 4525).

Los resultados demostraron una tasa de mortalidad más alta para infantes con PAN < p25 comparado con el p50 a 74 (OR ajustado, 3,98 [95 % CI, 2,79-5,67] para <p10; OR ajustado, 2,15 [95 % CI, 1,54-3,00] para p10 a 24). La DBP se redujo continuamente con el incremento del peso al nacer. No hubo asociación con leucomalacia periventricular o HIV. El 75 % de los infantes con PAN < p10 fue de embarazos complicados con hipertensión o indicación de parto asociada a CFR. Concluyeron que el p25 como punto de corte fue clave para identificar infantes con alto riesgo de muerte. Pesos al nacer más bajos fueron asociados con pobres resultados debidos a complicaciones del embarazo.

En 2013, Lees *et al.* ⁽⁷⁾, llevaron a cabo el estudio Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE) que consistió en un estudio prospectivo multicéntrico y aleatorizado de la restricción del crecimiento fetal, realizado en 20 centros perinatales importantes de Europa en 7 países entre 2005 y 2010, con el objetivo de describir la mortalidad y morbilidad perinatal debida a crecimiento fetal restringido de inicio temprano, basados en el tiempo del parto y el diagnóstico antenatal. Se plantearon determinar si una modalidad de monitorización óptima y el umbral para el parto podrían determinarse aleatorizando 3 grupos: 1. Variabilidad a corto plazo de cardiotocografía fetal (CTG STV) 2. Índice de pulsatilidad del ductus venoso fetal (DV p95), o 3. Cambios tardíos de la onda A del ductus venoso fetal (DV onda A) en embarazos entre las 26 y 32 semanas de gestación con restricción del crecimiento muy prematuro.

El resultado fetal fue alentador, de 503 embarazadas que conformaron el grupo de estudio, la muerte perinatal representó el 8 % y el 70 % sobrevivió sin morbilidad neonatal severa. Los

intervalos hasta el parto, la muerte y la morbilidad grave se relacionaron con la presencia y la gravedad de las condiciones de hipertensión materna. La proporción de lactantes que sobrevivieron sin neurodeficiencia no difirió entre los grupos CTG STV, DV p95 y DV onda A. De los sobrevivientes, hubo más infantes en el grupo de mujeres que fueron asignadas al azar para el parto, de acuerdo con los cambios tardíos del ductus venoso, estaban libres de neurodeterioro en comparación con los asignados al azar a la CTG STV, pero esto se acompañó de un aumento no significativo de la mortalidad perinatal e infantil.

Estos hallazgos dieron lugar a importantes debates a nivel nacional e internacional y se han incorporado en versiones de los documentos de orientación nacionales e internacionales.

En 2017, Pankiewicz *et al.* ⁽¹²⁾, evaluaron el resultado de embarazos complicados por restricción del crecimiento fetal con particular énfasis en los factores (fetales y maternos) relacionados con la mortalidad perinatal y la morbilidad del feto y recién nacido. Fue un análisis retrospectivo que incluyó 53 mujeres ingresadas con el diagnóstico de restricción del crecimiento fetal basado en el examen de ultrasonido (biometría fetal y anomalías del *doppler* de los vasos). Las pacientes fueron divididas en 2 grupos, según la presencia de complicaciones fetales/neonatales: el primer grupo (n=14) con complicaciones (definido como uno o más de los siguientes: muerte fetal, muerte neonatal, SDR, HIV grado III o IV, enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis neonatal comprobada o DBP) y el segundo (n=39) sin complicaciones graves. Se obtuvo que la edad gestacional al diagnóstico y al parto fue menor en el primer grupo (28,5 semanas vs. 32,15 semanas) semanas, $p=0,003$ y 29,2 semanas vs. 32,8 semanas, $p=0,0004$). Los fetos femeninos predominaron en el segundo grupo (64,1 %), mientras que los fetos masculinos en el primer grupo (64,3 %). En ambos grupos la mayoría de los pacientes fueron parto por cesárea (92,9 % vs. 97,4 % $p=0,44$). El peso al nacer fue significativamente más bajo en el primer grupo (774 gr frente a 1416 gr, $p<0,0001$). Las tasas de morbilidad perinatal (complicaciones neonatales graves) y mortalidad perinatal, fueron altas, en 26,4 % y 13,19 %, respectivamente, en el grupo estudiado. Se concluyó entonces, que la edad gestacional (al diagnóstico y al parto) y el peso al nacer son los más importantes factores pronósticos relacionados con el resultado adverso en el manejo de la restricción del crecimiento fetal, la forma de parto más común para fetos con restricción de crecimiento es la

cesárea y por último las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal en la restricción del crecimiento fetal siguen siendo altas.

En el mismo año (2017), Garite *et al.* ⁽¹³⁾, llevaron a cabo un estudio prospectivo de embarazos que resultaron en parto pretérmino antes de las 32 semanas, con el objetivo de determinar la influencia de ambas, las indicaciones para la admisión y para el parto, sobre la mortalidad neonatal y complicaciones de la prematuridad.

Se recopilaron datos maternos prospectivamente en o cerca del momento del parto, se incluyeron partos únicos en 10 hospitales entre 23 0/7 y 31 6/7 semanas de gestación. El resultado primario, se definió como compuesto neonatal morbilidad, entre los nacidos después de la admisión para trabajo de parto prematuro versus ruptura prematura de membranas. Se analizaron resultados adicionales para todas las demás indicaciones para la admisión y el parto. También se definió prospectivamente el compuesto secundario de morbilidad neonatal grave. El estudio incluyó 1089 parejas madre/bebé. Como resultados el compuesto de morbilidad entre aquellas con trabajo de parto prematuro (77,2 %) y rotura de membranas (73,2 %) no fue significativamente diferente ($P= 0,29$). Algunas complicaciones neonatales se asociaron con indicaciones para admisión y parto, pero en regresión logística, ajuste por edad gestacional y otros factores de confusión, la sospecha de la restricción del crecimiento intrauterino fue la única indicación de ingreso o parto asociado con un aumento de la morbilidad grave (OR 4,5, 95 % IC [2,1 a 9,8], $p < 0,003$). Otros factores no relacionados con la indicaciones para el ingreso, incluido el parto por cesárea, y escala de Apgar bajo a los 5 minutos, se asoció con un aumento de la morbilidad.

En 2018, Da Silva *et al.* ⁽¹⁴⁾, llevaron a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles de neonatos con edad gestacional (EG) de menos de 32 semanas, con diagnóstico de CFR (PAN inferior p10 para EG y flujo de arteria umbilical libre alterado), PEG (PAN inferior p10 para EG de acuerdo a tablas de Fenton del 2013, específicas por género), y neonatos con peso adecuado para EG (grupo control), admitidos en la unidad de cuidado intensivo neonatal de un hospital terciario por un período de 6 años, entre 2010 y 2015.

Se obtuvo como resultado de un total de 356 neonatos estudiados, una incidencia de CFR de 11 % y PEG de 18 %. La preeclampsia fue el factor de riesgo en la gestación con más alta significancia estadística (47 % vs 16 %, $p < 0.001$) en neonatos PEG. Además, se reportó una

más alta incidencia de DBP leve (66 % vs 38 %, $p = 0,005$), sepsis tardía (59 % vs 37 %, $p = 0,003$), retinopatía del prematuro (58 % vs 26 %, $p = 0,003$) y enterocolitis necrotizante (20 % vs 9 %, $p = 0,005$), con una mortalidad similar en los 3 grupos. Se evidenció además que los neonatos con CFR y PEG tuvieron mayores índices de score de riesgo clínico comparado con el grupo control y que en general los neonatos PEG tuvieron mayor incidencia de morbilidad que los neonatos con CFR y los del grupo control.

En 2019, Pels *et al.* ⁽¹⁵⁾, realizaron una revisión sistemática de toda la literatura llevada a cabo en OVID MEDLINE desde el 2000 hasta Abril del 2019, para identificar estudios sobre crecimiento fetal restringido y muerte perinatal, incluyendo estudios que describieran CFR diagnosticado antes de las 32 semanas de gestación, morbimortalidad neonatal y mortalidad antenatal como resultados.

Se incluyeron 25 estudios de 2604 publicaciones identificadas, registrando 2895 embarazos. Cuando se combinó toda la data sobre mortalidad, en 355 de 2895 embarazos (12 %) el feto murió antenatalmente, 192 murieron en el periodo neonatal (8 % de los neonatos) y 2347 infantes (81 % de todos los embarazos) sobrevivieron. De los registros de morbilidad neonatal, el síndrome de distrés respiratorio (34 %), retinopatía del prematuro (13 %) y sepsis (30 %) fueron los más comunes. De 476 infantes a quienes se llevó a cabo evaluación del neurodesarrollo, 58 (12 % de los sobrevivientes, 9 % de todos los embarazos) sufrieron de alteración cognitiva o parálisis cerebral.

En 2020, Ganzevoort *et al.* ⁽¹⁶⁾, estudiaron el efecto sobre el resultado perinatal de 2 diferentes estrategias de monitoreo para el feto con restricción del crecimiento de inicio temprano, basadas en dos ensayos multicéntricos europeos: el estudio de intervención en restricción de crecimiento (GRIT) y el ensayo de flujo umbilical y fetal en Europa (TRUFFLE). Todas las mujeres del GRIT ($n=238$) y del TRUFFLE ($n=503$) que fueron aleatorizados entre 26 y 32 semanas de gestación se incluyeron y se agruparon según método de intervención y seguimiento: entrega inmediata (GRIT) o entrega retrasada con monitorización mediante cardiotocografía convencional (CTG) (GRIT), CTG computarizado (cCTG) solamente (GRIT y TRUFFLE) o cCTG y *doppler* de ductus venoso (DV) (TRUFFLE). El resultado primario fue la supervivencia sin deterioro del neurodesarrollo a los 2 años de edad. Se obtuvo que la edad gestacional al parto y el peso al nacer, fueron similares en ambos estudios. La tasa de

mortalidad fetal fue similar entre los grupos GRIT y TRUFFLE, pero muerte neonatal y tardía fueron más frecuentes en GRIT (18 % frente a 6 %; $P < 0,01$).

La tasa de supervivencia sin deterioro del neurodesarrollo a los 2 años fue más baja en los embarazos que tuvieron parto inmediato (70 % (IC 95 %, 61–78 %)) o retraso en el parto con seguimiento por CTG (69 % (95 % IC, 57–82 %)), aumentó en los monitoreados usando solo cCTG en GRIT (80 % (IC 95 %, 68–91 %)) y TRUFFLE (77 % (95 % IC, 70–84 %)), y fue la más alta en embarazos monitorizados mediante cCTG y *doppler* de DV (84 % (95 % IC, 80–89 %)) ($P < 0,01$ para la tendencia).

Este análisis arroja que el método óptimo para la monitorización fetal en embarazos complicados por CFR de inicio temprano es una combinación de valoración cCTG y *doppler* de DV.

En 2021, Morsing *et al.* ⁽¹⁷⁾, describieron los resultados perinatales a corto y largo plazo en infantes con CFR y arteria umbilical con ausencia o reversa de flujo de fin de diástole (ARFFD), nacidos antes de las 30 semanas de gestación y manejados proactivamente.

Consistió en un estudio de cohorte retrospectivo en fetos nacidos por indicación fetal antes de las 30 semanas de gestación que tuvieron CFR (definido por un peso fetal estimado mayor a 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media) con ARFFD en la arteria umbilical, en una unidad perinatal en Lund, Suecia, entre 1998 y 2015.

Los resultados perinatales y el neurodesarrollo a los 2 años o más de edad, en los infantes sobrevivientes, fueron comparados con el grupo de infantes sin peso PEG al nacer o sin ningún cambio conocido en la hemodinamia fetal, nacidos antes de las 30 semanas en Lund (Hospital universitario de Skane, Suecia) durante el periodo de tiempo correspondiente (grupo sin CFR). En el grupo con CFR la principal indicación para parto fue el hallazgo de ARFFD en la arteria umbilical. Dentro de los resultados, hubo 139 fetos en el grupo CFR y 946 fetos en el grupo sin CFR. La tasa de mortalidad fetal no difirió entre los 2 grupos (5,0 % y 5,4 % en el grupo de CFR y el grupo sin CFR, respectivamente). Todas las 7 muertes intrauterinas en el grupo de CFR, ocurrieron antes de las 26 semanas de gestación y en este grupo, comparado con el grupo sin CFR, la HIV severa fue menos frecuente y la DBP y septicemia grave fueron las más frecuentes ($P = 0,008$, $P < 0,001$ y $P = 0,017$, respectivamente).

En el grupo de CFR, la tasa de sobrevida a los 2 años (82 %) y la tasa de parálisis cerebral (7 %), no difirieron significativamente de aquellos en el grupo sin CFR (82 % y 8 %, respectivamente). La tasa de sobrevida sin alteración en el neurodesarrollo fue mayor en el grupo sin CFR (83 %) que en el grupo con CFR (62 %) ($P < 0,001$).

La edad gestacional sigue siendo un importante factor asociado con el pronóstico del CFR de inicio temprano, sin embargo, los resultados apoyan la hipótesis, la cual debería ser probada prospectivamente, con lo cual los fetos con CFR de inicio temprano y ARFFD de arteria umbilical pudieran beneficiarse con la intervención temprana más que con manejo expectante.

Marco teórico

El CFR se define como la falla del feto para alcanzar su potencial de crecimiento genéticamente predeterminado, debido a un factor patológico, frecuentemente disfunción placentaria, considerando los fetos con PFE menor al p10, con incremento de riesgo de resultado perinatal adverso, a diferencia de los fetos pequeños para la edad gestacional (PEG), que se definen como PFE o CA por debajo de p10, para la edad gestacional, y representan fetos constitucionalmente sanos, cuyo peso es derivado de su propio potencial de crecimiento, no conllevando incremento de riesgo de resultado perinatal adverso ^(2,3).

El crecimiento fetal depende de varios factores que incluyen; función útero-placentaria, patología materna, patología cardíaca o función cardiovascular materna, nutrición materna, altitud, uso de drogas ilícitas y cigarrillo, condiciones patológicas como infección, aneuploidía, y algunas condiciones genéticas ⁽⁵⁾.

La insuficiencia útero-placentaria es uno de las causas frecuentes de alteración del crecimiento y se define como la falla placentaria para entregar un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo. Esta tiene múltiples causas, pero el 60 % es de causa idiopática ⁽⁵⁾.

Fisiopatología

Esta patología puede ser causada por factores maternos (desnutrición, hipertensión, preeclampsia), fetales (anomalías cromosómicas, fetos múltiples) o placentarios (la mayoría de los casos de disfunción placentaria).

Con respecto a la disfunción placentaria, se sabe que ocurre una deficiencia en el remodelado fisiológico de las arterias espirales de la placenta y el útero, resultando en una restricción de la perfusión placentaria. Una alteración en esta última, puede indicar una perfusión subóptima y conllevar a la afectación del crecimiento fetal. ⁽⁶⁾

Este daño placentario involucra múltiples niveles; vellosidades malformadas con evidencia de deterioro de la capacidad de intercambio, el trofoblasto muestra una proliferación reducida, aumento de la apoptosis, metabolismo alterado, senescencia y deterioro de la capacidad invasiva. Siendo esto, el escenario subyacente, a los grandes cambios anatómicos, que se observan en la placenta en casos de CFR. ⁽¹⁸⁾

En los fetos, la insuficiencia placentaria es caracterizada por redistribución de flujos sanguíneos hacia los órganos vitales como cerebro, miocardio y glándulas suprarrenales con privación de flujo sanguíneo adecuado a otros como tracto gastrointestinal, riñones y piel. Este fenómeno es conocido como *brain sparing* o cerebro ahorrador, donde ocurre una redistribución de flujo sanguíneo preferencial al cerebro, como respuesta directa ante la hipoxia, la misma puede ser objetivable mediante la evaluación del flujo de la arteria umbilical y arteria cerebral media. Aunado a esto, grandes estudios de población de lactantes pequeños, pero por lo demás sanos al nacer (Apgar ≥ 7 puntos a los 5 minutos de vida), demuestran que los lactantes con restricción severa del crecimiento, en el percentil 3 de peso al nacer, son de hecho crónicamente hipóxicos; demostrado por el descenso de la pO₂ media y la SaO₂ media de la vena umbilical, comparados con lactantes con crecimiento normal. ⁽⁶⁾

Por otra parte, el crecimiento fetal depende de una serie de hormonas anabólicas clave: hormonas placentarias, pancreáticas, tiroideas, suprarrenales e hipofisarias. Se propone que los factores de crecimiento similares a la insulina I y II (IGF-I e IGF-II) desempeñen funciones centrales en el crecimiento fetal normal, estimulando la proliferación, diferenciación y síntesis de proteínas y glucógeno de las células fetales, estas acciones están mediadas por sus receptores y las proteínas de unión a IGF (IGFBP). Los dos IGF se detectan en la circulación fetal al comienzo de la gestación y, en particular, se observa que la disminución del IGF-1

sérico se correlaciona con la reducción del crecimiento fetal, además tiene un papel central en el crecimiento del cerebro, el desarrollo de la materia blanca y la conectividad del cerebro. Por lo tanto, cualquier alteración en estas hormonas también puede conducir a CFR.

De manera característica, la hipoxia fetal prolongada reduce el peso fetal en general, pero también lo hace de manera asimétrica, con un tamaño de cabeza relativamente libre y una longitud corporal más delgada y / o más corta. Si bien la redistribución hemodinámica puede ser un intento de proteger los órganos vitales de la lesión hipóxica, cada vez más se reconoce un impacto adverso en el desarrollo de órganos fetales y la remodelación vascular. ⁽⁶⁾

Los factores que influyen en las tasas de CFR en las comunidades incluyen; la nutrición materna, las tasas de tabaquismo materno y paterno, la adicción al alcohol y las drogas, el estado socioeconómico, la actividad materna, el estrés durante el embarazo y la estructura genética. ⁽⁵⁾

Clasificación.

El CFR se puede clasificar como de inicio temprano o tardío, basados en la edad gestacional cuando se diagnostica la restricción del crecimiento. CFR de inicio temprano (<32 semanas de gestación) es el fenotipo más grave, asociado con una interrupción significativa de la perfusión placentaria que conduce a una hipoxia fetal crónica y con la subsiguiente adaptación cardiovascular fetal en el útero. Los fetos con insuficiencia placentaria de inicio temprano tienen más probabilidades de nacer prematuros, de deteriorarse durante semanas y tienen un alto riesgo de morbilidad. La CFR de inicio tardío (≥ 32 semanas de gestación) es la presentación más común de restricción del crecimiento (hasta el 70 % de los casos de CFR) y generalmente se relaciona con un déficit placentario más leve, junto con un menor grado de adaptación hemodinámica fetal. Aunque la disfunción placentaria es leve, este grupo tiene un alto riesgo de deteriorarse rápidamente, por lo que tienen un riesgo elevado de muerte fetal. Esta amplia distinción entre CFR de inicio temprano y tardío demuestra que el momento en el que la función placentaria se convierte en un factor limitante para el feto, es un factor principal que afecta el resultado perinatal ⁽⁵⁾.

Por otra parte, el CFR se puede clasificar considerando la evaluación *doppler*, de los territorios vasculares materno-fetales, para estadiar la condición hemodinámica del feto, con lo cual se derivarán los siguientes grupos ^(19, 20):

1. PEG con PFE > p3 y < p10 con parámetros *doppler* normales.

2. CFR:

Estadio I: Alguno de los siguientes criterios: PFE < p3 o índice cerebroplacentario (ICP) < p5 [en dos ocasiones > 12 h] o índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media (ACM) < p5 [en dos ocasiones > 12 h] o IP medio de arterias uterinas (AUt) > p95.

Estadio II: PFE < p10 más alguno de los siguientes criterios: Ausencia de flujo diastólico final (AFDF) en AU (> 50 % de ciclos en asa libre en ambas arterias y en dos ocasiones > 12 h).

Estadio III: PFE < p10 más alguno de los siguientes criterios:

Arterial: Flujo reverso diastólico en la arteria umbilical (en >50 % ciclos, en las 2 arterias y en dos ocasiones separadas >6-12 h).

Venoso: IP de ductus venoso (IP-DV) > p95 o flujo diastólico ausente de DV o pulsaciones venosas de manera dícrota y persistente (en dos ocasiones separadas >6- 12 h).

Estadio IV: PFE < p10 más alguno de los siguientes criterios: Registro cardiotocográfico (CTG) patológico (variabilidad <5 en ausencia de medicación sedante y / o patrón desacelerativo) o flujo diastólico reverso en el DV (en dos ocasiones separadas >6-12 h) ^(19, 20).

Manejo.

En la actualidad, no existe una terapia eficaz para el CFR temprano, aunque el reconocimiento y el tratamiento eficientes de la preeclampsia grave pueden prolongar algunos embarazos con CFR temprano. El uso oportuno de esteroides, seguido de sulfato de magnesio, la transferencia a un centro de atención terciaria y la consideración del modo de parto más seguro, son los conceptos clave en el manejo temprano del CFR. Cuando este es de inicio tardío, no existe un consenso internacional sobre el momento del parto, debido a la falta de ensayos aleatorizados de manejo intervencionista basados en índices flujométricos en estos embarazos, sin embargo, la evidencia disponible sugiere que el parto no debe prolongarse mas allá de las 37 semanas 6 días, independientemente de los hallazgos hemodinámicos, en los casos de CFR tardío ⁽⁵⁾.

Los dos fenotipos principales de CFR, temprano y tardío, se caracterizan por diferentes hallazgos clínicos, ecográficos y patológicos, sin embargo, no es necesario optar por diferentes protocolos de manejo, según grupos de estudio al respecto ^(7, 19, 20, 21), se debe considerar el estadio de gravedad de la hemodinamia fetal, para decidir el seguimiento y el momento del parto, teniendo en cuenta que en ambos casos, las herramientas de evaluación recomendadas deben ser el *doppler* y la CTG para un manejo óptimo.

El mismo grupo de estudios, basados en evidencia científica de estudios randomizados controlados, recomienda que la evaluación hemodinámica materno-fetal se realice de la siguiente manera: ICP en todas las visitas. Uterinas al momento del diagnóstico y posteriormente repetir cada 4 semanas si reportan normales o antes si se evidencia cambio relevante. DV sólo si se objetiva algún parámetro del *doppler* fetal (AU, ACM, ICP) alterado. CTG si CFR II o superior (sólo a partir de las 26 semanas de gestación).

El seguimiento dependerá del grado de afectación fetal: PEG cada 2-3 semanas, CFR estadio I cada 1-2 semanas, estadio II cada 2-4 días, estadio III cada 24-48 horas y estadio IV cada 12 a 48 horas. Cuando el CFR se acompaña de una preeclampsia con criterios de severidad se debe aumentar un estadio el CFR en términos de seguimiento.

En el control evolutivo, se recomienda calcular el PFE durante el seguimiento según un algoritmo distinto que incluye sólo circunferencia cefálica (CC) y circunferencia abdominal (CA). Las revalorizaciones del PFE se deben realizar en intervalos iguales o superiores a los 15 días.

La finalización de la gestación se recomienda; PEG finalización a partir de las 40 semanas y CFR I a partir de las 37 semanas. En ambos no contraindicado el parto vaginal (Si IP ACM < p5 el riesgo de cesárea urgente es del 50 %). CFR II a partir de las 34 semanas, CFR III a partir de las 30 semanas y CFR IV a partir de las 26 semanas, en estos se prefiere la cesárea electiva.

En gestaciones <26 semanas se considerará al neonato previable con probabilidades de supervivencia sin secuela grave inferiores al 50 %, requiere asesoramiento pediátrico prenatal en caso de finalización. Por este motivo se realizará CTG antes de la 26 semana de gestación solamente en el contexto de patología concurrente aguda (Amenaza de parto pretérmino,

ruptura prematura de membranas, sospecha de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera).⁽¹⁹⁾ Otros investigadores considerando evidencia clínica reciente, recomiendan el uso de la cCTG, aparte de la evaluación *doppler*, y consideran criterios para finalización los siguientes puntos de corte patológicos en base a la variabilidad de corto plazo (STV) en el cCTG: STV <2,6 ms <29 semanas, <3,0 ms <32 semanas, y <3,5 ms <34 semanas⁽⁵⁾.

Los estudios epidemiológicos sugieren, que la obesidad en la infancia o el crecimiento acelerado posnatal, podría empeorar el riesgo cardiovascular asociado a la alteración del crecimiento intrauterino. Por lo que, además de las estrategias para seguimiento y oportuna resolución obstétrica, se recomienda la lactancia > 6 meses y dieta alta en ingesta de ácidos grasos poli-insaturados (PUFA) en niños con CFR, ya que mostró un efecto beneficioso independiente, sobre el índice de esfericidad del ventrículo izquierdo (LVSI) y grosor de la intima-media carotídea (cIMT), respectivamente, disminuyendo así el riesgo cardiovascular en la niñez.⁽²²⁾

Además, se ha observado, que el aumento del índice de masa corporal (IMC), empeora los parámetros cardiovasculares, por lo que se aconseja evitar el sobrepeso u obesidad en niños con CFR.⁽²²⁾

Como parte de las herramientas durante el seguimiento prenatal, la ecocardiografía funcional fetal permite seleccionar aquellos casos de CFR con mayor riesgo cardiovascular en la infancia. Por lo que, en aquellos casos con signos de disfunción cardíaca moderada o severa (2 o más parámetros de ecocardiografía funcional alterados), son los que más se beneficiarían de las intervenciones posnatales antes descritas.⁽¹⁹⁾

Se recomienda la realización de una ecografía transfontanelar neonatal en aquellos casos en los que el feto presente vasodilatación cerebral.⁽²³⁾

Se aconseja la neuroprofilaxis con sulfato de magnesio para disminuir el riesgo de parálisis cerebral fetal, en alrededor de 30 %, bajo las siguientes consideraciones: <32 semanas y siempre que sea posible >4 horas previas al nacimiento.⁽²⁴⁾

En los casos de CFR con criterios de finalización del embarazo, antes de las 34 semanas, y que no se haya realizado aún la maduración pulmonar, se recomienda cumplir la misma, y luego realizar interrupción del embarazo.⁽²⁵⁾

Consecuencias fetales y neonatales.

CFR es el mayor factor de riesgo de muerte fetal; en general, hasta el 50% de los bebés que nacen muertos eran pequeños para la edad gestacional o con crecimiento restringido. La detección, el diagnóstico precoz, la vigilancia y el parto del feto con severa restricción de crecimiento son fundamentales para disminuir la muerte fetal, pero sigue sucediéndose que el 40% de los lactantes con CFR grave ($< p3$ para el peso al nacer) no se detecta en el útero⁽⁶⁾.

Después del nacimiento, debido a su mayor probabilidad de morbilidad y por ende, permanecer períodos prolongados en cuidados intensivos neonatales, los costos financieros asociados con el cuidado de los bebés con CFR, son altos, y es por esto que ha cobrado importancia el reconocimiento prenatal del CFR como factor importante para identificar estrategias destinadas a prevenir morbilidad fetal. La ECN se observa predominantemente en bebés que nacen prematuros, pero los bebés prematuros tardíos que tienen más probabilidades de desarrollar ECN, tenían además un crecimiento restringido. Es probable que la hipoxia fetal crónica en el útero y la subsiguiente redistribución cardiovascular del flujo sanguíneo fuera del tracto gastrointestinal, contribuyan al desarrollo intestinal inmaduro. Se ha demostrado que los recién nacidos con CFR, especialmente con flujos anormales en la arteria umbilical antes del nacimiento, tienen más intolerancia alimentaria en comparación con sus homólogos prematuros bien desarrollados. Los flujos sanguíneos de la arteria mesentérica superior se han utilizado como marcador de la perfusión esplácnica en recién nacidos y la disminución de los flujos se correlaciona con la intolerancia alimentaria.

Aunado a lo anterior, el crecimiento fetal deficiente se asocia con un mayor riesgo de un resultado infantil adverso a largo plazo. En general, los fetos con crecimiento restringido tienen una mayor tasa de afecciones asociadas con la prematuridad, experimentan un peor resultado del desarrollo neurológico y tienen un mayor riesgo de enfermedades no transmisibles en la edad adulta, como hipertensión, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.⁽⁶⁾

En el útero, debido a la presencia de una poscarga aumentada secundaria a una alta resistencia placentaria, da como resultado una distensibilidad cardíaca alterada en fetos con CFR. En bebés humanos y en modelos animales experimentales de CFR, se muestra que el corazón

tiene sarcómeros más cortos, lo que probablemente contribuya a una disminución de la fuerza contráctil.

La titina de la proteína sarcómera, se describe en el corazón del feto con CFR, lo que refleja un cambio de una isoforma compatible grande, a una isoforma pequeña y rígida. Dado que la titina es un determinante importante de la longitud del sarcómero, este cambio en la isoforma es coherente con la reducción general de la longitud del sarcómero en el corazón de los fetos con crecimiento restringido, y tiene consecuencias para el desarrollo y la función cardíacos.

Los cambios en el corazón de los fetos con crecimiento restringido están directamente relacionados con cambios en el sistema cardiovascular más amplios, en particular la vasculatura.

La evidencia presentada sobre todo indica, que la exposición a insuficiencia placentaria e hipoxia crónica, altera significativamente el desarrollo fetal del sistema cardiovascular. Las alteraciones cardiovasculares fetales posteriores a la insuficiencia placentaria persisten como cambios estructurales y funcionales claramente detectables en el período posnatal temprano. Después del nacimiento, la imagenología *doppler* tisular ha permitido la detección de cambios subclínicos persistentes en el movimiento y la sincronización del miocardio a lo largo del ciclo cardíaco, en particular durante la relajación del miocardio. En los primeros días de vida, los bebés con restricción de crecimiento muestran una estructura cardíaca alterada detectable en la ecografía con un índice de esfericidad disminuido (una forma más globular), junto con un aumento del tabique interventricular y del grosor de la pared del ventrículo izquierdo. Además, la función diastólica dependiente de la carga se ve afectada, lo que a menudo representa una relajación cardíaca deteriorada que da como resultado, retraso en la transición de la contracción a la relajación que se produce antes de la apertura de la válvula aórtica, una situación que es común en los corazones expuestos a una poscarga crónicamente alta. Con frecuencia, el CFR no altera el gasto cardíaco general, sin embargo, los componentes del gasto cardíaco se alteran con la disminución del volumen sistólico y el aumento de la frecuencia cardíaca que a menudo se presentan en el recién nacido con CFR. ⁽⁶⁾

Los signos ecocardiográficos de disfunción sistólica y diastólica fetal, se han demostrado tanto en CFR temprano y tardío. El CFR induce al menos tres diferentes fenotipos de remodelado cardíaco; globular, elongado e hipertrófico, según su orden de frecuencia, siendo los casos de

CFR de inicio temprano, los que se asocian con el fenotipo hipertrófico y peor resultado perinatal. Esta evaluación del fenotipo cardíaco, puede mejorar la identificación de los casos de CFR con mayores riesgos perinatales y cardiovasculares, a largo plazo. ⁽²⁶⁾

Por otra parte, la nutrición y el peso corporal tienen un fuerte efecto sobre el desarrollo de la salud cardiovascular durante la niñez. Por lo que, los efectos del ambiente intrauterino en la remodelación cardiovascular, están influenciados, a su vez, por factores posnatales. ⁽²²⁾

Aunado al remodelado cardíaco, los niños que sufren de CFR tienen signos de disfunción vascular, incluyendo aumento de la presión arterial (PA) y grosor de la íntima-media carotídea (cIMT) que son bien conocidos factores de riesgo cardiovascular. ⁽²²⁾

Objetivo general

Describir la morbilidad y mortalidad perinatal del feto con crecimiento restringido, en pacientes que asistan a la unidad de Perinatología “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” del Hospital Universitario de Caracas en el periodo diciembre 2021- febrero 2022.

Objetivos específicos

1. Establecer la incidencia de parámetros de morbilidad y mortalidad perinatal en pacientes con diagnóstico de CFR.
2. Determinar la incidencia de CFR de inicio temprano y de inicio tardío, y causas de finalización del embarazo en ambos.
3. Relacionar los criterios empleados para diagnóstico del CFR con los parámetros de morbilidad y mortalidad perinatal asociados al CFR.
4. Identificar la edad gestacional de finalización del embarazo en CFR de inicio temprano y de inicio tardío.
5. Calcular la tasa de morbilidad y mortalidad perinatal.

Aspectos éticos

Esta investigación se llevó a cabo bajo la supervisión y coordinación de los especialistas en el área de la Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas, previa aprobación

del Comité Académico del Programa y del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Caracas.

Se informó a las pacientes de los objetivos de la investigación, con el fin de que estas decidieran participar en la misma, decisión voluntaria y libre de coacción, lo cual se reflejó de forma escrita mediante un consentimiento informado (anexo 1) y una hoja de información al paciente (anexo 2), respetándose así el principio de autonomía.

Se garantizó el anonimato de la población estudiada con la finalidad de no generar algún malestar a las pacientes. Se realizó registro de los diagnósticos clínicos al momento de realizar la captación de la paciente, fueron informadas en cuanto a la conducta a tomar según los mismos; adicionalmente no se realizaron pruebas, exámenes o procedimientos que pudieran dañar o poner en riesgo alguno a los participantes del estudio, respetando los principios de beneficencia y no maleficencia.

A todas las participantes en el estudio se les aclaró las dudas o inquietudes que se presentaron, así como los beneficios de la investigación, sin distinción de clase social, raza, religión o ideología, según el principio de justicia.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal.

Población y muestra

La población y muestra estuvo conformada por 24 pacientes, con diagnóstico de crecimiento fetal restringido que asistieron a la Unidad de Perinatología “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” del Hospital Universitario de Caracas, durante el lapso diciembre 2021- febrero 2022. La muestra fue de tipo no probabilística intencional.

Criterios de inclusión.

Embarazos simples con diagnóstico de crecimiento fetal restringido, según criterios ecográficos actuales de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) ⁽⁵⁾, los cuales se muestran a continuación:

Definiciones de crecimiento fetal restringido (CFR) de inicio temprano y tardío en ausencia de anomalías congénitas, basadas en el consenso internacional Delphi.	
CFR temprano EG menor a 32 semanas, en ausencia de anomalías congénitas.	CFR tardío EG mayor o igual a 32 semanas, en ausencia de anomalías congénitas.
CA/PEF menor a percentil 3 o AU-AFDF. Ó 1. CA/PEF menor a percentil 10 combinado con: 2. IP-AUt. mayor a percentil 95 y/o 3. IP-AU mayor a percentil 95.	CA/PEF menor a percentil 3 Ó al menos 2 de 3 de los siguientes: 1. CA/PEF menor a percentil 10 2. CA/PEF con disminución más de 2 cuartiles en los percentiles de crecimiento*. 3. ICP menor de percentil 5 ó IP-AU mayor a percentil 95.
*Los percentiles de crecimiento no son personalizados. CA: circunferencia abdominal; AFFD: ausencia de flujo de fin de diástole; ICP: índice cerebroplacentario; PEF: peso estimado fetal; EG: edad gestacional; IP: índice de pulsatilidad; AU: arteria umbilical; AUt: arteria uterina. Reproducido de Gordijn <i>et al</i> ⁽⁵⁾ .	

Criterios de exclusión

Fetos con malformaciones congénitas o cromosomopatías y embarazos gemelares.

Procedimiento

Se procedió a seleccionar aquellas gestantes que cumplieron con los criterios establecidos. Los datos fueron tomados directamente por el autor, registrándose los mismos en el instrumento de recolección de datos (anexo 3), en el cual se reflejó la fecha de atención, edad gestacional del diagnóstico, criterios diagnósticos utilizados, estadio del crecimiento fetal restringido, edad gestacional de finalización del embarazo, criterios para finalización del embarazo y parámetros de morbilidad perinatal asociada al CFR. Se firmó consentimiento informado (anexo 1) previo a la recolección de datos de la paciente.

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó el promedio y desviación estándar de las variables cuantitativas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los resultados se dispusieron en tablas de una y de dos entradas. Las diferencias entre variables cualitativas se realizaron con la prueba chi-cuadrado de Pearson. Los datos fueron tabulados con STATA 17. Se consideró un valor significativo de contraste si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes que cumplieron con criterios diagnósticos de CFR, se clasificaron como de inicio temprano y de inicio tardío, con una incidencia de 16 casos (66,7 %) y 8 casos (33,3 %), respectivamente (Tabla 1). La edad gestacional al momento del diagnóstico; en los de inicio temprano fue de $28,5 \pm 2,7$ semanas, en los de inicio tardío de $35,9 \pm 2,4$ semanas; y al finalizar el embarazo de $33,7 \pm 2,8$ y de $37,5 \pm 1,4$ semanas, respectivamente (Tabla 2). De los 24 pacientes, 5 (20,8 %) fallecieron y 10 (41,6 %) presentaron complicaciones (Tabla 3). Dentro de las complicaciones asociadas (Tabla 4) destacó la prematuridad (58,3 %), seguido de desarrollo de distrés respiratorio (37,5 %) y necesidad de ingreso a UTIN (29,2 %). El peso al nacer de todos los casos, tuvo una media de 1865 ± 599 gr.

En recién nacidos con CFR con morbilidad asociada (Tabla 5), el diagnóstico de CFR se realizó a una edad gestacional más temprana con una media de $28,7 \pm 3$ semanas ($p=0,003$) y estos presentaron menor peso al nacer con una media de 1510 ± 515 gr ($p=0,002$), en comparación con los que no presentaron complicaciones asociadas.

La relación de los criterios ecográficos utilizados para el diagnóstico de CFR y la morbilidad asociada (mortalidad, prematuridad, escala de Apgar al 5to minuto, necesidad de ingreso a UTIN, necesidad de ventilación mecánica, asfixia perinatal y distrés respiratorio), no demostró asociación estadísticamente significativa (Tabla 6).

Con respecto a la clasificación de acuerdo al estadio de deterioro hemodinámico materno-fetal al finalizar el embarazo (Tabla 7), el 83,3 % de los casos se encontraba en estadio I; 4,2 % en estadio III y 4,2 % en estadio IV.

La causa de finalización del embarazo (Tabla 8), fue por criterio materno en 19 casos, siendo la preeclampsia con criterios de severidad (36,8 %) la primera indicación, sobretudo en pacientes con CFR de inicio temprano (71,4 %), seguida de parto pretérmino espontáneo (26,3 %), también en CFR de inicio temprano. Por otra parte, en 14 pacientes se finalizó el embarazo por criterios fetales, siendo la primera indicación alcanzar las 37 semanas (64,3 %) en su mayoría pacientes con CFR de inicio tardío (66,7 %), seguida de las alteraciones del líquido amniótico (anhidramnios 14,3 % y oligohidramnios severo 7,1 %), en pacientes con CFR de inicio temprano y tardío, respectivamente.

DISCUSIÓN

El CFR representa la falla del feto para alcanzar su potencial de crecimiento genéticamente determinado, considerando a los fetos con PFE menor al p10, con riesgo aumentado de resultado perinatal adverso. ^(2,3).

Según la clasificación en inicio temprano (<32 semanas de gestación) e inicio tardío (≥32 semanas de gestación), se muestran 2 fenotipos distintos de un mismo espectro de daño placentario, solo que en diferentes momentos de la gestación y con diferentes grados de afectación. ⁽⁵⁾

La incidencia de casos del presente estudio, fue mayor en el grupo de CFR de inicio temprano de (66,7 %) que en CFR de inicio tardío (33,3 %), lo cual se diferencia de lo encontrado por Figueras *et al.* ⁽¹⁹⁾ (20-30 % y 70-80 % respectivamente). Esto podría deberse a las diferencias sociodemográficas y a la falta de estudios clínicos de incidencia y categorización de los casos de CFR en Latinoamérica y a la poca evaluación por encima de las 36 semanas en nuestra unidad, en pacientes de bajo riesgo obstétrico.

La tasa de resultado perinatal adverso en fetos con CFR es elevada y se asocia significativamente con muerte intraútero, muerte neonatal, parto pretérmino indicado, necesidad de soporte respiratorio, entre otros. ⁽²⁷⁾

Ahora bien, en nuestra investigación, la tasa de mortalidad en CFR fue de 20,8 % y la de comorbilidad de 41,6 %, más elevada que la reportada por Lees *et al.* ⁽⁷⁾ en un estudio grande europeo, el TRUFFLE, que reportó una tasa de mortalidad de 8 % y morbilidad severa de 24 %, esta diferencia probablemente se debió al pequeño número de pacientes en el presente trabajo y menor tiempo de estudio, además que la incidencia de CFR es menor en países desarrollados (3-9 %), y con condiciones de atención neonatal óptimas, en comparación con países de bajos ingresos (25 %) ⁽⁶⁾ y atención neonatal subóptima. Cabe destacar que las cifras de morbilidad y mortalidad son de capital importancia para la identificación de los factores causales y el desarrollo de estrategias de vigilancia o intervención, que pudieran mejorar el resultado perinatal adverso en este grupo de fetos y neonatos con CFR.

Se ha descrito que CFR es el mayor factor de riesgo de muerte fetal; alrededor del 50 % de los óbitos fetales son pequeños para la edad gestacional o con crecimiento restringido. ⁽⁶⁾ En el

presente estudio no hubo muertes intrauterinas, similar al estudio de Pankiewicz *et al.* ⁽¹²⁾ (solo se registro una muerte fetal debido a no intervención planeada por muy mal pronóstico fetal) a diferencia de Lees *et al.*, donde ocurrieron 7 muertes fetales espontaneas (1 %). Probablemente esta diferencia se deba principalmente al número de pacientes, que en el estudio de Pankiewicz *et al.* y el nuestro fue pequeño y en el de Lees *et al.* fue grande (53, 24 y 503 pacientes, respectivamente).

La edad gestacional y el peso al nacer, son importantes factores predictores de resultado perinatal adverso en CFR ⁽¹²⁾, en esta investigación la edad gestacional al diagnóstico de CFR fue menor en los neonatos que presentaron morbilidad, comparado con los que no la presentaron ($28,7 \pm 3$ vs $34,5 \pm 3,5$ semanas) ($p=0,003$), esto coincide con lo reportado por Pankiewicz *et al.*, quienes presentaron una edad gestacional al diagnóstico de $28,5 \pm 2,88$ semanas, en el grupo con morbilidad severa y $32,15 \pm 2,65$ semanas en aquellos sin morbilidad severa ($p=0.0003$). De igual forma el peso al nacer, en el presente estudio, resultó más bajo en los neonatos con morbilidad, comparado con los que no presentaron (1510 ± 515 gr y 2331 ± 258 gr, respectivamente) ($p=0,002$), similar al estudio de Pankiewicz *et al.*, donde fue más bajo el peso al nacer, en el grupo con morbilidad severa, que en el grupo sin esta (774 ± 447 gr vs 1416 ± 402 gr.) ($p= < 0,0001$).

Esto resalta la importancia de la edad gestacional del diagnóstico de CFR, con respecto a la asesoría que se pueda brindar a los padres, basados en factores de morbilidad y mortalidad, que se presentan menos a medida que aumenta la edad gestacional del diagnóstico, y viceversa, permitiendo tomar decisiones en cuanto al manejo multidisciplinario, para brindar las condiciones más optimas al momento de la atención del parto. De igual manera el peso al nacer permite orientar un escenario de complicaciones, más frecuente a medida que este resulte más bajo, y menos probable cuando este resulta más elevado, incluso si aún se encuentra por debajo de los límites de normalidad, per se a la condición de CFR.

Por ultimo, en este orden de ideas, la edad gestacional de finalización del embarazo, en los casos de CFR de inicio temprano, fue mas baja ($33,7 \pm 2,8$ semanas) que en los de inicio tardío ($37,5 \pm 1,4$ semanas). Lo cual coincide, en parte, con lo antes planteado, referente a menor morbilidad (en este caso, prematuridad) a medida que aumenta la edad gestacional del diagnóstico, entendiendo, que la edad de finalización es más tardía (a término)

en aquellos cuyo diagnóstico de CFR fue en etapas más avanzadas del embarazo (de inicio tardío).

Por otro lado, de las complicaciones en los casos evaluados en la presente investigación, sobresalió la prematuridad (58,3 %), y distrés respiratorio (37,5 %), lo cual coincide con el estudio de Silveira *et al.* ⁽²⁸⁾, quien reportó una tasa de prematuros de 59,39 % y de distrés respiratorio de 36,1 %. De los tipos de prematuros reportados también coincidió con nuestro estudio, ya que la mayoría fueron del tipo prematuros tardíos entre 34 y 36.6 semanas (50 % en el presente estudio y 31 % lo reportado por Silveira *et al.*). A diferencia de Silveira *et al.*, en la investigación no se pudo establecer asociación estadísticamente significativa con prematuridad y distrés respiratorio, ya que no se incluyeron casos sanos, solo casos con CFR.

Se pudo observar, que los casos que conllevaron finalización por criterios maternos (principalmente preeclampsia con criterios de severidad) tuvieron diagnósticos de CFR a menor edad gestacional (CFR de inicio temprano), y los que se finalizaron por criterios fetales (sobretudo alcanzar las 37 semanas), mayormente, tuvieron diagnóstico de CFR más avanzados en edad gestacional (CFR inicio tardío), por lo que se puede sugerir la interrupción del embarazo al alcanzar el término, ya que no se ha evidenciado mayores beneficios con la expectancia, como se vio en el estudio de Boers *et al.* ⁽²⁹⁾ al concluir que en pacientes con CFR tardío que se encontraban a término, no hubo diferencias en resultados adversos, entre inducción del parto o manejo expectante.

CONCLUSIONES

La prevalencia de CFR de inicio temprano fue de 66,7 %, mayor que la de CFR de inicio tardío. La tasa de mortalidad (20,8 %) y la de comorbilidad (41,6 %) fueron altas.

Con respecto a las complicaciones, destacó la prematuridad (58,3 %), diagnóstico de distrés respiratorio (37,5 %) y necesidad de ingreso a UTIN (29,2 %). De los tipos de prematuridad, los prematuros tardíos (34 - 36.6 semanas) predominaron (50 %). Tanto la edad gestacional al diagnóstico como el peso al nacer, son predictores de morbilidad importantes. De los criterios diagnósticos de CFR, ninguno se asoció con morbilidad, de manera estadísticamente significativa.

El estadio de deterioro hemodinámico fetal, que prevaleció, al momento de finalizar el embarazo, fue el estadio I.

La edad gestacional de finalización del embarazo, en los casos de CFR de inicio temprano, fue más baja ($33,7 \pm 2,8$ semanas) que en los de inicio tardío ($37,5 \pm 1,4$ semanas).

La preeclampsia con criterios de severidad (36,8 %) y el parto pretérmino espontáneo (26,3 %), son los criterios maternos de finalización del embarazo, más frecuentes, y de los criterios fetales; edad gestacional a término (64,3 %) en CFR tardíos, y alteraciones de líquido amniótico (anhidramnios), en CFR de inicio temprano, fueron las principales indicaciones de finalización.

De todo esto podemos decir, que conocer las características que engloban la morbilidad en CFR, aunado a un adecuado control prenatal; evaluando factores de riesgo, seguimiento estricto al evidenciar alteraciones en el crecimiento fetal, orientan hacia una oportuna intervención en los casos indicados, para mejorar la sobrevivencia de los neonatos afectados de CFR.

RECOMENDACIONES

Ampliar la presente investigación en número de casos para así darle validez a los datos obtenidos, además, en próximos estudios, incluir casos sanos para evaluar adecuadamente la asociación con criterios diagnósticos de CFR y complicaciones asociadas.

REFERENCIAS

1. Queenan J, Spong C, Lockwood Ch. Overview of High-Risk Pregnancies. Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach. 5th Edition. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2007.
2. Sixto G, Zayas MD, Santana G, Rodríguez A. Resultados perinatales del crecimiento intrauterino retardado. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2006;32(1).
3. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet*. 2021; 152 (Suppl. 1):3–57.
4. Barrera R, Fernández L.A. Programación metabólica fetal. *Perinatol Reprod Hum*. 2015;29(3):99-105.
5. ISUOG Practice Guidelines: Diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312
6. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front. Endocrinol*. 2019; 10:55.
7. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:400-8.
8. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182 (1, Pt 1).
9. Lackman F, Capewell V, Richardson B, Da Silva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:5:946-953.

10. The GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513-20.
11. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of Fetal Growth Restriction on Mortality and Morbidity in a Very Preterm Birth Cohort. *J Pediatr* 2010;157:733-9.
12. Pankiewicz K, Maciejewski T. Perinatal mortality and morbidity of growth restricted fetuses and newborns (own experience) - First report. *Dev period med.* 2017;XXI,1:29-34.
13. Garite TJ, Combs CA, Maurel K, et al. A multicenter prospective study of neonatal outcomes at less than 32 weeks associated with indications for maternal admission and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:72.e1-9.
14. Da Silva NR, Oliveira J, Berenguer A, Graça AM, Abrantes M, Moniz C. Morbidity in prematurity associated with fetal growth restriction: Experience of a tertiary care center. *Acta Med Port* 2018;31(11):648-655.
15. Pels A, Beune IM, Van Wassenae-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:153–166.
16. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, Thilaganathan B, Arabin B, Prefumo F. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 68–74.
17. Morsing E, Brodzki J, Thuring A, Maršál A. Infant outcome after active management of early-onset fetal growth restriction with absent or reversed umbilical artery blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57: 931–941.
18. Sun Ch, Groom KM, Oyston Ch, Chamley LW, Clark A, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta* 2020; 96: 10–18.

19. Figueras F, Gomez L, Eixarch E, Paules C, Perez M, Meler E, et al. Protocolos centro de medicina fetal y neonatal Barcelona: Defectos del crecimiento fetal. Hospital Clinic de Barcelona. 2019.
20. Figueras F, Grátacos E. Update on the Diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86–98.
21. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;S774-782.
22. Rodriguez-Lopez M, Osorio L, Acosta-Rojas R, Figueras J, Cruz-Lemini M, Figueras F, et al. Influence of breastfeeding and postnatal nutrition on cardiovascular remodeling induced by fetal growth restriction. *Pediatr Res* 2016;79:100-6.
23. Cruz-Martinez R, Tenorio V, Padilla N, Crispi F, Figueras F, Gratacos E. Risk of ultrasound-detected neonatal brain abnormalities in intrauterine growth-restricted fetuses born between 28 and 34 weeks' gestation: relationship with gestational age at birth and fetal Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(4):452-9.
24. Shennan, A, Suff N, Jacobsson, B. FIGO good practice recommendations on magnesium sulfate administration for preterm fetal neuroprotection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155:31–33.
25. Norman J, Shennan A, Jacobsson B, Stock S. FIGO good practice recommendations on the use of prenatal corticosteroids to improve outcomes and minimize harm in babies born preterm. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155:26–30.
26. Rodriguez-López M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Garcia-Otero L, Sitges M, Bijns B. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 207–214.
27. Temming LA, Dicke JM, Stout MJ, Rampersad RM, Macones GA, Tuuli MG et al. Early second-trimester fetal growth restriction and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4): 865–869.
28. Silveira QA, Araujo E, Marcondes L, Galvão C, Paranaíba V, Borges A. Perinatal outcomes of fetuses with early growth restriction, late growth restriction, small for

gestational age, and adequate for gestational age. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2019;41:688–696.

29. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedan DJ, Kwee A. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010;341:c7087.

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Su firma en este consentimiento informado indica que comprende el contenido de la hoja de información al paciente que acompaña este formulario, y que acepta su participación en la investigación bajo la modalidad que usted indica.

Yo, _____, C.I. N°: _____, edad: ____ años, he leído y comprendido, el contenido de la hoja de información al participante del proyecto de investigación denominado: **MORBIMORTALIDAD PERINATAL EN CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO**, aclarando todas las dudas que he tenido al respecto, en forma satisfactoria.

En este sentido, por medio de la presente proporciono mi **CONSENTIMIENTO** para participar en la referida investigación, en los procedimientos indicados con una “X” en la siguiente tabla:

Procedimiento	Acepto	No acepto
Instrumento de recolección de datos		

En mi calidad de voluntaria, reconozco que no estoy obligada a firmar este consentimiento, y aun habiéndolo firmado, puedo retirarme en cualquier momento durante la ejecución de los procedimientos previamente aceptados por mi persona sin perjuicio alguno.

Con mi firma certifico que este consentimiento lo acepto de manera voluntaria sin presiones de ningún tipo, y que mi participación se realizó el día _____. Además, reconozco recibir en el acto de esta firma, una copia de la hoja de información y del presente consentimiento.

Nombre	Firma	Fecha

Participación voluntaria
Representante legal (<18años)
Investigador responsable
Testigo

ANEXO 2. HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Usted ha sido seleccionada para formar parte del estudio de investigación que será llevado a cabo por el residente de posgrado de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas, a propósito de la investigación denominada: **MORBIMORTALIDAD PERINATAL EN CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO**.

De usted necesitar una información adicional a la expuesta en esta hoja de información, debe solicitarla al investigador responsable del proyecto: Dr. Javier José Alejos Escorche, quien aclarara cualquier duda que pudiera tener al respecto.

Procedimiento

Se le practicará un instrumento de recolección de datos, para obtener información referente a los siguientes puntos: antecedentes patológicos pertinentes, edad gestacional de diagnóstico del CFR, criterios diagnósticos empleados, estadio de deterioro hemodinámico fetal, edad gestacional de finalización de la gestación y criterios obstétricos que llevaron a la misma, y por ultimo parámetros de morbilidad asociados al CFR pertinentes para el estudio. Todos estos datos solicitados se especifican en el anexo 3.

Riesgos

No existe ningún riesgo para su participación en este estudio.

Beneficios

La participación en esta investigación tiene como beneficio a futuro, brindarle a embarazadas con CFR, estrategias que puedan reducir las posibles complicaciones u ofrecer otras opciones de vigilancia y conducta, diferentes al manejo actual de la patología, mediante los resultados y conclusiones que se puedan obtener de la información acá recabada.

Confidencialidad

La información que proporcione el estudio es totalmente confidencial. Solo se utilizará a los fines de esta investigación sustentada en sus objetivos. Su nombre y otros datos personales no serán refrendados en el trabajo.

Participación voluntaria

Su participación es voluntaria y usted puede retirarse del estudio, aún después de haber dado su conformidad para participar. Puede negarse a brindar cualquier información cuando lo desee y puede realizar cualquier pregunta directamente al investigador.

ANEXO 3. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos del paciente	Nro. del instrumento:	
	Fecha:	
Apellidos		
Nombres		
Edad		
Antecedentes personales		
Antecedentes obstétricos		

Datos				
Edad gestacional del diagnóstico de CFR	sem días		Inicio temprano	
			Inicio tardío	
Criterios diagnósticos de CFR empleados	-PEF menor p3 - PEF menor p10 - CA menor p3 - CA menor p10 - PEF/CA con disminución mayor de 2 cuartiles (Más de 50 percentiles)		- IP Art Ut mayor p95 - IP AUL mayor p95 - IP ICP menor p5	
Estadio de deterioro hemodinámico del CFR	I	II	III	IV
Edad gestacional de finalización del embarazo	Sem días. (Estimado por ecografía de Itrimestre con LCR o FUM concordante).			
Criterios para finalización del embarazo	Causas maternas			
	Causas fetales			
Parámetros de morbilidad perinatal asociados al CFR	Silverman _____ ó Apgar_____ PAN gr. Sexo:			
	Prematuridad Necesidad de ingreso a UTIN Necesidad de ventilación mecánica Diagnóstico de asfixia perinatal Diagnóstico de distrés respiratorio			
	Muerte perinatal			

ANEXO 4. VARIABLES

Variable	Dimensión	Tipo	Indicador	Subindicador
Edad gestacional del diagnóstico	Clínica	Cuantitativa	Inicio temprano	Semanas
			Inicio tardío	
Criterios diagnósticos utilizados	Paraclínico	Cuantitativa	PEF CA IP AUL IP AUt ICP	Gramos Percentiles
Estadio del crecimiento fetal restringido	Paraclínico	Cuantitativa	I	
			II	
			III	
			IV	
Edad gestacional de finalización del embarazo	Clínica	Cuantitativa	Estimación por eco de I trimestre (LCR) o por FUM concordante	Semanas
Criterios para finalización del embarazo	Paraclínicos Clínicos	Cualitativa	Maternos	
			Fetales	

Parámetros de morbilidad perinatal asociada al CFR	Paraclínicos Clínicos	Cuantitativa Cualitativa	Escala Silverman o Apgar, PAN Sexo Prematuridad Necesidad de ingreso a UTIN Necesidad de VM Dx asfixia perinatal Dx distrés respiratorio Muerte perinatal	
--	--------------------------	-----------------------------	--	--

CA: circunferencia abdominal; AFFD: ausencia de flujo de fin de diástole; ICP: índice cerebroplacentario; PEF: peso estimado fetal; EG: edad gestacional; IP: índice de pulsatilidad; AUL: arteria umbilical asa libre; AUt: arteria uterina; LCR: longitud cráneo rabadilla; FUM: fecha de ultima menstruación; PAN: peso al nacer; VM: ventilación mecánica; Dx: diagnóstico; UTIN: unidad de terapia intensiva neonatal.

Tabla 1.
Distribución de casos según frecuencia de tipos de CFR.

Tipo de CFR	n	%
Temprano	16	66,7
Tardío	8	33,3
Total	24	100,0

Tabla 2.

Edad gestacional al momento del diagnóstico y de finalización del embarazo, en CFR de inicio temprano y tardío

	Edad gestacional al momento del diagnóstico (semanas) (*)	Edad gestacional de finalización del embarazo (semanas) (*)
CFR de inicio temprano	28,5 ± 2,7	33,7 ± 2,8
CFR de inicio tardío	35,9 ± 2,4	37,5 ± 1,4

(*) media ± desviación estándar

Tabla 3.
Prevalencia de mortalidad y morbilidad asociadas a CFR.

Indicadores	n	%	IC -95%	
Mortalidad	5	20,8	7,6	46,2
Comorbilidad	10	41,6	21,1	74,3

Tabla 4.
Parámetros de morbilidad y mortalidad perinatal asociados al CFR.

Variables	n	%
Prematuridad	14	58,3
Prematuros tardíos (34 - 36.6 semanas)	7	50,0
Prematuros moderados (32 - 33.6 semanas)	1	7,1
Muy prematuros (28 – 31.6 semanas)	6	42,9
Prematuros extremos (< 28 semanas)	0	0
Necesidad de ingreso UTIN	7	29,2
Necesidad de ventilación mecánica	4	16,7
Diagnóstico de asfixia perinatal	1	4,2
Diagnóstico de distrés respiratorio	9	37,5
Muerte perinatal	5	20,8

Tabla 5.

Relación de edad gestacional de diagnóstico y peso al nacer, con parámetros de morbilidad y mortalidad

	Con	Sin	p
	morbimortalidad (*)	morbimortalidad	
Edad gestacional de diagnóstico (semanas)(**)	28,7 ± 3	34,5 ± 3,5	0,003
Peso al nacer (gr)(**)	1510 ± 515	2331 ± 258	0,002

(*) Escala Silverman ≥ 1 puntos, escala Apgar (5to min.) < 7 puntos, prematuridad, necesidad de ingreso a UTIN, necesidad de ventilación mecánica, diagnóstico de asfixia perinatal, diagnóstico de distrés respiratorio, muerte perinatal.

(**) media $\pm$ desviación estándar

Tabla 6.

Relación criterios empleados para diagnóstico del CFR y parámetros de morbilidad y mortalidad.

	Muerte					Prematuridad					Escala Apgar 5to minuto (*)					Ingreso a UTIN					Necesidad de ventilación mecánica					Asfixia perinatal					Distrés respiratorio				
	Si (n=5)		No (n=19)			Si (n=14)		No (n=10)			Normal (n=18)		Depresión moderada (<7 puntos) (n=1)			Si (n=7)		No (n=17)			Si (n=4)		No (n=20)			Si (n=1)		No (n=23)			Si (n=9)		No (n=15)		
Criterios	n	%	n	%	p	N	%	n	%	p	N	%	n	%	p	N	%	N	%	p	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
Únicos																																			
PEF/CA < p3	4	80	11	57,9	0,697	11	78,6	5	50	0,306	10	55,6	1	100	0,549	6	85,7	9	52,9	0,297	3	75	12	60	1,000	1	100	13	56,5	0,573	8	88,9	7	46,7	0,103
Combinados																																			
PEF/CA <p10 + IP arteria uterina mayor a p95 ó IP AUL mayor a p95	1	20	7	36,8	0,859	3	21,4	4	40	0,595	7	38,9	0	0	0,755	1	14,3	7	41,2	0,427	1	25	7	35	0,847	0	0	8	34,8	0,825	1	11,1	7	46,7	0,170
Al menos 2 de 3: -PEF/CA <p10 -PEF/CA disminución mayor de 2 cuartiles -ICP menor P5 ó IP AUL mayor P95	0	0	1	5,3	0,463	0	0	1	10	0,563	1	5,6	0	0	0,171	0	0	1	5,9	0,640	0	0	1	5	0,361	0	0	2	8,7	0,356	0	0	1	6,7	0,792

(*) En 3 casos no se reportó escala Apgar y en 2 más no se reportó al 5to minuto.

Tabla 7.
Distribución de casos según estadio de deterioro hemodinámico al finalizar el embarazo.

Estadios	N	%
Estadio I	20	83,3
Estadio II	0	0,0
Estadio III	1	4,2
Estadio IV	1	4,2
NR/NA	2	8,3

Tabla 8.
Distribución de casos según criterios para la finalización del embarazo y tipos de CFR.

Criterios	Total		CFR de inicio temprano		CFR de inicio tardío	
	N	%	n	%	n	%
Criterios maternos (n = 19)						
HTA crónica + preeclampsia con criterios de severidad	2	10,5	1	50	1	50
Preeclampsia con criterios de severidad	7	36,8	5	71,4	2	28,6
Parto a pretérmino espontáneo	5	26,3	5	100	0	0
Síndrome HELLP incompleto	2	10,5	1	50	1	50
Desprendimiento prematuro de placenta normoinsero (de 50%)	1	5,3	1	100	0	0
RPM	2	10,5	2	100	0	0
Criterios fetales (n = 14)						
37 semanas + CFR	9	64,3	3	33,3	6	66,7
Anhidramnios	2	14,3	2	100	0	0
30 semanas + CFR estadio III	1	7,1	1	100	0	0
CFR estadio IV	1	7,1	1	100	0	0
Oligohidramnios severo	1	7,1	0	0	1	100