UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL

MATERNIDAD CONCEPCIÓN PALACIOS

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: HALLAZGOS AL *DOPPLER*

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Medicina Materno Fetal

Martha Isabel Cadavid

Tutor: Luanys Rivera

Caracas, octubre 2017

_____

Luanys Rivera

Tutora

Coordinadora del Programa

_____

Carlos Cabrera Lozada

Director del Programa

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios en primer lugar, quien me ha guiado siempre por el camino del bien, y me ha dado la fuerza para seguir siempre hacia adelante.

A mi Madre, por su apoyo, consejos, amor y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar. Gracias a ella soy lo que soy hoy en día, ya que supo forjar mi carácter y me inculcó los valores y principios necesarios para luchar en la vida y conseguir llevar a feliz término las metas que me he propuesto.

A mi esposo y mi hijo, que son el motor que me impulsa día a día para ver la vida con la mejor cara y actitud posible, por su apoyo, su paciencia y todo el amor que me brindan para continuar y no desfallecer en ningún momento. Por hacer mi mundo un lugar perfecto y feliz y ser mi mayor bendición.

A los docentes de Medicina Materno fetal, gracias por su tiempo, por su apoyo, y por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
REFERENCIAS	26
ANEXOS	31

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: HALLAZGOS AL DOPPLER

Martha Isabel Cadavid, C.I. 23.148.729. Sexo: Femenino, E-mail: maiscad@gmail.com. Telf: 0424-5308389. Dirección: Urbanización San José casa 25.Araure Edo. Portuguesa. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal

Tutor: **Luanys Rivera**, C.I. 13.945.775 Sexo: Femenino, E-mail: luanys_rivera@hotmail.com. Telf.: 0426- 5205042 Dirección: Maternidad Concepción Palacios, DC, Caracas. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Especialista en Medicina Materno Fetal

RESUMEN

Objetivo: Determinar los hallazgos al ecosonograma *doppler* en las gestantes con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino. **Métodos:** fue un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron 203 pacientes con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino que fueron atendidas en el Servicio de Medicina Materno Fetal de la "Maternidad Concepción Palacios" en el periodo de enero 2014 a diciembre 2015. Se tabularon los datos obtenidos de las historias clínicas como edad gestacional, hallazgos al *doppler*, peso, talla, apgar y condición clínica del neonato, evolución, su ingreso o no a hospitalización neonatal y su correlación con las fases de hipoxia fetal. **Resultados:** la frecuencia de restricción de crecimiento intrauterino prenatal fue 9,33 %, y 3,3 % la de diagnóstico neonatal, 38,9 % correspondió a pequeños para la edad gestacional, la fase de hipoxia fetal con mayor diagnóstico fue la fase silente. En aquellas gestantes que presentaron una fase de centralización terminal en el *doppler*, 100 % de los neonatos fueron hospitalizados, 83,3% en la fase de centralización avanzada, 66,7 % en aumento de resistencia de la arteria umbilical y 44,8 % en fase silente. La mayor tasa de mortalidad neonatal se presentó en la fase de centralización terminal con 75 % y 42 % de óbitos. **Conclusión:** en gestantes con de restricción del crecimiento intrauterino se encuentra un 70 % de alteraciones al ecosonograma *doppler*, siendo la más frecuente la fase silente.

PALABRAS CLAVES: Restricción del crecimiento intrauterino, Pequeño para edad gestacional, *Doppler*, Hipoxia fetal.

INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION: FINDINGS TO DOPPLER

ABSTRACT

Objective: To determine the findings to the Doppler echocardiogram in pregnant women diagnosed with intrauterine growth restriction. **Methods:** it was a retrospective, observational and descriptive study. We included 203 patients diagnosed with intrauterine growth restriction who were treated at the Maternidad Concepción Palacios Maternity Care Service from january 2014 to december 2015. We tabulated data from the medical records as gestational age, findings to doppler, weight, height, apgar and clinical condition of the neonate, evolution, their entrance or not to neonatal hospitalization and its correlation with the phases of fetal hypoxia. **Results:** fetal intrauterine growth restriction frequency was 9.33%, and neonatal diagnosis was 3.3%, 38.9% were small for gestational age, the fetal hypoxia phase with the greatest diagnosis was the silent phase. In those pregnant women who presented a phase of terminal centralization at doppler, 100% of the neonates were hospitalized, 83.3% in the advanced centralization phase, 66.7% in umbilical artery resistance and 44.8% in the silent phase. The highest rate of neonatal mortality occurred in the terminal centralization phase with 75% and

42% of deaths. **Conclusion:** In pregnant women with intrauterine growth restriction, 70% of alterations to the doppler echocardiogram are found, the most frequent being the silent phase.
KEY WORDS: Restriction of intrauterine growth, Small for gestational age, Doppler, Fetal hypoxia.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en el crecimiento fetal durante la gestación como la restricción del crecimiento fetal (RCIU) han sido asociadas a una mayor morbimortalidad perinatal, causada como consecuencia directa de los cambios fisiopatológicos que determinan esta condición así como la prematuridad asociada a su manejo. Un adecuado diagnóstico y vigilancia antenatal son fundamentales para disminuir su impacto perinatal a mediano y largo plazo. [(1)]

El crecimiento fetal normal está regulado por factores maternos, fetales y placentarios. El adecuado comportamiento de estos tres factores permite al feto obtener un crecimiento en talla y peso genéticamente predeterminado. Paralelo a la morbilidad perinatal, existe evidencia que asocia la restricción de crecimiento intrauterino con importantes alteraciones en la vida adulta tanto metabólica como cardiovascular. [(1)] Incluso ya en la infancia ha sido posible observar alteraciones en el desarrollo neurológico. [(2)]

Históricamente el manejo de esta condición se ha centrado en evitar resultados perinatales adversos, como muerte fetal intrauterina. En la medida que se tenga el conocimiento y conciencia sobre cómo es posible interferir, se estará en presencia de un cambio de concepto y manejo de la restricción del crecimiento fetal. [(3)]

La RCIU es la consecuencia de la supresión del potencial genético del crecimiento fetal, que ocurre como respuesta a la reducción del aporte de sustratos, o más infrecuentemente, a noxas genéticas, tóxicas o infecciosas. Siempre implica una restricción anormal del crecimiento de un feto que tiene un potencial de desarrollo mayor. [(4)]

Es difícil establecer predictores de la evolución ponderal intraútero y del pronóstico neonatal. La monitorización ecográfica del crecimiento fetal permite una aproximación al contexto evolutivo de la RCIU, estableciendo el papel pronóstico de la flujometría *doppler* como marcador del estado hipóxico fetal, de la mala evolución neonatal posterior, y de la deficiente recuperación del peso en periodo neonatal. [(5)]

Planteamiento y delimitación del problema

La RCIU ha sido definida como un peso al nacer por debajo del décimo percentil de la distribución de peso según la edad gestacional, la importancia clínica de esta entidad radica en

el hecho de que el peso neonatal constituye el indicador más preciso de complicaciones y muerte perinatal. [6]

La duración del embarazo se ha hecho un componente integral de evaluación del crecimiento prenatal. Se ha demostrado que las curvas de crecimiento fetal son precisas y mejoran la eficacia para el diagnóstico. [7] La actuación del obstetra para decidir el momento de la terminación de la gestación debe radicar en sopesar entre los riesgos de la prematuridad y los riesgos de dejar el feto en un ambiente hostil, que puede llevar a complicaciones a corto y largo plazo. Por lo que se necesitan herramientas diagnósticas que permitan la detección precoz de dicha patología. [8]

Aunque varios métodos se han utilizado para identificar los fetos con RCIU (tales como la evaluación de la ganancia de peso materno o mediciones del útero gestante), el ultrasonido es el método más preciso y sensible para la identificación de fetos con RCIU. [9] En muchos casos la RCIU se asocia con alteraciones hemodinámicas que reflejan el estado fetal, la ecografía *doppler* fetal puede ayudar a hacer esta distinción además de la historia clínica. [10]

La incidencia de recién nacidos (RN) con RCIU en los países desarrollados es 6,9 %, y en los países en vías de desarrollo es 23,8 %. Esta presenta una variación de acuerdo a la población estudiada, siendo inversamente proporcional al desarrollo económico y esta significativamente relacionada con la discapacidad a largo plazo. Del total de los mortinatos 20 % tienen RCIU, la mortalidad perinatal es 5 - 20 veces mayor, con 50 % de morbilidad grave a corto plazo y largo plazo. La RCIU es 1/3 del total de los recién nacidos con bajo peso al nacer o menor de 2500 gramos. [11]

Por lo anteriormente expuesto, el grupo de fetos con RCIU constituye motivo de estudio e interés especial, en vista de que cada día las cifras en ascenso lo presentan como un problema de salud pública, fundamentalmente en los países del tercer mundo como Venezuela, en el cual contribuye en forma significativa al aumento de la morbimortalidad neonatal, donde actualmente refleja un indicador de riesgo biomédico usado en la predicción de la desnutrición y el riesgo de morir en el primer año de vida, por lo que interesa diagnosticarlo no al momento de nacer sino prenatalmente,[12] lo que plantea la siguiente interrogante ¿Cuáles son los hallazgos al ecosonograma *doppler* en las gestantes con diagnóstico de restricción de

crecimiento intrauterino atendidas en el Servicio de Medicina Materno Fetal de la "Maternidad Concepción Palacios" en el periodo de enero 2014 a diciembre 2015?

Justificación e importancia

La RCIU se presenta en 4 % a 15 % de los embarazos. Esta variación tan grande en la frecuencia puede explicarse debido a las distintas definiciones utilizadas por los autores para hacer el diagnóstico, a las curvas de crecimiento fetal utilizadas para evaluar cada caso y a las diferencias entre las poblaciones estudiadas. [13-19]

Pocos son los estudios nacionales, enfocados a asociar los hallazgos al *doppler* en fetos con restricción de crecimiento intrauterino. La propuesta planteada en el presente estudio, profundiza el análisis entre dichos hallazgos y el resultado perinatal, por tal motivo, se hace énfasis en que la identificación de los fetos con RCIU que presenten alteraciones en el perfil hemodinámico es determinante para un manejo adecuado de estos, ya que permite disminuir las tasas de morbimortalidad, y las complicaciones neonatales a corto y a largo plazo. Por otro lado, la identificación de un feto pequeño para la edad gestacional (PEG), que no presente RCIU, permite disminuir las intervenciones obstétricas innecesarias y la morbilidad materna causada por éstas.

Los beneficiarios de esta investigación son las instituciones de salud y todo su personal, además de las embarazadas en general, pues al determinar la influencia de los hallazgos al *doppler* en fetos con diagnóstico previo de RCIU sobre el resultado perinatal, permite un mejor abordaje y seguimiento de los casos. Además, al demostrar la probable fase de hipoxia fetal en la cual el resultado perinatal es más adverso, se puede implementar medidas de prevención y, además, se obtuvo información local sobre este tema. Como se esperaba, el impacto social es netamente preventivo. El personal de salud que tiene relación directa con el control prenatal y la recepción de recién nacidos y los administradores de salud que elaboran políticas, al poder disponer de datos pueden promover intervenciones preventivas en los distintos niveles de atención pública.

Antecedentes

La flujometría *doppler* ha revolucionado la concepción tradicional que se tenía de la Medicina Materno Fetal pues ha dado la oportunidad de entender que el proceso fisiopatológico del feto

enfermo presenta un deterioro hemodinámico que sigue un orden secuencial lógico y no se da al azar. Este entendimiento es vital para llevar a cabo una vigilancia fetal de calidad que permita realizar intervenciones oportunas optimizando así el momento ideal para llevar a cabo el parto y modificar el tipo de control prenatal que se les ofrece a las pacientes. [20]

Baschat *et al.*, [21] en el 2000, analizaron la relación entre *doppler* arterial y venoso y el resultado perinatal en la restricción del crecimiento fetal, concluyendo que los fetos con RCIU y con flujo venoso anormal tienen peores resultados perinatales en comparación con aquellos en los que la anormalidad del flujo se limita a la arteria cerebral media (ACM) o umbilical. En los fetos con baja resistencia de la ACM, el *doppler* del sistema venoso permite la detección de un mayor deterioro. Si bien los flujos venosos anormales pueden estar asociados significativamente con muerte fetal, la edad gestacional en el momento de interrupción impacta grandemente en todos los resultados a corto plazo.

Baschat, [22] en el 2003, realizó un estudio comparativo entre la ecografía *doppler* y la puntuación del perfil biofísico fetal (PBF) en la vigilancia de los fetos con RCIU. Los resultados anormales del *doppler* de la arteria umbilical solo se observaron en 109 fetos, ACM en 87 y un ductus venoso (DV) anormal en 132. El PBF fue normal en 158 fetos, y anormal en 102. Ambas modalidades de prueba estratifican a los pacientes en grupos con alteraciones ácido-base comparable con el resultado perinatal. Concluyó que la ecografía *doppler* y el PBF estratifican eficazmente fetos con RCIU en categorías de riesgo, pero los resultados del *doppler* y del PBF no muestran una relación consistente entre sí dado que el deterioro fetal parece reflejarse de forma independiente.

Schwarze *et al.*, [23] en el 2006, realizaron un análisis cualitativo de la onda del DV en fetos prematuros con RCIU y flujo diastólico reversa en la arteria umbilical, correlacionando los resultados a corto plazo, encontrando que las alteraciones al *doppler* en las ondas del DV en los fetos prematuros con restricción del crecimiento intrauterino están fuertemente relacionadas con los resultados fetales y perinatales adversos antes de las 32 semanas de gestación.

Crimmins *et al.*, [24] en el 2011, evaluaron las características de vigilancia que preceden a la muerte fetal en fetos con RCIU antes de las 34 semanas de gestación, y encontraron que las anormalidades al *doppler* anticipan un PBF anormal y la posterior muerte fetal. Después de

34 semanas de gestación, los mortinatos ocurren luego de la alteración de la ACM en un intervalo más corto de lo previsto por un PBF normal. El reconocimiento de estas diferencias en el comportamiento clínico es necesario para la planificación de la vigilancia en neonatos prematuros y RCIU a corto plazo.

López, [25] en el 2011, realizó un estudio de casos y controles sobre factores de riesgo maternos en RN con RCIU o bajo peso al nacer, incluyo 140 sujetos en el estudio, cada uno con su respectivo control y realizó revisión de expedientes médicos pediátricos y entrevistas con las puérperas, concluyeron que existe relación entre los factores de riesgo maternos y la RCIU o bajo peso al nacer; la enfermedad periodontal aumenta 13 veces el riesgo de presentar dicha patología en el recién nacidos, la preeclampsia aumenta 12 veces este mismo riesgo y entre los factores de riesgo maternos con menor incidencia de casos fue el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ya que aunque, la razón de oportunidades (OR) alcanzó más de 1 , sus pruebas estadísticas no son significativas y solo se presentó en 5 % de las puérperas incluidas en el estudio. En los recién nacidos 40 % presentaron RCIU y 10 % presentaron bajo peso al nacer.

Calderón, [26] en el 2014, llevó a cabo un estudio descriptivo transversal con el fin de establecer la correlación que existe entre los índices de pulsatilidad, resistencia y sístole/diástole de las arterias umbilical y ACM de la flujometría *doppler* y la gasometría neonatal como pruebas de bienestar fetal en pacientes con una edad gestacional comprendida entre 28 y 42 semanas que presenten factores de riesgo obstétrico, en la muestra estudiada encontraron que 40 % de las pacientes presentó una flujometría *doppler* alterada; de estos, el pH de la gasometría arterial umbilical estuvo patológico en 46,16 % de los neonatos, 23,08 % de los neonatos con perfil hemodinámico feto placentario alterado presentaron bajo peso al nacer y 73 % de estos ingresaron al Servicio de Neonatología, y concluyeron que la ecografía *doppler* fetal muestra ser un instrumento de gran valor en el estudio de las condiciones fetales de las pacientes que por diversas causas ya no pueden continuar con un embarazo normal; por lo cual, se recomienda como método auxiliar indispensable en la evaluación general de estas pacientes.

Bonilla, [27] en el 2014, realizó un estudio de cohorte, analítico, de temporalidad histórica para determinar si el hallazgo de disminución de la pulsatibilidad en el *doppler* de la ACM se

asocia con el pronóstico perinatal adverso, en fetos PEG mediante un muestreo no probabilístico, en un total de 325 flujometrías *doppler* de fetos PEG. El riesgo de parto pretérmino fue de 1,6 - 4,1, de hospitalización fue 1,1 - 1,9 y de muerte fue 1,5 - 3,2 cuando hay índice de pulsatilidad alterada en la ACM. La regresión logística mostró que el riesgo de desenlaces desfavorables con alteraciones en la ACM fue de 2,5 - 7,1 ajustado por edad materna, edad gestacional y bajo peso al nacer. Concluyeron que los pacientes expuestos con alteración de la ACM presentan mayor riesgo de desenlaces desfavorables.

Pimiento *et al.*, [28] en el 2015, realizaron un metanálisis de la literatura publicada respecto a la RCIU, en total incluyeron 61 estudios que tenían un enfoque general sobre la epidemiologia, diagnóstico, fisiopatología, cambios hemodinámicos asociados, seguimiento y manejo, por lo que pudieron concluir que la RCIU es una patología que presenta altas tasas de morbimortalidad perinatal y la identificación temprana de estos fetos y el seguimiento adecuado mediante la evaluación *doppler* permiten disminuir los resultados adversos y las secuelas a corto y largo plazo.

Kant *et al.*, [29] en el 2016, realizaron un estudio comparativo donde evaluaron la relación del índice cerebro placentario (ICP) de 70 pacientes, (35 pacientes normales y 35 pacientes de alto riesgo) entre las 30 y 36 semanas de gestación y los compararon con los resultados perinatales posterior al parto, encontrando que 8 pacientes de alto riesgo presentaron un ICP < 1, asociado a mal pronóstico perinatal en termino de bajas puntuaciones de Apgar, sufrimiento fetal agudo y admisión a unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN) por largos periodos, por lo cual concluyen que el ICP es altamente sensible en el diagnóstico de fetos hemodinámicamente comprometidos y muy útil para la predicción de resultados perinatales adversos.

Curtin *et al.*, [30] en el 2017, llevaron a cabo un estudio comparativo retrospectivo en 100 fetos con sospecha de RCIU, donde evaluaron todas las alteraciones al *doppler* y su relación con alteraciones histopatológicas evidenciadas en la placenta, encontrando que 84 % de las pacientes con diagnóstico de RCIU y alteraciones al *doppler* tuvieron alguna alteración histopatológica placentaria, por lo que concluyen que las alteraciones al *doppler* tienen una alta asociación con el daño histopatológico que puede presentar la placenta, siendo el hallazgo de alteraciones en la ACM la que más se relaciona con esta.

Marco teórico

El concepto de restricción de crecimiento intrauterino fue descrito por primera vez en el año de 1940, donde los científicos se dieron cuenta que un bajo peso al nacer no siempre significaba prematuridad sino que podía indicar una RCIU. [31] En el año 1960, Lubchenco *et al*. [32] introdujeron los conceptos de bajo peso, apropiado o elevado para la edad gestacional, remarcando que había una corte de RN que no había alcanzado su potencial de crecimiento y que este hecho aumentaba la morbimortalidad.

Durante el paso del tiempo han existido numerosas definiciones y clasificaciones del feto que presenta restricción de su crecimiento. Varias instituciones internacionales como el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), la sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) entre otros; han sumado esfuerzos para establecer una terminología homogénea que simplifique el diagnóstico precoz y el manejo de todo feto que durante la gestación presente restricción de su crecimiento. [33- 35]

La RCIU es una patología de causas multifactoriales y manejo complejo para el obstetra. Para un feto el no alcanzar su potencial de crecimiento representa un aumento significativo del riesgo de morbimortalidad perinatal. [36] Como no es posible determinar el potencial de crecimiento fetal, para su definición se utilizan tablas de crecimiento intrauterino, aceptándose como crecimiento normal el peso para la edad gestacional entre los percentiles 10 y 90. Para evaluar el crecimiento fetal se utilizan elementos clínicos como la medición de la altura uterina y la estimación del peso fetal, complementado con la medición de flujos sanguíneos de ciertos territorios vasculares fetales. [37]

El objetivo principal de la detección prenatal de fetos con alteraciones del crecimiento es reducir la morbilidad y la mortalidad asociada con este problema, empleando para tal fin en determinados momentos intervenciones ya establecidas. La RCIU está asociada de forma indirecta con complicaciones perinatales a corto plazo como son la asfixia intraparto (explicada por la hipoxia crónica a la que son sometidos estos fetos sumado a la disminución transitoria del flujo sanguíneo placentario durante el parto), [38] hipoglucemia, hipotermia, policitemia, convulsiones, coagulopatías, sepsis, hiperbilirrubinemia y prematuridad, [38,39] con un aumento significativo en las admisiones a la UTIN. Además aquellos RN antes de las

32 semanas de gestación y que tienen RCIU, presentan mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la prematuridad, requieren soporte ventilatorio por periodos de tiempo más largos y fallecen en mayor cantidad que los prematuros con peso adecuado para la edad gestacional.[40] A largo plazo tiene impacto adverso en el desarrollo infantil presentándose alteraciones en el tono muscular, coeficientes intelectuales menores que aquellos infantes con peso adecuado, trastornos del comportamiento, [41] y en la vida adulta se relaciona con disminución de la productividad económica y bajo peso al nacer de los hijos. [40]

El ACOG define la RCIU como aquel feto cuyo peso es menor al percentil 10 de crecimiento según la tabla para la edad gestacional. [33] Mientras que otras sociedades establecen un crecimiento restringido del feto se da ante la presencia de un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3; o la presencia de un PFE entre los percentil 3 y 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas. [42,43] Basado en las diferentes recomendaciones en la Guía clínica de la FLASOG los fetos que presentan uno o varios de los siguientes parámetros son considerados como posibles casos de RCIU: [43]

• Crecimiento fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional con signos de compromiso fetal que incluyen anormalidades de la circulación feto placentaria identificadas por *doppler*, disminución del líquido amniótico o alteraciones en las pruebas de bienestar fetal (PBF, monitoreo no estresante).

• El feto con un peso inferior al percentil 3 para la edad gestacional calculado por ecografía.

• Feto con circunferencia abdominal por debajo del percentil 2,5 para la edad gestacional sin alteraciones de otros parámetros biométricos. [43]

En cuanto a la etiología de la RCIU existen una amplia gama de condiciones o factores que puedan conducir al detenimiento del crecimiento fetal durante el transcurso de la gestación. Aunque los mecanismos fisiopatológicos primarios subyacentes en estas noxas son diferentes; a menudo, pero no siempre tienen un final común; que no es más que una deficiencia útero placentaria y una disminución en el aporte de nutrientes necesarios para el crecimiento fetal. [42]

En general podemos dividir las causas de RCIU en factores maternos, fetales y placentarios: [44]

✓ Factores maternos:

Trastornos hipertensivos: se presentan en 30 % - 40 % de los embarazos complicados con RCIU. [44,45] La preeclampsia y la hipertensión crónica complicada con preeclampsia sobre agregada se han asociado con un aumento hasta de 4 veces el riesgo de obtener fetos PEG. [46] Trastornos autoinmunes: principalmente aquellos en los que hay compromiso vascular como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y el lupus eritematoso sistémico. [45] Estilo de vida: el consumo de sustancias psicoactivas, el consumo de cigarrillo, alcohol y cocaína, se han asociado a RCIU. [45,47] Trastornos del ánimo: se ha estudiado la asociación entre depresión materna y RCIU concluyendo un aumento del riesgo de RCIU, variando el efecto en función del grado de depresión, el estado socioeconómico, del diagnóstico y tratamiento que se haya instaurado para la depresión antes del embarazo.[48] Fármacos: están incluidos los medicamentos antineoplásicos, anticonvulsivantes, beta bloqueantes y esteroides. [45,46] Desnutrición: dependiendo de la severidad de la privación de nutrientes en la madre, el tiempo de duración de dicha privación y del trimestre en que se presente, serán los resultados sobre el crecimiento fetal. [45]

✓ Factores fetales:

Aneuploidías: aproximadamente 7 % de los casos de RCIU se han asociado con aneuploidías. [45] Malformaciones: más del 22 % de los recién nacidos con malformaciones congénitas cursan con RCIU. El riesgo aumenta 20 % cuando se presentan 2 defectos, hasta 60 % en quienes presentan 9 o más defectos. [49] Infección perinatal: contribuyen con aproximadamente 5 a 10 % de los casos cuando se trata de infecciones intrauterinas de origen viral (rubéola, citomegalovirus, VIH, varicela zoster) y de protozoarios (malaria, toxoplasmosis). [10] Prematuridad: Bukowski *et al* [50] encontraron la asociación entre parto prematuro y RCIU, observando que aproximadamente 30 % de los fetos que nacían antes de las 35 semanas de gestación tenían un peso por debajo del percentil 10 comparado con 4,5 % de aquellos fetos nacidos a las 37 o más semanas de gestación. Gestaciones múltiples: aproximadamente hasta la semana 32 de gestación las curvas de crecimiento fetal se mantienen similares en embarazo simple y múltiple, posteriormente los fetos de embarazos múltiples muestran tendencia a la restricción del crecimiento dependiendo de la cronicidad (20 % en bicoriales, 30 % en monocoriales), y de los factores maternos que presenten las gestantes. [44]

- ✓ Factores placentarios:

Las principales entidades asociadas a RCIU son placenta previa, infartos placentarios, vasculitis, arteria umbilical única, placenta circunvalada, inserción velamentosa del cordón, tumores placentarios y angiogénesis aberrante. [44]

El feto crece y se desarrolla en un ambiente relativamente hipóxico, pero con suficiente oxígeno para cubrir sus necesidades, por otro lado ante una disminución de oxígeno dispone de unos mecanismos de adaptación y otros de compensación. Al enfrentarse a un déficit de oxigenación, la respuesta de un feto sano consiste en una redistribución del flujo sanguíneo con aumento de este en corazón, cerebro y glándulas suprarrenales, con una disminución en la circulación renal, muscular y de piel. A esto se asocia un mayor ahorro de energía por cese de sus movimientos y así se consigue la redistribución y una mejor oxigenación de los órganos vitales del feto. [51]

El pH de la sangre fetal está dado por la concentración de ácidos y bases y depende de dos factores: [52]

- ✓ Producción de ácidos por las células fetales. En el proceso de liberación de energía la degradación química de la molécula durante el metabolismo celular produce dos tipos de ácidos, los ácidos volátiles y los no volátiles.
- ✓ Pasaje de ácidos a través de la placenta. El cual se cumple cuando hay un adecuado intercambio entre feto y madre y cuando la concentración de ácidos en la sangre arterial materna es normal o elevada. [52]

La disminución del flujo al espacio intervelloso produce una disminución del aporte de oxígeno al feto. De acuerdo a la severidad de la alteración placentaria el feto censa los niveles de oxígeno y glucosa para generar una serie de respuestas en múltiples sistemas y órganos, conocidos como mecanismos de adaptación fetal a la hipoxia, donde se observan fenómenos metabólicos y cardiovasculares. La caída en los niveles de glucosa induce glucogenólisis, lo que explica la disminución del tamaño del hígado y por ende del perímetro abdominal fetal. Al progresar el déficit de glucosa, se activan mecanismos de gluconeogénesis, lo que sumados a la caída de oxígeno, induce a que la producción de energía se realice mediante vía anaeróbica con aumento del ácido láctico. Estos cambios son responsables de la disminución de la

actividad biofísica, la reducción del crecimiento, disminución en el metabolismo basal y alteraciones de las pruebas biofísicas. [53]

La estimulación de los receptores alfa adrenérgicos, presentes en vasos sanguíneos, produce vasoconstricción en múltiples territorios, donde destacamos la arteriola aferente renal, con caída del flujo plasmático renal y de la diuresis fetal responsable de oligohidramnios; disminución del tamaño del hígado; la vasoconstricción de las arterias mesentéricas la cual puede producir peritonitis meconial; y en músculo piel y faneras. [53] Estos mecanismos en hipoxia crónica, se activan en una secuencia relativamente ordenada, lo que permite desde la perspectiva clínica saber mediante los exámenes de bienestar fetal cual es la presión parcial de oxigeno del feto y/o cuanto tiempo hay antes de que estos mecanismos sean insuficientes para mantener la homeostasis fetal, y ocurra acidosis, falla de múltiples sistemas y finalmente la muerte del feto. [54-56]

Todos estos cambios se pueden clasificar desde el punto de vista hemodinámico en seis fases al *doppler* materno fetal: [6, 22]

1. Fase silente:

Durante esta época tiene lugar el deterioro progresivo de la microcirculación vellositaria que, finalmente se reflejará en el estudio con *doppler* de la arteria umbilical, cuando la obstrucción funcional alcance 50 % del sistema arteriolar vellositario. Sólo a partir de este porcentaje se modificará significativamente el índice de pulsatilidad, mientras tanto se está fraguando el origen del deterioro fetal pero la normalidad del feto es absoluta. [57]

El deterioro de la microcirculación vellositaria es originado por la falta de invasión del citotrofoblasto a la pared de las arterias espirales con la consecuente ausencia de la desintegración de la capa muscular de estas arterias por un tejido fibrinoide. Lo cual origina que se mantenga la arquitectura pre gravídica del lecho vascular uterino lo cual condiciona la persistencia del tono vascular, así como la capacidad para responder a los estímulos vasopresores. [58] Esta alteración es consecuencia de una adaptación inmunológica materno-fetal inadecuada, con incremento patológico del índice tromboxano/prostaciclina en el espacio intervelloso (EIV). Como consecuencia del fracaso del mecanismo bioquímico anterior, la segunda oleada de invasión trofoblástica de las arterias espirales no tiene lugar o es claramente insuficiente. [59]

La consecuencia de esta defectuosa colonización trofoblástica es la inadecuada remodelación del sistema arterial uterino y la reducción del flujo uterino placentario, lo cual puede evidenciarse con el estudio *doppler* de las arterias uterinas evidenciando un aumento del índice de pulsatilidad (IP) por encima del percentil 95 acorde a la edad gestacional. Este déficit de perfusión uterina condiciona a su vez una isquemia hipóxica del EIV, y ésta produce una vasoconstricción secundaria de las arterias vellositarias. [59]

No siempre la reducción de la microcirculación vellositaria es secundaria al déficit de perfusión uterina. Puede tratarse de una alteración anatomopatológica primaria. En este caso la alteración fisiopatológica fundamental consiste en una reducción significativa del número o del calibre de las arteriolas de las vellosidades terciarias. [57]

Esta reducción puede producirse mediante dos mecanismos patogénicos básicos: las dificultades en la formación de la microcirculación por interferencias en el proceso de maduración placentaria, la angiogénesis madurativa que se apoya en la apertura de nuevos canales vasculares; y el proceso de obliteración secundaria a un fenómeno tromboembólico angioespástico. [60] En este caso no disminuye el número de tallos vellositarios, sino que lo que llama la atención es una disminución del diámetro de los mismos, lo cual es sugestivo de un proceso crónico de vasoconstricción. Se debe recordar que es a nivel de la microcirculación vellositaria donde se realiza el intercambio gaseoso y metabólico entre la sangre materna y fetal. [57,60]

Según Trudinger *el al.*, [61] La sangre penetra en el espacio intervelloso procedente de las arterias espirales, baña las vellosidades terciarias y terminales mediante un sistema muy eficaz, que es la perfusión radial desde el espacio vacío central del cotiledón y drena finalmente hacia los vasos venosos de la placa basal. Por su parte, la sangre de las vellosidades oxigenada gracias a este proceso de intercambio, confluye hacia la circulación umbilical. Pero la onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria umbilical, presenta mientras tienen lugar estos hechos una morfología absolutamente normal que no cambiará sustancialmente hasta que se produzca la obstrucción funcional de más del 50 % de las arteriolas vellositarias, por lo que no debería existir ningún compromiso del bienestar fetal y por ende solo amerita seguimiento.

2. Reducción aislada del flujo de la arteria umbilical: aumento de resistencia

Ante el incremento progresivo de la impedancia en el flujo, el feto pone en marcha los primeros mecanismos compensatorios hemodinámicos detectables por el estudio *doppler*, los cuales son el incremento del flujo a través del DV, las modificaciones en la precarga ventricular, y el efecto ahorrador cerebral que precederá al efecto propio de la fase siguiente, haciendo evidente un aumento del IP de la arteria umbilical por encima del percentil 95 de acuerdo a las tablas por edad gestacional [62- 64]

3. Fase de centralización inicial:

A medida que se incrementan las resistencias en el sistema arterial umbilical, se produce también una disminución de la pO2 en la vena umbilical. Esta redistribución consiste, en la centralización circulatoria con vasodilatación selectiva de ciertos órganos como el cerebro, el corazón, las suprarrenales y una vasoconstricción de otros territorios como el pulmón, el intestino, la piel, el riñón y el esqueleto. Estos cambios se hacen manifiestos mediante el *doppler* al constatar de forma sucesiva un incremento del IP en la arteria umbilical, aorta, renal y una disminución del mismo en carótida común y ACM. [57, 64]

4. Fase de centralización avanzada:

La progresiva hipoxemia y acidosis fetal al tiempo que induce una profundización en el mecanismo de redistribución circulatoria, ocasiona una progresiva disfunción del sistema nervioso central (SNC). El deterioro de los flujos umbilical y aórtico es evidente y simultáneamente, la vasodilatación de los vasos cerebrales llega a su punto máximo, lo cual motiva que los IP, tanto de la carótida común como de la ACM, alcancen sus valores más bajos. [57]

La OVF de la arteria umbilical primero y de la aorta torácica después, muestra una ausencia de diástole. Esta situación es evidente cuando se alcanza una obstrucción de 80 % del sistema arteriolar velloso. Finalmente puede aparecer un flujo incipiente retrogrado de la arteria umbilical. [61] En esta etapa avanzada de la centralización aparecen deceleraciones tardías en la frecuencia cardiaca fetal (FCF). El periodo que existe desde que el IP de la umbilical se torna patológico hasta que aparecen desaceleraciones tardías en el registro se ha evaluado entre

9 a 60 días con una media de 2 - 3 semanas. Por otra parte, el líquido amniótico puede disminuir notablemente, y el PBF suele alcanzar puntuaciones inferiores a 7. [27]

5. Fase de centralización terminal:

Durante esta etapa, a los hallazgos hemodinámicos anteriormente descritos se añaden los signos de insuficiencia cardiaca, revelados por el estudio *doppler* de la circulación venosa fetal. [57]

Los fetos con RCIU muestran a este nivel alteraciones en la OVF del ductos venoso. La típica onda del ductos venoso es trifásica, con un pico de velocidad máxima durante la sístole ventricular, un segundo pico durante el inicio de la diástole y una velocidad mínima en la telediástole coincidiendo con la contracción atrial. En estos fetos si bien la velocidad máxima se mantiene, aparece una reducción de la velocidad atrial, pudiendo llegar hasta la inversión del flujo. Esto sería secundario al aumento de volumen telediastólico, condicionado por el incremento de resistencias periféricas y por una reducción en la capacidad de respuesta miocárdica cuando se superan los mecanismos compensatorios y se reduce el aporte sanguíneo a la fibra muscular miocárdica. En los casos de afectación del flujo a nivel del ductos venoso se ha demostrado una mayor incidencia de mortalidad perinatal comparado con los casos de RCIU con afectación de la arteria umbilical pero con DV normal. [21]

Por otra parte el otro signo venoso que se presenta es la vena umbilical pulsátil. En las gestaciones normales el flujo venoso umbilical es característicamente continuo, aunque durante las primeras 12 semana puede mostrar pulsaciones sincrónicas con la frecuencia cardiaca fetal como reflejo de la rigidez de la fibra muscular miocárdica en esta edad gestacional temprana. A partir del segundo trimestre, su presencia que coincide con el momento de la diástole de la arteria umbilical, es indicativa de compromiso miocárdico, con un significativo aumento del flujo reverso en la vena cava inferior. [21]

6. Fase de descentralización:

Cuando la hipoxia fetal persiste, tiene lugar finalmente un fenómeno de vasoplejía fetal generalizado. Aparece edema cerebral, producido probablemente por acumulación de ácido láctico por el metabolismo anaerobio persistente con alteración de la permeabilidad de la membrana celular, que conducirá al edema y a la necrosis tisular. El resultado es una

interferencia irreversible de los mecanismos de control del tono arterial. Esta situación se suele dar cuando la hipoxia es extrema. [57]

Los hallazgos *doppler* propios de esta fase son el aumento de las resistencias en la circulación umbilical y periférica, con presencia de flujos diastólicos reversos; el incremento, tras una breve etapa de estabilización de los IP de los vasos intracraneales, cuyos valores pueden ser aparentemente normales y flujo diastólico reverso en la ACM. Se desconoce el tiempo que puede pasar desde que se instaura este cuadro hasta que se produce la muerte fetal, pero probablemente no supere los 3 días, a veces serán horas, por lo que es muy difícil observarlo mediante el *doppler*. [65]

Objetivo general

Determinar los hallazgos encontrados al ecosonograma *doppler* en las gestantes con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino que fueron atendidas en el Servicio de Medicina Materno Fetal de la "Maternidad Concepción Palacios" durante el periodo de enero 2014 a diciembre 2015.

Objetivos Específicos

- Calcular la frecuencia de RCIU diagnosticado prenatalmente.
- Medir la frecuencia de RCIU diagnosticado en el periodo neonatal.
- Correlacionar el diagnóstico prenatal de RCIU con el diagnóstico neonatal.
- Clasificar los hallazgos al *doppler* según las fases de hipoxia fetal en las gestantes con diagnóstico de RCIU.
- Relacionar las fases de hipoxia fetal con la condición clínica del neonato.

Aspectos éticos

Por ser un estudio retrospectivo, se solicitó permiso a la dirección y al departamento de estadísticas y registros médicos de la institución para realizar la revisión de las historias. Durante la investigación no se realizó ningún procedimiento que pueda dañar en forma alguna a las pacientes involucradas y los resultados obtenidos de esta investigación beneficiarán a todas las pacientes que en un futuro sean atendidas en el Servicio de Medicina Materno Fetal, e incluso, podrán hacerse extensivos a la comunidad médica obstétrica general a través de la publicación de los resultados. Con ello se respetan los siguientes principios

fundamentales de la bioética: no maleficencia, beneficencia, y justicia social. Se garantizó la confidencialidad.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Esta investigación fue retrospectiva, descriptiva, transversal.

Población y muestra

La población estuvo representada por el total de pacientes que fueron atendidas en el Servicio de Medicina Materno Fetal en el periodo 2014 - 2015 el cual correspondió a 2176 pacientes. Como muestra se tomó los 203 casos que estaban diagnosticados en la historia clínica como RCIU, incluyendo casos a término, pretérmino y postérmino.

Criterios de inclusión: historias clínicas con diagnóstico de RCIU y *doppler* realizado.

Criterios de exclusión: historias clínicas con *doppler* no disponibles. Abortos.

Procedimiento

Se solicitó permiso institucional al jefe de estadísticas y registros médicos de la Maternidad Concepción Palacios. (Anexo 1). Se contabilizaron las historias según los criterios de inclusión y exclusión, y se plasmaron los datos obtenidos de las historias clínicas como edad gestacional, hallazgos al *doppler*, peso, talla, apgar y condición clínica del neonato, su ingreso o no a hospitalización neonatal, su evolución (tomando en consideración una evolución buena: aquella que no amerito ingreso, regular: la que amerito hospitalización sin UTIN, y mala evolución: aquella que amerito UTIN y/o más de 7 días de hospitalización y/o murió durante la misma) y su correlación con las fases de hipoxia fetal en el instrumento de recolección de datos, (anexo 2) comparando los resultados y desarrollando los objetivos generales y específicos planteados.

Tratamiento estadístico propuesto

Posterior a la obtención de datos y plasmados éstos en la planilla de recolección, los mismos fueron transcritos a una base de datos en Microsoft Excel, donde se editaron y validaron los registros obtenidos de la fuente primaria, posteriormente, éstos fueron importados desde la aplicación JMP-SAS versión 11. Se calcularon estadísticos descriptivos según el tipo de variables, en el caso de las variables cuantitativas continuas, se calculó su promedio, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Se incluyó la totalidad de pacientes que ingresaron con diagnóstico de RCIU lo cual correspondió a 203 gestantes.

El promedio de edad encontrado fue 27 años, en cuanto a los antecedentes obstétricos 40,9 % de las pacientes eran primigestas. La vía de resolución predominante fue la cesárea en 98,5 % y del total de casos 96,6 % corresponde a embarazos simples con una edad gestacional promedio de 33 semanas, con 51,2 % de fetos de sexo masculino como se puede observar en la tabla 1.

Del total de la población que correspondió a 2176 pacientes, en la tabla 2 se puede observar que la frecuencia de diagnóstico de RCIU prenatal fue 9,33 %, comparado con la frecuencia de diagnóstico neonatal del mismo que comprendió 3,3 %.

En la tabla 3, al realizar la distribución del diagnóstico neonatal de las pacientes diagnosticadas prenatalmente, se puede visualizar que 35,4 % de los neonatos fueron confirmados como RCIU y 38,9 % correspondió a PEG.

Al clasificar los hallazgos al *doppler* según las fases de hipoxia fetal, como lo muestra la tabla 4, se evidencia que la fase silente obtuvo el mayor puntaje con 41,9 %, seguido de 29,6 % en pacientes con *doppler* normal, y no se encontró ninguna gestante con diagnóstico de RCIU en fase de descentralización.

Cuando se relaciona el *doppler* con las características clínicas del neonato se puede observar en la tabla 5 que el peso promedio fue de 2455 g con 47 cm de talla en aquellos que presentaron *doppler* normal, y 1734 g con 42 cm de talla en los que presentaron *doppler* patológico. En el grupo de *doppler* normal ingresaron a hospitalización 10 pacientes (16,6 %) mientras que los que tenían alteraciones al *doppler*, ameritaron ingreso 78 (54,5 %). En ambos grupos la principal causa de ingreso fue el SDR (80 % y 85,9 % respectivamente). La mortalidad fue de 5 % con *doppler* normal y 14,7 % con *doppler* patológico. En promedio, los días de estancia hospitalaria resultaron más en los neonatos con doppler patológico con 20 días, siendo el síndrome de distrés respiratorio la causa más frecuente 85,9 %, con 14,7 % de muertes neonatales predominantemente por patologías respiratorias en 57,1 %. No se registraron óbitos en pacientes que presentaron el estudio *doppler* normal.

La distribución neonatos de acuerdo a los hallazgos al *doppler* según su condición clínica representada en la tabla 6, permite observar que 83,3 % de los neonatos sin alteraciones al *doppler* y 50,6 % en fase silente obtuvieron una buena evolución, mientras que 85,7 % de los neonatos con resultados del *doppler* en fase de centralización terminal presentaron una mala evolución y solo 15 % obtuvo *doppler* normal.

En la tabla 7 se representa la relación de las fases de hipoxia fetal con las características clínicas del neonato y se observa un menor peso y talla promedio, 828 g y 32 cm respectivamente en los neonatos de las pacientes en fase de centralización terminal al *doppler*, con 75 % de tasa de muerte neonatal por patologías respiratorias y 42,9 % de óbitos, el mayor peso 1952 g y talla 48 cm promedio estaba representado por los neonatos de las madres cuyo *doppler* resultó en fase silente, 44,8 % de estos ameritaron ingreso a hospitalización con un promedio de 10 días, por síndrome de distrés respiratorio en 85,3 % y 14,6 % murieron durante su estadía. En las pacientes con *doppler* en fase de aumento de resistencia de la arteria umbilical 66,7 % de los RN amerito hospitalización de 19 días en promedio y 8,3 % murió durante la misma por causas respiratorias. Los productos de las madres con *doppler* alterado en fase de centralización avanzada obtuvo la mayor estancia hospitalaria con 25 días en promedio en el 83,3 % de los RN que ingresaron, 60 % de tasa de mortalidad neonatal y 14, 29 % de óbitos, y en fase de centralización inicial 61,1 % amerito ingreso por síndrome de distrés respiratorio como principal causa con 90,9 % y una mortalidad de 45,4 %.

DISCUSIÓN

La RCIU representa uno de los problemas más importantes de la Medicina Materno Fetal y una de las principales causas de morbimortalidad perinatal. [11]

Como se expuso anteriormente, la incidencia de recién nacidos con RCIU en los países desarrollados es 6,9 %, en los países en vías de desarrollo es 23,8 %, [11] y en los países de América latina y el caribe se considera que es del 10 %, ([25,27] en el presente trabajo se puede evidenciar una incidencia prenatal de RCIU de 9,33 %, similar a lo evidenciado por otros autores.

En cuanto a la correlación entre el diagnóstico prenatal de RCIU con el diagnóstico neonatal se puede evidenciar un bajo porcentaje de correlación, siendo confirmados como RCIU solamente 35,4 %, el 38,9 % fue diagnosticado como PEG contrastado con lo encontrado por López, [25] en 2011, donde solo el 10 % de los casos correspondían a PEG. Estos resultados, con posible implicación clínica en el diagnóstico postnatal, merecen ser considerados, ya que puede deberse a los criterios utilizados por parte del servicio de neonatología a la hora de diferenciar una RCIU de un PEG, por lo que se plantea de especial importancia unificar pautas y criterios para el diagnóstico de la RCIU.

La flujometría *doppler* ha revolucionado la concepción tradicional que se tenía pues da la oportunidad de entender que el proceso fisiopatológico del feto enfermo presenta un deterioro hemodinámico que sigue un orden secuencial lógico y no se da al azar. Este entendimiento es vital para llevar a cabo una vigilancia fetal de calidad que permita realizar intervenciones oportunas optimizando así el momento ideal para llevar a cabo el parto y modificar el tipo de control prenatal que se ofrece a las pacientes. [51]

Tanto el aumento de la morbimortalidad neonatal como los fenómenos de reprogramación fetal pueden ser debidos a la hipoxia-isquemia que presentan los pacientes afectados de RCIU, esta determina un fenómeno de adaptación hemodinámica que afecta a la maduración de los órganos, preservando prioritariamente cerebro, corazón y suprarrenales. [2, 5, 6] Aun así, algunos estudios parecen demostrar que esta redistribución hemodinámica no impide que los órganos más preservados presenten también consecuencias debido a esta injuria. [36, 37]

Se evidencia en el presente estudio que 70,4 % de las gestantes con diagnóstico prenatal de RCIU presentaron alguna alteración al *doppler*, similar a los hallazgos en 2017 de Curtin *et al.*, [30] quienes encontraron 84 % con alteraciones y las relacionaron con hallazgos de daño histopatológico de la placenta.

La condición clínica del neonato en relación con los hallazgos al *doppler* permiten evidenciar un aumento de la morbimortalidad neonatal, así como una somatometría inferior y una mayor estancia hospitalaria, a medida que se hace más grave la fase de alteración de hipoxia fetal, donde en la fase silente se evidencia 14,63 % de mortalidad neonatal y difiere de lo encontrado por Carrera *et al.*, [57] en 2015, quienes sostienen que en esta fase el bienestar fetal no se encuentra comprometido, este resultado contrastante se deriva del hecho de que las pacientes que corresponden a la muestra del presente trabajo tenían patologías asociadas que contribuyen negativamente a la morbimortalidad neonatal, sumado al hecho de que la edad promedio de resolución obstétrica fue 33 semanas con un peso promedio por debajo de 2500 g, lo que dificulta la posibilidad de brindarles la mejor atención posible debido a los pocos cupos con que cuenta la UTIN y hospitalización de este centro.

La tendencia de presentar una mayor morbimortalidad neonatal en fases más avanzadas se pudo demostrar en el alto porcentaje de óbitos que se presentaron durante la fase de centralización terminal, y la alta mortalidad neonatal que conlleva la misma, donde solo 25 % de los RN sobreviven luego de una larga estancia en hospitalización mayor a 20 días, y de determinadas morbilidades íntimamente relacionadas con la prematuridad: Apgar menor al minuto de vida, y mayor incidencia de complicaciones respiratorias, consistente con la mayoría de estudios publicados en la literatura. [46, 49, 51]

La decisión de poner término a la gestación, así como la vía del parto, debe tomarse en función de datos objetivos sobre la condición fetal (tipo de RCIU, presencia o ausencia de defectos congénitos, fase de hipoxia fetal, etc.), edad de la gestación y grado de madurez pulmonar fetal, [44] poniendo en evidencia que aumentar considerablemente la resolución obstétrica vía alta, que en este estudio fue de 98,5 %, no parece influir directamente en el resultado perinatal, al contrario de lo que se puede obtener al interrumpir la gestación en el momento de inicio de la reducción de flujo materno fetal. Sin embargo, esta segunda opción,

si bien mejorará las cifras de mortalidad perinatal, puede condicionar un incremento de la tasa de prematuridad, contribuyendo desfavorablemente a la evolución neonatal.

Asumiendo que el control de los fetos con RCIU debe ser individualizado, especialmente en los casos severos, y que en la mayoría de los casos estos fetos presentarán una secuencia de alteraciones que permite realizar un control racional con base al estado fetal y la previsión de un deterioro a corto plazo. Se recomienda que a todo feto con bajo crecimiento o con sospecha de RCIU se le debe realizar un estudio *doppler* y de acuerdo al resultado se definirá el diagnóstico y se plantearán los protocolos necesarios para la atención del mismo.

Se hace hincapié en la necesidad imperiosa de tener una tabla de crecimiento intrauterino para esta región; además de protocolos adecuados para el manejo de esta patología que sigue llenando los servicios de cuidado medio e intensivo neonatológico de Venezuela, los cuales hoy en día son insuficientes para la atención de estos pacientes, lo que limita el tiempo de intervención adecuado que permita reducir las altas tasas de morbimortalidad que presenta, a la espera de un cupo disponible en la UTIN para la resolución obstétrica oportuna.

Con los datos obtenidos en esta investigación se puede concluir que en gestantes con RCIU se encuentra un 70 % de alteraciones al ecosonograma *doppler*, siendo la más frecuente la fase silente.

Finalmente, el principal aporte de este estudio es la confirmación del aumento de morbimortalidad neonatal en los pacientes con RCIU y alteraciones al *doppler* en fases de hipoxia fetal avanzadas. De este modo, se confirma la utilidad de la evaluación hemodinámica *doppler* en el manejo y la clasificación de los casos con RCIU, y pone de manifiesto la necesidad de estudios prospectivos con mayor número de pacientes y una adecuada caracterización de la función placentaria y su relación con las fases de hipoxia fetal prenatal correlacionado con la morbimortalidad a corto plazo y el seguimiento estricto a largo plazo.

AGRADECIMIENTO

A la Doctora Mireya González Blanco, por su paciencia, tolerancia y ayuda brindada para la realización de este trabajo, agradezco su disposición y consejos.

A la Doctora Luanys Rivera, por su ayuda como tutora, por guiarme y prestarme las herramientas necesarias para concluir mi trabajo.

Al licenciado Douglas Angulo, por el análisis estadístico adecuado que me brindo.

Al licenciado José Lemus y todo el personal de estadísticas y registros médicos de la Maternidad Concepción Palacios, por toda la ayuda brindada y la diligencia con la que me ayudaron en la recolección de los datos.

REFERENCIAS

1. Barker D. The fetal and infant origins of adult disease. BMJ. 1990; 301: 1111.

2. Crispí F, Bijnens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F.Cardiac remodeling in fetal growth restriction. Circulation 2010; 121: 2427 - 2436.

3. Miller J, Turan S, Baschat A. Fetal growth restriction. Semin Perinatol. 2008; 32: 274 -280.

4. Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G. Detection of small-for-gestacional-age fetuses by ultrasound screening in high risk population: a randomised controlled study. Br J Obstet Gynecol. 1992; 99: 469 - 474.

5. Carrera J, Mortera C, Alegre M, Salvador M, Torrent M, Carreras E *et al*. Velocimetría *doppler* en el control del crecimiento fetal. En: Carrera J. Editor. *Doppler* en Obstetricia. Hemodinamia perinatal. Barcelona: Masson- Salvat. 1992: 309-321.

6. Pollack R, Divon M. Retardo del crecimiento intrauterino: definición, clasificación y causas. En: Clínicas Obstétricas y ginecológicas. Mexico: Editorial Interamericana. 1992; 1: 97-104.

7. Ott W. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49: 295 - 307.

8. Hadlock F, Harris R, Sharman R, Deter R, Park S. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 333 - 337.

9. Villar J, Smeriglio V, Martorell R, Brown C, Klein R. Heterogenous growth and mental development of intrauterine growth retard end infants during the first 3 years of life. Pediatrics. 1984; 74: 783 - 791.

10. Ville Y, Nyberg D. Growth, *doppler* and fetal assessment. In: Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editors. Diagnostic imaging of fetal anomalies. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2003; 31 - 58.

11. Ortiz P, Sandoval G, Pequeño para la edad gestacional y restricción del crecimiento intrauterino. En: Galvis C, Baquero H, Garcia J, editores. Texto De Neonatología. Colombia: Distribuna. 2012; 27-32

12. Manning F. General principles and applications of ultrasonography. In: Creasy R, Resnik R, editors. Maternal fetal medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999; 169 - 206.

13. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 38: 48 - 58.

14. Sanin-Blair J, Cuartas A. Restricción del crecimiento intrauterino. En: Botero J, Jubiz A, Henao G, editores. Obstetricia y Ginecología. Bogota: Editorial Québec World. 2008; 242 - 244.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG practice bulletin 12. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2000; 2.

16. Gratacós E, Carreras E, Higueras T, Becker J, Delgado J, López J, *et al*. Protocolo de incorporación del *doppler* en el diagnóstico y control del feto RCIU o bajo peso. 2003.

17. Baschat A. Fetal Growth disorders. In: James D, Steer P, Weiner C, Gonik B, editors. High risk obstetrics: management options. Elsevier. 2005; 240 - 272.

18. Lalor J, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2008;

19. Mari G, Picconi J. *Doppler* vascular changes in intrauterine growth restriction. Semin Perinatol 2008; 32:182 - 189.

20. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. Clinical Obstetrics And Gynecology. 2006; 49: 320-334.

21. Baschat A, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner C, Harman C. Relationship between arterial and venous *doppler* and perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000; 407 - 413.

22. Baschat A. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivesessel *doppler* and biophysical parameters. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003; 21: 1 - 8.

23. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous *doppler* flow waveform analysis in preterm intrauterine growthrestricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery - correlation with short-term outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25: 573 - 579.

24. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembrush U, Baschat A. a comparison of *doppler* and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. Am J Obstet Gynecol 2014; 211: 669.1 - 10.

25. López C. Recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino. [Internet]. Guatemala: Universidad de San Carlos. 2011. [citado 18 de jun 2017]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8796.pdf

26. Calderón A. Evaluación de bienestar fetal por flujometría *doppler*. [Internet].Guatemala: Universidad de San Carlos. 2014. [citado 18 de jun 2017]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9319.pdf

27. Bonilla L. Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media como predictor para desenlaces desfavorable en fetos pequeños para la edad gestacional. [Internet]. Colombia: Universidad del Rosario. 2014. [citado 18 de jun 2017]. Disponible en: http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4989/75073491-2014.pdf?sequence=4

28. Pimiento L, Beltran M. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2015; 80: 493 - 502.

29. Kant A, Seth N, Rastogi D. Comparison of outcome of normal and High-Risk pregnancies upon cerebroplacental ratio assessed by *doppler* studies. J Obstet Gynaecol India. 2017; 67: 173-177.

30. Curtin W, Millington K, Ibeke T, Iural S. Suspected fetal growth restriction at 37 weeks: a comparison of *doppler* and placental pathology. Biomed Res Int. 2017; 68-78

31. MacBurney R. The undernourished full term infant; a case report. West J Surg Obstet Gynecol. 1947; 55: 363 - 370.

32. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24- 42 weeks of gestation. Pediatrics. 1963; 32: 793 – 800.

33. American Collegue of Obstetricians and Gynecologist. ACOG. Practice Bulletin N° 134: Fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013; 121: 1122 - 1133.

34. Rizzo G, Caponni A, Rinaldo D, Arduini D, Romanini C. Ventricular ejection force in growth retarded fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995; 5: 247 - 255.

35. Owen P, Klan K, Howie P. Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999; 13: 415 - 419

36. Sanín-B. J, Gómez Díaz J, Ramírez J, Mejía C, Medina O, Vélez J. Consenso nacional de expertos. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino y del feto pequeño para la edad gestacional. Consenso colombiano. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2009; 60: 247 - 261.

37. Palloto E, Kilbride H. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49: 257 - 269.

38. Olusanya B. Intrauterine growth restriction in a lowincome country: Risk factors, adverse perinatal outcomes and correlation with current who Multicenter Growth Reference. Early Hum Dev. 2010; 86: 439 - 444.

39. Garite TJ, Clark R, Thorp J. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 481 - 487.

40. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargalló N, Gratacós E. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209: 126 - 128.

41. Padilla N, Falcón C, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F *et al*. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: A magnetic resonance imagings tudy. Brain Res. 2011; 1382: 98 - 108.

42. Arenas J, Ramirez J. Editores. Restricción del crecimiento intrauterino. [Internet] Bogota: Universidad Nacional de Colombia. 2010. [citado 18 de jun 2017]. Disponible en: http://www.bdigital.unal.edu.co/2795/7/9789584476180.05.pdf

43. Pérez J, Márquez D, Muñoz H, Solís A, Otaño L, Ayala V. Restricción de crecimiento intrauterino. FLASOG, GC. 2013; 2

44. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49: 228 - 235.

45. Salafia C, Charles A, Maas E. Placenta and fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49: 236 - 256.

46. Chauhan S, Magann E. Screening for fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49: 284 - 294.

47. Cliver S, Goldenberg R, Cutter G, Hoffman H, Davis R, Nelson K. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. Obstet Gynecol. 1995; 85: 625 - 630.

48. Grote N, Bridge J, Gavin A, Melville J, Lyengar S, Katon W. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. Arch Gen Psychiatry. 2010; 67: 1012 - 1024.

49. Monk D, Moore G. Intrauterine growth restriction genetic causes and consequences. Semin Fetal Neonatal Med . 2004; 9: 371 - 378.

50. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. Am J Obstet Gynecol. 2001; 185: 463 - 467.

51. Victoria, P. Valoración por ultrasonografía *doppler* en medicina materno-fetal. Rev Coloma Ginecol Obstet. 2006; 57: 190 - 200.

52. Vispo S, Meana J, Karatanasopuloz C, Casal J. Sufrimiento fetal agudo. [Internet]. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste; 2010 [citada el 18 de jun 2017]. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista112/suf_fet_agu.htm

53. Verburg B, Jaddoe V, Wladimiroff J, Hofman A, Witteman J, Steegers E. Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the generation R study. Circulation. 2008; 117: 649 - 659.

54. O. M. Turan, S. Turan, S. Gungor, C. Berg, D, Moyano, U, Gembruch,K. H, Nicolaides, C, Harman and A. Baschat. progression of *doppler* abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 32: 160 - 167.

55. Carrera J, Devesa R, Torrents M, Muñoz A, Comas C. Estudio *doppler* de la centralización del flujo. En: Van Geijn H, Copray F, editores. Procedimientos de control fetal. Barcelona: Masson. 1997; 54: 387 - 396.

56. Muñoz H, Parra M, Pedraza D. Ultrasonido en el embarazo. En: Perez S, editor. Obstetricia y Ginecología. Santiago: Editorial Panamericana. 2008; 132 - 139

57. Carrera J, Serra B, Rodriguez M, Prats P. Estudio hemodinámico del deterioro fetal en el crecimiento intrauterino restringido. Rev Latin Perinat. 2015; 18: 135 - 144.

58. Brosens J. Pijnenborg R. Brosens I. The miometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. Am J obstet Gynecol. 2002; 187: 1416 - 1423.

59. Brosens J. Robertson W, Dixon H. The role of the espiral arteries in the patogénesis of Preeclampsia. Obstet Gynecol Annu. 1972; 1: 177 - 191.

60. Giles G, Trudinger B, Baird P. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistences: pathological correlation. Br J Obstet Gynecol. 1985; 92: 31- 38.

61. Trudinger B, Stevens D, Connelly A, Hales J, Alexander G, Bradley L, *et all*. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. Am J Obstet Gynecol. 1987; 157: 1443 - 1448.

62. Carrera J, Deves R, Torrents M, Muñoz A, Comas C, Mortera, C. *et all*. Natural history of fetal compromise in intrauterine growth retardation. In: Kurjak A, editor. Textbook of perinatal medicine. London: The Parthenon Publishing Group. 1998: 1226–1243.

63. Belloti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth restricted human fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190: 1347 - 1358.

64. Bashat A, Gemburch U. The cerebroplacental *doppler* ratio revisited. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003; 21: 124 - 127.

65. Zimmer E, Jakobi P, Goldstein I, Gutterman E. Cardiotocographic and sonographic findings in two cases of antenatally diagnosed intrauterine fetal brain death. Prenat Diagn. 1992; 12: 271 - 276.

ANEXO

Estado Bolivariano | Salud

Dpto. De Registros Y Estadísticas De Salud

Caracas; 27 de Junio 2017

Ciudadana.
Dra. Martha Isabel Cadavid.
Presente.-

Me es grato dirigirme a usted, en la oportunidad de notificarle la Aceptación para revisar las Historias Clínicas de pacientes egresados en el Servicio de Medicina Materno Fetal, referentes a los casos de **RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: HALLAZGOS AL *DOPPLER***, correspondiente al periodo 2014 y 2015. Motivado al proyecto especial de grado con el fin de optar al título de Especialista en **MEDICINA MATERNO FETAL.**

Sin más a que hacer referencia quedo de usted.

Atentamente:

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA Alcaldía del Distrito Metropolitano de Caracas Secretaría de Salud Concepción Palacios de Estadística y Archivo

TSU. José Lemus
Jefe del Departamento de Registros Médicos y Estadísticas de Salud

ANEXO 2

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL

MATERNIDAD CONCEPCIÓN PALACIOS

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: HALLAZGOS AL *DOPPLER*

Proyecto de Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Medicina Materno Fetal

1. Numero de Historia:_____
2. Edad: _____
3. Gesta: _____ Para:_____ Cesárea:_____ Aborto:____
4. Semanas de gestación: _____
5. Hallazgos al *doppler*:
    a. Normal
    b. Fase Silente
    c. Aumento de resistencia de arteria umbilical
    d. Fase de centralización inicial
    e. Fase de centralización avanzada
    f. Fase de centralización terminal
    g. Fase de descentralización

6. Peso al nacer:_____ talla: _____ Apgar: _____1’ _____5’
7. Sexo del Feto: Femenino: _____ Masculino: _____
8. Diagnóstico neonatal: _____
9. Ingreso a hospitalización: SI____ No_____
10. Causas: _____
11. Días de Hospitalización: _____d
12. Muerte neonatal : Si:____ No:_____
13. Causas: _____

Tabla 1

Distribución de las características generales de las pacientes

Variables	Frecuencia n = 203	Porcentaje
Edad (*)	27±7	
Edad Gestacional (*)	33±4	
Gestas		
Primigesta	83	40,9
Multípara	120	59,1
Vía de resolución		
Parto	3	1,5
Cesárea	200	98,5
Tipo de Embarazo		
Simple	196	96,6
Múltiple	7	3,4
Sexo del feto		
Femenino	99	48,8
Masculino	104	51,2

(*) Media ± desviación estándar

Tabla 2

Frecuencia de diagnóstico prenatal de restricción de crecimiento intrauterino

Variables	Frecuencia n = 2176	Porcentaje
Fetos con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino	203	9,33
Recién nacidos con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino	72	3,3

Tabla 3

Distribución del diagnóstico neonatal

Variables	Frecuencia n = 203	Porcentaje
Restricción del crecimiento intrauterino	72	35,4
Pequeño para la edad gestacional	79	38,9
Peso adecuado para la edad gestacional	44	21,7
Óbitos	8	3,9

Tabla 4

Hallazgos al *doppler* según las fases de hipoxia fetal

Variables	Frecuencia n = 203	Porcentaje
Normal	60	29,6
Fase silente	85	41,9
Aumento de resistencia de la arteria umbilical	18	8,9
Fase de centralización inicial	19	9,4
Fase de centralización avanzada	14	6,9
Fase de centralización terminal	7	3,4

Tabla 5

Relación del *doppler* con las características clínicas del neonato

	Doppler normal n = 60		*Doppler* patológico n = 143	
	n	%	n	%
Peso al nacer (g) (*)	2455 ± 543		1734 ± 647	
Talla al nacer (cm) (*)	47 ± 4		42 ± 6	
Apgar 1’(*)	8 ± 1		7 ± 1	
Apgar 5’(*)	8 ± 1		8 ±1	
Días de hospitalización (*)	12 ± 4		20 ± 14	
Ingreso a hospitalización	10	16,6	78	54,5
Causas de ingreso				
Síndrome de distrés respiratorio	8	80	67	85,9
Sepsis	2	20	10	12,8
Riesgo metabólico	0	0	1	1,2
Muerte neonatal	3	5	21	14,7
Causas de muerte				
Patologías respiratorias	0	0	12	57,1
Patologías infecciosas	3	100	7	33,3
Coagulación intravascular diseminada	0	0	2	9,5
Óbitos	0	0	7	4,9

(*) Media ± desviación estándar

Tabla 6

Distribución de neonatos de acuerdo a los hallazgos al *doppler* según su condición clínica

Variables	Normal	Fase Silente	Aumento de resistencia de arteria umbilical	Centralización inicial	Centralización avanzada	Centralización terminal
	n = 60	n = 85	n = 18	n = 19	n = 14	n = 7
Buena	50 (83,3)	43 (50,6)	6 (33,3)	7 (36,8)	2 (14,3)	0
Regular	1 (1,7)	9 (10,6)	1 (5,6)	2 (10,5)	4 (28,6)	1 (14,3)
Mala	9 (15)	33 (38,8)	11 (61,1)	10 (52,6)	8 (57,1)	6 (85,7)

n (%)

Tabla 7

Relación de las fases de hipoxia fetal con las características clínicas del neonato

Variables	Fase Silente n = 85		Aumento de resistencia de arteria umbilical n = 18		Centralización inicial n = 19		Centralización avanzada n = 14		Centralización terminal n = 7	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PAN (gr) (*)	1952 ± 696		1883 ± 542		1583 ± 650		953 ± 349		828 ± 441	
TAN(cm) (*)	48 ± 3		45 ± 3		43 ± 6		34 ± 6		32 ± 6	
Apgar 1’ (*)	7 ± 1		7 ± 1		7 ± 1		7 ± 1		5 ± 2	
Apgar 5’ (*)	8 ± 1		8 ± 1		8 ± 1		8 ± 2		5 ± 4	
Días de ingreso (*)	9 ± 13		19 ± 8		18 ± 12		25 ± 21		19 ± 18	
Ingreso	41	44,8	12	66,7	11	61,1	10	83,3	4	100
Causas										
Síndrome de distrés respiratorio	35	85,3	11	91,7	10	90,9	7	70	4	100
Sepsis	6	14,6	1	8,3	1	9,1	2	20	0	0
Riesgo metabólico	0	0	0	0	0	0	1	10	0	0
Muerte	6	14,6	1	8,3	5	45,4	6	60	3	75
Causas										
Respiratorias	3	50	1	100	3	60	3	50	3	100
Infecciosas	3	50	0	0	2	40	2	33,3	0	0
Coagulación intravascular diseminada	0	0	0	0	0	0	1	16,7	0	0
Óbitos	1	1,2	0	0	1	5,3	2	14,29	3	42,9

(*) Media ± desviación estándar