

Capítulo 15

Crecimiento fetal restringido

Edgar Augusto Arenas Marín

Ginecólogo y Obstetra, Universidad de Antioquia
Medicina Fetal. The Fetal Medicine Foundation. Londres
Profesor Asistente, Universidad de Antioquia

Introducción

El año 2020 no solo será recordado como el año de la pandemia, sino, que, para los cuidadores de los fetos, será el año en que de manera más agresiva a como estábamos acostumbrados, se emitieron guías y protocolos para el majeo del feto pequeño que hicieron más evidentes las diferencias entre Estados Unidos (USA) y la Unión Europea (UE) en este respecto.

El tamaño del feto, pequeño o grande para la edad gestacional, es tema de preocupación y continua controversia para la comunidad científica. Por fortuna, somos testigos de avances fascinantes en el entendimiento del fenómeno de la pequeñez (smallness), sin embargo, también estamos lejos de entender a cabalidad los fenómenos asociados a esta, y pasarán algunos años antes de poder vincular con certeza el impacto de la pequeñez con ciertas condiciones o enfermedades de la adultez.

No obstante lo anterior, la pequeñez es una condición de algunos fetos, que por sí misma no implica patología, riesgo de morir o riesgo de enfermar, la pequeñez, es por fortuna en la mayoría de los casos, una condición inherente a la carga genética y por lo tanto, es un atributo tan normal como lo es, también determinado genéticamente, el color de la piel, los ojos, el cabello, etc.; sin embargo, el gran desafío del médico es determinar cuáles de esos fetos pequeños son los verdaderos pequeños para la edad gestacional (PEG,SGA (*small for gestational age*)) y cuáles son verdaderos restricción de crecimiento intrauterino (RCIU,IUGR (*intrauterine growth restriction*)).

Lo primero que se necesita para determinar el tamaño real de un feto, como condición sine qua non, es un punto de anclaje confiable en el pasado en términos de la edad gestacional y que, aunque parezca muy obvio, en nuestro medio, no es infrecuente encontrar incertidumbre absoluta sobre esta o la carencia de estudios ecográficos de primer trimestre.

Lo otro que necesitamos para clasificar al feto pequeño, es una definición universalmente aceptada y validada, sin embargo, en este punto, que pareciera el más sencillo, es donde comienzan todas las dificultades, puesto que quisiéramos tener una definición que sin dudas me discriminara los sanos y sin riesgo de los pequeños en riesgo, pero por desgracia, no es así, como tampoco existen acuerdos universales ni la utilización de las mismas variables.

El presente capítulo pretende hacer una revisión de los conceptos actuales, tanto en diagnóstico como seguimiento del feto pequeño sano o no, así como la revisión de conceptos clásicos de fisiopatología y hemodinamia fetal que siempre estarán vigentes.

Definición

Los libros de texto y la gran mayoría de artículos definen al feto pequeño como *“aquel cuyo peso está por debajo del percentil 10 para la edad gestacional mediante valoración ecográfica”*.

La primera dificultad con esta definición es establecer contra quien estoy comparando a ese feto, nuestro gran problema es que, aunque contamos con algunas tablas poblacionales locales, estas no representan la diversidad de la población colombiana y no son usadas rutinariamente al menos en Medellín, Colombia, y se mide a los fetos generalmente con las tablas de otros grupos poblacionales, por lo tanto, la “normal” talla baja es interpretada como pequeñez a clasificar.

Estas tablas de peso poblacional desconocen el potencial individual de crecimiento; una solución sería determinar la pequeñez basándonos en tablas personalizadas (customized charts), esa es la razón por la cual un alto porcentaje de los fetos que crecen por debajo del percentil 10 son fetos pequeños y sanos, por consiguiente, cualquier esfuerzo en definir pequeñez basándose en tablas locales o personalizadas, impactaría el sistema de salud al reducir el número de procedimientos de seguimiento innecesarios.

Pero, al margen de las anteriores consideraciones con respecto a la herramienta de medición (fórmulas) y de comparación (tablas), la pregunta que se debe responder y rápido es: **¿Cuál de esos fetos pequeños son sanos y cuáles no?**

Para los americanos, el percentil < 10 sigue siendo el parámetro de definición, para los europeos se deben incluir otras variables biométricas, así como la velocidad de crecimiento de un feto y parámetros doppler como se explica:

XXIX Actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Para los catalanes del Hospital Clinic de Barcelona el feto con RCIU:

Persiste el termino RCIU o CIR o SGA y es aquel feto **por debajo del percentil 10** y: (cualquiera de las siguientes)

- IP AU > p 95
- El Índice Cerebro Placentario (IP ACM/IP AU <p5)
- IP ACM < p 5
- El IP medio de las arterias uterinas > p95.
- Si el peso es menor al percentil 3 no requiere ningún otro parámetro para clasificarlo como RCIU.

Si todos los parámetros anteriores son normales y el peso está entre el p 3 y el p 10 se clasifica al feto como un verdadero feto pequeño para la edad gestacional (PEG o SGA) y su comportamiento intrauterino, en el parto y en la adultez no será diferente a un feto que alcanzó su peso esperado.

Para la sociedad internacional de ultrasonido en obstetricia y ginecología **ISUOG** (siglas en inglés), que adoptan lo propuesto por el consenso Delphi, RCIU es (ver **tabla 1**):

RCIU temprano	RCIU tardío
<32 semanas	>32 semanas
CA/PFE en P <3 o flujo diastólico ausente en la AU 0 1. CA/PFE en P <10 combinado con 2. IP ArtUt en P >95 y/o 3. IP AU en P >95	CA/PFE en P <3 0 al menos dos de estos tres: 1. CA/PFE en P <10 2. CA/PFE cruzan >2 cuartiles en P de crecimiento 3. ICP en P <5 o IP AU en P >95

ISUOG Practice Guidelines, Ultrasound Obstet Gynecol 2020;56-298-312

- CA: circunferencia abdominal
- PFE: peso fetal estimado
- IP: índice de pulatilidad
- AU: arteria umbilical
- ACM: arteria cerebral media
- ArtUT: arteria uterina
- ICP: índice cerebro placentario

Tabla 1. Definición de restricción de crecimiento fetal temprano y tardío en ausencia de anomalías congénitas basado en el consenso Delphi.

Para la sociedad americana de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Sociedad para la Medicina Materno Fetal (SMFM), no existe el término RCIU sino, crecimiento fetal restringido (FGR) y se establece solo con el percentil 10 como el límite, es decir cualquier peso por debajo de este es un crecimiento restringido sin otra consideración ni clasificación.

Fisiopatología y clasificación

El entendimiento de pequeñez no ha variado mucho de lo clásicamente aceptado, tal vez una de las últimas adaptaciones fue la de no usar más los términos de RCIU simétrico y asimétrico (Circunferencia Cefálica (CC) /Circunferencia abdominal (CA) > p 95) que daban cuenta de los fenómenos fisiopatológicos implicados pero sin ningún aporte clínico; lo más reciente, es la clasificación de RCIU de aparición temprana (early onset IUGR) o de aparición tardía (late onset IUGR), que de alguna manera refleja también los fenómenos fisiopatológicos implicados y permite no subestimar el potencial riesgo de morbilidad, especialmente neurológica de aquellos fetos pequeños tardíos considerados otrora PEG.

La pequeñez puede ser atribuida a la madre, al feto o a la placenta, esta última es el tema principal de esta revisión.

En cuanto a la madre, para todos es sabido que las condiciones maternas que comprometan su endotelio o su compliance vascular son causa directa de fetos pequeños, como las enfermedades autoinmunes heredadas o adquiridas, la hipertensión, la diabetes, adicionalmente factores medioambientales como la malnutrición, el tabaquismo, bajo estatus socioeconómico, alcohol y las infecciones del complejo TORCH (Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes virus), se han relacionado directamente con la pequeñez. Sin embargo, hay que aclarar que las causas de pequeñez atribuibles a la madre o mediadas por esta, no son idénticas en su explicación fisiológica, y algunas se solapan con otras causas, como por ejemplo las placentarias o fetales.

En cuanto al **feto** ya se había mencionado el papel de la genética como determinante del tamaño, bien sea para explicar la pequeñez como un rasgo heredado y constitucional, es decir, pequeñez normal o las alteraciones genéticas ya sean numéricas o genéticas. Algunas alteraciones estructurales fetales, sin que medie alguna alteración genética también son responsables de la pequeñez como por ejemplo la gastrosquisis.

En lo concerniente a la **placenta**, hay que diferenciar varias situaciones, una es la estructura de la placenta en si misma, ya sea por una causa genética (mosaísmo) o alteración estructural (placenta circumvalada o circummarginal, infartos placentarios, corioangiomas, placenta gelatinosa), otra es la posición de la placenta en el útero o del cordón en la placenta (útero miomatoso, bicorne, septado, inserción previa, inserción vellamentosa del cordón y algunos casos de abrupcio placentae crónico) y por último, nos queda la situación en la que no hay una adaptación placentaria óptima. La interrelación entre placenta y útero, lo que es lo mismo entre injerto (feto y placenta que llevan material genético extraño) y receptor (madre), se inicia desde el momento mismo de la concepción y se prolonga hasta el tercer trimestre, teniendo que pasar por unos momentos claves que determinaran si esa adaptación es adecuada o no. El propósito único de esta adaptación es permitirle al feto obtener los nutrientes necesarios para alcanzar su desarrollo y crecimiento intrauterino adecuados, y preparar su paso exitoso a la vida extrauterina.

Esta adaptación es extremadamente compleja, y a la fecha no ha sido posible entenderla a cabalidad, pues involucra elementos bioquímicos, inmunes, vasculares, apoptóticos, angiogénicos, etc, un fallo a este nivel al inicio del segundo trimestre da simplemente como resultado, confinar la invasión trofoblástica solo a la decidua, por lo tanto, las arterias espirales y radiales conservaran su capa muscular, situación que hará que el ecosistema permanezca con una capacitancia mínima y alta resistencia al flujo para el intercambio de oxígeno y nutrientes entre madre y feto. Esta situación tiene un espectro amplio de severidad y está ligado a un espectro amplio de respuesta fetal compensatorio, lo que resulta en un lado del espectro los fetos muy pequeños de aparición muy temprana y que morirán en vientre, y los fetos no tan pequeños y diagnosticados tardíamente con altas posibilidades de sobrevivir, y riesgos variables de morbilidad asociada; sin embargo, no se descarta por completo la posibilidad de otra explicación fisiopatológica sobre todo para los pequeños tardíos.

El diagnóstico de fetos pequeños de origen placentario debido a mala adaptación placentaria de cualquier grado, es un diagnóstico de exclusión después de descartar cualquier otra causa de pequeñez que la explique, eso incluye un interrogatorio y estudio exhaustivo de la madre un estudio detallado de la anatomía fetal y placentaria, mediante

ecografía de detalle y considerar estudios invasivos para el análisis del ADN fetal mediante no solo la citogenética convencional, sino con pruebas más avanzadas como los microarreglos.

Lo anterior refuerza lo ya mencionado, en el sentido de que existen entonces dos poblaciones de fetos pequeños de origen placentario, uno son los fetos pequeños de aparición temprana (< 32 - 34 semanas) y el otro grupo es el de los fetos pequeños de aparición tardía (> 34 semanas). Es importante esta diferenciación puesto que si bien, en parte, comparten en parte el mismo sustrato fisiopatológico, como ya se mencionó, no comparten el mismo desenlace ni el mismo protocolo de seguimiento.

Mientras en los fetos pequeños tempranos el tema de preocupación es la posibilidad de vivir o morir (mortalidad) ligada a la edad gestacional, lo que deriva en dos preguntas fundamentales: ¿1.Cómo y 2.hasta cuándo seguirlos?; la preocupación en los pequeños tardíos no es otra más, que la morbilidad principalmente neurológica a corto y largo plazo, y su capacidad de asumir el reto de un parto vaginal, lo anterior solo si son diagnosticados, lo que tampoco es una tarea fácil y trae como consecuencia una población de estos fetos que mueren tardíamente y obviamente de forma inadvertida e inesperada.

A manera de resumen, un 5% - 10% de los fetos tienen Restricción de crecimiento fetal. (RCF). Este grupo de fetos incluye esencialmente tres tipos de patrones que corresponden a diferentes grupos etiológicos:

- Los fetos pequeños por una insuficiencia placentaria, que son en sentido estricto los “fetos con un crecimiento intrauterino restringido (RCF): representan un 20% - 30% del total de fetos PEG.
- Los fetos pequeños por una condición patológica extrínseca a la placenta: representan un 10% - 20% del total de fetos PEG. Dentro de este grupo se incluyen las infecciones fetales, los síndromes genéticos, las cromosomopatías, los defectos de crecimiento asociados a malformaciones congénitas y los secundarios a exposiciones toxicológicas.

Los fetos constitucionalmente pequeños representan el espectro inferior de peso de fetos normales. A este grupo se le denomina “**fetos pequeños para la edad gestacional normales**”. Representan el 50% - 70% de los fetos pequeños.

Seguimiento y manejo

Ya se mencionó que la pregunta fundamental ante un feto pequeño es cuando terminar la gestación, lo que es lo mismo cual es el beneficio o el perjuicio de prologar la gestación. Al respecto hay que hacer dos aclaraciones: 1. Se debe tener claro el origen de la pequeñez, puesto que no cambiará el desenlace el hecho de adelantar, por ejemplo, el nacimiento de un feto pequeño de origen infeccioso o genético, como si lo haría el de un feto pequeño de origen placentario asfijado. 2. Se debe tener también claro que el principal determinante de mortalidad y morbilidad en fetos pequeños de aparición temprana es LA EDAD GESTACIONAL y no el PESO, el propósito último del manejo expectante en estos fetos es el de ganar tiempo, no gramos, especialmente en fetos entre la 27 y la 29 semana.

En los fetos con RCIU de aparición temprana de origen placentario, no hay duda que es la valoración de la arteria umbilical la que determinará el plan de seguimiento y se espera una progresión en el deterioro fetal más o menos predecible.

Al igual que en los criterios de definición, existen también diferencias marcadas entre Europa y América en cuanto a los parámetros de seguimiento son los más adecuados y hasta cuando llevar la gestación.

Tanto la sociedad de obstetricia y ginecología americana (ACOG) en su boletín de RCIU del 2019, como la Sociedad de Medicina Materno Fetal en el 2020 no le presta atención al ICP, ni a la arteria cerebral media, ni al conducto venoso, pues para ellos no hay evidencia contundente que permita vincular estos parámetros a los algoritmos de manejo, y guían todo su manejo con la arteria umbilical y consideran parto a las 38 - 39 semanas, siempre y cuando no existan alteraciones de la arteria umbilical, dejando por fuera los fetos con vasodilatación cerebral.

Para los europeos el flujo grama involucra otros vasos como la ACM, CV etc.

A continuación, se transcribe la propuesta de manejo del grupo de Medicina Fetal de Barcelona (**tabla 2**) que está basada en el Doppler y busca unificar el lenguaje y guiar el manejo basando su propuesta en estadios de severidad dados por el Doppler (ver **figura 1**), adicionalmente, trata de resolver el problema no solo de la mortalidad sino de la morbilidad. Se hace de esta manera porque es el protocolo de mayor uso y uniformidad en Colombia y Latinoamérica, y es por demás fácil de entender y de seguir.

La propuesta de la ISOG del 2020 está también muy cercana a la propuesta del grupo catalán en el sentido de usar vasos adicionales a la arteria umbilical, en especial el conducto venoso en aquellos escenarios entre la semana 26 a la 32, pero no en el sentido de estadificar, estrategia única del grupo catalán.

Estadio	Criterios (cualquiera)	Vigilancia	Parto
I	Peso fetal estimado <percentil 3 ICP < p 5, IP AU > p 95, IP ACM < p 5 IP ArtUt > p 95	Semanal	Inducción a las 37 semanas
II	Flujo diastólico ausente en la arteria umbilical.	2 veces por semana	Cesárea a las 34 semanas
III	Flujo diastólico reverso en la arteria umbilical. IP CV > p 95	Diaria	Cesárea a las 30 semanas
IV	Flujo reverso en el conducto venoso	Cada 12 horas	Cesárea a las 26 semanas

Tabla 2. Clasificación y manejo de la restricción de crecimiento fetal basada en estadios.

Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.

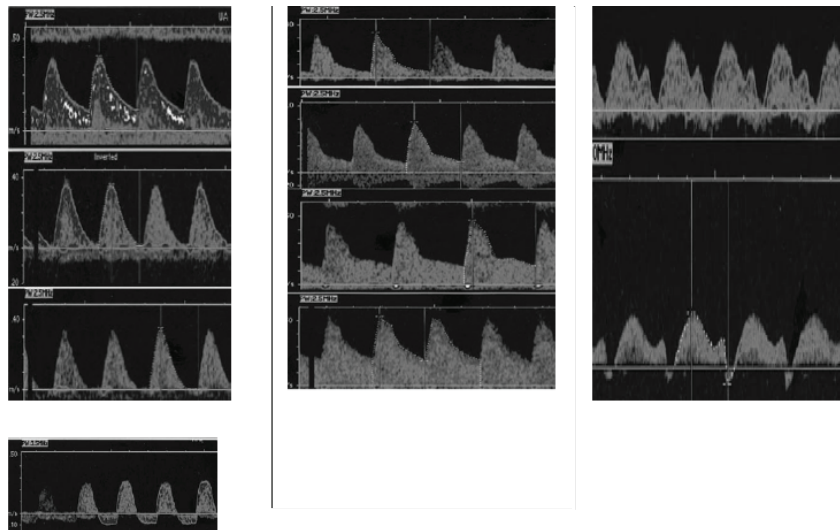
- IP: índice de pulatilidad
- AU: arteria umbilical
- ACM: arteria cerebral media
- ArtUT: arteria uterina
- ICP: índice cerebro placentario
- CV: Conducto venoso

El uso de otros vasos como por ejemplo el istmo aórtico u otras variables como el índice de desempeño miocárdico, permanecen más en el campo de la investigación sin poder dar su salto definitivo a la aplicación clínica, pero esta situación no es solo exclusiva de estos últimos, sino de otros vasos más nombrados como el conducto venoso por ejemplo, lo que refleja y refuerza los planteamientos mencionados en el sentido de que la decisión, de continuar o terminar la gestación, sea fácil y esté resuelta, y ha sido el gran reto de la medicina fetal en las últimas décadas tratando de

balancear la prematurez con un estado metabólico que pueda ser reversible ex útero. Tampoco se mencionan otras estrategias de seguimiento como por ejemplo, la monitoría fetal electrónica, ni el pH del cuero cabelludo entre otras, bien sea por no estar disponibles o su repercusión en el desenlace e s tangencial.

Se ha propuesto al ICP como el índice más sensible para resultado perinatal adverso a cualquier edad gestacional, sin embargo, yo lo reservaría para el seguimiento de los fetos RCIU tardíos ya que la gran mayoría de fetos tempranos lo tendrán alterados a expensas de las elevadas resistencias de la arteria umbilical y la vasodilatación cerebral, mientras que en los tardíos es muy probable que la arteria umbilical esté normal, por lo tanto un ICP en estas edades gestacionales, habla de una vasodilatación cerebral importante.

Se invita al lector a dar una mirada a las citas propuestas y a entender el fenómeno de la pequeñez como la confluencia de múltiples condiciones, donde nuestro objetivo es de ayudarlo a ese feto a alcanzar y a desarrollar todos sus potenciales.



Cambios progresivos de deterioro en la arteria umbilical, al inicio flujo normal, al final flujo reverso en diastole.

Cambios progresivos de deterioro en la arteria cerebral media, al inicio flujo normal, al final flujo diastólico aumentado.

Cambios progresivos de deterioro en el conducto venoso, al final onda a reversa.

Figura 1. Cambios progresivos de deterior en el Doppler fetal en diferentes vasos.

Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Aug;59(8):617-27. Review.

Bibliografía

1. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras
2. F et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312.
3. Fetal growth restriction. ACOG Practice Bulletin No. 204. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e97–109.
4. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #52: Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2020).
5. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86-98.
6. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):539. e1-7.
7. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Mar;39(3):299-303.
8. García R, Benavides-Serralde J, Figueras-Retuerta F. ¿Podemos personalizar los estándares de crecimiento fetal? *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Suplemento enero - marzo / 2012 Vol. 63 No. 1:3-5*.
9. Bello-Muñoz J, Alvarado-Llano J, Molina-Giraldo S., Echeverry-Ciro C., Benavides-Serralde J. Valores de referencia de peso fetal estimado en la población colombiana. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Suplemento enero - marzo / 2012 Vol. 63 No. 1:19-21*.
10. Galan HL. Timing delivery of the growth-restricted fetus. *Semin Perinatol*. 2011 Oct;35(5):262-9.
11. Martínez L, Rodríguez B, Gomez L, Parra M, Granados J, Orozco L. Construcción de tablas y curvas de crecimiento fetal para la población de Cartagena de Indias y Barranquilla Colombia. *Rev. ienc.Biomed*. 2010;1(2):199-207
12. Baschat AA. The fetal circulation and essential organs-a new twist to an old tale. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Apr;27(4):349-54.
13. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv*. 2004 Aug;59(8):617-27. Review.
14. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Feb;23(2):111-8. Review.
15. Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Nov;22(5):441-7.
16. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Dec;18(6):571-7.

17. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb;21(2):124-7.
18. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. 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 Oct;42(4):400-8.
19. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT studygroup. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Aug7-13;364(9433):513-20.
20. The GRIT Study Group. Growth Restriction Intervention Trial When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Aug;67(2):121-6.
21. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thornton JG. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan;204(1):34.e1-9.