

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DE INICIO TARDÍO**

MONOGRAFÍA

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**

Delsy Claribel Beteta Ibañez

Mayra Elizabeth Pérez Gómez

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre del 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

1. DELSY CLARIBEL BETETA IBAÑEZ 201500477 2998189340101
2. MAYRA ELIZABETH PÉREZ GÓMEZ 201500493 3000905360101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA RESTRICCIÓN
DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DE INICIO TARDÍO**

Trabajo asesorado por el Dr. Walter Osvaldo López Gómez y, revisado por la Dra. Josefina Rosidel Valenzuela Barillas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el trece de septiembre del año dos mil veintidós


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. DELSY CLARIBEL BETETA IBAÑEZ 201500477 2998189340101
2. MAYRA ELIZABETH PÉREZ GÓMEZ 201500493 3000905360101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DE INICIO TARDÍO

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el trece de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom-
Coordinadora



Guatemala, 13 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. DELSY CLARIBEL BETETA IBAÑEZ
2. MAYRA ELIZABETH PÉREZ GÓMEZ

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA RESTRICCIÓN
DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DE INICIO TARDÍO**

Del cual el asesor y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Walter Osvaldo López Gómez

Dr. Walter Osvaldo López Gómez
MSc. Ginecología y Obstetricia
Colegiado No. 6,265

Revisor:
Dra. Josefina Rosidel Valenzuela Barillas
Registro de personal: 20140488

MSc. Dra. Rosidel Valenzuela
Ginecóloga y Obstetra
Colegiado No. 13,082



**FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS**
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

DE LA RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestros padres y hermanos, quienes a través de sus consejos, paciencia, apoyo incondicional y sacrificios nos han guiado a lo largo de estos años, nos han motivado a superar cada obstáculo y alcanzar nuestros sueños.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por concedernos el don de la vida, salud y sabiduría.

A nuestros padres, hermanos y demás familia, quienes nos han apoyado y animado a seguir adelante en cada etapa de nuestras vidas.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a nuestros docentes, quienes a través de consejos, enseñanzas y conocimientos nos han formado.

A nuestro asesor, Dr. Walter López y a nuestra revisora, Dra. Rosidel Valenzuela, por su disposición y apoyo a lo largo de la realización del presente trabajo.

A nuestros amigos y compañeros, quienes hicieron más ameno el camino durante estos años.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Planteamiento del problema.....	iii
Objetivos.....	v
Métodos y técnicas	vi
Capítulo 1. Restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío.....	1
Capítulo 2. Actualización en el diagnóstico de la restricción de crecimiento intrauterino de inicio tardío.....	7
Capítulo 3. Actualización en el manejo de la restricción de crecimiento intrauterino de inicio tardío	13
Capítulo 4. Análisis	19
Conclusiones.....	22
Recomendaciones.....	23
Referencias bibliográficas	24
Anexos	35

PRÓLOGO

El trabajo de fin de pregrado presentado a continuación fue realizado con el objetivo de describir el Diagnóstico y Manejo Actual de la Restricción del Crecimiento Intrauterino de inicio tardío, ya que actualmente existe dificultad para definir la etiología y, por lo tanto, el mejor tratamiento para el mismo. Por ello es importante y necesaria la siguiente publicación.

La presente monografía ha sido escrita como parte de los requisitos de graduación previo a optar el Título de Médico y Cirujano, se llevó a cabo bajo la asesoría de médicos especialistas en la rama y profesores de COTRAG. La parte inicial de trabajo corresponde a la introducción, planteamiento del problema, objetivos, métodos y técnicas. Luego se presenta el estado del arte dividido por capítulos.

El Capítulo 1 se refiere a la definición, etiología y fisiopatología de la Restricción del Crecimiento Intrauterino de Inicio Tardío.

El Capítulo 2 describe la actualización en el diagnóstico de la Restricción del Crecimiento Intrauterino de Inicio Tardío; incluyendo la biometría fetal, Doppler materno y fetal, asociación de biometría fetal y la relación sFLT1/PIGF y Doppler de la vena umbilical fetal.

El Capítulo 3 detalla los protocolos de manejo para la Restricción del Crecimiento Intrauterino de Inicio Tardío, tanto para manejo expectante, como para manejo práctico y farmacológico, así como el momento ideal para la resolución del embarazo.

El Capítulo 4 redacta el análisis sobre la información obtenida. Al final se presentan las conclusiones y recomendaciones.

Es una enorme satisfacción ver concluido el trabajo de las estudiantes Delsy Claribel Beteta Ibañez y Mayra Elizabeth Pérez Gómez, quienes han sido excelentes estudiantes y serán sin lugar a duda destacadas profesionales. Estoy segura de que la presente monografía generará las bases para continuar desarrollando protocolos y guías de manejo estandarizados para la Restricción del Crecimiento Intrauterino de Inicio Tardío, mejorando así el pronóstico fetal.

Dra. Rosidel Valenzuela

INTRODUCCIÓN

La Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU) se define como la condición en la cual el feto no alcanza su potencial genético de crecimiento, lo cual se determina con base a los siguientes parámetros: peso fetal estimado (PFE) y/o circunferencia abdominal (CA), alteración en la flujometría Doppler de la arteria umbilical (AU), arteria uterina (AUt) e índice cerebro placentario (ICP). El inicio de la RCIU puede ser temprano (antes de las 32 semanas) o tardío (después de las 32 semanas), siendo esta última la que presenta una mayor prevalencia y en la cual se concentra esta investigación.¹⁻⁵

La etiología de RCIU se asocia a factores genéticos y ambientales, y a grandes rasgos se puede dividir en 3 grupos según su origen, los cuales se pueden superponer: fetal, materno y placentario. Aún no se cuenta con suficiente base científica para definir la etiología específica de la RCIU de inicio tardío. La detección de RCIU tardía sigue siendo un desafío, mientras que su manejo es más factible. Por lo tanto, los objetivos de esta investigación se basan en conocer su fisiopatología, así como describir los métodos diagnósticos y el manejo empleado en la actualidad para RCIU de inicio tardío.⁶⁻⁷

Conocer los métodos diagnósticos y manejo actual conduce a la reducción de las complicaciones maternas y fetales, ya que los fetos cuyo peso se encuentra por debajo del percentil 10 presentan un riesgo elevado de mortalidad perinatal y el riesgo es aún mayor por debajo del percentil 3. Puede presentarse hasta en un 10% de los embarazos y aumenta hasta 7 veces el riesgo de mortalidad fetal tardía. La prevalencia de RCIU es mayor en países en vías de desarrollo, incluyendo Guatemala, por lo que es de vital importancia estandarizar la atención de esta patología.⁸

La información es obtenida de publicaciones realizadas a partir del año 2018 con el fin de tener información actualizada y así brindar una mejor atención al paciente. La investigación presenta un diseño descriptivo, con un enfoque cualitativo, utilizando descriptores en inglés y español, DeCs y MeSH; operadores lógicos AND, OR y NOT; y buscadores como Google Scholar, PUBmed, Scielo e HINARI. Las pacientes incluidas en esta investigación son embarazadas con edad gestacional >32 semanas, factores de riesgo para RCIU y alteración del flujo Doppler.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU) se define como la condición en la cual el feto no alcanza su potencial genético de crecimiento, lo cual se determina en base a: peso fetal estimado (PFE) y/o circunferencia abdominal (CA) <percentil 3; PFE y/o CA por debajo del percentil 10 con resultados patológicos en el Doppler: índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical (AU) y/o arteria uterina (AUt) >percentil 95 y/o AU con velocidad telediastólica final ausente o invertida en <32 semanas, IP de la AU >percentil 95 o índice cerebroplacentario (ICP) <percentil 5 o bien; PFE y/o CA >2 cuartiles sobre percentiles de crecimiento en >32 semanas de edad gestacional. ¹⁻⁴

El inicio de la RCIU puede ser temprano (antes de las 32 semanas), con una prevalencia de 0.5 a 1%, la cual se asocia con mayor gravedad, resultados anormales en el Doppler de arteria umbilical y patología placentaria de base, por lo tanto, su diagnóstico es más fácil y su manejo es complejo. Por otro lado, el inicio tardío (después de las 32 semanas) tiene una prevalencia del 5 a 10%, suele ser menos grave, los hallazgos en el Doppler de arteria umbilical pueden ser normales y es menos probable su asociación con patología de origen placentario; su detección resulta ser difícil, mientras que su manejo es más factible. ³⁻⁵

En cuanto a la etiología de RCIU, pueden estar asociados diferentes factores, tanto genéticos como ambientales, pero la mayoría resulta en una deficiencia nutricional fetal y perfusión placentaria y uterina subóptima. De manera general podemos dividir la etiología en 3 grupos: fetal, materno y placentario, los cuales se pueden superponer. La preeclampsia es el factor de riesgo que más se asocia con RCIU, el cual corresponde al 33% de los casos. No se cuenta con suficientes estudios para lograr definir la etiología específica de RCIU tardío. Entre los factores fetales se encuentran las anomalías cromosómicas (como síndrome de Down, síndrome de Edwards) que representan 5-20% de los casos, anomalías congénitas (defectos de pared abdominal, enfermedades cardíacas), infecciones congénitas (TORCH) y desórdenes metabólicos (galactosemia, lipodistrofia congénita). Un 15-30% de embarazos múltiples pueden presentar RCIU. ^{4, 6, 7}

Los fetos, cuyo peso se encuentra por debajo del percentil 10, tienen un riesgo aumentado de mortalidad perinatal, y un riesgo aún mayor si este cae por debajo del percentil 3. Algunas de las complicaciones pueden llegar a ser cardiovasculares, neurológicas y metabólicas. ⁸

Conocer cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de RCIU es de vital importancia para llegar a un diagnóstico adecuado y precoz de esta patología, así como evaluar los diferentes modelos de tratamiento disponibles y brindar el manejo adecuado y oportuno.

Esta investigación se centra en recopilar información que permita contestar la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo se diagnostica y maneja en la actualidad la restricción de crecimiento intrauterino de inicio tardío? Su objetivo es describir los últimos métodos diagnósticos y el manejo que se brinda en la actualidad para esta patología, específicamente, a lo largo de los últimos 5 años. Para el efecto se emplean revistas médicas, artículos científicos, estudios de cohorte, reportes de casos y estudios de casos y controles; cuya publicación estuvo entre los años 2018-2022 en los que se incluye a pacientes con RCIU de inicio tardío, así como los diferentes métodos diagnósticos utilizados y el manejo médico brindado.

OBJETIVOS

General

Describir el diagnóstico y manejo actual de la restricción de crecimiento intrauterino de inicio tardío.

Específicos

- Analizar la fisiopatología de la restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío.
- Documentar los métodos de diagnóstico empleados en la actualidad para la restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío.
- Identificar el manejo actual de la restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó una monografía compilatoria con diseño descriptivo, en la cual se utilizaron descriptores en inglés y español, DeCs y MeSH; así como los operadores lógicos: AND, OR y NOT. Además, se utilizaron los siguientes buscadores: Google Scholar, PUBmed, Scielo e HINARI; en los cuales se usaron los términos descritos en la [Tabla 1](#).

Para la selección de las fuentes de información, se utilizaron editoriales como Science Direct, metabuscadores electrónicos con acceso a base de datos como PUBmed, HINARI, Scielo y Google Scholar en la cual se seleccionaron fuentes primarias y secundarias en idioma inglés y español. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: embarazadas, edad gestacional >32 semanas, factores de riesgo para RCIU y alteración del flujo Doppler. Se obtuvo información de fuentes bibliográficas, como revistas médicas, artículos científicos, artículos de revisión, reportes de caso, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, publicados durante los años 2018 a 2022.

Para la recopilación de información se llevó a cabo una serie de reuniones para evaluar el título de la monografía, preguntas de investigación, objetivos tanto general como específicos, palabras clave, se determinó el perfil esquemático del trabajo, revisión y análisis de los diversos artículos que se consideraron para esta investigación. Posteriormente se elaboró un borrador inicial de la monografía, el cual se presentó para contemplar correcciones y modificaciones previo a la presentación del informe final. Se planeó trabajar cada fase de la investigación con un período de tiempo establecido, el cual se describe brevemente en la [Tabla 2](#).

Se identificaron fuentes de información que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio, que tuvieran validez interna y relevancia. En la [Tabla 3](#) se muestra la estimación del número de artículos por tipo de estudio. Se realizó una síntesis de la información para luego analizar y comparar la misma en busca de respuestas para las preguntas de investigación.

CAPÍTULO 1. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DE INICIO TARDÍO

SUMARIO

- Definición
- Etiología
- Fisiopatología

La Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU), es una situación en la cual existe una deficiencia del crecimiento fetal determinado genéticamente, y se clasifica, de acuerdo con el momento del embarazo en el cual se diagnostica, en temprana y tardía. Se ha asociado a una alta tasa de morbilidad y mortalidad perinatal, mientras más bajo sea el peso fetal estimado (PFE) y la edad gestacional sea menor, mayor es el riesgo de complicaciones tanto a corto como a largo plazo. Esta patología puede ser multifactorial, originándose por la combinación de factores maternos, fetales y placentarios. No se sabe con certeza el mecanismo fisiopatológico, sin embargo, se considera que la insuficiencia placentaria es la principal causa y la base para el desarrollo de RCIU en cualquier momento de la gestación, asociada a otros mecanismos como el estrés oxidativo y la deficiencia nutricional, entre otros. ^{4, 9-11}

1.1 Definición

La RCIU se define como la condición en la cual el feto no alcanza su potencial genético de crecimiento debido a un factor patológico. En ocasiones se tiende a confundir con un feto pequeño para la edad gestacional (PEG), sin embargo, la principal diferencia es que un feto PEG, a pesar de ser pequeño, no tiene un mayor riesgo de complicaciones perinatales. Por el contrario, un feto con RCIU puede tener un tamaño mayor y a la vez un riesgo elevado de presentar resultados adversos. ¹⁻⁴

La RCIU se puede clasificar de acuerdo con la edad gestacional en la cual inicia, sin embargo, el punto de corte no está claramente definido; se ha establecido entre las 32 y 37 semanas de edad gestacional. La RCIU de inicio temprano, antes de las 32 semanas de gestación, tiene una prevalencia de 0.5 a 1%, y se asocia con mayor riesgo de complicaciones perinatales, Doppler de arteria umbilical alterado y a una patología placentaria de base. Aunque el diagnóstico es más factible, el manejo suele ser complejo debido a la prematurez fetal. Por el

contrario, la RCIU de inicio tardío se presenta luego de las 32 semanas de edad gestacional, con una prevalencia del 5 a 10%, se asocia con una menor gravedad, el Doppler de arteria umbilical puede ser normal y es menos probable una patología de origen placentario. El diagnóstico de RCIU puede presentar dificultad, aunque su manejo es más factible, dado la cercanía al término de la gestación. ^{3-5, 12-14}

En la [Tabla 4](#) se enumeran algunas diferencias entre ambos tipos de RCIU, y a continuación se describen los criterios que definen a cada uno:

RCIU de inicio temprano (embarazos menores a las 32 semanas)

- PFE y/o Circunferencia abdominal (CA) <percentil 3
- y/o Arteria umbilical (AU) con velocidad diastólica final ausente o invertida
- y/o PFE y/o CA <percentil 10 con uno o ambos resultados patológicos en el Doppler:
 - Índice de Pulsatilidad (IP) de la AU >percentil 95
 - y/o IP de la Arteria uterina (AUt) >percentil 95

RCIU de inicio tardío (embarazos de más de 32 semanas)

- PFE y/o CA <percentil 3
- 2 o más de los siguientes criterios:
 - PFE o CA <percentil 10
 - PFE o CA >2 cuartiles sobre percentiles de crecimiento
 - Índice cerebroplacentario (ICP) <percentil 5 o IP de la AU >percentil 95. ^{1-4, 12}

Un PFE por debajo del percentil 10 se asocia con un alto riesgo de mortalidad perinatal, y un riesgo aún mayor con un PFE por debajo del percentil 3. La RCIU se presenta hasta en un 10% de los embarazos y representa un aumento de hasta siete veces de riesgo de muerte fetal tardía. La incidencia de RCIU es hasta seis veces mayor en países en vías de desarrollo, en los cuales la detección, el seguimiento y el manejo puede llegar a ser muy deficiente. ⁸⁻¹⁵

1.2 Etiología

Los factores que dan lugar al desarrollo de RCIU se pueden clasificar en 3 grupos, los cuales se pueden superponer: fetal, materno y placentario. Los factores de origen materno son los que se presentan con mayor frecuencia, principalmente trastornos hipertensivos en el 30-40%, y entre ellos, la preeclampsia en alrededor del 33% de los casos. ^{6, 7, 9, 13, 16-19}

Otros factores maternos relacionados son las trombofilias, como el Factor V de Leiden, trastornos autoinmunes como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), lupus eritematoso sistémico (LES), cardiopatías cianosantes, anemia, infecciones urinarias y vaginales, consumo de fármacos, como antiepilépticos y betabloqueadores, Zika, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus (DM), bajo peso materno pregestacional y ganancia de peso insuficiente durante la gestación, alcoholismo y tabaquismo. También se ha relacionado factores como un período intergenésico corto, los extremos de edad materna, específicamente, menores de 20 años y mayores de 34 años, así como la contaminación ambiental, calidad subóptima de la atención prenatal, baja escolaridad y condición socioeconómica. ^{4, 9, 13, 14, 16-19}

Los factores de origen fetal que pueden asociarse a RCIU son la prematuridad, un 15-30% de embarazos múltiples, anomalías cromosómicas (como trisomía 13, 18, 21, síndrome Cri Du Chat, síndrome de Wolf-Hirschhorn) las cuales representan 5-20% de los casos, malformaciones congénitas como los defectos de pared abdominal, cardiopatías, anomalías renales y del sistema nervioso central. También las infecciones congénitas y desórdenes metabólicos como galactosemia y lipodistrofia congénita. ^{4, 9, 13, 15}

El tercer grupo, incluye los factores de origen placentario, entre los cuales podemos mencionar: placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, acretismo placentario, hematoma placentario, infarto y malformaciones placentarias. También otros factores asociados a la alteración del flujo sanguíneo umbilical, como los enredos, prolapso, estenosis, inserción marginal, disminución de la gelatina de Wharton, hiperenrollamiento, torsión, longitud excesiva o compresión del cordón umbilical. ^{4, 9, 13, 15}

1.3 Fisiopatología

La información existente sobre la fisiopatología específica de la RCIU de inicio tardío es limitada, debido a que se trata de un trastorno complejo y multifactorial. Sin embargo, se ha descrito que la mayoría de los casos tienen un origen placentario, tanto para RCIU de inicio temprano como tardío, con diferencias únicamente cuantitativas, y casi ningún hallazgo individual o patognomónico. La RCIU tardía se asocia con un menor riesgo de hipoxia fetal, aunque representa un alto riesgo de complicaciones por hipoxia durante el trabajo de parto normal y a

largo plazo, incluso en la vida adulta, manifestándose como enfermedades cardiovasculares y metabólicas, a lo que se le ha denominado hipótesis de Barker. ^{10, 20, 21}

La remodelación placentaria tiene lugar al final del primer trimestre e inicio del segundo trimestre, evento que determina el tamaño final de la placenta y su capacidad funcional. La etiología más frecuente de RCIU es la insuficiencia placentaria, derivada de la placentación anormal, reducción de la perfusión uteroplacentaria, alteración en la invasión trofoblástica y en la remodelación arterial espiral. Esto conlleva a una alteración en el transporte de nutrientes y de oxígeno, cuyos requerimientos son mayores en etapas finales del embarazo, el estado de hipoxia conduce a estrés celular y posteriormente se suprime la síntesis de proteínas y proliferación celular, incluso se producen lesiones placentarias asociadas a infarto, depósitos extensos de fibrina, aterosclerosis de las arterias espirales y villitis no infecciosa. ^{11, 22, 23}

El remodelado arterial espiral deficiente se caracteriza por la falta de reducción de la velocidad del flujo sanguíneo materno hacia el espacio intervilloso placentario y la retención del músculo liso vascular en la zona de unión, y tiene como consecuencia, daño mecánico a la placenta, mayor perfusión intermitente a una alta velocidad y predispone a las arterias a aterosclerosis y a su vez al estrechamiento de su luz. Finalmente, estos cambios contribuyen a la disminución del flujo sanguíneo materno hacia el espacio intervilloso, además, del patrón de isquemia-reperfusión y la reparación del tejido que se produce posteriormente. ^{11, 20, 24}

La nutrición histotrófica inadecuada en el inicio del embarazo y la apoptosis excesiva en el lecho placentario podría determinar la reducción de células trofoblásticas extravilosas y es posible que una interacción anormal con las células natural killer (NK) con la inhibición excesiva y liberación reducida de proteasas tengan como resultado la alteración en la invasión trofoblástica. ^{11, 25}

También puede haber una alteración de origen materno en los macrófagos de la decidua, que podría estar involucrada en una respuesta inmune materna exacerbada y dirigida tanto al feto como a la placenta. Aunque no está claro si el aumento de macrófagos en la placenta es resultado directo o consecuencia del estado proinflamatorio en la RCIU. Estos macrófagos placentarios, también llamados células de Hofbauer, tienen funciones proangiogénicas y en la eliminación de células apoptóticas y en un embarazo normal aumentan hasta la mitad del segundo trimestre de gestación, para luego disminuir en el tercer trimestre, por lo que un aumento al final del embarazo es altamente sugestivo de RCIU de inicio tardío. ^{25, 26}

La perfusión placentaria deficiente, la hipoxia, isquemia-reperfusión e incluso la deficiencia de algunos micronutrientes inducen estrés oxidativo, una condición en la cual se

generan especies reactivas de oxígeno que superan la capacidad celular de desintoxicación, conduciendo a daño molecular, incluyendo daño al material genético, proteínas y lípidos e incluso induce apoptosis. En muchas ocasiones también se asocia con estrés del retículo endoplásmico (RE) ya que existe relación mediada por señalización del calcio (Ca) entre el RE, orgánulo en el cual se sintetizan y modifican las proteínas, y la mitocondria, encargada de llevar a cabo la respiración celular y producir especies reactivas de oxígeno. ^{11,21}

Las lesiones placentarias sugestivas de mala perfusión vascular materna (aterosis, infartos remotos y trofoblasto intravascular persistente), algunas lesiones que sugieren mala perfusión vascular fetal (depósito de fibrina intramural) y la eficiencia placentaria reducida se asocian principalmente con la RCIU de inicio temprano, sin embargo, como se mencionó con anterioridad, no son hallazgos específicos de dicho tipo de RCIU, y también pueden hallarse, aunque con menor frecuencia, en RCIU tardía. En la [Tabla 5](#) se describe brevemente la fisiopatología de las lesiones placentarias. ^{11, 20, 24}

El factor de riesgo que predomina en la mala perfusión vascular fetal es la obstrucción del flujo sanguíneo umbilical debido a mecanismos de presión extrínseca, deformación intrínseca y aumento de la resistencia al flujo sanguíneo. Es muy probable que las lesiones anatómicas aumenten el riesgo de torsión o compresión del cordón umbilical, y a la vez, de los vasos umbilicales en etapas tardías del embarazo o del parto. Las lesiones placentarias sugestivas de mala perfusión vascular fetal con un patrón obstructivo se presentan con una frecuencia similar en RCIU de inicio temprano y tardío, independientemente si se asocian o no con preeclampsia. ^{20, 24}

La mala perfusión vascular fetal se puede dividir en dos tipos dependiendo del patrón, sin embargo, éstos pueden relacionarse. El global parcial se caracteriza por la obstrucción incompleta, intermitente (o recurrente) y crónica del flujo venoso umbilical con afección a todo el lecho vascular, lo que conduce a congestión, aumento de la presión venosa dentro de la placenta, estasis, pequeños focos de vellosidades isquémicas y cambios de presión en los grandes vasos fetales. En el otro patrón, denominado segmentario completo, existe una obstrucción completa del flujo sanguíneo en uno o más segmentos de la vascularización, la cual puede producirse debido a trombos y dando como resultado cambios involutivos en los vasos y grandes focos de vellosidades isquémicas. ²⁴

La placenta sufre senescencia fisiológica conforme avanza el embarazo, sin embargo, este proceso también puede contribuir a la fisiopatología de la RCIU si ocurre tempranamente, como consecuencia de daño progresivo del ADN y disfunción telomérica debido a factores que generan estrés, como el estrés oxidativo y del RE. Las células que se encuentran en senescencia

muestran cierta resistencia a la apoptosis, disfunción mitocondrial progresiva y secretan proteasas proinflamatorias, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento.^{25, 27}

El crecimiento fetal está determinado por la disponibilidad de nutrientes, que a su vez depende de factores como la dieta materna, flujo sanguíneo uteroplacentario, desarrollo de las vellosidades placentarias y miembros de la familia del factor de crecimiento similar a la insulina. Las acciones de este último se relacionan con el suministro de oxígeno y nutrientes a través de la ruta de señalización de la proteína quinasa B y objetivo mecánico de la rapamicina (AKT/mTOR), que además regula la traducción del ARNm. Esta vía se regula a la baja en la RCIU.^{11, 22}

La placenta cuenta con barreras anatómicas y vías de señalización que regulan el intercambio de sustancias entre la circulación materna y la fetal. Estas barreras son la membrana plasmática microvellosa apical (lado materno), el citoplasma y la membrana plasmática basal del sincitiotrofoblasto (lado fetal), en las cuales se distribuyen transportadores de membrana. La capa celular del sincitiotrofoblasto es la porción más activa a nivel metabólico, representando hasta un 30% de consumo de oxígeno de la circulación uteroplacentaria, y es el sitio principal en donde se lleva a cabo el transporte de nutrientes.^{11, 22, 28}

Como se menciona en párrafos anteriores, la vía AKT/mTOR se regula a la baja en RCIU, lo que también altera la expresión de los transportadores placentarios. La disminución de la cantidad, densidad y/o actividad de los transportadores de membrana afecta directamente el suministro de nutrientes, y a su vez, compromete el crecimiento fetal. Se ha establecido que dicha alteración en la expresión de ARNm de diversos transportadores de membrana está asociada al desarrollo de RCIU y preeclampsia, en respuesta a la desnutrición materna. Los transportadores que se han relacionado principalmente son 8: transportadores de aminoácidos (SLC7A7, SLC38A5 y SLC38A2), de glucosa (SLC2A1; GLUT1), de tiamina (SLC19A3), de piridoxina (SLC22A15), de sulfato (SLC26A2), de colesterol (ABCA1).^{21, 28}

CAPÍTULO 2. ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO DE INICIO TARDÍO

SUMARIO

- **Biometría fetal**
- **Doppler materno y fetal**
- **Asociación entre Biometría fetal y la relación sFLT1/PIGF**
- **Doppler de la vena umbilical fetal**

El diagnóstico de RCIU de inicio tardío representa un gran desafío para todo médico tratante, ya que su detección suele ser difícil, en muchos casos no se evidencia alteración alguna tanto en la biometría fetal como en el estudio Doppler. Actualmente se cuentan con estudios en los que se evidencia la utilización de nuevas herramientas diagnósticas para la detección de esta patología, como la utilización de biomarcadores placentarios. Realizar un buen control prenatal y dar seguimiento al mismo, permite tener un mejor control del crecimiento fetal, indicador muy importante de RCIU, lo cual es fundamental para reducir las complicaciones. Ante la sospecha de RCIU se debe realizar un estudio Doppler de la AUt, AU y ACM principalmente. El estudio Doppler de la vena umbilical también ayuda de forma indirecta a sospechar de RCIU de inicio tardío, así como en la predicción de resultados perinatales adversos.²⁹

2.1 Biometría fetal

Ante la sospecha de RCIU es de gran relevancia la valoración clínica basada en los antecedentes maternos, factores de riesgo y examen físico. Un estudio simple que combina factores maternos y parámetros del primer y segundo trimestre pueden predecir hasta un 60% de los fetos que desarrollarán una RCIU tardía, por lo tanto, no se debe tomar en cuenta un solo factor sino la combinación de varios.^{30, 31, 32}

En la actualidad, una de las tantas herramientas proporcionadas es el uso del ultrasonido, en especial para el uso de diferentes parámetros de biometría fetal, que constituye una pieza clave en el diagnóstico de RCIU. Como se menciona en la definición de RCIU, existen 2 criterios muy importantes: PFE y CA, los cuales se basaron en si eran menores del percentil 3 o menor al percentil 10 con resultados patológicos del estudio Doppler.^{30, 32}

Estos parámetros biométricos están dictados por el diámetro biparietal (BPD), circunferencia cefálica (CC), CA y longitud femoral (FL), que permiten valorar el crecimiento fetal. Además del PFE también es importante para evaluar el crecimiento fetal durante toda la gestación.^{31, 33, 34}

Para valorar el peso fetal son de gran ayuda las tablas establecidas por Hadlock.³⁰ Sin embargo, en un estudio de cohorte se comparó el rendimiento de cuatro tablas de crecimiento fetal (Hadlock, INTERGROWTH-21, Fundación de Medicina Fetal y Fundación de Medicina Fetal Barcelona) para la predicción de desenlaces perinatales adversos. Dentro de los resultados se obtuvo que el PFE menor al percentil 10, según las cuatro tablas, se asoció con un incremento del riesgo de desenlace perinatal adverso compuesto. La tabla de la Fundación de Medicina Fetal Barcelona e INTERGROWTH-21 fueron las que tuvieron mayor asociación a estos resultados adversos. Por lo tanto, se concluye que, el rendimiento predictivo de las tablas de crecimiento fetal por la de la Fundación de Medicina Fetal Barcelona e INTERGROWTH-21 fue superior.³¹

Los parámetros biométricos utilizados en el segundo trimestre de la gestación no muestran suficiente eficacia para la detección de RCIU. Pero si muestran valor diagnóstico para RCIU de tipo asimétrico, el cual representa 70-80% de los casos y es de aparición tardía. Para el tercer trimestre de gestación, estos parámetros muestran un mayor valor predictivo para el diagnóstico de RCIU tardío, en especial el índice CC/CA, que mostró un 91.4% de probabilidad de detectar RCIU. Sin embargo, el valor clínico de estos indicadores es relativo, ya que limitan el diagnóstico de RCIU, pues al ser detectadas en el tercer trimestre, los posibles efectos adversos sobre el feto ya pasaron y las consecuencias son difíciles de tratar.^{30, 32, 34, 35}

Se han estudiado nuevos indicadores antropométricos, la relación CC/CA elevada, relación LF/CA elevada, así como el índice ponderal intrauterino. Criterios establecidos por la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG). El incremento ponderal fetal predice en un 95.7% la condición de RCIU. Un peso fetal estimado por debajo de 100 a 200 g antes de la semana 30, y 150-240 g entre las 30-37 semanas nos hace pensar que existe RCIU.^{33, 36, 37}

Es importante recordar que, una única evaluación ecográfica puede ser útil para sospechar de esta patología, pero recordar que el crecimiento fetal es continuo y dinámico, por lo cual la detección de restricción fetal amerita un seguimiento longitudinal. La evaluación longitudinal del crecimiento fetal mediante la velocidad de crecimiento o percentiles condicionales del segundo al tercer trimestre brinda un mejor seguimiento de la paciente con sospecha de RCIU, a pesar de presentar una baja capacidad de detección de RCIU tardío.^{36, 37, 38}

2.2 Doppler materno y fetal: ACM, AU y AUt

El uso de Doppler fetal y placentario durante la gestación en pacientes con factores de riesgo nos permite estudiar el flujo sanguíneo materno-fetal y de la circulación de forma no invasiva, inocua para ambos pacientes (madre-feto) y reproducible. Su importancia radica en lograr reducir en un 49% la mortalidad perinatal.^{29, 39}

La vasodilatación de la arteria cerebral media (ACM) se considera un signo de alarma e indica que se debe vigilar estrictamente al paciente. Y cuando esta desaparece, es decir que, retorna a valores de alta resistencia, se considera aún más grave, allí radica su importancia para realizar un seguimiento a la paciente gestante. En cuanto a la AU, evalúa la resistencia placentaria. La insuficiencia placentaria se ve reflejada en una disminución del flujo al final de la diástole en este vaso e indica aumento de la resistencia a nivel placentario y constituye un signo de hipoxia fetal. En los casos de RCIU, el índice de pulsatilidad (IP) de la AU se muestra elevado. El flujo sanguíneo de la AU representa el estándar clínico para la identificación y manejo de embarazos afectados por RCIU de inicio temprano, pero este flujo se encuentra normal en fetos con RCIU de aparición tardía, por lo cual es importante tener un predictor más preciso.^{39, 40, 41}

El feto, ante la situación de hipoxia crónica, reacciona mediante mecanismos compensatorios con el fin de preservar los órganos vitales. Este efecto protector alcanza su máxima intensidad de 2 a 3 semanas antes de que se presenten alteraciones en el monitoreo fetal o cardiotocografía basal.^{36, 39}

La asociación entre los cocientes de impedancia del Doppler de la ACM y de la AU del feto han sido bien descritas en estudios retrospectivos. La clave es conocer si el Doppler de la ACM anormal es una respuesta no perjudicial al compromiso fetal o si es, en sí mismo, un marcador de compromiso y daño continuo que amerite un parto prematuro. Por lo tanto, no se puede decidir que el uso adverso del Doppler ayude a la intervención en el parto. Las directrices del *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* sobre los fetos PEG afirman que “el Doppler de la ACM puede ser una prueba más útil en los fetos PEG detectados después de las 32 semanas de gestación”, pero no definen los parámetros que deben orientarse a la decisión del parto.^{32, 37, 42}

El ensayo TRUFFLE-2, fue diseñado para determinar el momento óptimo para el parto en la RCIU tardía, en el cual los objetivos fueron cuantificar la morbilidad y mortalidad perinatal en la práctica clínica actual y determinar qué umbrales para el Doppler umbilical y el Doppler de la ACM se asocian más fuertemente con un resultado perinatal en los embarazos únicos pretérminos tardíos con riesgo de RCIU. Dentro de los resultados, se obtuvo que una menor edad

gestacional (36 semanas frente a 38 semanas) y peso fetal de 1900 g se asocia a mayores resultados perinatales adversos. En conclusión, se demostró que, en los embarazos pretérmino tardíos con riesgo de RCIU, la redistribución del flujo sanguíneo cerebral detectada en la ecografía Doppler dentro de la semana anterior al parto y el primer resultado Doppler anormal se asocia con un mayor resultado adverso. En cuanto a la evaluación de la AUt, como predictor único, detecta menos del 50% de los casos de preeclampsia y no más del 40% de los embarazos afectados por RCIU. ^{37, 43-45}

Los parámetros que se vieron afectados en el diagnóstico de RCIU de aparición tardía son: PFE <3 percentil y Doppler normal, o PFE <10 percentil e IP de la AUt >95 percentil, o PFE <10 percentil y alteración de Doppler leve (IP de la AU >95 percentil, IP de ACM < 5 percentil o índice cerebro-placentario <5 percentil). En los fetos con RCIU de inicio tardío en estadio I (ver [Tabla 6](#)), el Doppler fetal anormal se asocia con una peor tolerancia al parto vaginal, incluso cuando el peso al nacer es > percentil 10. ⁴²⁻⁴⁴

El estudio Doppler fetal para la predicción del resultado adverso fue baja, con una sensibilidad del 45-70% y especificidad de 75-95% dependiendo del parámetro Doppler y los umbrales utilizados. Existe una asociación significativa entre los marcadores definidos por velocimetría Doppler y la edad gestacional, incluso en el estudio se llegó a plantear la hipótesis de que los casos más graves alcanzarán antes los límites de la oferta uteroplacentaria, lo que en última instancia puede provocar asfixia o muerte fetal. ^{29, 41}

2.3 Asociación entre Biometría fetal y la relación sFLT1/PIGF

Se han realizado varios estudios para determinar cuál es el mejor método diagnóstico para la RCIU tardía. Uno de ellos determinó la relación entre ecografía fetal y medición de biomarcadores placentarios, como la combinación de una proporción elevada del receptor 1 de tirosina quinasa similar a fms soluble (sFLT 1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF). Se ha estudiado otro biomarcador placentario como la serina peptidasa en plasma Kunitz tipo 1 (SPINT 1, por sus siglas en inglés), que fue evaluado en mujeres gestantes de 36 semanas, y que se asocia a RCIU, pero no se cuenta con suficiente evidencia teórica y práctica, por lo tanto, es necesario realizar más estudios. ⁴⁶⁻⁴⁸

La combinación de una proporción elevada de sFLT1/PIGF y una baja velocidad de crecimiento abdominal fetal sugieren que existe RCIU. Los parámetros que se toman en cuenta es un PFE menor del percentil 10 en la ecografía y la relación sFLT1/PIGF por encima del percentil 85. La relación sFLT1/PIGF identifica claramente un fenotipo de restricción del crecimiento fetal con una precisión predictiva extremadamente alta. ^{46, 49}

El momento adecuado para realizar este estudio es a las 28-36 semanas de edad gestacional. En otros estudios se corroboran datos que el cociente sFLT1/PIGF se puede realizar a las 24-28 semanas de edad gestacional. Por sí solo, los valores obtenidos de PIGF a las 28 semanas de gestación fue igualmente predictivo para la detección de prematuros PEG como la relación sFLT1/PIGF, mientras que sFLT1 fue un predictor considerablemente más débil para detectar prematuros pequeños al igual que la relación de sFLT1/PIGF. ^{40, 47}

En cuanto a la detección de RCIU tardío, a las 28 semanas de edad gestacional, el factor de crecimiento placentario (PIGF por sí solo presenta un alto valor predictivo para su diagnóstico, así como la relación de sFLT1/PIGF. Pero si solo tenemos el valor de sFLT1 comparado con la relación de sFLT1/PIGF a las 28 semanas de edad gestacional presenta un valor predictivo ligeramente más débil para RCIU tardío, por lo que se recomienda que se tengan ambos valores asociados al estudio de biometría fetal. ^{46, 50, 51}

A las 36 semanas de edad gestacional, la identificación de RCIU tardía brinda la ventaja de lograr una intervención temprana y oportuna para prevenir la muerte fetal, especialmente en la inducción del trabajo de parto, y así, reducir el riesgo de prematuridad iatrogénica. ^{40, 47}

La combinación del PFE por debajo del percentil 10 y la relación sFLT1/PIGF por encima del percentil 85, podría ser un buen predictor para la detección de RCIU, según resultados de estudios en mujeres con primer y único embarazo. ⁴⁷

En conclusión, la combinación de un feto PEG sospechado por ecografía fetal y la relación sFLT1/PIGF materna elevada es un fuerte predictor de un resultado adverso del embarazo asociado con la RCIU. Otros estudios revelan que la asociación del índice medio de pulsatilidad de la AUt (mUtA-PI, por sus siglas en inglés) y el cociente de sFLT1/PIGF, mejora la detección precoz de RCIU. ^{39, 50}

2.4 Doppler de la vena umbilical fetal

En la RCIU de inicio tardío, al momento del diagnóstico, solo el flujo sanguíneo de la vena umbilical normalizado por la circunferencia abdominal (UVBF/CA) mostró una precisión moderada en la predicción de un resultado perinatal adverso. ^{37, 42}

En el momento del diagnóstico de RCIU tardía, se ven alterados los siguientes parámetros: peso fetal medido por ultrasonido, IP de la AUt, IP de la ACM, relación cerebro placentario y UVBF/CA, diagnosticadas después de las 32 semanas de edad gestacional (ver [Tabla 7](#)). La evaluación del flujo sanguíneo de la vena umbilical proporciona una mejor identificación de los fetos con RCIU de inicio tardío. ^{36, 40, 52}

La UVBF ya puede estar reducida durante el primer o segundo trimestre, antes del diagnóstico clínico de RCIU. La evaluación Doppler realizada en el momento del diagnóstico de RCIU tardía, que suele preceder al parto en aproximadamente 2 semanas.⁴⁰

El rendimiento diagnóstico general del uso de Doppler en la predicción de resultados adversos perinatales mejora al agregar UVBF/AC a un algoritmo que incluye la relación cerebro-placentario e IP de la AUt.^{40, 43}

Entre los resultados perinatales adversos se tuvieron cesárea de emergencia por sufrimiento fetal agudo, puntuación Apgar <7 a los 5 minutos, pH de la AU <7, e ingreso neonatal a UCIN.^{40, 53}

CAPÍTULO 3. ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO DE INICIO TARDÍO

SUMARIO

- **Resolución del embarazo**
- **Manejo expectante**
- **Manejo práctico**
- **Tratamiento farmacológico**

El manejo de RCIU de inicio tardío suele ser más factible que su diagnóstico, debido a que el desarrollo fetal se ha concluido, por lo tanto, el objetivo es conducir el embarazo lo más cercano a término posible y reduciendo las complicaciones perinatales. El manejo expectante se enfoca en brindar un monitoreo constante a la paciente que no presenta factores de riesgo importantes. El manejo práctico se brinda a pacientes que sí tienen factores de riesgo, por lo que además del monitoreo materno-fetal, se considera en todo momento la resolución de embarazo para evitar complicaciones maternas y fetales. La única opción terapéutica es la resolución del embarazo, lo que representa un dilema, ya que un parto prematuro puede producir un crecimiento neonatal moderado o tardío y un parto tardío conlleva el riesgo de complicaciones perinatales.^{5, 54, 55}

El tratamiento farmacológico aún no se ha optimizado, dado las brechas existentes en el conocimiento de la fisiopatología, sin embargo, se indica el uso de corticosteroides para maduración pulmonar fetal, y se han realizado estudios que evalúan los beneficios de donadores de óxido nítrico (NO), anticoagulantes, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y suplementos vitamínicos entre otros.^{56, 57}

3.1 Resolución del embarazo

Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo disponible para tratar RCIU de manera general durante el embarazo, siendo la finalización del embarazo como única opción terapéutica posible. En la RCIU de inicio tardío se produce un deterioro cardiovascular progresivo en respuesta a la hipoxia, el cual se refleja en la circulación cerebral con algunos cambios en el Doppler de la AU, y a su vez se asocia a diversas complicaciones perinatales que se reflejan en

la puntuación de Apgar, mayor probabilidad de cesárea e ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).^{4, 5, 54, 55}

Cuando se tiene la sospecha de RCIU, la atención prenatal implica confirmar el diagnóstico, determinar la causa y la gravedad de RCIU. En casos de anomalías fetales, el manejo debe de individualizarse dependiendo de la gravedad y el pronóstico, e independientemente de la causa, siendo la disfunción placentaria la más común, se debe establecer el momento adecuado y la vía de resolución del parto en base a la evolución materno-fetal y, además, poniendo en balance el riesgo de prematuridad y el riesgo de muerte fetal.^{54, 55,}
58

Algunas guías recomiendan la finalización del embarazo en función de su estadio y no en base a su diagnóstico precoz o tardío, ya que la relación con el pronóstico es mejor. Esto no incluye los casos de RCIU de inicio tardío, ya que la mayoría se encuentran en estadio I (ver [Tabla 6](#)), el cual representa la forma más incipiente y leve con mejores resultados perinatales.^{54,}
55

La resolución del embarazo con RCIU de inicio tardío se recomienda entre las 37.0 y 38.6 semanas de edad gestacional a través del parto. Esta recomendación se basa en los hallazgos del Ensayo de intervención de crecimiento intrauterino desproporcionado a término (DIGITAT, por sus siglas en inglés), en el cual se aleatorizaron pacientes gestantes a inducción del parto o manejo expectante entre las 36 y 41 semanas. Si el parto se realiza antes de las 38 semanas hay más riesgo de ingreso a UCIN.^{4, 54, 59}

La *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomienda el parto entre las 30 y 32 semanas en caso de inversión de la velocidad telediastólica (REDV) en la AU, a las 33-34 semanas en caso de velocidad telediastólica disminuida (AEDV) en el Doppler de AU, a las 37 semanas cuando la AU presenta disminución del flujo diastólico en el Doppler o bien en RCIU severa (PFE o CA <percentil 3), y a las 38-39 semanas si el Doppler de AU no está alterado y el PEF se encuentra entre el percentil 3 y 10. Además, considerar la resolución por vía alta en caso de AEDV y REDV dependiendo del estado materno-fetal. Lo anterior evidencia la importancia y utilidad del Doppler, principalmente para lograr reducir la mortalidad fetal (ver [Figura 1](#)).^{5, 60}

3.2 Manejo expectante

El manejo expectante consiste en el monitoreo ecográfico y realización de registro tocográfico al menos 2 veces por semana. Al finalizar el estudio DIGITAT, se evidenció que se muestran mejores resultados con el manejo expectante, aunque en este grupo también se

relacionó una alta prevalencia de preeclampsia. Sin embargo, en este estudio no se realizó Doppler materno, fetal o los percentiles extremos, por lo que no se diferenciaron realmente los PEG de los RCIU. En otro estudio, *Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At Term* (HYPITAT), se concluyó que la inducción de parto se asocia a mejores resultados maternos. Por lo tanto, varios autores concluyen que no se debe recomendar un manejo expectante en pacientes con patología placentaria.^{54, 55}

Se debe prevenir la muerte fetal a través de la monitorización fetal, la cual incluye: control de movimientos fetales, cardiotocografía (prueba sin estrés, NST), control de líquido amniótico y Doppler fetal. El conteo de movimientos fetales puede ser percibido por la madre al estar en reposo y prestar atención, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), define que, menos de 10 movimientos fetales en 2 h percibidos por la madre, se define como actividad fetal disminuida. En el NST se ven involucrados 3 parámetros: variabilidad disminuida, ausencia de aceleraciones y disminución de movimientos fetales.^{4, 61}

En cuanto a la inducción de parto, se evidencia que debe ser hasta las 38 semanas de gestación y posterior a un monitoreo semanal, con el fin de reducir resultados adversos maternos y neonatales. El parto por vía vaginal se recomienda tanto para los fetos PEG y para los que tienen diagnóstico de RCIU de inicio tardío, siempre y cuando no exista contraindicación. Solo se valorará la realización de cesárea en aquellos casos en los cuales no se puede realizar parto vaginal, por ejemplo: RCIU de inicio temprano o si existe una alteración hemodinámica fetal severa (estadio II o superior). Independientemente del tipo de parto, se recomienda monitorización continua con registro cardiotocográfico.^{54, 62}

3.3 Manejo práctico

Se debe tener en cuenta varios puntos importantes como lo son: edad gestacional, ecografía Doppler de la arteria umbilical, perfil biofísico, y la presencia o ausencia de factores de riesgo, o signos de insuficiencia placentaria. El objetivo es maximizar la madurez y crecimiento fetal y como consecuencia reducir al mínimo los riesgos de mortalidad fetal o neonatal a corto y largo plazo.^{48, 54, 63}

En un estudio prospectivo de embarazos únicos con diagnóstico de RCIU de inicio tardío, se manejó de la siguiente manera: Evaluación clínica semanal, con evaluación de volumen de líquido amniótico, evaluación de IP de AU y monitoreo cardíaco fetal. El crecimiento fetal se evalúa cada 2 semanas. La ACOG recomienda evaluación Doppler 2 o 3 veces a la semana en caso de ausencia o inversión de la velocidad telediastólica umbilical.^{55, 59, 63}

En los casos en los cuales las pacientes presentan complicaciones maternas como preeclampsia o hipertensión gestacional, o reducción de líquido amniótico, movimiento fetal o crecimiento fetal y en edades gestacionales superiores a 39 semanas, no se realizó evaluación semanal, en este grupo se realizó de inmediato la inducción de trabajo de parto para evitar complicaciones maternas y fetales.^{62, 63}

En pacientes que presentan un cérvix desfavorable, se indujo el parto mediante la administración de un pesario vaginal de Prostaglandina E2 de liberación lenta (10 mg), barrido de membrana o balón de maduración cervical. Si el inicio del trabajo de parto no ocurre dentro de las 24 horas, se administra oxitocina. Y en los casos en los cuales las pacientes presentaban cérvix favorable, se utilizó la ruptura artificial e infusión de oxitocina.^{63, 64}

3.4 Tratamiento farmacológico

En la actualidad aún no se ha demostrado que algún medicamento tenga indicación para casos de RCIU una vez establecido, ya que la fisiopatología aún no se conoce en su totalidad, y se hace énfasis en la vigilancia intensiva para optimizar el mejor momento para el parto. Sin embargo, se han propuesto algunos que pudieran tener ciertos beneficios, como los donadores de NO, anticoagulantes, estatinas, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, suplementos vitamínicos y omega 3.^{56, 57}

El uso de los donadores de NO, como el trinitrato de glicerilo, el dinitrato de isosorbide y el tetranitrato de pentaeritritol, se ha establecido desde hace años en enfermedades cardiovasculares y actualmente se sigue estudiando su utilidad en preeclampsia y en RCIU, ya que tienen efecto de relajación del músculo liso, reducen la presión arterial uterina y se ha encontrado asociación con la reducción del IP de la AUt e índice de resistencia (IR) de la AUt y AU.⁵⁷

Algunos estudios han descrito que el citrato de sildenafil, un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, aumenta el efecto del óxido nítrico produciendo vasodilatación en los vasos uterinos. Sin embargo, se ha concluido que no tiene un efecto significativo con el aumento de la velocidad de crecimiento fetal, y que incluso aumenta el riesgo de hipertensión pulmonar fetal y esta se podría asociar a displasia broncopulmonar o sepsis en la etapa neonatal y mortalidad perinatal. Por el contrario, el tadalafil se ha asociado a resultados prometedores de aumento de la velocidad de crecimiento y mejoría del bienestar fetal.^{56, 57, 65-68}

Las estatinas tienen un efecto cardioprotector, antiinflamatorio, antioxidante y como modificadoras de las vías de la placentación. La pravastatina, aumenta la biodisponibilidad del NO, reduce los niveles de sFlt-1 y la contractilidad vascular y en combinación con L-arginina

podría mejorar la hemodinámica uteroplacentaria, aumentar el crecimiento fetal y reducir el riesgo de preeclampsia. Sin embargo, también se ha asociado una disminución de la respuesta vasoconstrictora a la hipoxia aguda, por lo que se debería utilizar con precaución en el embarazo hasta que exista evidencia suficiente sobre su uso y beneficios.^{57, 69}

El ácido acetil salicílico (ASA) se ha utilizado en pacientes con riesgo de preeclampsia o con síndrome antifosfolípido para la prevención de RCIU. Los ácidos grasos omega 3 tienen funciones antioxidantes y en el desarrollo y crecimiento, estos pueden obtenerse del consumo de pescado y aceite de pescado. En combinación, han mostrado eficacia en el incremento del peso fetal y peso al nacer, con una evolución neonatal favorable, probablemente por el aumento del flujo sanguíneo uterino y en la AU, aunque el inicio de la administración de ASA se ha estudiado en embarazos menores de 16 semanas y no hay evidencia de algún beneficio en la RCIU de inicio tardío ya instaurada.^{57, 70}

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como enoxaparina, dalteparina y nadroparina, se asocian a un aumento del flujo uteroplacentario y aumento del peso al nacer ya que tienen efecto en la proliferación trofoblástica, anticoagulante, reduce la apoptosis y efecto indirecto como factor de crecimiento. Su uso en la prevención continúa en investigación.^{57, 63, 70}

La ACOG no recomienda el uso de HBPM ni de ASA en dosis bajas como monoterapia con el objetivo de prevenir RCIU. La mayoría de los estudios para el uso de fármacos se han realizado en casos de RCIU temprana o bien, con muestras muy pequeñas, por lo que en el caso de RCIU de inicio tardío, deberá realizarse estudios específicos y más amplios.^{5, 56, 70}

En cuanto al uso de corticosteroides prenatales para los embarazos de alto riesgo en RCIU de inicio tardío existe demasiada controversia en cuanto al riesgo y beneficio. Estos se administran de forma rutinaria entre las 24 y 34 semanas de gestación en pacientes con riesgo de parto prematuro. Sin embargo, se ha indicado que su uso en RCIU podría no brindar ningún beneficio extra, y muy por el contrario podrían aumentar la mortalidad, ya que niveles altos de cortisol secundario a la sobreproducción fetal debido a estrés crónico intrauterino, además de la mayor exposición a cantidades de esteroide materno conlleva a la maduración pulmonar temprana. En los casos de RCIU de inicio tardío, la administración de betametasona en las 24-72 horas previas al parto no muestra evidencia de beneficios en los resultados prenatales a corto plazo con un nivel de evidencia II-C.⁵⁵

Sin embargo, la ACOG, entre sus recomendaciones indica el uso de corticosteroides hasta una semana antes si el parto se planea antes de las 33.6 semanas o en embarazos entre las 34

y 36.6 semanas, siempre y cuando la paciente no tenga contraindicación alguna y que no haya recibido un ciclo de los mismos con anterioridad.⁵

Entre los suplementos vitamínicos se han estudiado algunos como la vitamina C. La ingesta materna de suplementos o alimentos que contienen vitamina C se asocia con un mayor crecimiento fetal. Los datos existentes en cuanto a la importancia e implicaciones de la suplementación materna de vitamina D son limitados, ya que los estudios han sido pequeños y en su mayoría observacionales. Los resultados de dichos estudios indican que la vitamina D contribuye al crecimiento fetal. La deficiencia de yodo se ha asociado a la afección de la longitud femoral y del peso fetal principalmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo, ya que tanto la insuficiencia como el exceso de yodo materno puede afectar negativamente la función tiroidea y alterar a su vez, la producción de hormona de crecimiento.⁷¹⁻⁷³

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

En este capítulo se presenta el análisis de la revisión bibliográfica que se realizó con base en el objetivo principal de este trabajo, que es describir cómo se diagnostica y maneja en la actualidad la RCIU de inicio tardío.

En ocasiones la RCIU tiende a asociarse a PEG como un sinónimo, sin embargo, son situaciones que se diferencian en el proceso patológico que las genera. Un feto puede ser PEG y no presentar complicaciones perinatales, mientras que un feto con RCIU puede mantenerse por encima del umbral percentil descrito y tener el riesgo de presentar complicaciones. Por ello, la definición de RCIU se ha basado en un procedimiento Delphi propuesto por expertos, que establece los criterios descritos en el capítulo 1, con el fin de reducir los diagnósticos falsos positivos y falsos negativos. ^{1, 74}

En un análisis secundario de datos obtenidos de un estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo en la Universidad de Washington en 2013, y luego en la Universidad del Sur de Florida en 2017, en el cual se buscó validar los criterios Delphi, se concluye que con los mismos se logra identificar más embarazos que presentan alto riesgo de resultados neonatales adversos en comparación con el estándar de crecimiento de Hadlock (PFE <percentil 10). Con estos criterios se identifican menos neonatos PEG, aunque este es un resultado esperado, ya que el objetivo principal es la identificación de RCIU. ⁷⁴

Por lo tanto, es importante implementar dichos criterios y verificar su validez a través de estudios en la población guatemalteca, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad que representa la RCIU. Para ello es necesario que dichos estudios cuenten con muestras suficientes obtenidas de diferentes grupos de la población.

Para dialogar acerca de las complicaciones perinatales, se debe conocer los riesgos que representa el retraso en la identificación de RCIU de inicio tardío, la cual se presenta en un 5-10% de los embarazos. La *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (AJOG) establece que un 10% de embarazos se complican con esta patología, además de una asociación de cuatro veces mayor riesgo de deterioro neurológico, incluyendo parálisis cerebral. Según la FIGO el riesgo de mortalidad perinatal en la RCIU a término es de 5-10 veces mayor que en fetos con un crecimiento adecuado. ^{1, 3, 4, 6, 58}

Es importante resaltar estas complicaciones se pueden prevenir si se logra identificar a tiempo a la mujer gestante con factores de riesgo, tener un mejor seguimiento prenatal y brindarle

la asesoría adecuada. Esta situación se debe explicar a la paciente, ya que debe conocer los riesgos que el feto puede presentar al momento del parto o después de este.

Entre las causas descritas, las pertenecientes al origen materno son las que más se asocian, de estas, los trastornos hipertensivos corresponden a un 30-40% aproximadamente, y entre estos, la preeclampsia se presenta en un 33%. Por el contrario, sólo el 10-20% de casos de preeclampsia precoz conduce al desarrollo de RCIU, evidenciando que la etiología de este trastorno es multifactorial. Estas patologías son muy frecuentes en la población guatemalteca, por lo tanto, se debe de individualizar la atención prenatal a cada mujer gestante y así poder identificar con anticipación a este grupo de pacientes para poder brindarles el manejo pertinente. Otra de las causas más comunes es la deficiencia nutricional materna, en países en vías de desarrollo, entre ellos Guatemala, se presenta una mayor incidencia de RCIU, de aproximadamente 23.8%, en comparación con países desarrollados en donde la incidencia es de solo 6.9%.^{13, 15, 75, 76}

Dichos datos probablemente se deben al difícil acceso a servicios de salud y a la falta de un seguimiento y vigilancia de forma adecuada durante la gestación, además, evidencian la importancia de la identificación de factores de riesgo maternos incluso desde antes del embarazo y del monitoreo materno-fetal durante toda la gestación, para ello se debe educar a la población para que acudan a los servicios de salud, y estos a su vez deberían mejorar la cobertura en las poblaciones más desprolijas del país.

Desde el inicio del presente trabajo, se planteó la pregunta de cómo se diagnostica y maneja en la actualidad la restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío. Al momento de indagar, se encontró que se han realizado varios estudios con el objetivo de lograr identificar los métodos diagnósticos que se podrían utilizar para la identificación de esta patología. Sin embargo, en la literatura actual también se encontró que, aunque la RCIU tanto de inicio temprano como tardío con frecuencia se asocia a insuficiencia placentaria, los mecanismos fisiopatológicos específicos son inciertos o algunos no se conocen en su totalidad, y que esta podría ser la razón principal por la cual el diagnóstico representa una gran dificultad. Se quiso abordar esta revisión con la finalidad de recopilar la información sobre las diferentes herramientas diagnósticas que se utilizan en la actualidad y que permitan abordar de la mejor manera la RCIU de inicio tardío.

La combinación del uso de flujometría Doppler, la identificación de factores de riesgo maternos y la medición de la presión arterial media, con o sin biomarcadores circulantes, aumenta la tasa de detección y reduce los resultados falsos positivos. De allí la importancia de poder realizar una buena valoración clínica, desde indagar en los antecedentes de la madre, posibles factores de riesgo y así brindar un seguimiento continuo de vigilancia a la paciente.

En diversos estudios también se ha demostrado que la evaluación longitudinal de crecimiento fetal permite evaluar la evolución de la paciente, sin embargo, presenta una baja capacidad de detección de RCIU de inicio tardío. Los parámetros biométricos tienen una mayor probabilidad de detectar RCIU de inicio tardío durante el tercer trimestre, pero debido a que el embarazo se encuentra cercano al término, la única opción en muchas ocasiones es vigilar a la paciente.^{30-35, 37, 39, 40}

Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo disponible para el manejo de RCIU, siendo la resolución del embarazo la única opción terapéutica posible. Para ello, se debe brindar un monitoreo materno-fetal adecuado para así determinar el momento oportuno para el parto.

En un estudio de cohorte retrospectiva que se realizó en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Universitario Mario Palmerio de la Universidad de Uberaba, Brasil, finalizado en 2016, se determinó que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el parto en casos de RCIU tardía es más corto que en casos de RCIU temprano. Esto puede deberse a que el diagnóstico se realiza en etapas tardías de la gestación y hay menos tiempo de interrumpir el embarazo, además, en la RCIU tardía hay menos mecanismos hemodinámicos de adaptación intrauterina. Este estudio también concluyó que los criterios del procedimiento Delphi son buenos predictores de resultados neonatales adversos.¹²

Seguramente la dificultad existente para conocer con certeza la fisiopatología de la RCIU, también tiene una gran repercusión en su manejo, ya que en los estudios actuales no se ha logrado establecer fármacos que brinden beneficios en cuanto a la prevención y solución para dicha patología, esto debido a que la mayoría se han realizado con muestras muy pequeñas, por lo que concluyen resultados que no son significativos o no son reproducibles en diferentes poblaciones. Por lo tanto, la única forma de reducir las complicaciones derivadas de la RCIU, es el asesoramiento preconcepcional, con una adecuada identificación de factores de riesgo, el seguimiento adecuado durante el embarazo y su resolución oportuna.

CONCLUSIONES

La RCIU de inicio tardío se asocia a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal, y aunque se conocen algunos factores de riesgo que se asocian ya sea de manera directa o indirecta a desencadenar esta patología. Es de suma importancia continuar investigando los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a su desarrollo, ya que es la base para el diagnóstico y manejo adecuado.

El desafío en la RCIU de inicio tardío es su diagnóstico, sin embargo, aún no se cuenta con suficiente base científica para estandarizar un método único y eficaz. Actualmente se han combinado varios métodos, como lo es la biometría fetal, uso de flujometría Doppler y el uso de biomarcadores placentarios, sin embargo, se necesita realizar más estudios en diferentes poblaciones y hallar nuevas herramientas diagnósticas que orienten lograr a la detección oportuna de esta patología, y sobre todo, que sean accesibles para los servicios de salud y para la población en países como Guatemala, que se encuentran en vías de desarrollo y con una alta prevalencia de RCIU.

El manejo de RCIU de inicio tardío es menos complejo que su diagnóstico, ya que se detecta en una etapa en la cual el feto ya ha alcanzado la madurez de la mayoría de los órganos vitales. Aun así, se debe realizar un monitoreo materno-fetal continuo y adecuado, además de prolongar el embarazo lo más cercano a término posible con el fin de reducir el riesgo de complicaciones debido a la prematuridad. Actualmente no se cuenta con evidencia suficiente de fármacos que muestren eficacia en esta patología, por lo que es necesario que se realicen estudios en diferentes poblaciones y con muestras significativas para identificar medicamentos que sean de beneficio no solo para el manejo, sino también, y principalmente para la prevención de RCIU.

RECOMENDACIONES

Continuar investigando la fisiopatología específica de cada uno de los tipos de RCIU, ya que en la actualidad no se cuenta con suficiente información, y así, implementar acciones para prevenir y tratar dicha patología.

Es necesario que se realicen más estudios en una población diferente a las pacientes con un solo embarazo o primigestas, ya que la mayoría de los estudios se basa en este grupo de pacientes. Y se debería de tomar en cuenta a otra población de mujeres gestantes.

Se deben realizar estudios longitudinales en las pacientes de alto riesgo para mejorar la detección de esta patología y así reducir las complicaciones perinatales.

Es de suma importancia realizar ensayos en diferentes poblaciones y con muestras amplias para identificar fármacos que sean de gran beneficio para la prevención de RCIU en pacientes con factores de riesgo y en pacientes con dicha patología ya establecida.

Debe de priorizarse la identificación de factores de riesgo que contribuyan con el desarrollo de RCIU, y así mismo dar el seguimiento adecuado a las pacientes ya que su detección puede darse en cualquier momento de la gestación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lees C, Stampalija T, Baschat A, da Silva F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2020 [citado 29 Jun 2022]; 56: 298-312. Disponible en: <https://www.isuog.org/static/b2aa3fb4-031e-4d84-b7246d613a466884/ISUOG-Practice-Guidelines-diagnosis-and-management-of-small-for-gestational-age-fetus-and-fetal-growth-restriction.pdf>
2. Scacchi M, Van J, Vergara R, Rivas M, Analis S, López P. Restricción de crecimiento intrauterino. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* [en línea]. 2020 [citado 29 Jun 2022]; 1 (5): 61-89. Disponible en: <https://www.sarda.org.ar/images/2020/6.pdf>
3. Patabendige M, Jayawardane A. Current consensus on the management of fetal growth restriction. *Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynecology* [en línea]. 2020 [citado 5 Jul 2022]; 42 (2): 53-60. DOI: <http://doi.org/10.4038/sljog.v42i2.7942>
4. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* [en línea]. 2021 [citado 2 Jul 2022]; 152 (1): 3-57. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.13522>
5. Martins J, Biggio J, Abuhamad A. Society for maternal-fetal medicine consult series #52: diagnóstico y manejo de la restricción del crecimiento fetal (reemplaza la guía clínica número 3, abril 2012). *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2020 [citado 28 Jul 2022]; 223 (4): 2-17. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30535-4/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30535-4/fulltext)
6. Salazar A. Restricción de crecimiento intrauterino: revisión actualizada. *Rev Elect de Portales Médicos* [en línea]. 2022 [citado 8 Jul 2022]; 17 (3): 552. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/restriccion-del-crecimiento-intrauterino-revision-actualizada/>
7. Rybertt T, Azúa E, Rybertt F. Retardo de crecimiento intrauterino: consecuencias a largo plazo. *Rev Med Clin Condes* [en línea]. 2016 [citado 11 Jul 2022]; 27 (4): 509-513. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300608>

8. Padilla C, López J, Martínez E, Sierra L. Predicción de la restricción del crecimiento fetal con el algoritmo del tamiz 11-14. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2022 [citado 2 Jul 2022]; 90(1): 1-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2022/gom221b.pdf>
9. Torres G. Factores maternos asociados a retraso de crecimiento intrauterino en un hospital de nivel III de la ciudad de Iquitos 2020. [tesis Obstetra en línea]. Perú: Universidad Científica del Perú, Facultad de Ciencias de la Salud; 2022 [citado 30 Jul 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ucp.edu.pe/bitstream/handle/UCP/1761/GRACE%20PIERINA%20TORRES%20DIAZ%20-%20TSP.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Woods L, Perez V, Hemberger M. Regulation of placental development and its impact on fetal growth - new insights from mouse models. *Front Endocrinol* [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]; 9 (570): 1-10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00570/full>
11. Graham J, Burton G, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 05 Ago 2022]; 218 (2): 745-761. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>
12. Silveira Q, Araujo E, Machado L, Galvao C, Paranaíba V, Borges A. Perinatal outcomes of fetuses with early growth restriction, late growth restriction, small for gestational age, and adequate for gestational age. *Rev Bras Ginecol Obstet* [en línea]. 2019 [citado 28 Jul 2022]; 41 (12): 688-696. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1697987.pdf>
13. Ayala F, Guevara E, Carranza C, Luna A, Moreno K. Prevalencia y factores obstétricos asociados a restricción del crecimiento fetal intrauterino. *Rev Peru Investig Matern Perinat* [en línea]. 2021 [citado 30 Jul 2022]; 10 (4): 36-43. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/259/297>
14. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* [en línea]. 2019 [citado 30 Jul 2022]; 98:365-373. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aogs.13499>
15. Martínez A, Vargas J, Mini E. Asociación entre los factores sociodemográficos, obstétricos y patológicos con la muerte fetal tardía: estudio de casos y controles en un hospital de Perú. *An Fac med* [en línea]. 2019 [citado 30 Jul 2022]; 80 (3): 322-326. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v80n3/a08v80n3.pdf>

16. Cabrera K. Edad materna avanzada como factor de riesgo para retardo en el crecimiento intrauterino en recién nacidos [tesis Médico Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo, Escuela Profesional de Medicina; 2018 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en: https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/15380/CabreraBocanegra_K.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17. González D, Pérez L, Rojas A, Mojena E, Hernández J. Factores de riesgo asociados a la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes urbanas del municipio Ciego de Ávila, 2016-2018. Rev Med Elec Ciego Ávila [en línea]. 2021 [citado 31 Jul 2022]; 27 (467). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2021/mdc211d.pdf>
18. Vera J. Factores de riesgo asociados al retardo del crecimiento intrauterino centro de salud materno infantil Chicama enero 2008-diciembre 2018 [tesis Maestría en línea]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo, Unidad de Posgrado en Ciencias Médicas; 2021 [citado 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/17844/Vera%20Quipuzco%2c%20Jorge%20Luis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Bonfild L. Factores asociados al retardo de crecimiento intrauterino en madres adolescentes atendidas en el hospital III Iquitos de ESSALUD 2017 [tesis Obstetra en línea]. Perú: Universidad Científica del Perú, Facultad de Ciencias de la Salud; 2019 [citado 28 Jul 2022]. Disponible en: http://repositorio.ucp.edu.pe/bitstream/handle/UCP/619/LADDY_TESIS_TITULO_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y
20. Spinillo A, Gardella B, Adamo L, Muscettola G, Fiandrino G, Cesari S. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand [en línea]. 2019 [citado 31 Jul 2022]; 98: 1585-1594. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aogs.13699>
21. Schoots M, Gordijn S, Scherjon S, Van H, Hillebrands J. Oxidative stress in placental pathology. Placenta [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]; 69: 153-161. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0143400418300705?token=DFEF4370113AC326AF16F1E6A759A1214B7BBB936B46013679C90AFB2CFACBDF421D1AE0698F607033A8B5A7C7786EDE&originRegion=us-east-1&originCreation=20220920224211>
22. Hart B, Morgan E, Alejandro E. Nutrient sensor signaling pathways and cellular stress in fetal growth restriction. J Mol Endocrinol [en línea]. 2019 [citado 05 Ago 2022]; 62 (2): 155-165. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/JME-18-0059>

23. Lacunza R, Ávalos J. Restricción de crecimiento fetal y factores angiogénicos: un nuevo horizonte. Rev Peru Ginecol Obstet [en línea]. 2018 [citado 07 Ago 2022]; 64 (3): 353-358. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rqo/v64n3/a06v64n3.pdf>
24. Redline R, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. APMIS [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]; 126: 561-569. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apm.12849>
25. Bezemer R, Schoots M, Timmer A, Scherjon S, Erwich J, Van H, et al. Altered levels of decidual immune cell subsets in fetal growth restriction, stillbirth, and placental pathology. Front Immunol [en línea]. 2020 [citado 05 Ago 2022]; 11 (1898). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01898/full>
26. Sharps M, Baker B, Guevara T, Bischof H, Jones R, Greenwood S, et al. Increased placental macrophages and a pro-inflammatory profile in placentas and maternal serum in infants with a decreased growth rate in the third trimester of pregnancy. Am J Reprod Immunol [en línea]. 2020 [citado 08 Ago 2022]; 84 (3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aji.13267>
27. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction?. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 2018 [citado 07 Ago 2022]; 218 (2): 762-773. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)32332-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)32332-3/fulltext)
28. Huag X, Anderle P, Hostettler L, Baumann M, Surbek D, Ontsouka E, et al. Identification of placental nutrient transporters associated with intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. BMC Genomics [en línea]. 2018 [citado 10 Ago 2022]; 19 (173). Disponible en: <https://bmcgenomics.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12864-018-4518-z.pdf>
29. Stampalija T, Thornton N, Marlow R, Napolitano A, Bhide A, Pickles T, et al. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol [en línea]. 2020 [citado 10 Ago 2022]; 56: 173-181. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.22125>
30. Limas Y, Álvarez E, Sarasa N, Cañizares O, Artiles A, Machado B. Efectividad de los indicadores antropométricos para el diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [en línea]. 2019 [citado 28 Jul 2022]; 45 (1): 37-47. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2019/cog191d.pdf>

31. Mendoza C, Acevedo S, Lumbreras M, Gallardo J, Copado Y, Rodríguez M. Comparación de cuatro tablas de crecimiento fetal para la predicción de desenlaces perinatales adversos en un hospital de tercer nivel de México. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2021 [citado 28 Jul 2022]; 89 (09): 704-714. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2021/gom219f.pdf>
32. Caradeux J, Martínez R, Peguero A, Sotiriaadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2019 [citado 29 Jul 2022]; 220: 449-459. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)30035-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)30035-3/fulltext)
33. Limas Y, Hernández D, Sarasa N, Cañizares O, Álvarez E, Turiño S. Indicadores antropométricos complementarios para la detección temprana de la restricción del crecimiento intrauterino. *Medicent Electrón* [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]; 22 (3): 238-247. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v22n3/mdc06318.pdf>
34. Fung R, Villar J, Dashti A, Cheikh L, Staines E, Ohuma E, et al. Achieving accurate estimates of fetal gestational age and personalised predictions of fetal growth based on data from an international prospective cohort study: a population based machine learning study. *Lancet Digital Health* [en línea]. 2020 [citado 29 Jul 2022]; 2: 368-375. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S258975002030131X?token=6A6F2AC1118F40F06F44598950AA1E4F3C5F2C3345BBA41412827B2699404F4C565482A941991E4B9982B4B581597B4A&originRegion=us-east-1&originCreation=20220906151224>
35. Taha M, Mahmoud A, Basset H, Mostafa R. Assessment of accuracy of three ultrasound methods for prediction of intrauterine growth restriction. *Egypt J Hosp Med* [en línea]. 2018 [citado 31 Jul 2022]; 71: 2505-2511. Disponible en: https://ejhm.journals.ekb.eg/article_8783_70dbd7b17682aa66cb0ae555390684a4.pdf
36. Villalaín C, Herraiz I, Quezada M, Gómez P, Gómez E, Galindo A. Fetal biometry and doppler study for the assessment of perinatal outcome in stage I late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* [en línea]. 2018 [citado 30 Jul 2022]; 44: 264–270. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000485124>
37. Roberts I, Ling H, Poon L, Nicolaides K, Kametas N. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 30 Jul 2022]; 52: 507 – 514. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.19067>

38. Caradeux J, Eixarch E, Mazarico E, Basuki T, Gratacós E, Figueras F. Second- to third-trimester longitudinal growth assessment for prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 31 Jul 2022]; 51: 219-224. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.17471>
39. Agostini M, Morán R, Cordano C, Garat F. Utilidad de la ecografía y del eco-doppler color en pacientes de alto riesgo obstétrico. *Rev Urug Med Int* [en línea]. 2021 [citado 28 Jul 2022]; 6(2): 67-71. Disponible en: <https://doi.org/10.26445/06.02.10>.
40. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Slodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, et al. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2020 [citado 28 Jul 2022]; 55: 793-798. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.20406>
41. Conde A, Villar J, Kennedy S, Papageorgiou T. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 31 Jul 2022]; 52: 430-441. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.19117>
42. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 31 Jul 2022]; 218 Suppl: S790-802. Disponible en: <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2817%2932477-8>
43. Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, Papaioannou G, Chorozioglou G, Dinas K, et al. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2019 [citado 31 Jul 2022]; 53: 55-61. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.19055>
44. Apaza J. Validez diagnóstica del índice de pulsatilidad y velocidad media de la arteria uterina en preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea]. 2019 [citado 09 Ago 2022]; 65 (2): 163-168. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v65n2/a05v65n2.pdf>
45. Amaral M, Palmer K, Hodges R, da Silva F, Lorber D. Uterine artery doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet* [en línea]. 2018 [citado

30 Jul 2022]; 40: 287–293. Disponible en:
<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/x4qPDWFMMy3SQjXKmQXXCsWr/?format=pdf&lang=en>

46. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock D, Smith G. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]; 2: 569-581. Disponible en:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352464218301299?token=67E1798558F266DC52124F24DE8A9B71F9DC2BFE5BC2B01EF533F5C873BE432F91AAF1FD3B3AE1090C4A9876A522210E&originRegion=us-east-1&originCreation=20220906171044>
47. Herraiz I, Simón E, Gómez P, Quezada M, Burguillo G, Jiménez E, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PIGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. [en línea]. 2018 [citado 29 Jun 2022]; 13: 279-285. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.017>
48. Kingdom J, Audette M, Hobson S, Windrim R, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]; 218 (2) Suppl: S803-817. Disponible en:
[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)32340-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)32340-2/fulltext)
49. Sufriyana H, Wu Y, Chia E. Prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction: development of machine learning models on a prospective cohort. *JMIR Med Inform* [en línea]. 2020 [citado 29 Jul 2022]; 8: 1-5. Disponible en:
<https://medinform.jmir.org/2020/5/e15411/PDF>
50. Sharp A, Chappell L, Dekker G, Pelletier S, Garnier Y, Zeren O, et al. Placental growth factor informed management of suspected pre-eclampsia or fetal growth restriction: The MAPPLE cohort study. *Pregnancy Hypertension* [en línea]. 2018 [citado 29 Jul 2022]; 14: 228-233. Disponible en:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2210778917304890?token=EB82FE8431489E408A57F896BC83689BB3CC8AF8812153883835619B62093B004B5134A4CA8953119DC482B164E60AA8&originRegion=us-east-1&originCreation=20220920232510>
51. Kaitu'u T, MacDonald T, Cannon P, Nguyen T, Hiscock R, Haan N, et al. Circulating SPINT1 is a biomarker of pregnancies with poor placental function and fetal growth restriction. *Nature communications* [en línea]. 2022 [citado 31 Jul 2022]; 11: 1-10. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s41467-020-16346-x.pdf>

52. Marina D, Hodorog A, Stancioi A, Raluca A, Manolache F, Tudorache S. Fetal growth restriction: assessment and management- experience in a tertiary center. *Ultrasound Med Biol* [en línea] 2022 [citado 30 Jul 2022]; 48: s51. Disponible en: [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(22\)00295-2/pdf#relatedArticles](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(22)00295-2/pdf#relatedArticles)
53. Salavati N, Smies M, Ganzevoort W, Charles A, Erwich J, Plosch T, et al. The possible role of placental morphometry in the detection of fetal growth restriction. *Front Physiol* [en línea] 2019 [citado 31 Jul 2022]; 9 (1884). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01884/full>
54. Villalaín C. Crecimiento intrauterino restringido tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento [tesis Doctorado en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2019 [citado 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/58550/1/T41602.pdf>
55. Gallegos S, Menjivar N, Gallardo J, Velázquez B, Cabrera D, Copado D. Efectos de los esteroides como inductores de maduración pulmonar en restricción del crecimiento intrauterino. *Perinatol Reprod Hum* [en línea]. 2018 [citado 30 Jul 2022]; 32 (3): 118-126. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0187533718300864?token=5E4AC746CF17767728ABF582C8D902B12F78233F56A26EC4B23D38EDA69BF51AFCD9ACB457695020FBD0D1B713AD53FD&originRegion=us-east-1&originCreation=20220815021159>
56. Buitrago M, Torres N, Parada J, Massey A, Molina S. Tratamiento farmacológico en la restricción del crecimiento fetal: revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2022 [citado 15 Ago 2022]; 90 (3): 241-260. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2022/gom223f.pdf>
57. Molina S, Benavides J, Pérez J, Galvis P, Hincapie C, García R, et al. Enfoque y manejo de la restricción del crecimiento fetal. Bogotá: FECOPEN; 2018 [en línea]. [citado 15 Ago 2022]. Disponible en: https://fecopen.org/wp-content/images/CONSENSO_COLOMBIANO_RCIU_WEB.pdf
58. Garcia D, Lemus M. Guía de atención clínica de restricción del crecimiento intrauterino. [tesis ginecología y obstetricia en línea]. San Salvador, El Salvador: Universidad de El Salvador Unidad Central, Facultad de Medicina; 2020 [citado 30 Jul 2022]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/11/1128247/34-11106265.pdf>

59. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 30 Jul 2022]; 218 (2): 790-802. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)32477-8/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)32477-8/fulltext)
60. Surichaqui D. Test no estresante en gestante con diagnóstico de RCIU tardío atendida en una institución de salud privada [tesis Monitoreo fetal en línea]. Lima: Universidad Norbert Wiener, Facultad de Ciencias de la Salud; 2019 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/3244>
61. López A. Seguimiento y resultados perinatales en fetos con restricción de crecimiento intrauterino [tesis Maestría en línea]. Puebla, México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina; 2020 [citado 05 Ago 2022]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/13818>
62. Healy P, Gordijn S, Ganzevoort W, Beune I, Baschat A, Khalil A, et al. A core outcome set for the prevention and treatment of fetal growth restriction: developing endpoints: the COSGROVE study. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2019 [citado 05 Ago 2022]; 221 (4): 7. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)30711-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)30711-2/fulltext)
63. Briozzo L, Viroga S. Abordaje obstétrico integral de la prematuridad y restricción del crecimiento fetal y su relación con las enfermedades crónicas del adulto. *Rev Med Urug* [en línea]. 2020 [citado 07 Ago 2022]; 36 (1): 74-84. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v36n1/1688-0390-rmu-36-01-216.pdf>
64. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* [en línea]. 2019 [citado 07 Ago 2022]. 133 (2): 97-109. Disponible en: <https://journals.lww.com/greenjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2019&issue=02000&article=00039&type=Abstract>
65. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner M, Kenny L, et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health* [en línea]. 2018 [citado 15 Ago 2022]; 2 (2): 93-102. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-4642%2817%2930173-6>
66. Pels A, Onland W, Berger R, Van A, Lopriore E, Reiss I, et al. Neonatal pulmonary hypertension after severe early-onset fetal growth restriction: post hoc reflections on the dutch STRIDER study. *Eur J Pediatr* [en línea]. 2022 [citado 16 Ago 2022]; 181: 1709-1718.

Disponible

en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8964651/pdf/431_2021_Article_4355.pdf

67. Klaassen C, Valenzuela I, Sáez F, Figueroa M. Sildenafil como tratamiento de la restricción de crecimiento intrauterino, revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en línea]. 2022 [citado 16 Ago 2022]; 87 (1): 48-61. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v87n1/0048-766X-rechog-87-1-48.pdf>
68. Pels A, Derks J, Elvan A, Van D, de Boer M, Duvekot H, et al. Maternal sildenafil vs placebo in pregnant women with severe early-onset fetal growth restriction: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* [en línea]. 2020 [citado 28 Jul 2022]; 3 (6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301225/>
69. Jurisic A, Jurisic Z, Lefkou E, Girardi G. Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction. *Vascul Pharmacol* [en línea]. 2021 [citado 17 Ago 2022]; 137. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1537189120303293?token=CF9C91EEDBEC6B7313622B19B61C2B91816B04AA6478899CE8439A15E89FC4F597E73EE710673ACF6FD B3B2DC80F52FD&originRegion=us-east-1&originCreation=20220813012242>
70. Groom K, David A. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 17 Ago 2022]; 218 (2) Suppl: S829-840. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)32330-X/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)32330-X/fulltext)
71. Jang W, Kim H, Lee B, Chang N. Maternal fruit and vegetable or vitamin c consumption during pregnancy is associated with fetal growth and infant growth up to 6 months: results from the korean mothers and children's environmental health (MOCEH) cohort study. *Nutrition Journal* [en línea]. 2018 [citado 18 Ago 2022]; 17 (105): 1-10. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12937-018-0410-6.pdf>
72. Tao R, Meng D, Li J, Tong S, Hao J, Huang K, et al. Current recommended vitamin d prenatal supplementation and fetal growth: results from the China-Anhui birth cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2018 [citado 18 Ago 2022]; 103 (1): 244-252. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/1/244/4583439>
73. Chen R, Li Q, Cui W, Wang X, Gao Q, Zhong C, et al. Maternal iodine insufficiency and excess are associated with adverse effects on fetal growth: a prospective cohort study in Wuhan,

China. *J Nutr* [en línea]. 2018 [citado 18 Ago 2022]; 148 (2): 1814-1820. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy182>

74. Molina L, Odibo L, Zientara S, Obican G, Rodriguez A, Stout M, et al. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasonido Obstet Gynecol* [en línea]. 2020 [citado 13 Ago 2022]; 56 (1): 61-66. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.20854>
75. Pocco E. Incidencia y factores de riesgo asociados a restricción de crecimiento intrauterino neonatos del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2016-2020 [tesis Médico Cirujano en línea]. Tacna, Perú: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021 [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unibg.edu.pe/handle/UNJBG/4272>
76. Salazar M. Resultados materno-fetales en productos con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino [tesis Medicina Materno Fetal en línea]. Nuevo León, México: Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina; 2021 [citado 21 Ago 2022]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/20504/1/Dra.%20M%C3%B3nica%20Salazar%20Leal-%20MMF.pdf>

ANEXOS

Tabla 1. Términos de búsqueda para restricción del crecimiento intrauterino de inicio tardío

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
“restricción de crecimiento intrauterino” ”restricción del crecimiento fetal”	“intrauterine growth restriction” “fetal growth restriction”	“restricción” “fetal” “intrauterino”	“peso fetal estimado”, “medicina materno-fetal” “doppler fetal”	AND
				“restriction” AND “growth”; “fetal” AND “growth”
				OR
				“intrauterine growth restriction” OR “fetal growth restriction”
				NOT
				“fetal restriction” NOT “small for gestational age”

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Cronograma de trabajo

Actividad	Junio				Julio				Agosto				Septiembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elección del tema y revisión inicial de bibliografía																
Búsqueda de asesor y revisor																
Elaboración del guion preliminar																
Revisión bibliográfica																
Sistematización documental																
Determinación del perfil esquemático del trabajo																
Análisis teórico de la información																
Elaboración del borrador inicial																
Correcciones y modificaciones del informe final																
Presentación del informe final																

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Número de artículos según tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos	No filtrados	178
Estudios de cohorte	“Cohort studies” [MeSH] “Estudios de cohorte” [DeCS]	91
Estudios de casos y controles	“Case-control studies” [MeSH] “Casos y controles” [DeCS]	20
Reportes de caso	“Case reports” [MeSH] “Reportes de caso” [DeCS]	24
Artículos de revisión	“Review articles” [MeSH] “Artículos de revisión” [DeCS]	43

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Características clínicas de los tipos de RCIU según su inicio

Característica	Temprano	Tardío
EG al diagnóstico	<32 semanas	>32 semanas
Prevalencia	20-30%	70-80%
Principal desafío	Manejo	Diagnóstico
Hallazgos ultrasonográficos	Feto muy pequeño	Feto no necesariamente pequeño
Velocimetría Doppler	Puede estar alterada la AU, ACM, DV	Redistribución del flujo cerebral
Perfil biofísico	Puede ser anormal	Puede ser anormal
Trastorno hipertensivo del embarazo	Frecuente (50%)	Poco frecuente (10%)
Hallazgos histopatológicos placentarios	Mala placentación, arterias espirales anormales, mala perfusión	Hallazgos menos específicos
Mortalidad perinatal	Alta	Baja

EG, edad gestacional; AU, arteria umbilical; ACM, arteria cerebral media; DV, ductus venoso. **Fuente:** Wiley J, ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2020 [citado 29 Jun 2022]; 56: 298-312. Disponible en: <https://www.isuog.org/static/b2aa3fb4-031e-4d84-b7246d613a466884/ISUOG-Practice-Guidelines-diagnosis-and-management-of-small-for-gestational-age-fetus-and-fetal-growth-restriction.pdf>

Tabla 5. Mecanismo fisiopatológico asociado a lesiones placentarias en RCIU

Lesión	Mecanismo fisiopatológico
Anomalías en el desarrollo de las vellosidades: hipoplasia, inmadurez, displasia capilar	Disminución o mala perfusión del flujo sanguíneo materno en el espacio intervelloso.
Aterosis de las arterias espirales	Fracaso de la remodelación de las arterias espirales
Villitis de origen desconocido	Estrés oxidativo debido a isquemia-reperfusión en el espacio intervelloso.
Trombosis intervelloso	Coagulación focal en el espacio intervelloso.
Trombosis subcoriales masivas (Topo de Breus)	Trombosis subcorial masiva que afecta al menos al 50% de la placa coriónica.
Infartos	Necrosis de las vellosidades por obstrucción del flujo uteroplacentario.
Infarto de piso materno	Lesión que combina necrosis de las vellosidades parabasales, depósito de fibrina, trombosis y hematoma.

Fuente: Graham J, Burton G, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]; 218 (2): 745-761. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>

Tabla 6. Estadios de RCIU de origen placentario

Estadio	Criterios Diagnósticos
I	PFE < p3 PFE < p10 + IP AU > p95 PFE < p10 + IP AU > p95 ó IP ACM < p5 ó ICP < p5
II	FTD IAo revertido FTD AU ausente
III	FTD AU revertido IP DV > p95
IV	FTD DV revertido RCTGc con variabilidad <3ms RCTG con deceleraciones

ACM, arteria cerebral media; AU, arteria umbilical; AUt; arterias uterinas; DV, ductus venoso; FTD, flujo tele diastólico; IAo, istmo aórtico; ICP, índice cerebro placentario; IP, índice de pulsatilidad; PFE, peso fetal estimado; RCTG, registro cardiotocográfico; RCTGc, registro cardiotocográfico computarizado. **Fuente:** Villalaín C. Crecimiento intrauterino restringido tardío: optimización del diagnóstico y tratamiento [tesis doctoral en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de medicina; 2019 [citado 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/58550/1/T41602.pdf>

Tabla 7. Características del embarazo y parámetros ecográficos al momento del diagnóstico en embarazos complicados por restricción del crecimiento fetal de inicio tardío, según la ocurrencia de resultado perinatal adverso compuesto (CAPO)

Parámetro	Resultado normal	CAPO
Características del embarazo		
Edad materna (años)	32.3 +/- 5.4	31.6 +/- 5.7
IMC al diagnóstico (kg/m2)	28.4 +/- 4.5	29.3 +/- 5.6
Etnicidad	140 (85.4)	71 (89.9)
	Caucásico	
	Africano	6 (3.7)
Asiático	18 (11.0)	5 (6.3)
Nulípara	123 (75.0)	61 (77.2)
Fumador	12 (7.3)	7 (8.9)
Enfermedad hipertensiva	16 (9.8)	10 (12.7)
Concepción asistida	8 (4.9)	5 (6.3)
Edad gestacional al diagnóstico (semanas)	36.3 +/- 1.5	36.1 +/- 1.2
Edad gestacional al parto (semanas)	38.1 +/- 0.6	37.9 +/- 0.9
Peso fetal al nacer (gr)	2480 +/- 233	2370 +/- 198
Parámetros de ultrasonido al momento del diagnóstico		
Peso fetal estimado (g)	2210 +/- 261	2180 +/- 234
Peso fetal estimado <3 percentil	103 (62.8)	58 (73.4)
Bolsa de líquido amniótico vertical más profunda	47.0 +/- 15.1	43.8 +/- 14.4
Puntuación Z		
IP media de la arteria uterina	1.88 +/- 0.8	2.23 +/- 1.34
IP de arteria umbilical	0.22 +/- 0.55	0.25 +/- 0.65

IP de arteria cerebral media	-1.22 +/- 0.84	-1.56 +/- 0.93
Relación cerebro placentaria	-1.44 +/- 1.02	-1.89 +/- 1.12
UVBF/CA	-0.89 +/- 0.94	-1.93 +/- 0.88

Fuente: Rizzo G. et al. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [en línea]. 2020 [Citado Jun 28 2022]; 55: 793 – 798. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.20406>

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico y manejo de la RCIU

