



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1995; 41 (2): 18-27

Retardo de crecimiento intrauterino

JOSE PACHECO

*Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - IPPS

Resumen

El retardo de crecimiento fetal intrauterino (RCIU) tiene alta incidencia en países como el nuestro, en el que alcanza entre el 1 y el 7% de los recién nacidos, debido a factores como la malnutrición, la hipertensión inducida por el embarazo, la pobreza, el peso bajo pregestacional, los intervalos intergenésicos cortos, las complicaciones maternas. El parto pretérmino y la morbimortalidad perinatal son mayores. Entre las alteraciones encontradas, destacan las variaciones de interleuquina 3, de los factores estimulantes del crecimiento, de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, de las catecolaminas, corticosteroides y otros esteroides fetales. Los tres últimos tratan de mejorar la circulación hipoxémica, mantener los aportes de glucosa al corazón y cerebro y madurar los pulmones. La placenta en el RCIU muestra adelgazamiento, infartos y disminución de angiotensina II, péptido natriurético atrial, glucosa, HPL, estriol, progesterona y de receptores de factores de crecimiento. El desarrollo del sistema inmune feto placentario está afectado, encontrándose anticuerpos citotóxicos, autoanticuerpos antifosfolípidos, aterosclerosis aguda de la placenta y disminución de la actividad bloqueadora materna. El diagnóstico del feto con RCIU requiere de un examen obstétrico minucioso, ecografía, perfil biofísico ecográfico, flujometría Doppler y alfa fetoproteína sérica materna. La aspirina a bajas dosis tendría utilidad en la preeclampsia severa de inicio temprano que se predice terminará en parto pretérmino. El manejo del RCIU y el modo y cronología del nacimiento dependerán de la condición materna y fetal y de su madurez, pudiéndose actualmente obtener bebés en condiciones satisfactorias después de las 32 semanas.

Palabras clave: Retardo de crecimiento fetal intrauterino, crecimiento fetal, complicaciones maternas, sufrimiento fetal, morbimortalidad perinatal, hipertensión inducida por el embarazo, malnutrición, inmunología de la reproducción, parto pre término.

Summary

The intrauterine fetal growth retardation (IUGR) represents 1 to 7% of all deliveries in countries like ours and is caused by malnutrition, pregnancy induced hypertension, poverty, low pregestational weight, short intergenetic intervals, maternal complications. Preterm delivery and perinatal morbidity and mortality are more frequent. Decreased levels of interleukin 3, stimulant growth factors, receptors of epidermal growth factor, and increase of catecholamines, corticoids, and other fetal steroids have been found. The latter three increase to improve the hypoxemic circulation, maintain glucose delivery to heart and brain and for lung maturation. Placenta in IUGR shows thinning, infarction and decreased levels of angiotensin II, atrial natriuretic peptide, glucose, HPL, estriol, progesterone, and receptors of growth factors. Immune feto placental system is affected, with presence of cytotoxic antibodies, antiphospholipid autoantibodies, acute atherosclerosis of the placenta and decrease of the mother's antibody blocking activity. Diagnosis of IUGR requires a detailed obstetrical exam, ultrasound, biophysical profile, doppler velocimetry and maternal serum alpha-fetoprotein. Low dose aspirin would be useful in severe preeclampsia of early beginning that is considered to end much before term. Management of IUGR and the type and chronology of fetal birth will depend on maternal and fetal condition and gestational age; at this time, we can obtain newborns with favorable conditions after 32 weeks of gestation.

Key words: intrauterine fetal growth retardation, fetal growth, maternal complications, fetal distress, perinatal morbidity and mortality, pregnancy induced hypertension, malnutrition, immunology of reproduction, premature delivery.



Introducción

El retardo de crecimiento fetal intrauterino (RCIU) es una de las causas de morbimortalidad perinatal más importantes en países como el nuestro, por lo que se hace necesario su conocimiento, con el fin de diagnosticarlo en etapas iniciales para corregir la causa, si es posible, o manejarlo de la manera más adecuada con el fin de obtener un individuo con la mejor calidad de vida. Mientras en países con mejores sistemas de salud, el RCIU guarda una relación de 1:3 con prematuridad^{1,2}, en nuestros países se revierte esta cifra, representando el RCIU un indicador de pobreza, malnutrición, deficiente conocimiento y atención deficitaria en salud. La incidencia de RCIU se calcula entre 1 y 7 por ciento. La morbilidad perinatal se incrementa 3 veces en el RCIU y la mortalidad perinatal aumenta 8 veces en comparación con recién nacidos con peso adecuado¹².

Se denomina RCIU cuando el peso de un recién nacido está por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. La curva de crecimiento más utilizada para establecer la normalidad del peso de un recién nacido es la de Lubchenko y Col³⁷. Sin embargo, dicha curva ha sido obtenida en la altura, por lo que no se adecua a la variada geografía peruana y latinoamericana. Cada región debe establecer su curva de crecimiento fetal normal¹, con la cual se pueda determinar mejor al bebé con RCIU.

Por otro lado, el diagnóstico del RCIU en gemelares requiere usar la curva de Naeye de crecimiento fetal gemelar, curva que es menos elevada que la de embarazos simples⁴³. En el Perú, se ha publicado curvas de crecimiento fetal por ultrasonido en embarazos simples y gemelares⁵⁰. De acuerdo a la morfología, se considera dos tipos de RCIU:

RCIU simétrico, cuando el feto es proporcionalmente pequeño, con buena correlación para su talla, pero no para su edad gestacional. El agente causal comprometió el desarrollo fetal desde muy temprano en la gestación. Entre los factores etiológicos están las malformaciones congénitas, las infecciones vitales y parasitarias, el uso de drogas teratogénicas o de hábito, así como factores ambientales, como la altura.

RCIU asimétrico, cuando el desarrollo no es proporcional entre la cabeza -que aparece más grande- y el tronco y las extremidades. El tejido celular subcutáneo -y probablemente el músculo esquelético- es deficiente y el peso de las vísceras es menor. La afección se dice que ocurre en la segunda mitad de la gestación y el desarrollo fetal se dirige a preservar órganos vitales, como el encéfalo, el corazón, glándulas endocrinas. Una causa frecuente de RCIU asimétrico en nuestro medio es la hipertensión inducida por el embarazo^{48,49}.

Experimentalmente se conoce que, durante un estrés hipóxico crónico, los fetos incrementan su presión arterial, mientras deprimen su frecuencia cardíaca y el output cardíaco; al reducirse el volumen sanguíneo, el output cardíaco se redistribuye para proteger el miocardio, el cerebro y las glándulas suprarrenales a expensas de la mayoría de los otros órganos, determinando el RCIU asimétrico. La mayor fracción de sangre venosa rica en oxígeno de la placenta retorna al corazón para su distribución. Estudios latinoamericanos encuentran el RCIU simétrico mayormente en pacientes con pobreza de larga data, malnutrición y condiciones de vida muy pobres, mientras el RCIU asimétrico se encuentra con más frecuencia en mujeres de mayor edad y con complicaciones, afectadas por intervalos intergenésicos cortos^{44,45}. Los bebés con RCIU simétrico a término nacen con menor peso y placentas más pequeñas que los RCIU asimétricos a término, existiendo mayor incidencia de partos pretérmino²² y morbilidad neonatal. Los factores asociados al RCIU, podemos resumirlos en:



A.	Fetales
	<ul style="list-style-type: none">• Infecciones intrauterinas• Alteraciones cromosómicas• Malformaciones congénitas cardiovasculares, del sistema nervioso central• Errores del metabolismo
B.	Condiciones maternas asociadas al embarazo
	<ul style="list-style-type: none">• Peso bajo pre gestacional• Poco aumento de peso en el embarazo• Periodo internatal menor de dos años• Gran multiparidad y primiparidad• Falta de control pre natal• Parto antes de los 17 ó después de los 35 años• Cigarrillo en el tercer trimestre• Narcóticos o alcoholismo crónico• Gestación con donante de oocitos
C.	Complicaciones maternas
	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensión inducida por el embarazo• Hipertensión crónica• Hemorragia del tercer trimestre• Enfermedades infecciosas severas• Infección urinaria• Enfermedades crónicas• Medicación teratogénica o inmunosupresiva• Anormalidades del útero, placenta, cordón
D.	Factores ambientales
	<ul style="list-style-type: none">• Altura• Exposición a sustancias tóxicas

Investigaciones latinoamericanas encuentran que el tabaco, el peso deficiente antes del embarazo y el estado socio económico bajo son factores principales de RCIU⁴⁵ y que las mujeres que dan a luz bebés de peso bajo o con RCIU tienen menos embarazos, historia previa de bebés con peso bajo, menor peso pregestacional y menor ganancia de peso durante el embarazo actual⁶². Aunque las grandes múltiparas tienen mayor riesgo de tener un bebé con RCIU, la primigravidez también parece constituir un factor de riesgo independiente para RCIU⁵⁹.

Se conoce que el cigarrillo tiene efectos nocivos sobre el feto. Sin embargo, el daño ocurriría cuando la madre fuma en el tercer trimestre, siendo mucho menor el nacimiento de bebés de peso bajo si la mujer fuma tabaco en la primera mitad del embarazo y deja de fumar posteriormente³⁵. El fumar se asocia a mayor número de natimortos por existir mayor incidencia de retardo de crecimiento y de complicaciones placentarias^{4,54}. La cocaína aumenta la ocurrencia de abortos, desprendimiento prematuro de placenta, anormalidades neonatales neurológicas y de conducta, malformaciones congénitas, RCIU, síndrome de muerte súbita, parto prematuro¹⁶.

En un estudio de mujeres que gestaron con donación de oocitos⁵¹, las complicaciones más frecuentes fueron hemorragia uterina en el primer trimestre, hipertensión y RCIU, complicaciones todavía más frecuentes en los embarazos gemelares. La incidencia de cesáreas y la mortalidad perinatal fueron elevadas.



Factores hormonales en el RCIU

La interleukina-3 (IL-3) y los factores estimulantes de crecimiento (SGFs) están implicados en el crecimiento y desarrollo del feto, por lo que su producción disminuida podría conducir al RCIU. Normalmente, la actividad y producción de IL-2 está inhibida; la falla de dicha inhibición ocasionaría aborto²³. Los casos de embriopatía diabética tienen origen multifactorial.

Muchos de los defectos congénitos son inducidos temprano, en el embarazo y la terapia con insulina reduce el riesgo. Se considera que, en la gestante insulino-dependiente, inicialmente hay un retardo de crecimiento fetal en la primera mitad del embarazo, seguido de una fase de crecimiento incrementado, que puede terminar en macrosomía⁴⁶. Por otro lado, hay evidencia que los receptores del factor de crecimiento epidermal (EGF) están aumentados en el pulmón y la placenta de los bebés con restricción de crecimiento secundaria a malnutrición. Dichos fetos maduran relativamente bien, mientras que los fetos hiperglicémicos de madres diabéticas tienen maduración retardada de pulmones y placenta.

Hay una menor reserva de glucógeno hepático en el RCIU. La hipoglicemia neonatal del bebé con RCIU puede ser atribuida a los depósitos inadecuados de glucógeno y a la disminución de la actividad de las enzimas fosforilasas en el hígado, especialmente de la forma activa.

Los niveles de tirosina en plasma y en líquido cefalorraquídeo son 2,0 a 2,5 veces más altos en el recién nacido con RCIU que en el normal. Así mismo, la fenilalanina del líquido cefalorraquídeo está aumentada. Lo anterior reflejaría alteraciones celulares en el metabolismo de la tirosina en el cerebro en desarrollo, ya que lo mismo ha sido comprobado experimentalmente en animales con RCIU.

Las concentraciones de catecolaminas plasmáticas fetales en el nacimiento son mayores que en el adulto. Ellas controlan la circulación fetal en la hipoxia, de manera de mantener el aporte de glucosa al corazón y al cerebro y preparar a los pulmones para la ventilación. El aumento de la dopamina parece ser para estimular la síntesis intrauterina de prostaglandinas. No se conoce aún el por qué de los niveles elevados de endotelina-1,2 en la circulación fetoplacentaria en el RCIU⁵⁸.

Placenta en el RCIU

En el RCIU, la placenta muestra reducción importante en la cantidad de DNA⁴⁶, en el número de células y contenido de proteínas, glucógeno y fosfatasa alcalina; existe reducción del grosor placentario y disminución del calibre del cordón y del número de sus espirales. Algunas placentas muestran disminución del contenido de agua⁷. También, hay alteraciones histológicas en alrededor del 92% de casos, a pesar que sólo se pueda encontrar hipertensión en 51% de los casos o desprendimiento prematuro de la placenta en 30%.

Los hallazgos histopatológicos son la insuficiencia vascular uteroplacentaria, la inflamación crónica y la endovasculitis hemorrágica⁵³. Se ha encontrado correlación entre infartos del piso materno placentario y el riesgo de RCIU y de óbito fetal³⁹.

En el RCIU, los receptores para angiotensina II (AII) y el péptido natriurético atrial (ANP) están reducidos en alrededor de 50% y 80%, respectivamente. Ambos péptidos podrían tener un rol en la regulación del flujo sanguíneo fetoplacentario. El tejido placentario contiene un inhibidor de agregación plaquetaria -que parece ser adenosina difosfatasa, distinta de la fosfatasa alcalina- el que está disminuido en el RCIU y, mucho más, en el desprendimiento prematuro de la placenta.

Al estudiar el contenido de ácidos grasos en la pared de la arteria y la vena umbilical humana en el tercer trimestre, se encontró que el ácido linoleico venoso (18:2 omega 6) era mayor en bebés con



RCIU, mientras que el contenido venoso de ácidos eicosatrienoico (20:3 omega 6) y docosahexaenoico (22:6 omega 3) eran menores. En los bebes con RCIU, el 20:3 omega 6 venoso y arterial correlaciona con la circunferencia abdominal¹⁹.

Hormonas placentarias en el RCIU

La glucosa y la somatomamotrofina coriónica (HPL) están disminuidas significativamente en el feto con RCIU. Pareciera que el RCIU estuviera asociado a la ausencia de desarrollo del estado fisiológico "diabeto-génico" en la segunda mitad del embarazo. Es decir, un estado hipoglicémico materno que, a su vez, estaría vinculado a niveles bajos de HPL y no a niveles aumentados de insulina materna.

Se ha descrito que la gradiente de glucosa materno-fetal y los niveles de glucagon fetal son mayores en el RCIU, mientras las concentraciones de insulina y glucosa fetal son más bajas. El aumento de glucagon en el RCIU sería para compensar la hipoglicemia y representaría un mejor índice de compromiso fetal que la glucosa o la insulina.

Al medir progesterona (P4) y 16-a-OH-P4, éstos se encuentran significativamente disminuidos en el RCIU en comparación con el embarazo normal, mientras la pregnenolona (P5) y la 16-a-OH-P5 están más elevados que lo normal. La relación 16-a-OH-P4/16-a-OH-P5 es baja en el RCIU, lo que indica que la actividad del 3-b-HSD de la placenta está alterada.

Al medir la cantidad de receptores de factor de crecimiento (EGFR) en membranas plasmáticas de placentas humanas a término, se ha encontrado que los sitios de unión están disminuidos significativamente en las placentas de bebes con RCIU y con diabetes mellitus, en comparación con las de bebes con peso adecuado para edad gestacional.

Los factores de crecimiento parecidos a insulina (IGF) o somatomedinas IGF-I y II tienen un rol en el crecimiento y desarrollo del feto. En fetos normales, los niveles de IGF-1 son aproximadamente 50 mg/mL y los de IGF-II, aproximadamente 350 mg/mL hasta las 33 semanas. Luego, ambos aumentan 2 a 3 veces a término.

En los últimos meses de vida intrauterina, IGF-I, pero no así el IGF-II, está comprometido en el control del tamaño fetal⁶⁰. Así, el IGF-I está aumentado en el feto grande y disminuido en el RCIU.

Los IGF son reguladores importantes de crecimiento somático en el periodo perinatal. Cuando se administra EGF en las dos primeras semanas de vida extrauterina, hay una rápida declinación de la concentración de IGF-I, lo que indica que los cambios en IGF-I están involucrados en la patogenia del retardo de crecimiento inducido por EGF⁶⁰.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) de la placenta aumenta, especialmente, durante la segunda mitad del embarazo, lo que puede estimular el eje pituitaria-suprarrenal fetal y promover la maduración fetal.

La concentración plasmática fetal del péptido natriurético atrial es normal o está elevado en el RCIU y la preeclampsia, lo que sugiere que la vasodilatación fetoplacentaria mediada por el péptido natriurético atrial está aumentada en estos trastornos, aún en presencia de resistencia vascular incrementada de la unidad fetoplacentaria³⁰.

Factores plaquetarios en el RCIU

El RCIU normotenso e hipertenso se acompañan de activación plaquetaria. En el RCIU normotenso, la activación parece confinada a la circulación utero-placentaria. En el RCIU de la hipertensión, la



activación plaquetaria además se extiende a la circulación periférica, lo que resulta en respuesta plaquetaria reducida y menor número de plaquetas. La liberación de aminas vasoactivas de las plaquetas activadas a la circulación periférica puede ser responsable del síndrome clínico de hipertensión y proteinuria presentes en embarazos complicados con preeclampsia y RCIU, lo que está ausente en el RCIU normoteno⁴⁷.

Líquido amniótico en el RCIU

En el líquido amniótico, tanto la concentración como el contenido del péptido C son menores en el RCIU que en los controles; también lo es la relación péptido C/cortisol. Además, los valores de glucosa y estrógenos son menores en el RCIU, mientras que el equilibrio ácido-base y las concentraciones de potasio, sodio, calcio total, calcio iónico y fósforo inorgánico no se modifican.

Las concentraciones de CRH en líquido amniótico están elevadas en pacientes con diabetes, con preeclampsia y con RCIU. Las determinaciones de HPL (por debajo de 4 mg/L) y estriol son los métodos hormonales más confiables para diagnosticar retardo de crecimiento.

Riesgos del feto con RCIU

En los fetos con RCIU hay estimulación de la eritropoyesis y destrucción de hematíes y daño hepático. En muchos casos, existe descompensación aguda y anomalías ácido-base dentro de modificaciones hematológicas y bioquímicas crónicas.

Los bebés con RCIU están expuestos in utero a presión de oxígeno disminuida y valores de gases sanguíneos acidóticos. La elevación de adenosina plasmática que se observa en estos casos sería un mecanismo de adaptación al estrés de la asfixia fetal⁶⁵.

Mientras los niveles de zinc (Zn) son estables durante el embarazo normal, el magnesio (Mg) disminuye progresivamente de $1,09 \pm 0,31$ mg/100 mL- (media + SD) al final del segundo trimestre a $0,75 \pm 0,20$ ($p < 0,02$) a término. En el RCIU, el Mg es mayor ($1,22 \pm 0,28$) que en los controles ($0,89 \pm 0,27$), mientras el Zn no se modifica, por lo que se presume que el Mg tiene un rol en el crecimiento fetal. La administración de suplemento de zinc (22,5 mg diarios) durante los dos últimos trimestres del embarazo a mujeres con riesgo de bebé con RCIU, parece disminuir significativamente la incidencia de RCIU^{20,38}.

Experimentalmente, el contenido total de calcio en fetos con RCIU es menor que en los controles y la transferencia maternofetal de calcio a través de la placenta está reducida en el RCIU.

La maduración neurológica del bebé con RCIU se acelera 3 a 4 semanas o más cuando se le compara con el bebé con peso adecuado para la edad gestacional, especialmente en casos de embarazos múltiples y de embarazos con hipertensión materna. Los glucocorticoides, otras hormonas esteroides y las catecolaminas se elevan en los embarazos con disfunción placentaria, y se conoce que estas hormonas tienen acciones múltiples sobre la maduración neuronal, especialmente en los mecanismos de liberación de neurotransmisores. Sin embargo, si la disfunción placentaria progresa, estos mecanismos de adaptación serán vencidos por la malnutrición severa y la anoxia, resultando en lesiones cerebrales y riesgo de muerte. De ahí la importancia de distinguir estas dos etapas.



Sistema inmune en el feto con RCIU

El desarrollo ontogénico del sistema inmune es un evento bien estudiado. Factores adversos que impiden un buen crecimiento fetal también impiden la maduración del sistema inmunológico, tales como la malnutrición materna, el cigarrillo, el alcohol y drogas, la insuficiencia placentaria y la infección. Se compromete la inmunocompetencia de los recién nacidos de peso bajo, lo que persiste por varios meses y hasta años. Las medidas preventivas incluyen la restricción dietética materna de alimentos alergénicos comunes durante el embarazo y lactancia y la lactancia exclusiva prolongada¹⁰.

Se encuentra mayor actividad citotóxica linfocítica en mujeres con embarazos y RCIU; el incremento de inmunoreactividad está asociado a una insuficiente nutrición, que resulta en una forma desproporcionada de RCIU⁶¹. Existen anticuerpos citotóxicos en suero de madres con bebés con RCIU dirigidos exclusivamente contra el trofoblasto en la fracción IgG, -los que no existen en los embarazos normales-, muchas veces asociados a villitis crónica de la placenta. Dichos anticuerpos muestran reactividad cruzada con anticuerpos fosfolípidos cargados antinegativamente, lo que indica que el estímulo antigénico del trofoblasto en el embarazo puede inducir la producción de varios autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos antifosfolípidos²⁴.

Los niveles séricos de fósfatidilserina y esfingomielina son menores en el tercer trimestre en pacientes con RCIU que en gestantes normales. No se observa la activación de anticuerpos IgM en pacientes con RCIU inducido por preeclampsia severa, pero sí en el tercer trimestre en pacientes con RCIU idiopático. Se ha sugerido que la formación de anticuerpos antifosfolípidos en el embarazo normal es inducida por el incremento de fosfolípidos y es regulada negativamente en el tercer trimestre. La falla en dicha regulación negativa de anticuerpos IgM puede estar relacionada a la patogénesis del RCIU idiopático²⁷.

La prevalencia de autoanticuerpos en embarazos con enfermedad hipertensiva, -anticoagulante lúpico, anticardiolipina, antinuclear, ácido antidesoxirribonucleico, antitiroglobulina y anticuerpos microsomaes antitiroideos⁴¹, antifosfolípidos, antihistona y antipolinucleótidos¹⁸- en el tercer trimestre es significativamente mayor que en el retardo de crecimiento fetal idiopático y el embarazo normal. La existencia de autoanticuerpos en la hipertensión se correlaciona con retardo de crecimiento fetal. Existe una asociación entre el grado de activación de células-B, la severidad de la enfermedad hipertensiva y el desarrollo de retardo de crecimiento intrauterino¹⁸.

Ciertos factores bloqueadores son capaces de inhibir las respuestas de linfocitos de la esposa a las células del esposo, los que están presentes en el suero de mujeres con embarazos normales pero no en mujeres con bebés con RCIU, actividad bloqueadora que sí se observa en el suero de bebés con peso adecuado para la edad gestacional.

Además, las placentas de dichos bebés con RCIU muestran lesiones compatibles con villitis crónica, lo que señala en favor de un mecanismo inmunológico en la ocurrencia de RCIU³¹. También se ha encontrado niveles disminuidos de complemento y complejos inmunes en el suero materno de fetos con RCIU. Los valores más bajos correspondieron a mujeres nulíparas con villitis placentaria crónica, es decir, con una exposición previa menor a antígenos fetales³³.

Se ha observado aterosclerosis aguda en la preeclampsia y el RCIU idiopático, caracterizada por necrosis fibrinoide de la pared del vaso, acúmulo de macrófagos cargados de lípidos e infiltrado mononuclear perivascular. Lesiones similares se encuentran en los vasos deciduales de pacientes con enfermedades autoinmunes y en el rechazo a los homoinjertos renal, cardíaco y hepático. Los estudios inmunohistoquímicos a menudo revelan depósito vascular extenso de IgM y complemento en las lesiones agudas parecidas a aterosclerosis. El depósito granular de inmunoglobulinas y complemento dentro de las paredes vasculares y el infiltrado mononuclear perivascular pueden ser señales histopatológicas de agresión inmunológica materna contra los tejidos fetales³⁴.

Basado en lo anterior, se ha postulado que diferentes grados de hiporespuesta de la actividad bloqueadora materna son causantes de aborto crónico primario, preeclampsia y RCIU idiopático⁴²,



así como la proliferación inusual del trofoblasto en los casos de mola hidatidiforme y coriocarcinoma³².

RCIU y trabajo de parto

Durante el trabajo de parto, hay notable incremento de glucosa, insulina, péptido-C, piruvato y ácidos grasos no esterificados (AGNE) y diferencias en cordón umbilical de concentración arteriovenosa de glucosa, piruvato y AGNE. Cuando existe insuficiencia placentaria crónica, los niveles de lactato están muy elevados, mientras la acidosis fetal moderada lleva a una transferencia feto-materna adicional de piruvato. Lo que indica que el metabolismo fetal tiene gran capacidad de adaptación durante el parto, aún en condiciones de estrés crónico o moderadamente agudo. El cortisol libre aumenta en sangre materna tanto en el parto vaginal como en la cesárea, siendo los valores mayores en la arteria umbilical que en la vena umbilical. En el parto vaginal, el aumento de cortisol materno es mayor en las madres que tienen fetos con RCIU.

Riesgos del bebé con RCIU

Son riesgos del bebe que nace con RCIU:

-Sufrimiento intraparto	
-Malformaciones congénitas	
-Mortalidad perinatal	
-Morbilidad neonatal:	Hipocalcemia Hipoglicemia Hipotermia Infecciones Dificultad para crecer Dificultades de aprendizaje

Durante las primeras semanas después del nacimiento, los bebés de peso muy bajo con RCIU tienen la capacidad disminuida para utilizar o metabolizar proteína, lo que será considerado al manejar su nutrición. La terapia con hormona de crecimiento puede mejorar el pronóstico de crecimiento en talla de los niños nacidos con RCIU¹¹. Sin embargo, ellos tienen más riesgo de sufrir de malnutrición moderada a severa, enfermedades frecuentes y dificultad para crecer²⁹.

Diagnóstico del RCIU

El diagnóstico del RCIU durante el control prenatal considera los siguientes parámetros: detección de anomalías genéticas, estimación del peso fetal y del volumen de líquido amniótico y presencia de hipertensión materna.

Los parámetros clínicos tienen mucho valor en nuestros países, donde no siempre contamos con los equipos más sofisticados. La historia clínica detallada y referida a encontrar complicaciones



maternas y riesgo de la madre de tener un hijo con RCIU es de suma importancia. La madre puede explicar cómo siente que está creciendo su bebe y cómo es la actividad fetal diaria. El examen incluirá la determinación del peso materno, la presión arterial, la medición del fondo uterino y del feto y la estimación de la cantidad adecuada de líquido amniótico¹⁵.

El cariotipo realizado en biopsia de vellosidades coriales³⁷ o sangre obtenida por cordocentesis permite determinar patrones cromosómicos anormales en bebés con RCIU, lo que aumenta la mortalidad perinatal hasta en un 96%, existiendo asociación entre anomalías fetales múltiples y patrones cromosómicos anormales¹⁷.

La ultrasonografía es probablemente el método auxiliar más útil en el estudio del feto con sospecha de RCIU. Ella nos permitirá determinar la arquitectura fetal, descartando malformaciones mayores, el crecimiento y desarrollo y la actividad de varios sistemas vitales del feto. Puede determinar hepatomegalia, adenopatías y tumores en el feto, así como colecciones líquidas inflamatorias⁴⁰. Nos permite ver la localización placentaria y su grado de maduración, la que en el RCIU puede ser precoz. La disminución del líquido amniótico también está asociada al RCIU. Y, como corolario de todo lo anterior, el perfil biofísico ecográfico, -que incluye el tono y la actividad fetal, sus movimientos respiratorios, la reactividad cardíaca a sus propios movimientos y la cantidad de líquido amniótico-, aparece como un parámetro de una gran especificidad y es fácil de realizar. Los diámetros más utilizados para determinar la edad gestacional y conocer el crecimiento fetal son el diámetro biparietal, la circunferencia craneana, el diámetro cerebelar transverso, la circunferencia abdominal, la medición del fémur y la combinación de algunos parámetros con otros. Parece que la relación de la circunferencia abdominal con el diámetro cerebelar transverso tiene buena especificidad para el diagnóstico de RCIU²⁵. La medida de las circunferencias cutánea y subcutánea, entre las que se sitúa el tejido graso, podría tener mejor correlación con el peso verdadero que la circunferencia abdominal⁶. El estudio ecográfico de la placenta en el RCIU puede demostrar maduración precoz, que se acompaña de flujometría Doppler anormal de la arteria uterina y niveles séricos maternos de alfa-fetoproteína elevados²⁶. En la velocimetría Doppler se observa aplanamiento o aún reversión de la diástole, con valores elevados de los índices de resistencia y pulsátil en ambas arterias uterinas, en la arteria umbilical y la aorta descendente fetal, indicando un trastorno hemodinámico^{3,21,55,63,64}.

La experiencia indica que la evaluación de HPL y E₃ en plasma materno es menos predictiva de alteración del crecimiento que un abdomen fetal pequeño detectado por ultrasonido, seguido por estudio de flujometría Doppler de la circulación uteroplacentaria. Estudios recientes indican que el empleo de la resonancia nuclear magnética ecoplanar puede ser muy precisa en determinar RCIU⁵.

Manejo del RCIU

El manejo durante el embarazo consistirá en determinar si el RCIU se debe o no a factores congénitos, que no cambiarán el pronóstico con el nacimiento, salvo la previsión de realizar cirugía precoz, en los casos que lo requieran. Si las causas han ocasionado que la unidad uteroplacentaria no esté funcionando adecuadamente y que el bebe pueda estar mejor afuera que adentro del vientre materno, se decidirá la interrupción del embarazo. En instituciones con servicios neonatológicos excelentes, pueden nacer bebés con RCIU desde las 32 a 34 semanas, de preferencia por cesárea, con resultado neonatal satisfactorio.

Mientras se decide el momento del nacimiento, se dará los siguientes pasos:

A. Mejorar la nutrición², aspecto importante en nuestro medio.

Agregar a la dieta proteínas (animales, vegetales, leche, huevos, soya), hierro (hígado de res, de pollo, sangre de los mismos), minerales (menstras), vitaminas (verduras, frutas) y ácido fólico.



B. Corregir el factor etiológico, que disminuirá la morbilidad materna pero, no siempre, la morbimortalidad perinatal. Así, en la hipertensión inducida por el embarazo, el compromiso del flujo sanguíneo uteroplacentario por alteración histoinmunológica de las arterias espirales y deciduales⁹ no se corregirá con el tratamiento de la hipertensión materna. Situación similar se presenta en la hipertensión crónica, en la diabetes, las nefropatías, enfermedades inmunológicas.

La administración de atenolol 50 a 200 mcg diarios desde el final del primer trimestre de la gestación complicada con hipertensión leve, se asocia a RCIU. Algo similar parece ocurrir con la metildopa, por lo que no es beneficiosa la administración de estos agentes en la hipertensión esencial leve durante el embarazo. Mas bien, la administración de dosis bajas de aspirina parece ser segura para la madre y su niño, recomendándose en el tratamiento de la preeclampsia ya instalada y en la prevención del trabajo de parto prematuro²⁸, aunque todo hace suponer que sólo estaría justificada en mujeres en las que se prevé harán preeclampsia severa temprano en el embarazo y que requerirá que el parto ocurra mucho antes de llegar a término; en estos casos se inicia la aspirina profiláctica al principio del segundo trimestre¹³.

Sólo 25% de la malnutrición fetal está dada por los factores de riesgo materno conocidos en producir RCIU, tales como hipertensión crónica, diabetes mellitus avanzada o preeclampsia severa. Si el feto malnutrido pudiera ser detectado temprano en el embarazo, una buena nutrición podría mejorar el crecimiento fetal y evitar la morbilidad debida a malnutrición. Un estudio encuentra que los niños a cuyas madres se administró infusiones de glucosa como terapia de hipotrofia fetal, las anomalías neurológicas y otras complicaciones fueron menos frecuentes a los 12 años de edad⁵².

C. Tratamiento del sufrimiento fetal agudo, en el que se considera la administración a la madre de oxígeno 5 L/min intranasal y glucosa y bicarbonato intravenoso. Se ha observado un aumento significativo en el número de aceleraciones del corazón fetal luego de la administración de oxígeno a la madre⁸.

D. Nacimiento del feto, decidiendo la ruta de acuerdo al estado fetal y placentario y a la edad gestacional y en evaluación conjunta con el Neonatólogo. En bebés pre término, o en los que hubiera indecisión sobre la madurez pulmonar, realizar el estudio de la relación lecitina/ esfingomielina o fosfatidilglicerol.

Clínicamente, puede ayudar la prueba de la burbuja, que consiste en combinar diluciones de líquido amniótico y alcohol al 95%¹⁴ o la prueba de polarización fluorescente en líquido amniótico, cuyos valores de 0,311 indican madurez pulmonar⁵⁶. Si existiera malformación congénita, definir el manejo perinatal desde antes del nacimiento, conjuntamente con el ecografista, el neonatólogo, el genetista y el cirujano. Los bebés con RCIU tienen más frecuencia de parto operatorio debido a sufrimiento fetal y necesitan resuscitación neonatal⁵⁷.



Referencias bibliográficas

1. Acosta M: Curva de crecimiento intrauterino. Tesis doctoral. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1972.
2. American College of Obstetricians & Gynecologists: Assessment of maternal nutrition. Bulletin ACOG, 1981
3. Arabin B, Snyders R, Nicolaides KH, Versmold HK, Weitzel HK, Gifftei J, Saling E: [Systematic antepartum fetal evaluation (safe). A concept for diagnosis of fetal function in threatened hypoxia]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53: 83.
4. Aronson RA, Uttech S, Soref M: The effect of maternal cigarette smoking on low birth weight and preterm birth in Wisconsin, 1991. *Wis Med J* 1993; 92: 613.
5. Baker PN, Johnson IR, Gouland PA, Hykin J, Harvey PR, Freeman A, Adams V, Worthington HS, Mansfield P: Fetal weight estimation by echoplanar magnetic resonance imaging. *Lancet* 1994; 343: 644.
6. Balonet P, Hamel P, Domessent D, Allouche C, Speckel D, Barjot P, Herlicoviez M: Estimation du poids foetal par la mesure de la graisse des membres. Application au diagnostic de l'hypotrophie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1994; 23: 64.
7. Barker G, Boyd RD, D Souza SW, Donnai P, Fox H, Sibley CP: Placental water content and distribution. *Placenta* 1994; 15: 47.
8. Bartnick J, Saling E: Influence of maternal oxygen administration on the Computer-analysed fetal heart rate patterns in small-for-gestational-age fetuses. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 172.
9. Brosens I, Dixon HD, Robertson WB: Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Obstet Gynecol Survey* 1978;33:319.
10. Chandra RK: Interactions between early nutrition and the immune system. *Ciba Found Symp*, 1991; 156; 77; discussion 89.
11. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, Vandershneren Lodewyckx M: Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1454.
12. Chin-Chu Lin: Intrauterine growth retardation. En Wynn RM: *Obstetrics and Gynecology Annual: Nineteen eighty-five, Vol 14*. Appleton-Century-Crofts/Norwalk, Connecticut.
13. CLASP: A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group [see comments]. *Comment in: Lancet* 1994; 343:616. *Lancet* 1994; 343: 619.
14. Clements JA, Platzker ACK, et al: Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *N Engl J Med* 1972; 286: 1077.
15. Cronje HS, Bam KH, Muir A: Validity of symphysis fundus growth measurements. *Int J Gynecol Obstet*. 1993; 43: 157.
16. Das G: Cocaine abuse and reproduction. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 7.
17. den Hollander NS, Cohen Overbeek TE, Heydanus R, Stewart PA, Brandenburg H, Los IL, Jahoda MG, Wladimiroff JW. Cordocentesis for rapid karyotyping in fetuses with congenital anomalies or severe IUGR. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53: 183.
18. el-Roeiy A, Myers SA, Gleicher N: The relationship between autoantibodies and intrauterine growth retardation in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1253.
19. Felton CV, Chang TC, Crook D, Marsh M, Robson SC, Spencer JA: Umbilical vessel wall fatty acids after normal and retarded fetal growth. *Arch Dis Child* 1994; 70: F36.
20. Garg Hk, Singhal KC, Arshad Z: A study of the effect of oral zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome. *Indian J Physiol Pharmacol* 1993; 37: 276.
21. Gaziano EP, Knox H, Ferrera B, Brandt DG, Calvin SE, Kno GE: Is it time to reassess the risk for the growth-retarded fetus with normal Doppler velocimetry of the umbilical artery? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1734 : 1741.
22. Gianopoulos JG: Asymmetric intrauterine growth retardation: its; association with preterm labor. *J Perinatol* 1994; 14: 125.



23. González Moreno J, Hernández Mora FJ, Vargas Rodríguez R, Plascencia Hernández A, Guzmán Sánchez A: Interleukinas y embarazo: una realidad cuestionada. *Ginecol Obstet Mex* 1994; 62: 27.
24. Masoyawa L- Takakuwa K, Adachi S, Kanazawa KTI: Cytotoxic antibody against trophoblast and lymphocytes present in pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and its relation to antiphospholipid antibody. *Reprod Immunol* 1990; 17: 127.
25. Hill LM, Guzick D, Dinotrio D, Maloney J, Merolillo, Nedzesky P. Ratios between the abdominal circumference, head circumference, or femur length and the transverse cerebellar diameter of the growthretarded and macrosomic fetus. *Am J Perinatol* 1994; 11: 144.
26. Jauniaux E, Ramsay B, Campbell S: Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:130.
27. Kakino T: Polyclonal activation of IgM antibodies to phospholipids in patients with idiopathic fetal growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25; 28.
28. Karas H, Egarter C, Husslein P. Acetylsalicylsäure Schwangerschaft. (Acetylsalicylic acid in pregnancy). *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105: 69.
29. Kebede A, Larson C: The health consequences of intrauterine growth retardation in southwccstern Ethiopia. *Trop Doct* 1994: 24:
30. Kingdom JC, McQueen J, Ryan G, Connell JM, Whittle MJ: Fetal vascular atrial natriuretic peptide receptors in human placenta: alteration in intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994: 170: 142.
31. Labarrere C, Althabe O, Caletti E, Muscolo D: Defficiency of blocking factors in intrauterine growth retardation and its relationship with chronic villitis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 10:14.
32. Labarrere CA, Athabe OH: Primary chronic abortion, preeclampsia, idiopath intrauterine growth retardation, hydatidiform mole, and choriocarcinoma: a unifying concept. *Am J Reprodue Immunol Microbiol* 1986; 10:156.
33. Labarrere CA, Althabe OH: Intrauterine growth retardation of unknown etiology: II. Scrum complement and circulating immune complexes in maternal sera and their relationship with parity and chronic villitis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 12:4.
34. Labarrere CA: Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression? *Placenta* 1988; 9: 95.
35. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP: Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking, *Am J Public Health* 1994; 84:1127.
36. Liu DTY, Symonds EM, Golbus MS: *Chorion Villus Sampling*. Yearbook Med Publ. Chicago, Iondon, 1987.
37. Lubchenko LO, Hansman C, Boyd E: Intrauterine growth in length and head circurniference as estimated from live births of gestational ages from 26 to 42 wecks. *Pediatrics* 1966:37:403.
38. Malhotra A, Fairweather Fait SJ, Wharton PA, Gee H. Placenta zinc in normal and intrauterine growthretarded pregnancies. *Br J Nutr* 1990; 63: 613.
39. Mandsager NT, Bendon R, Mostello D, Rosenn B, Miodovnik M, Siddaya TA: Maternal floor infarction of the placenta: prenatal diagnosis and clinical significance. *Obset Gynecol* 1994; 83: 750.
40. Marquis JR, Bardeguéz AD: Imaging of HIV infection in the prenatal and postnatal period. *Clin Perinatol* 1994; 21: 125.
41. Millaez J, Lelong F, Bayani N, Jannet D, el Medjadja M, Latrous H, Hammami M, Paniel BJ: The prevalence of autoantibodies during third-trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 51.
42. Milns NR, Gardner ID: Maternal T cells and human pregnancy outcome. *J. Reprod Immunol* 1989; 15:175.
43. Naeye R, Benirschke K, Hagstrom J, et al. Intrauterine growth of twins as estimated from liveborn births data. En Klaus and Fanaroff. *Care for the High-Risk Pregancy*. WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1973.
44. Neel NR, Alvarez JO: Maternal risk factors for low birth weight and intrauterine growth retardation in a Guatemalan population. *Bull Pan Am Health Organ* 1991; 25; 152.
45. Nieto A, Matorras R, Serra M, Valenzuela P, Molero J: Multivariate analysis of determinants of fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994: 53:107.



46. Nolan GH, Nahavandi M, Edwards CH, Knight EM, Johnson AA, Oyemade UJ, Cole OJ, Westney UJ, Westney LS, Winborne D: Deoxyribonucleic acid, ribonucleic acid, and protein in the placentas of normal and selected complicated pregnancies. *J Nutr* 1994; 124: 10229.
47. Norris LA, Sheppard BL, Burke G, Bonnar J: Platelet activation in normotensive and hypertensive pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101, 209.
48. Pacheco J, Geisinger E: Retardo de crecimiento fetal intrauterino. *Ginecol Obstet Perú* 1986; 30:30.
49. Pacheco J, Bacigalupo M, Oliveros M: Características clínicas materno-fetales en la prematuridad y el retardo de crecimiento. *Ginecol Obstet Perú* 1986; 30:43.
50. Pacheco J, Huamán M, Linares J: Curvas de crecimiento por ultrasonido en gemelares. *Acta Médica Peruana* 1986; 13:38.
51. Pados G, Camus M, VanSteirteghem A, Bonduelle M, Devroey P: The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 538.
52. Pribylova H, Sabata V: (Follow-up of the development of children up to the age of 8-12 years after prenatal glucose infusion) *Cesk Gynekol* 1989; 54:321.
53. Rayburn W, Sander C, Compton A: Histologic examination of the placenta in the growth-retarded fetus. *Ani J Perinatol* 1989; 6: 58.
54. Raymond EC, Chanttingius S, Kiely JL: Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 301.
55. Robel R, Viethweg B, Gaber R: (Doppler ultrasound perfusion measurements of uterine, fetal and fetoplacental vessels in pregnancies with ultrasonically suspected fetal growth retardation). *Zentralbl Gynakol* 1994; 116:85.
56. Salmona M, Diomede L, Moro G, Minoli I, Bernini S, Agosti S: Fetal lung maturity evaluation with fluorescence polarization of the amniotic fluid. *J Perinat Med* 1993; 21: 349.
57. Sanderson DA, Wilcox MA, Johnson IR: The individualised birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 310.
58. Schiff E, Weiner E, Zalet TY, Mashiach S, Sibai BM, Shaley E: Endothelin-1,2 levels in umbilical vein serum of intrauterine growth retarded fetuses as detected by cordocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 21.
59. Shoham Vardi I, Leiberman JR, Kopernik G: The association of primarity with intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53: 95.
60. Straus DS, Ooi GT, Orlowski CC, Rechler MM: Expression of the genes for insulinlike growth factor-I (IGF-I), IGF-II, and IGF-binding proteins-1 and -2 in fetal rat under conditions of intrauterine growth retardation caused by maternal fasting. *Endocrinology* 1991; 128: 518
61. Varga P, Scharl A, Szckeres Bartho J, Hoite A, Szereday Z: (The significance of cytotoxic activity of maternal lymphocytes for the etiology of intrauterine growth retardation). *Z Geburts-hilfe Perinatol* 1989; 193: 167.
62. Vega J, Saez G, Smith M, Agurto M, Morris NM: Factores de riesgo para bajo peso al nacer y retardo de crecimiento intra-uterino en Santiago de Chile. *Rev Med Chil* 1993; 121: 1210.
63. Ville Y, Sideris I, Hecher K, Snijders RJ, Nicolaidis KH: Umbilical venous pressure in normal, growth- retarded, and anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 487.
64. Wang H, Zhang ZJ: (Evaluation of fetal intrauterine growth retardation by measurement of umbilical arterial blood flow velocity combined with ultrasonography). *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1993; 28: 579,633.
65. Yoneyama Y, Wakatsuki M, Sawa R, Kamoi S, Takahashi H, Shin S, Kawamura T, Power GG, Araki T. Plasma adenosine concentration in appropriate-and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 684.