



EDITORIAL

Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido?

Restricted intrauterine growth: a problem of definition or content?

M.D. Gómez Roig^{a,c,*} y O. García-Algar^{b,c}

^a Sección de Medicina Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^b Unitat de Recerca Infància i Entorn (URIE), Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^c Red SAMID, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

El crecimiento es un proceso continuo que se inicia con la fecundación y termina al final de la adolescencia. El feto experimenta de forma conjunta el crecimiento y el desarrollo, y no lo hace de una forma uniforme ni paralela. La facilidad o la dificultad en uno de estos procesos no implican la alteración positiva o negativa en el otro.

Los genomas parentales marcan una huella genómica o *genoma imprinting* desde la gametogénesis y explican entre un 35 y un 40% de las variaciones observadas en el peso al nacer. Este regulador genético viene modulado por otros reguladores de crecimiento externo: el regulador hormonal de naturaleza fetal y estimulante, y el regulador ambiental de naturaleza materna y casi siempre restrictivo.

Las principales hormonas implicadas en el control del crecimiento fetal parecen ser diferentes de las relacionadas con el crecimiento posnatal. Actualmente es conocido el control fetal en orden a dos sistemas endocrinos: la insulina y el sistema de los *insuline-like growth factor* (IGF).

En los casos de crecimiento intrauterino restringido (CIR), existe una alteración de la sensibilidad, con una relativa resistencia a la insulina, IGF-I y hormona del crecimiento (GH). La regulación de las proteínas transportadoras de IGF también parece estar alterada¹.

La interacción entre el aporte de nutrientes y el eje endocrino somatotrópico (IGF-I, IGF-II, GH, insulina) es esencial en el control del crecimiento fetal².

La definición de crecimiento normal precisa de criterios estadísticos que concreten la definición de «normalidad» en curvas poblacionales específicas. Actualmente, definimos como CIR a aquel recién nacido cuyo peso está situado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. De acuerdo con esta definición, es esperable una incidencia de CIR del 10%, aunque en la práctica clínica esta puede disminuir tras su corrección con el peso y el fenotipo de los padres³.

Algunos autores han sugerido como definitorio de CIR el percentil 3 y/o 5, a favor de una estricta definición con mayor influencia negativa en la morbilidad fetal y perinatal.

El *National Institute of Child Health and Human Development*, con el objetivo de unificar criterios respecto a los fetos con este diagnóstico, ha considerado con CIR a todos aquellos fetos con un peso al nacer por debajo del percentil 10, según curvas poblacionales. Esta definición, al igual que la mayoría de los estudios realizados posnatalmente⁴, no nos permite diferenciar la población que no presenta un compromiso hipóxico-isquémico (feto normal con bajo peso para su edad gestacional [BPEG], *small for date* o *small for gestational age*) y los que presentan alteraciones del Doppler y por lo tanto, compromiso hipóxico-isquémico (CIR).

Se postula que la morbilidad neonatal asociada a los recién nacidos de bajo peso quedaría restringida a los fetos que presentan alteraciones en el estudio Doppler de la arteria umbilical y/o la circulación fetal, los CIR.

Son muchos los trabajos que demuestran que el CIR se relaciona con patología futura, no solo del recién nacido, sino incluso con una reducción ponderal posnatal, y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lgomezroig@hsjdbcn.org
(M.D. Gómez Roig).

en los casos más precoces con una capacidad intelectual y habilidad motora menores.

Una limitación importante en el estudio de esta patología es la falta de homogeneidad en las definiciones prenatal y postnatal del CIR y de feto normal con BPEG. Los estudios existentes no evalúan poblaciones similares y las definiciones posnatales no coinciden con las obstétricas en el periodo prenatal.

Las curvas de crecimiento fetal no son extrapolables de una población a otra, ya que factores genéticos, climáticos o socioeconómicos pueden establecer diferencias entre los rangos de normalidad. Se han propuesto curvas personalizadas, pero su utilización actual es minoritaria⁵.

La diferenciación etiopatogénica influye en consecuencias fetales, neonatales tempranas y/o tardías, posnatales y en la edad adulta. En el 60 al 70% de los casos de CIR no se conoce el agente causal y únicamente en el 30 al 35% se conoce la etiología, predominando las patologías de afectación genética (10-15%).

Las limitaciones en el diagnóstico del CIR son importantes. Se han postulado múltiples métodos de cribado gestacional del CIR, todos ellos con baja sensibilidad intrínseca. Las medidas morfométricas maternas obtienen una sensibilidad del 30 al 40%. La medida biométrica fetal por ecografía es el método más consensuado de presunción diagnóstica antenatal del CIR (especialmente la circunferencia abdominal [CA] y el peso estimado fetal [PEF]). Existen curvas de normalidad de dichas medidas, pero las tasas diagnósticas no superan el 50%. Baschat et al.⁶ asocia un bajo percentil de CA con una elevada sensibilidad (98,1%) para el diagnóstico de CIR (peso al nacer inferior al percentil 10). La sensibilidad del PEF para este diagnóstico es del 85,7%. Una CA para un percentil de peso menor del 2,5 tiene el menor valor predictivo positivo (36,3%), mientras que este bajo PEF presenta un valor del 50%.

La cifra del volumen de líquido amniótico ha sido estudiada por Chauhan et al.⁷, que encuentran una incidencia de CIR del 19% si el índice de líquido amniótico (ILA) es < 5, que desciende al 9% si el ILA es > 5 (*odds ratio* 2,13, IC del 95%: 1,10-4,16). Un ILA disminuido puede ser un buen predictor de disfunción placentaria. Esta conclusión todavía es válida hoy en día.

La monitorización ecográfica del crecimiento fetal permite una aproximación al contexto evolutivo del CIR, si bien actualmente se precisa su complementación con otras mediciones dinámicas, como los flujos Doppler umbilicales y fetales⁸. Las alteraciones en las ondas de velocidad de flujo en estos territorios vasculares han mostrado una buena correlación con las diferentes fases de adaptación a la disminución de aporte, a la hipoxia o a la presencia de acidosis fetal⁹. La monitorización Doppler ha demostrado incrementar la supervivencia y disminuir la morbimortalidad neonatal de estos recién nacidos. El estudio Doppler diferencia a la población con PEF inferior al percentil 10 en dos grupos: los que no presentan alteraciones del Doppler y en los que por lo tanto no hay un compromiso fetal (BPEG), y los que presentan alteraciones del Doppler y, en los que, por lo tanto, hay compromiso hipóxico-ischémico, que serían los propiamente denominados con CIR. El estudio de la velocimetría Doppler ayuda en la identificación de fetos con riesgo de CIR, secun-

darios a una anormal invasión trofoblástica e inadecuados cambios en flujos sanguíneos fetales y placentarios.

Está aceptado el papel del Doppler de arteria umbilical y su valor predictivo en fetos con CIR y peor resultado perinatal¹⁰. Hershkovitz et al.¹¹ lo corroboran en valores patológicos del Doppler de arteria cerebral media asociados a mayor prematuridad, CIR, cesáreas e ingresos neonatales.

El estudio Doppler de las arterias uterinas se ha implantado recientemente como exploración complementaria en esta población. Las arterias espirales del útero sufren una serie de modificaciones en el primer y el segundo trimestres de la gestación, aumentando el flujo sanguíneo uteroplacentario, asegurando así un aporte vascular suficiente en el mantenimiento de las necesidades fetales. Estos cambios de las arterias espirales se reflejan en la onda de velocidad de flujo (OVF) de las arterias uterinas, en concreto como una disminución de las resistencias vasculares y un aumento de las velocidades tanto sistólicas como diastólicas. Las gestaciones que no presentan estos cambios tienen mayor riesgo de desarrollar CIR y/o estados hipertensivos del embarazo (EHE). Diferentes estudios han demostrado la utilidad del estudio de la OVF en la detección precoz de CIR en el primer y el segundo trimestres de la gestación. A pesar de esto, la sensibilidad para detectar esta patología sigue siendo baja, de un 30 a un 50% para todos los casos con patología, si bien puede aumentar hasta un 80% en los casos más graves, que requieren finalización de la gestación en semanas más precoces del embarazo, al combinar CIR y EHE¹².

Un buen especialista debe diferenciar, en su diagnóstico prenatal, aquellos fetos con CIR debido a un ambiente intrauterino desfavorable de aquellos BPEG sin repercusión obstétrica, y evitar así una iatrogenia secundaria a una mala interpretación de una situación fisiológica. Se estima que entre la población diagnosticada ecográficamente de CIR según biometrías fetales, únicamente un 40% tiene repercusión en la morbilidad fetal. Aproximadamente un 40% de los fetos con biometrías menores son BPEG sanos, sometidos a un mayor riesgo iatrogénico de prematuridad. De acuerdo con Burke et al.¹³, no existe un aumento de morbimortalidad en los BPEG.

Es conocido que los fetos con CIR presentan un mayor riesgo de complicaciones perinatales que incluyen prematuridad, mayor número de inducciones, pérdida del bienestar fetal en el parto, mayor número de cesáreas, aumento de morbimortalidad fetal y neonatal.

Las complicaciones neonatales inmediatas en el grupo de recién nacidos con CIR son conocidas: depresión perinatal ante un trabajo de parto mal tolerado, hipoglucemia, hiperviscosidad y policitemia, aspiración de meconio, hipertensión pulmonar persistente, hipocalcemia, inestabilidad térmica, trombocitopenia, enterocolitis necrotizante y fallo renal. Se ha descrito un aumento del riesgo de muerte súbita en neonatos con CIR¹⁴.

El concepto de *catch growth* es un término que hace referencia a la inusual velocidad de crecimiento físico (*catch-up* o *catch-down*) que experimentan algunos recién nacidos con CIR y que tiene una gran importancia en el pronóstico. Los CIR que muestran un *catch-up growth* con adecuación del peso antes de los 2 años de vida tienen un menor desarrollo motor que los niños que nacieron con un peso y crecimiento adecuado. Los CIR que tienen un *catch-down growth* mante-

nido a los 2 años de vida, tienen no sólo un pobre desarrollo motor, sino también un menor desarrollo cognitivo y psicofísico. Es importante el seguimiento posterior de estos niños, con monitorización de su crecimiento y conocer así el tipo de *catch-up* que desarrollan con sus posibles implicaciones en la edad adulta.

El desarrollo neurológico también debe ser monitorizado, principalmente en los primeros años de vida, para diagnosticar precozmente retrasos de desarrollo y para el tratamiento precoz de los mismos¹⁵. Zubrick et al. demostró que niños nacidos por debajo de segundo percentil tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas mentales (*odds ratio* 2,9, IC del 95%: 1,18-7,12), limitaciones académicas (*odds ratio* 6,0, IC del 95%: 2,25-16,06), y menor salud en general (*odds ratio* 5,1, IC del 95%: 1,69-15,52)¹⁶.

No se ha podido demostrar una influencia de la clasificación poblacional prenatal, según el estudio Doppler de la hemodinamia fetoplacentaria, en las variables antropométricas, ni en la composición corporal posnatal (estudio DEXA) al año y a los 2 años de vida¹⁷.

Actualmente, se conoce que la exposición a condiciones ambientales desfavorables, en un periodo relativo pero crítico, perjudica la interrelación entre los sistemas endocrinos, metabólicos y mecanismos de homeostasis cardiovascular. Dicha afectación tiene consecuencias a largo plazo en el feto y ampliables posnatalmente. Este proceso recibe el nombre de *programming*¹⁸ y sus consecuencias determinarán un posible fallo de crecimiento posnatal, y ya en edad adulta, cierta predisposición a desarrollar enfermedad hipertensiva (HTA), enfermedad cardiovascular¹⁹, estados de hiperfibrinogenemia, diabetes mellitus tipo 2 (DMNID), y síndrome X (HTA, DMNID e hiperlipidemia). Osmond et al.²⁰ afirman que en estas enfermedades de la edad adulta, esta programación intrauterina tiene una implicación etiológica tan decisiva como el estilo de vida, la obesidad, el estado socioeconómico o la nutrición en la vida adulta. Chatelain²¹ considera a aquellos recién nacidos que no presentan un *catch growth* como más propensos a presentar estas patologías.

Para poder avanzar en el conocimiento de la fisiopatología del CIR, así como de sus consecuencias posnatales, es necesario trabajar en la homogeneización de las definiciones pre y/o posnatales, teniendo en cuenta indicadores de salud fetal y placentaria además del peso fetal.

El estudio Doppler de la hemodinamia fetoplacentaria tiene una influencia directa en la morbimortalidad perinatal y las consecuencias posnatales, siendo importantes el tiempo de aparición y el intervalo de afectación.

No debemos olvidar una población no diagnosticada (por encima del percentil 10), pero con afectación de su curva de crecimiento, que puede presentar también consecuencias posnatales y en la edad adulta.

La problemática que presenta la restricción del crecimiento fetal es la dificultad de disponer de un diagnóstico cierto, no sólo del grado de retraso de crecimiento, sino del verdadero estado del feto, a pesar de marcadores biofísico-ecográficos de control y del pronóstico, como son el estudio de los flujos Doppler. En este sentido, es imprescindible el diseño de estudios amplios multicéntricos y multidisciplinarios que incorporen tanto obstetras como neonatólogos, dirigidos al aclaramiento de la fisiopatología y probablemente a la redefinición sindrómica del CIR.

Bibliografía

1. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. An Pediatr (Barc). 2003;58(Suppl 2):55-73.
2. Woodall SM, Breier BH, Johnston BM, Gluckman PD. A model of intrauterine growth retardation caused by chronic maternal undernutrition in the rat: effects on the somatotrophic axis and postnatal growth. J Endocrinol. 1996;150:231-42.
3. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. An Pediatr (Barc). 2008;68:544-51.
4. De Carlos Y, Castro C, Centeno C, Martín L, Cotero A, Valls A. Crecimiento posnatal hasta los dos años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. An Pediatr (Barc). 2005;62:312-9.
5. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customized antenatal growth charts. Lancet. 1992;339:283-90.
6. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(1 Pt 1):154-8.
7. Chauhan SP, Scardo JA, Hendrix NW. Accuracy of sonographically estimated fetal weight with and without oligohydramnios. A case-control study. J Reprod Med. 1999;44:969-73.
8. Hoffman, Camille, Galan, Henry L. Assessing the "at-risk" fetus: Doppler ultrasound. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009;21:161-6.
9. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32:160-7.
10. Alfrevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD001450.
11. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;15:209-12.
12. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18:564.
13. Burke G, Stuart B, Crowley P. Is intrauterine growth retardation with normal umbilical artery blood flow a benign condition? BMJ. 1990;300:1044-5.
14. Doménech E, Fuster Jorge P, León C, Cortabarría C, Castro JR, Méndez A. Morbilidad y mortalidad de los recién nacidos según el patrón de crecimiento intrauterino. An Pediatr (Barc). 2005;63:300-6.
15. Walker DM, Marlow N. Neurocognitive outcome following fetal growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93:F322-5.
16. Zubrick SR, Kurinczuk JJ, McDermott BM, McKelvey RS, Silburn SR, Davies LC. Fetal growth and subsequent mental health problems in children aged 4 to 13 years. Dev Med Child Neurol. 2000;42:14-20.
17. Rodríguez NL, García L, Díaz M, Sebastiani G, Ibáñez L, Gómez MD. Comparative corporal composition at twelve and twenty-four months of life for babies with: intrauterine growth restriction (IUGR), small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA). Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:167.
18. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentration in adult life. BMJ. 1993;307:1524-7.

19. Rose G. Familial patterns in ischaemic heart disease. *Br J Prev Soc Med.* 1964;18:75–80.
20. Osmond C, Barker JD, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ.* 1993;307:1519–24.
21. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul.* 2000;34:33–6.