

## AMNIOCENTESIS EN GESTANTES CON FETOS CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO PRECOZ: ESTUDIO DESCRIPTIVO\*

LUCÍA VILAS SAURA<sup>1</sup>, SARA ARRIETA BRETÓN<sup>1</sup>, JOSÉ FÉLIX GARCÍA FERNÁNDEZ<sup>1</sup>, MARTA ISABEL GIMÉNEZ CAMPOS<sup>1</sup>, ANA CRISTINA RUIZ PEÑA<sup>1</sup>, MARIANO LAGUNA OLMOS<sup>1</sup>, EDURNE ÁLVAREZ SUBERVIOLA<sup>1</sup>

### RESUMEN

**OBJETIVO-** El crecimiento intrauterino restringido es uno de los principales retos del manejo perinatal. Ante el diagnóstico de crecimiento intrauterino restringido precoz se establece un protocolo de estudio etiológico; incluyendo la realización de amniocentesis. El objetivo del trabajo es describir las características clínico-epidemiológicas, la información obtenida mediante amniocentesis en el estudio de fetos con crecimiento intrauterino restringido precoz. Analizar el resultado perinatal, crecimiento ponderoestatural y desarrollo psicomotor durante el periodo lactante. **MATERIALES Y MÉTODOS-** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se recogieron 580 amniocentesis realizadas entre enero de 2015 y diciembre de 2019 en el Hospital San Pedro (Logroño). Se seleccionó una muestra de 21 pacientes a las que se les había realizado dicha prueba dentro del protocolo de estudio. **RESULTADOS-** Se estudiaron 21 gestaciones (3,62% del total de amniocentesis), con 18 recién nacidos vivos. Se objetivaron alteraciones genéticas en 9,52% de las muestras de líquido amniótico. No existió ningún caso de infección intramniótica. El 33,33% de los neonatos presentó morbilidad. Se registro un peso y/o longitud <P3 en 62,50%. El desarrollo psicomotor enlentecido fue descrito en 18,75% de los lactantes. **CONCLUSIONES-** La edad superior a 35 años y el tabaquismo se relacionaron con la aparición de crecimiento intrauterino restringido, no así el índice de masa corporal bajo o la preeclampsia, cuya frecuencia fue menor de la esperada. La mortalidad perinatal fue superior a la tasa de mortalidad en la población general.

*Palabras clave:* Retardo del crecimiento fetal, amniocentesis, resultado del embarazo, desarrollo infantil y desempeño psicomotor.

*OBJECTIVE-* Intrauterine growth restriction is one of the main challenges of perinatal management. After the diagnosis of early intrauterine growth restriction, a protocol is established to identify causes; including per-

<sup>1</sup> Registrado el 17 de mayo de 2021. Aprobado el 31 de marzo de 2022.

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital San Pedro de Logroño, La Rioja. España. luciavilassaura@gmail.com

*forming an amniocentesis. The objective of this study is describe the clinical-epidemiological characteristics and the information obtained through amniocentesis in the study of fetuses with early intrauterine growth restriction. Analyze the perinatal result, weight-growth stature and psychomotor development during the lactating period. MATERIALS AND METHODS- This study is observational, descriptive and retrospective study. 580 amniocentesis performed between January 2015 and December 2019 were collected at the San Pedro Hospital (Logroño). A sample of 21 patients who had undergone this test was selected within the study protocol. RESULTS- 21 pregnancies (3.62% of total amniocentesis) were studied, with 18 live newborns. Genetic alterations were observed in 9.52% of the amniotic fluid samples. There was no case of intramniotic infection. 33.33% of the neonates presented morbidity. A weight and/or length <P3 was recorded at 62.50%. Slowed psychomotor development was described in 18.75% of infants. CONCLUSIONS- Age over 35 years and smoking habits were related to intrauterine growth restriction, but not low body mass index or preeclampsia, whose frequency was lower than expected. Perinatal mortality was higher than the mortality rate in the general population.*

Keywords: *Fetal growth retardation, amniocentesis, pregnancy outcome, child development and psychomotor performance.*

## **1. INTRODUCCIÓN**

El crecimiento fetal es un proceso complejo en el que intervienen múltiples factores. Existen alteraciones por exceso (feto grande para la edad gestacional (GEG)) o por defecto (feto pequeño para la edad gestacional (PEG)). En este estudio nos centraremos en las alteraciones por defecto de crecimiento fetal o crecimiento intrauterino restringido (CIR). Más específicamente en aquellos casos en los que el retraso del crecimiento es de aparición precoz. Se discute el diagnóstico, manejo prenatal y resultados perinatales de este grupo de fetos.

### **1.1. Definición de las alteraciones en el déficit del crecimiento intrauterino: Feto pequeño para la edad gestacional y crecimiento intrauterino restringido**

Clásicamente el defecto de crecimiento fetal se define como un peso fetal estimado (PFE) por debajo del percentil 10 (<P10) para edad gestacional y sexo (1). Pero en ocasiones puede existir confusión en la terminología usada respecto al defecto del crecimiento intrauterino, ya que bajo esta definición se encuentran dos entidades diferenciadas (PEG y CIR) (2).

La importancia en la correcta definición de ambas entidades radica en el manejo posterior de la gestación y las diferencias que se encuentra en los resultados perinatales de ambos grupos, es decir, la morbilidad y mortalidad perinatal e incluso la morbimortalidad en la edad adulta. A pesar de la clara

distinción conceptual y teórica entre ambos, en la práctica clínica la diferenciación sigue siendo todo un reto.

Feto pequeño para la edad gestacional (PEG) es aquel que se encuentra con un peso fetal estimado por ecografía (PFE) por debajo del percentil 10 (<P10) pero no inferior al percentil 3 (<P3). Se caracteriza por ser constitucionalmente pequeño pero sano, sin ninguna otra alteración (3). Son fetos sin alteración en el estudio Doppler fetal y cuyos resultados perinatales prácticamente son equiparables a los fetos con un crecimiento normal (4).

A diferencia de los fetos PEG, el crecimiento intrauterino restringido (CIR) o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es la incapacidad del feto para poder alcanzar su potencial genético individual de crecimiento (5). Se define por una alteración en el peso fetal estimado entre el P3 y el P10 ajustado para sexo y edad gestacional además de alteraciones en el Doppler fetal; o también, si existe un peso fetal estimado <P3 para una edad gestacional y sexo determinado (independientemente del estudio hemodinámico realizado con Doppler) (2).

El único tratamiento eficaz para el CIR consiste en la finalización de la gestación. El control del bienestar fetal y la valoración del tiempo gestacional es muy importante para la decisión de finalizar la gestación. La toma de decisiones implica un balance continuo de riesgo/beneficio. Valorar el potencial riesgo de mantener al feto en un ambiente desfavorable frente a la finalización de la gestación asumiendo los riesgos de la prematuridad iatrogénica es uno de los retos de la medicina perinatal. El grupo de CIR es el que graba peores resultados perinatales y por lo tanto en ellos debería optimizarse el diagnóstico y el manejo antenatal (6).

## **1.2. Epidemiología de los defectos del crecimiento intrauterino**

Los defectos del crecimiento intrauterino se consideran uno de los problemas clínicos más importantes en el ámbito de la obstetricia y la neonatología. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 2004 que anualmente, en torno a veinte millones de recién nacidos presentan un bajo peso al nacimiento (<2500 gramos) (7). La incidencia de CIR en los recién nacidos está entre el 3% y el 7% de la población mundial, observándose un aumento progresivo de la misma en la última década (8). La prevalencia actualmente es de 8% para la población general (9).

Los defectos de crecimiento intrauterino son la segunda causa más frecuente de mortalidad perinatal (10%).

## **1.3. Importancia del crecimiento intrauterino restringido. Resultado perinatal y edad adulta**

No sólo la importancia de las alteraciones del crecimiento intrauterino radica en el gran número de casos que existen, sino que lo más importante son las consecuencias que producen tanto intrauterinas, perinatales e incluso en la adolescencia y en la edad adulta.

### *1.3.1. Morbilidad*

Se ha demostrado un aumento de la morbilidad en neonatos con CIR. La complicación fisiopatológica principal que se produce y que desencadena la mayoría de los eventos adversos es una hipoxemia fetal crónica, que está desencadenada por la insuficiencia placentaria (9). En cuanto a las consecuencias agudas del recién nacido CIR la más importante es la hipoxia perinatal y los problemas adaptativos desencadenados por la misma (10).

Algunas de las patologías observadas en el neonato con defectos del crecimiento intrauterino son la hipoglucemia, hipocalcemia y acidosis metabólica, como complicaciones metabólicas (11). Es frecuente la aparición de policitemia e hiperviscosidad para contrarrestar el estado hipoxémico del feto. La complicación respiratoria más grave es la aparición de síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar persistente (12). La enterocolitis necrotizante es la afectación digestiva más importante (13). En la esfera neurológica existe mayor riesgo de retraso en la mielinización de los recién nacidos CIR durante el periodo gestacional (14). En relación con el desarrollo neuroconductual se cree que exista un menor desarrollo de áreas del sistema motor, interacción social, atención y habituación de los recién nacidos con CIR (15). El crecimiento postnatal de los niños con alteraciones en el crecimiento intrauterino se afecta significativamente. Observándose una disminución en la altura, peso y circunferencia de cabeza. No se objetivan alteraciones en la madurez sexual o inicio de la menarquia (13).

Por otro lado, es importante tener en cuenta la hipótesis establecida por Barker en 1994 y revisada en 2004 de la programación fetal de la patología adulta (16). Los adultos con antecedentes de crecimiento intrauterino restringido tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, obesidad, cardiopatía isquémica y parkinsonismo (17).

### *1.3.2. Mortalidad*

Los recién nacidos CIR tienen una tasa de mortalidad de 10 a 20 veces mayor que la observada en otros neonatos con peso adecuado para la edad gestacional. Algunas series estiman la Odds Ratio riesgo de mortalidad perinatal para fetos CIR en 2,37 (IC: 95%, 1,94-2,90) (18).

## **1.4. Etiología de los defectos del crecimiento intrauterino**

Múltiples causas se relacionan con defectos del crecimiento intrauterino. Para distinguirlas y comprender la etiología de esta entidad es recomendable remontarse a 1983 con una de las clasificaciones más aceptada hasta la actualidad. Definida por Wilcox donde distingue tres grupos bien diferenciados. El grupo más minoritario, PEG anómalo (5%) donde se incluyen fetos con infecciones, alteraciones congénitas y/o genéticas, es decir, con una condición patológica extrínseca a la placenta. Los fetos CIR (30%), donde la causa principal son las alteraciones placentarias que impiden alcanzar al mismo su potencial de crecimiento normal. Y finalmente un tercer grupo

mayoritario denominado PEG normal, que supone el 65% de los fetos con restricciones en su crecimiento y que son constitucionalmente pequeños pero sin ninguna de las alteraciones anteriormente descritas (19).

Tras la sospecha diagnóstica de un feto con defecto del crecimiento intrauterino es necesario un protocolo para investigar las posibles causas subyacentes asociadas a ese defecto de crecimiento, para ello, es importante conocer la fisiopatología y la etiología del proceso, puesto que será imprescindible para el manejo y tratamiento más adecuado en dependencia la patología responsable.

#### *1.4.1. Pequeño para la edad gestacional anómalo*

##### a) Etiología infecciosa.

Se estima que en torno al 5% de los PEG son consecuencia a una infección congénita durante la gestación. El microorganismo más frecuentemente relacionado con el CIR es el Citomegalovirus (CMV) (20). En cuanto a la toxoplasmosis no existe evidencia clara sobre su relación con un peso reducido al nacer (21).

##### b) Etiología genética.

La tasa de anomalías genéticas en los fetos PEG se encuentran en torno al 20% (22,23). Las alteraciones genéticas más comunes en relación al defecto de crecimiento intrauterino son las triploidías y trisomías, siendo la trisomía 18 o síndrome de Edwards el defecto cromosómico con restricción del crecimiento más severo y más frecuente (24,25).

##### c) Etiología estructural.

Se estima que el 1-2% de los PEG son por dicha etiología. Las anomalías estructurales más relacionadas con una restricción del crecimiento son las cardiopatías congénitas, onfalocoele o gastrosquisis y anencefalia (20).

#### *1.4.2. Crecimiento intrauterino restringido*

El crecimiento intrauterino comienza en el momento de la fecundación y finaliza con el potencial genético de crecimiento en la edad adulta. Muchos son los factores que influyen en el crecimiento intrauterino (8). Fisiológicamente, la influencia genética parental fija la tasa de crecimiento del feto en una trayectoria que más tarde puede ser alterada por otros factores externos, como hormonales o ambientales (26).

Descartadas las infecciones congénitas, alteraciones estructurales y patología infecciosa, la mayor parte de los fetos con defectos del crecimiento intrauterino son debidos a insuficiencia placentaria. La base fisiopatológica del CIR reside en la placenta en el 30% de los casos (19).

La fisiopatología del CIR más aceptada en la actualidad es la vasoconstricción crónica a nivel de las vellosidades terciarias debida a la invasión trofoblástica inadecuada de las arterias espirales maternas. (27).

### 1.4.3. Pequeño para la edad gestacional normal

Se considera un feto sano, constitucionalmente pequeño. No se llega a objetivar ninguna patología subyacente que justifique ese déficit de peso. No presentan un mayor riesgo de morbilidad intraútero ni de resultado perinatal adverso (4).

## 1.5. Clasificación crecimiento intrauterino restringido según la edad gestacional de presentación

A su vez, los fetos con CIR se clasifican según dos fenotipos y la aparición del compromiso en la gestación entre precoz o tardío. El límite temporal entre ambos no está claramente establecido en la literatura, oscilando entre la semana 32 y 34 de la gestación, según el momento del diagnóstico (28). Los últimos estudios consideran la semana 32 como punto de corte óptimo para distinguir ambos fenotipos (29). En la **Tabla 1** se pueden objetivar las diferencias más representativas entre ambos fenotipos de CIR.

### 1.5.1. Crecimiento intrauterino restringido de inicio precoz

La prevalencia de CIR de inicio precoz es menor (20-30%) que en el caso de CIR de inicio tardío, pero su gravedad es mayor. Ante un diagnóstico de CIR precoz debemos de estudiar las posibles etiologías, como son las infecciones congénitas, las alteraciones genéticas y las malformaciones fetales. Una vez descartadas dichas patologías, la insuficiencia placentaria como única etiología será la más probable. Su complejidad en el manejo reside en la valoración de riesgos y beneficios para proseguir con la gestación o enfrentarse a los problemas derivados de la prematuridad (2).

### 1.5.2. Crecimiento intrauterino restringido de inicio tardío

Así como se conoce la base fisiopatológica del CIR precoz, a día de hoy se desconoce la del CIR tardío. Es más frecuente que el CIR de inicio precoz, presenta una mayor prevalencia 70-80% en relación a todos los CIR (2).

**Tabla 1. Diferencias principales entre crecimiento intrauterino restringido precoz y tardío (2). CIR= crecimiento intrauterino restringido.**

	CIR PRECOZ (1-2%)	CIR TARDÍO (3-5%)
Principal reto	Manejo	Diagnóstico
Insuficiencia placentaria	Grave (Doppler alterado, elevada asociación con preeclampsia)	Leve (Doppler normal, baja asociación con preeclampsia)
Hipoxia	++	+/-
Adaptación cardiovascular	Sistémica	Central
Tolerancia a la hipoxia	Elevada	Baja
Prevalencia	Baja	Alta

	<b>CIR PRECOZ (1-2%)</b>	<b>CIR TARDÍO (3-5%)</b>
Mortalidad	Elevada	Baja

### **1.6. Diagnóstico del crecimiento intrauterino restringido**

Hasta el 75% de los fetos con riesgo CIR no son detectados hasta el parto. En muchas ocasiones existe un fracaso en el diagnóstico de los defectos del crecimiento intrauterino.

El diagnóstico de los defectos del crecimiento intrauterino se basa en la ecografía para la determinación del peso fetal estimado (PFE) que determinará junto a la edad gestacional (EG) el percentil de peso (P) según el sexo (30). La incorporación del Doppler en el estudio prenatal permite un gran avance en el reconocimiento precoz y diferenciación entre un feto PEG de otro con CIR.

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1. Objetivos**

- Describir las características clínico-epidemiológicas y la información obtenida mediante la técnica de amniocentesis en el estudio de los fetos con diagnóstico de crecimiento intrauterino restringido precoz.
- Analizar el resultado perinatal de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino precoz.
- Estudiar la evolución del crecimiento ponderoestatural y desarrollo psicomotor durante el periodo lactante de los recién nacidos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino restringido precoz.

### **2.2. Material**

Se llevó a cabo un reclutamiento de las pacientes embarazadas a las que se les realizó amniocentesis en los últimos 5 años (enero 2015 – diciembre 2019) en el Hospital San Pedro de Logroño, bajo las distintas indicaciones de realización de dicha prueba invasiva. Las gestaciones incluidas en la investigación fueron un total de 580. El total de partos en ese periodo de tiempo a estudio fue de 9.883. La población a la que ofrecen sus servicios es aproximadamente 2.000 gestantes/año.

### **2.3. Método**

La amniocentesis es una técnica diagnóstica invasiva consistente en la punción uterina vía transabdominal para la obtención de líquido amniótico y su estudio posterior. Los riesgos de dicha técnica más frecuentes son la rotura de bolsa amniótica, la infección y lesiones fetales, pero en manos expertas estas complicaciones son poco frecuentes (31).

Además, se llevó a cabo un seguimiento de un año en los lactantes estudiados -finalizado en diciembre de 2020- concretamente se analizó el crecimiento ponderoestatural y el desarrollo psicomotor. Además de registrar su asistencia a la Unidad de Atención Temprana, compuesta por neuropediatra, rehabilitador y fisioterapeuta, del Hospital San Pedro de Logroño.

#### **2.4. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se hizo una búsqueda retrospectiva en las bases de datos de la unidad de Ecografía del Servicio de Ginecología y Obstetricia para obtener la información relativa a características clínicas y demográficas en gestantes a las que se les realizó una amniocentesis entre el 1 de enero de 2.015 y el 31 de diciembre de 2.019.

La edad gestacional se obtuvo con el parámetro ecográfico de longitud cefalo caudal (CRL) durante el primer trimestre (32). Además, se recogió la medición de parámetros ecográficos como circunferencia abdominal (AC), circunferencia cefálica (HC), longitud de Fémur (LF) y diámetro biparental (BPD) (33).

La información materna fue obtenida de la historia clínica de las pacientes (edad, índice de masa corporal (IMC), etnia, patología médica, evolución clínica del embarazo, gravidez, paridad...).

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de La Rioja (CEImLar) aprobó la realización del estudio. Contando además con la supervisión por parte del responsable de archivos clínicos, realizándose una recogida de datos anonimizada.

A partir de las 580 gestaciones a las que se les practicó amniocentesis, se realizó una selección de una cohorte de gestantes con fetos con restricción del crecimiento intrauterino precoz y realización de amniocentesis.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

- Gestaciones únicas o múltiples.
- Realización de amniocentesis según la siguiente indicación:
  - Diagnóstico de CIR con percentil de peso <P3 en la semana  $\leq 24$ .
  - Diagnóstico de CIR con percentil de peso <P3 en la semana  $\leq 28$  acompañado de marcadores ecográficos.
  - Diagnóstico de PEG con percentil de peso <P10 añadido a alguna anomalía estructural mayor.

Mientras que el criterio de exclusión de la cohorte seleccionada fue la realización de amniocentesis por otra indicación.

#### **2.5. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS<sup>®</sup> (versión 20.0 IBM). En primer lugar, se realizó una recogida de datos de manera anónima respetando la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de

Datos Personales y garantía de los derechos digitales. En segundo lugar, se comenzó con el análisis estadístico. Para ello se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio con ayuda de la plataforma estadística SPSS.

### 3. RESULTADOS

Del total de gestantes atendidas en el servicio de Obstetricia y Ginecología durante los 5 años a estudio (9.883 partos), se han realizado un total de 580 amniocentesis, lo que supone una tasa de amniocentesis del 5,87% de las gestaciones.

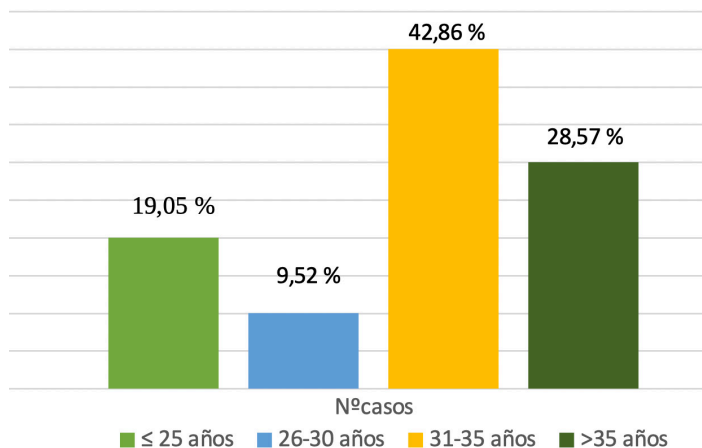
Posteriormente, se ha seleccionado una cohorte de 21 gestantes con 21 nacimientos con amniocentesis realizada en el contexto del protocolo de estudio.

Del total de 9.883 partos que tuvieron lugar en los últimos 5 años en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Pedro de Logroño, la muestra es de 21 gestantes a las que se les realizó amniocentesis por dicha causa, supone el 0,21% del total.

Las realizadas dentro del protocolo de estudio de CIR precoz grave supusieron un 3,62% del total de amniocentesis realizadas en el Hospital San Pedro de Logroño en los últimos 5 años.

#### 3.1. Características epidemiológicas

La edad materna media fue 31,62 años (DS: 5,21). En la **Figura 1** se observa que el intervalo de edad materna que mayor frecuencia presenta es el que se encuentra entre los 31 y 35 años (42,86%). Por otro lado, el grupo de edad más minoritario fue el comprendido entre 26 y 30 años (9,52%).

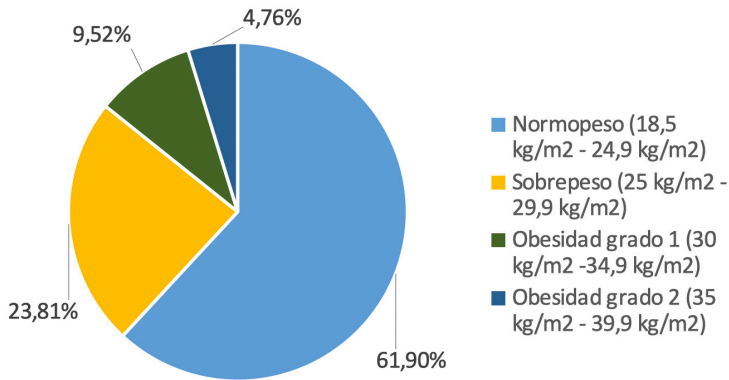


**Figura 1.** Distribución de gestantes por edad materna.

En cuanto a la etnia, el 90,48% (19 casos) fue raza blanca, mientras que el 9,52% restante eran sudamericanas.

El hábito tabáquico durante la gestación fue reconocido por 5 de las 21 pacientes, siendo un 23,81% de fumadoras en la muestra.

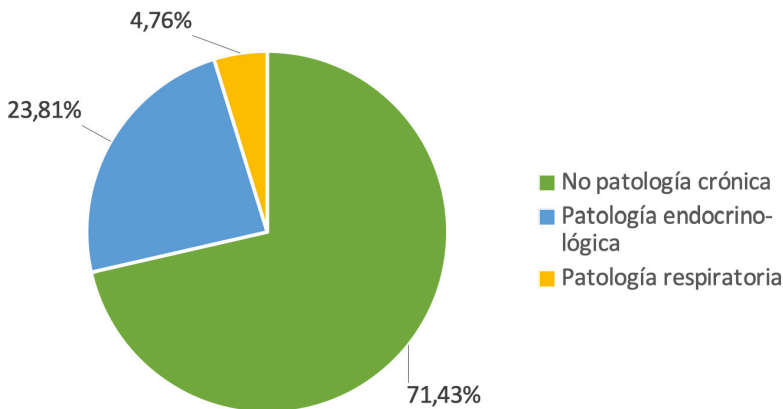
El IMC materno medio en el primer trimestre fue 24,62 kg/m<sup>2</sup> (DS 4,60). La distribución por intervalos de IMC, representada en la **Figura 2**, según la clasificación definida por la OMS (34) destaca un mayor porcentaje de pacientes con normopeso (61,90%).



**Figura 2.** Porcentaje de normopeso, sobrepeso y obesidad según el índice de masa corporal materno de acuerdo con clasificación OMS.

### 3.2. Aspectos y patología obstétrica

No hubo antecedentes médicos de interés en 15 de las 21 gestantes del estudio, lo que supone un 71,43% de la muestra. En la **Figura 3** se representa la patología médica materna.



**Figura 3.** Porcentaje de patología médica en la gestante.

No se ha descrito en nuestra muestra ningún caso de hipertensión crónica previa a la gestación. Sólo existe un caso de trastorno hipertensivo durante el embarazo, fue un caso de preeclampsia leve, lo que supone el 4,76%.

En cuanto a las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, sólo podemos describir un caso de diabetes gestacional no insulinizada, es decir, en tratamiento con dieta y ejercicio.

### 3.3. Aspectos relativos a la prueba invasiva: amniocentesis

El análisis genético de las muestras de líquido amniótico de las 21 gestantes diagnosticadas de CIR precoz arrojó solo resultados patológicos en el 9,52% de los casos analizados.

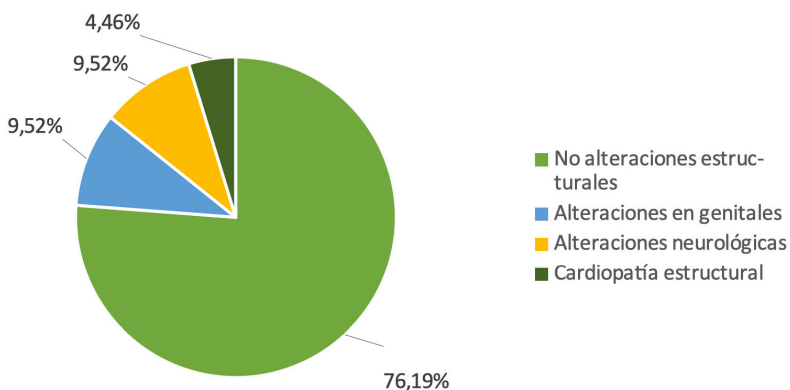
El primero de ellos, el resultado del Array-CGH fue una trisomía del cromosoma 15 en mosaico de bajo grado. El segundo caso patológico fue una trisomía 21 o síndrome de Down.

Se realizó además un estudio microbiológico de las muestras de líquido amniótico obtenidas en las amniocentesis realizadas mediante cultivo en medio convencional y estudio PCR. En ninguna de ellas se aisló en líquido amniótico ningún microorganismo, descartando así la causa infecciosa.

Como efectos secundarios y complicaciones derivadas de una técnica invasiva como es la amniocentesis podemos afirmar que en los 21 casos analizados sólo se objetivó una complicación, un caso de corioamnionitis clínica.

### 3.4. Características fetales

En el 76,19% de los casos no se detectaron anomalías estructurales. En 5 del total de los casos sí que se describió alguna alteración estructural perceptible mediante ecografía. Se representa la distribución en la **Figura 4**.

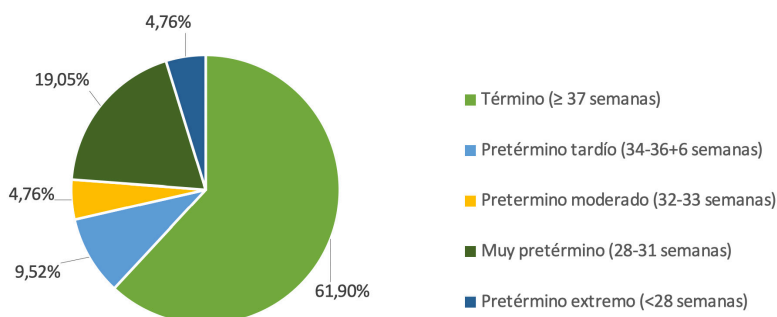


**Figura 4.** Malformaciones estructurales visibles ecográficamente.

### 3.5. Aspectos relativos al parto

La edad gestacional al nacimiento se encuentra en un rango de 25 semanas a 41 semanas. La media fue 35,76 semanas (DS 5,33).

El 61,90% fueron partos a término (semana  $\geq$  37). El parto pretérmino se produjo en 8 casos (38,10%), dentro de este grupo el más prevalente fue el pretérmino entre la semana 28 y 31, es decir, los muy pretérminos (19,05%). Sólo hubo 1 pretérmino extremo (4,76%) que se produjo el parto en la semana 25. En la **Figura 5** se representa el número de partos según la edad gestacional al parto.

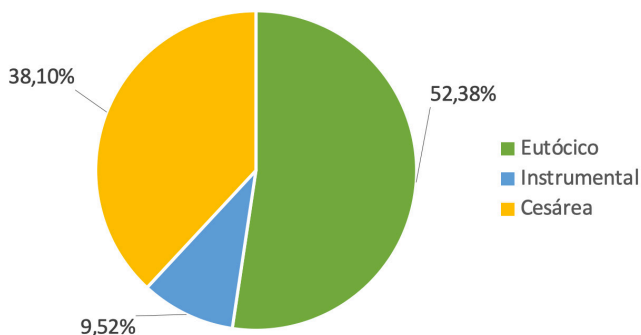


**Figura 5.** Porcentaje de partos según edad gestacional

En el grupo de partos pretérmino, documentamos 8 casos; de los cuales 5 eran recién nacidos vivos, 2 óbitos fetales y una interrupción legal de la gestación.

El peso neonatal medio al nacimiento fue 2.134 gramos (DS: 1.037,39), entre un límite de 210 gramos a 3.630 gramos. En cuanto al sexo neonatal 14 fueron mujeres (66,67%) y 7 varones (33,33%).

El inicio de parto se produjo de manera espontánea en 6 casos (28,57%). Fueron inducidos el 47,62% de los partos siguiendo los protocolos de finalización según el estadio de CIR y semanas gestacionales. En cuanto a la vía de finalización (**Figura 6**), el 52,38% fueron partos eutócicos, 2 partos fueron instrumentales (9,52%). En 8 casos se realizó una cesárea (38,10%). La indicación más común de cesárea fue RPBF.



**Figura 6.** Vía de finalización de la gestación.

### 3.6. Características neonatales

De los 21 recién nacidos sobrevivieron 18. El porcentaje de mortalidad perinatal fue de 9,52% (n=2) que se produjeron ambas muertes de manera anteparto (óbitos fetales). El tercer caso fue una interrupción legal de la gestación (ILE) acogiendo los padres a la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.

El porcentaje de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal el 61,10% de los 18 recién nacidos vivos no precisaron de ingreso en la unidad de neonatos. El 38,90% restante estuvo ingresado en la UCI neonatal.

Objetivamos morbilidad neonatal en el 33,33% de los recién nacidos vivos con alguna patología tanto funcional como estructural. La patología neonatal más frecuente descrita fue la ictericia neonatal, que se objetivó en el 27,78% de los casos. En la **Tabla 2** se resumen los hallazgos en cuanto a comorbilidad neonatal.

**Tabla 2. Patología neonatal en recién nacidos vivos.**

Patología	N (Frecuencia)
Ictericia neonatal	5 (27,78%)
Anemia neonatal	3 (16,67%)
Displasia broncopulmonar	2 (11,11%)
Hernia umbilical	2 (11,11%)
Retinopatía neonatal	1 (5,56%)
Enfermedad de membrana hialina	1 (5,56%)
Sepsis neonatal nosocomial	1 (5,56%)
Neumotórax a tensión	1 (5,56%)
Hidrocefalia	1 (5,56%)
Comunicación Interauricular	1 (5,56%)
Cefalohematoma	1 (5,56%)
Laringomalacia	1 (5,56%)
Hidrocele	1 (5,56%)

### 3.7. Seguimiento en el periodo lactante

Se ha realizado un año de seguimiento en todos los casos. Analizando su crecimiento ponderoestatural durante el periodo lactante nos encontramos con un 62,50% de los casos con un peso y/o longitud <P3.

El 38,89% de los recién nacidos vivos acudió a la unidad de atención temprana para recibir un seguimiento en su desarrollo psicomotor y atención dirigida debido a la patología fetal que habían sufrido de manera más estrecha.

Finalmente, se objetivó 3 lactantes con un desarrollo psicomotor enlentecido, lo que supone un 18,75% del total de recién nacidos vivos.

#### 4. DISCUSIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino es definida como la incapacidad de alcanzar un feto su potencial de crecimiento genéticamente determinado; es una patología que involucra a obstetras y pediatras. Múltiples son las posibles causas relacionadas con las alteraciones para alcanzar el potencial de crecimiento fijado, pero en la mayoría de las ocasiones no se llega a descubrir la etiología concreta. Por ello, es interesante analizar los probables factores de riesgo relacionados con esta patología que actualmente es responsable de una importante tasa de morbilidad perinatal.

La edad materna es considerada como un factor que incrementa la asociación con el CIR, Gaudineau et al. describen un aumento del riesgo sobretodo en pacientes con edad superior a 35 años de hasta 3 veces (35). Un tercio fue la proporción de gestantes con edad superior a los 35 años en nuestra muestra.

El consumo de tabaco durante la gestación se considera como el factor de riesgo modificable más importante para la prevención de CIR en países desarrollados. Casi un cuarto de las pacientes estudiadas en este estudio reconoció un hábito tabáquico establecido durante su embarazo. En una investigación realizada por Figueras et al. se confirmó que el tabaco era el responsable etiológico del 13,9% de los casos con CIR en su población, además, el riesgo de CIR aumenta de manera proporcional según lo hace el consumo en número de cigarrillos (36). Consideramos que probablemente exista una baja detención del hábito tabáquico al haber sido investigado de en la primera visita obstétrica en el momento de realización de la anamnesis siendo infraestimado o subdeclarado su consumo por parte de las gestantes.

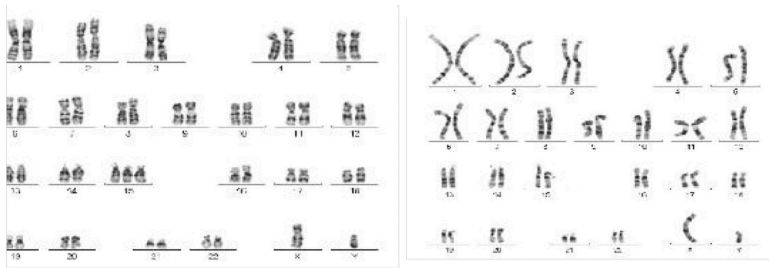
Otro factor de riesgo importante y definido en la literatura científica es el índice de masa corporal materna (IMC). Se relaciona un mayor riesgo de CIR en pacientes con IMC más bajo, es decir, una relación inversamente proporcional entre ambos elementos (35). En nuestra investigación no se ha objetivado ningún caso de bajo peso materno, siendo llamativo esta discordancia con los hallazgos de otras investigaciones.

Existen enfermedades crónicas maternas que aumentan el riesgo de CIR, una de ellas es la patología endocrina. Concretamente, el hipotiroidismo se relaciona con un mayor riesgo de defectos del crecimiento intrauterino. Hemos hallado aproximadamente un cuarto de gestantes en la muestra analizada que presentaban dicha patología.

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) engloban un conjunto de patologías relacionadas cuyo síntoma característico es la hipertensión. Se incluyen en su definición la hipertensión gestacional, la preeclampsia, la eclampsia, la hipertensión crónica y la hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida. Por sí mismos, los EHE suponen un aumento de riesgo perinatal (tanto fetal como materno). La preeclampsia (PE) y el CIR tienen en común mecanismos patogénicos y ambos se caracterizan por una invasión trofoblástica deteriorada de las arterias espirales maternas, sobre todo cuando ambas entidades se presentan de manera precoz (37). En el estudio sólo objetivamos un caso de preeclampsia precoz.

Tradicionalmente se ha relacionado la diabetes con fetos GEG, pero también es importante destacar el mayor riesgo de defectos del crecimiento intrauterino en pacientes con diabetes. En la literatura científica estudiada se estima que alrededor del 5% de los fetos de madres diabéticas presentan alteraciones en el crecimiento. La causa no es bien conocida todavía, se postula que pueda deberse a una alteración histopatológica en la placenta en relación a la mala perfusión arterial materna (37,38).

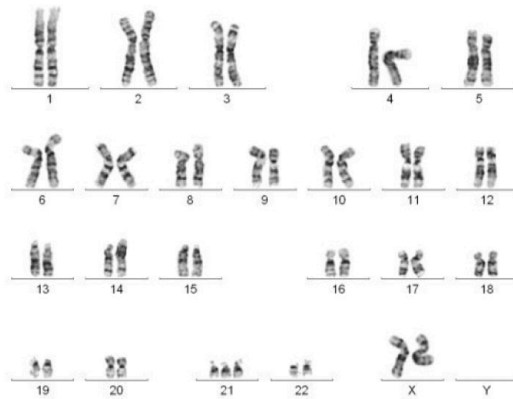
Tras el análisis genético de las muestras obtenidas mediante la prueba invasiva realizada se obtuvieron dos casos patológicos. El primero de ellos, el resultado Array-CGH fue una trisomía del cromosoma 15 en mosaico de bajo grado (aproximadamente 30%). El cariotipo convencional confirmó el hallazgo del Array-CHG como se puede objetivar en la **Figura 7**.



**Figura 7.** Cariotipo: trisomía 15 en mosaico del 15%.

La trisomía 15 en mosaico es raramente descrita en el análisis del líquido amniótico obtenido por amniocentesis y en niños vivos. En un estudio publicado en 2015 describen hasta ese momento sólo 12 casos informados de recién nacidos vivos con trisomía del cromosoma 15 en mosaico. Se caracteriza por CIR, defectos cardiacos congénitos, malformaciones multiorgánicas y dismorfismo facial (39).

El segundo caso patológico, se diagnosticó una trisomía 21 mediante la realización de la amniocentesis debido al diagnóstico de CIR precoz y sospecha de coartación aórtica. Se confirmó la patología tanto por QF-PCR, Array-CGH y cariotipo convencional con fórmula cromosómica 47,XX,+21 como aparece en la **Figura 8**.



**Figura 8.** *Cariotipo: trisomía 21*

La realización de una amniocentesis, como prueba invasiva que es, no está exenta de riesgos, se han registrado complicaciones de la técnica como RPM (0,3%), oligoamnios, corioamnionitis e incluso muerte fetal intraparto (0,1%) derivada de la técnica (40). La tasa de complicaciones es similar a lo analizado en la literatura; Jummaat et al. que describen un 86% de amniocentesis sin complicaciones (41). En nuestro estudio, sólo objetivamos un caso de corioamnionitis clínica tras la realización de una amniocentesis.

Las malformaciones estructurales fueron informadas en casi un cuarto de los casos analizados. Se ha descrito que entorno al 1-2% de los fetos con defectos del crecimiento fetal están relacionados con alteraciones estructurales visibles ecográficamente. Esta disparidad entre lo hallado en nuestro estudio y descrito en la literatura científica puede deberse al sesgo de selección que asumimos, puesto que en nuestra muestra analizamos a los fetos CIR precoces y graves, en cuyo caso, la asociación con malformaciones estructurales es mayor (20).

El sexo neonatal más frecuente en nuestra muestra es concordante con otras series en las que se reflejan el predominio del sexo femenino en relación con la patología de CIR (42).

La prematuridad es otro de los grandes principales problemas de la obstetricia y la neonatología, se considera que las complicaciones del parto pretérmino son causa de la mayoría de muertes en el periodo neonatal. La tasa de prematuridad objetivada al analizar la muestra es mayor que la obtenida en otros estudios que contemplan los fetos con CIR tanto de inicio precoz como tardío, donde se objetiva un 10,47% de nacimientos antes de la semana 37 de gestación (43,44).

El CIR es una de las principales causas del parto prematuro. En ocasiones, es difícil tomar la decisión de la indicación de finalizar la gestación puesto que el CIR está asociado a mayor morbimortalidad perinatal. Nos encontramos frecuentemente ante situación es en las que hay que equilibrar

y valorar el riesgo/beneficio entre el problema de crecimiento fetal y la prematuridad extrema (45).

La mortalidad descrita para fetos CIR es incluso 10 a 20 mayor que la mortalidad perinatal sin otra patología. La tasa de mortalidad perinatal para la población general en la comunidad de La Rioja durante el periodo de estudio fue menor que la obtenida en la muestra seleccionada. Siendo ya descrito en múltiples investigaciones publicadas anteriormente (13,18,46). Concretamente obtenemos resultados similares a los arrojados por un estudio realizado por Pels et al. describen un 12,30% de mortalidad prenatal y un 6,60% neonatal (47). Además, las muertes fetales que acontecen antes de la semana 32 tienen estrecha asociación con el CIR (48).

Es bien conocido el aumento de morbilidad neonatal en los recién nacidos con CIR es alta, se estima que se encuentra en torno al 50% (49). La tasa de morbilidad neonatal hallada en nuestro estudio fue un tanto menor.

El crecimiento ponderoestatural postnatal depende de la causa del retraso del crecimiento, la ingesta nutricional durante el periodo postnatal y el entorno social. Aproximadamente dos tercios de la muestra analizada presentó un peso y/o altura por debajo del P3, siendo acorde a lo publicado en la literatura (13).

Además de la restricción del crecimiento, los recién nacidos con bajo peso presentan mayor riesgo de presentar puntuaciones más bajas en pruebas cognitivas, dificultad de aprendizaje escolar, necesitando en ocasiones educación especial, desarrollo psicomotor enlentecido con disfunción neurológica motora y problemas de comportamiento como trastorno del déficit de atención e hiperactividad (13–15, 50). En nuestra muestra casi un quinto de los casos analizados, durante un año de seguimiento, se objetivó un desarrollo psicomotor enlentecido. El periodo de seguimiento es corto y sería interesante seguir el progreso psicomotor y de crecimiento de estos nacidos de bajo peso.

Si bien es conocida la importancia de la relación causal entre los defectos del crecimiento fetal intrauterino y patología en la adolescencia e incluso en la edad adulta (síndrome metabólico, cardiopatía isquémica, parkinsonismo...) (16,17), por ello sería conveniente realizar estudios prospectivos y no sólo llevar a cabo un seguimiento de un año, sino a largo plazo.

La mayoría de los resultados expuestos coinciden con la bibliografía revisada. Existen muchos aspectos que todavía no se conozcan sobre la restricción del crecimiento intrauterino precoz. El cumplimiento del protocolo de estudio descrito, la monitorización de estos fetos y su seguimiento postnatal a largo plazo nos indicarían si estamos en el camino adecuado de ayudar a estos niños y sus familias o hemos de modificar nuestro manejo actual.

La limitación principal de este estudio es el tamaño muestral, con una cantidad de casos tan reducida no es representativa de toda la población. De cualquier modo, habría que tener en cuenta que, aunque estos resulta-

dos sean los descritos, sería conveniente aumentar el tamaño muestral en un estudio multicéntrico y con periodos de seguimiento más prolongados para poder obtener resultados más sólidos.

## **5. CONCLUSIONES**

El crecimiento intrauterino restringido fue aproximadamente un 3% de las indicaciones de amniocentesis durante el periodo de estudio.

La edad superior a los 35 años y el tabaquismo se consideran factores de riesgo de crecimiento intrauterino restringido; casi un tercio y un cuarto de la muestra analizada, respectivamente, presentaban dichos factores. Sin embargo, no se encontró mayor frecuencia de índice de masa corporal materno bajo y preeclampsia.

El análisis del líquido amniótico, obtenido tras la realización de la prueba invasiva, detectó alteraciones genéticas en 2 de los 21 casos. No se objetivó causa infecciosa del retraso de crecimiento fetal.

La mayoría de las gestaciones finalizaron a término, siendo la vía más frecuente el parto eutócico. La tasa de cesáreas en el grupo a estudio fue superior a la tasa de la población general, en nuestro centro.

La mortalidad perinatal fue mayor en el grupo a estudio que en la población general y similar a lo publicado en la literatura, no hubo complicaciones neonatales graves.

El crecimiento ponderoestatural durante el primer año de vida se vio alterado en aproximadamente dos tercios, el desarrollo psicomotor fue entolecido en un quinto de la muestra. En un futuro, es conveniente la ampliación de estas líneas de investigación para poder obtener resultados más sólidos y así lograr un mayor conocimiento del crecimiento intrauterino restringido precoz.

## **6. AGRADECIMIENTOS**

Después de todo el este tiempo realizando este trabajo hoy es el día de dar las GRACIAS. Gracias por el apoyo incondicional, por su colaboración y sobre todo por la oportunidad que me han brindado todos y cada uno de los profesionales que integran el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital San Pedro de Logroño, para poder realizar este trabajo. Agradecer también la disposición del Servicio de Pediatría del mismo centro por su colaboración. Cada página tiene una parte de vosotros: GRACIAS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. The Investigation and Management of the Small for Gestational Age Fetus. Green-top Guidel No 31. 2013;(31):1–34.
2. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98.
3. Bamberg C, Kalache KD, Kadar N, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004 Oct;9(5):387–94.
4. Ott WJ. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2000 Oct;19(10):661–5; quiz 667.
5. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol.* 2008 Aug;32(4):274–80.
6. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Aug;59(8):617–27.
7. Wardlaw T. Low Birthweight: country, regional and global estimates. *Jelka Zupan Med Off Dep Reprod Heal Res Dep Reprod Heal Res.* 2004;8.
8. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009 Feb;6 Suppl 3:332–6.
9. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008 Jan 1;36(4):277–81.
10. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Semin Perinatol.* 2008 Jun;32(3):219–24.
11. Sehested LT, Pedersen P. Prognosis and risk factors for intrauterine growth retardation. *Dan Med J.* 2014;61(4).
12. Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2013 Jul;33(7):553–7.
13. Murki S, Sharma D. Intrauterine Growth Retardation -A Review Article. *J Neonatal Biol.* 2014;3:3.
14. Ramenghi LA, Martinelli A, De Carli A, Brusati V, Mandia L, Fumagalli M, et al. Cerebral maturation in IUGR and appropriate for gestational age preterm babies. *Reprod Sci.* 2011 May 1;18(5):469–75.
15. Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, Arranz A, Illa M, Botet F, et al. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2011;38:288–94.

16. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004 Dec;23(6 Suppl):588S-595S.
17. Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, Hay WW, Jr. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin Reprod Med.* 2011 May;29(3):225-36.
18. Grisarú-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A, et al. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):150.e1-150.e7.
19. Wilcox AJ. Intrauterine growth retardation: beyond birthweight criteria. *Early Hum Dev.* 1983 Oct;8(3-4):189-93.
20. Hendrix N, Berghella V. Non-Placental Causes of Intrauterine Growth Restriction. Vol. 32, *Seminars in Perinatology.* 2008. p. 161-5.
21. Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE, et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2005 Jan 1 ;112(1):31-7.
22. Dall'Asta A, Girardelli S, Usman S, Lawin O'Brien A, Paramasivam G, Frusca T, et al. Etiology and perinatal outcome of periviable fetal growth restriction associated with structural or genetic anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Mar 14;55(3):368-74.
23. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Malarvisly G, Po LU, Ratnam SS. Early Asymmetric IUGR and Aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996 Aug 1;22(4):365-70.
24. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. Vol. 40, *Prenatal Diagnosis.* John Wiley and Sons Ltd; 2019. p. 432-46.
25. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Feb;168(2):547-55.
26. Robinson JS, Moore VM, Owens JA, McMillen IC. Origins of fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Sep;92(1):13-9.
27. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol.* 2009;587(14):3453-8.
28. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Vol. 295, *Archives of Gynecology and Obstetrics.* Springer Verlag; 2017. p. 1061-77.
29. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the defini-

- tion of early-and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):99–105.
30. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):140–7.
  31. Parra-Saavedra M, Cruz-Lemini M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, et al. Amniocentesis: A practice guideline. Vol. 25, *Diagnostico Prenatal.* Elsevier Doyma; 2014. p. 20–7.
  32. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975 Sep;82(9):702–10.
  33. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jan;37(1):116–26.
  34. OMS | 10 datos sobre la obesidad [Internet]. Available from: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>
  35. Gaudineau A. Prévalence, facteurs de risque et morbi-mortalité materno-fœtale des troubles de la croissance fœtale. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod.* 2013 Dec;42(8):895–910.
  36. Figueras F, Meler E, Eixarch E, Francis A, Coll O, Gratacos E, et al. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: Subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jun;138(2):171–5.
  37. Rasmussen S, Irgens LM. History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy-induced hypertension. *Hypertension.* 2008 Apr;51(4 PART 2 SUPPL.):1231–8.
  38. Sojo L, Garcia-Patterson A, María M-A, Martín E, Ubeda J, Adelantado J-M, et al. Are birth weight predictors in diabetic pregnancy the same in boys and girls? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Nov 25;153(1):32–7.
  39. Chen CP, Chern SR, Chen YN, Wu PS, Yang CW, Chen LF, et al. Mosaic trisomy 15 at amniocentesis: Prenatal diagnosis, molecular genetic analysis and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Aug 1;54(4):426–31.
  40. Amniocentesis [Internet]. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/aminocentesis.html>
  41. Jummaat F, Ahmad S, Mohamed Ismail NA. 5-Year review on amniocentesis and its maternal fetal complications. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;40(2).
  42. Ortiz TA, Armada Maresca MI, Pineda JA. Retraso del crecimiento fetal: Epidemiología y velocidad de crecimiento intrauterino. Vol. 47. 1997.
  43. Serrano JJ, De La Torre AJ, Muñoz MDC, Arjona JE. Incidencia y características epidemiológicas del crecimiento intrauterino restringido en el

- Hospital Universitario Reina Sofía. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2009 Nov 1;36(6):209–14.
44. Spencer R, Ambler G, Brodzski J, Diemert A, Figueras F, Gratacós E, et al. EVERREST prospective study: A 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jan 23;17(1):43.
  45. Monier I, Ancel P-Y, Ego A, Guellec I, Jarreau P-H, Kaminski M, et al. Gestational age at diagnosis of early-onset fetal growth restriction and impact on management and survival: a population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017 Nov 1;124(12):1899–906.
  46. Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE, Cousens S, Blencowe H, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):417–25.
  47. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. Vol. 99, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Wiley-Blackwell; 2020. p. 153–66.
  48. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr 1;204(4):288–300.
  49. Resultados perinatales del crecimiento intrauterino retardado [Internet]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2006000100009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2006000100009)
  50. von Beckerath A-K, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Feb;208(2):130.e1-130.e6.