

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Retardo del crecimiento intrauterino: un desafío diagnóstico

Dr. Enrique Donoso Siña
Profesor Adjunto de Obstetricia y Ginecología
Departamento de Obstetricia y Ginecología

El retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) es una alteración del desarrollo fetal caracterizada por una desaceleración de la velocidad de crecimiento. Tiene una prevalencia variable entre el 3% y el 10% de la población obstétrica, dependiendo especialmente de los criterios diagnósticos utilizados. Se estima que la mortalidad perinatal en RCIU es 8 a 10 veces mayor que la de la población general. Dado que la mortalidad perinatal en Chile es de 14 por mil nacidos vivos, resulta fácil comprender que esta patología fetal es un problema importante de salud pública, constituyéndose en uno de los desafíos de máxima relevancia para el obstetra perinatólogo.

La etiología de este síndrome es multifactorial, siendo sus principales causas la insuficiencia placentaria, las cromosomopatías, las malformaciones congénitas mayores, las infecciones intrauterinas, las adicciones maternas (alcohol, drogas, tabaco), el embarazo múltiple y la subalimentación materna (1).

El diagnóstico neonatal del RCIU es relativamente sencillo. Consiste en relacionar el peso neonatal y la edad gestacional al nacer en un gráfico de crecimiento intrauterino. Si el peso para la edad gestacional se ubica bajo el percentil 10 de la curva, se acepta operativamente que el recién nacido presenta RCIU.

Como enunciamos anteriormente, esta condición plantea el desafío de efectuar su diagnóstico antes del parto, con el fin de tomar medidas terapéuticas que permitan revertir o atenuar la alteración y decidir la interrupción oportuna del embarazo para disminuir la morbimortalidad perinatal.

La presencia de factores de riesgo para RCIU, la medición de la altura uterina, y la estimación clínica del peso fetal y de la cantidad de líquido amniótico, son predictores clínicos adecuados para el diagnóstico del crecimiento fetal normal (especificidad de 90%), pero poco eficaces para el diagnóstico de crecimiento fetal subnormal (sensibilidad de 50%-60%) (2).

En 1975, Campbell y Wilkins correlacionaron la circunferencia abdominal del feto, obtenida por ultrasonografía, con el peso neonatal. Posteriormente se desarrollaron múltiples ecuaciones de regresión que permitieron estimar el peso neonatal mediante la correlación de diferentes parámetros antropométricos fetales medidos por ultrasonografía. Sin embargo, al aplicar estas ecuaciones en nuestra población se observaron resultados equívocos, motivo por el cual en la Unidad de Medicina Perinatal se decidió desarrollar una ecuación de regresión múltiple que sirviera como instrumento para estimar el peso fetal mediante ultrasonografía para el diagnóstico antenatal del RCIU.

DESARROLLO DEL INSTRUMENTO

Se efectuó ultrasonografía a 110 fetos cuyas madres tenían programada una cesárea electiva o estaban en trabajo de parto inicial. Todas ellas eran sanas, con feto único, membranas ovulares íntegras y con diagnóstico exacto de la edad gestacional mediante fecha de última menstruación y ecografía a las 12 semanas. La fetometría ultrasonográfica efectuada consistió en la medición de los diámetros cefálicos biparietal (DBP) y frontooccipital (DFO), los diámetros abdominales transverso (DAT) y anteroposterior (DAP) y la longitud del fémur (LF). La población fetal no fue seleccionada y el parto se verificó dentro de las 72 horas de efectuada la fetometría.

Mediante análisis de correlación simple y múltiple, se relacionaron la fetometría ultrasonográfica con el peso neonatal y la longitud del fémur con la talla neonatal. Con las ecuaciones de regresión obtenidas se procedió al cálculo del peso y talla fetal estimada (PFE y TFE). La diferencia entre los valores predichos y los observados se expresó como porcentaje del parámetro observado. Los resultados obtenidos mostraron una excelente correlación entre las variables (3, 4). En la Tabla 1 se presentan las ecuaciones obtenidas y el coeficiente de correlación respectivo.

TABLA 1

ECUACIONES DE REGRESION PARA LA ESTIMACION DEL PESO Y TALLA FETAL

$$PFE' = 30,1(DBP) + 13,2(DFO) + 22,0(DAT) + 8,9(DAP) + 48,4(LF) - 7469,1$$

$$TFE'' = 0,55(LF) + 8,66$$

* $r = 0,92$

** $r = 0,86$

PFE: peso fetal estimado; TFE: talla fetal estimada; DBP: diámetro biparietal; DFO: diámetro frontooccipital; DAT: diámetro abdominal transverso; DAP: diámetro abdominal anteroposterior; LF: longitud del fémur.

INVESTIGACIONES DERIVADAS

En 1990, Robert *et al.* (5) evaluaron la eficacia clínica de las ecuaciones obtenidas en el diagnóstico del RCIU, verificándose así la utilidad del instrumento desarrollado. En la Tabla 2 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 2

EFICACIA DIAGNOSTICA DE LA ESTIMACION ULTRASONOGRAFICA DEL PESO FETAL EN RCIU

Diagnóstico ultrasonográfico	Diagnóstico neonatal RCIU (+)	Diagnóstico neonatal RCIU (-)	Total
RCIU (+)	61	18	79
RCIU (-)	4	19	23
Total	65	37	102

Sensibilidad: 94% (61/65). Especificidad: 51% (19/37). Valor predictivo positivo: 77% (61/79). Valor predictivo negativo: 83% (19/23).

Posteriormente, Bustos *et al.* (6) determinaron los índices ultrasonográficos de proporcionalidad corporal en fetos de término, los que son fundamentales para determinar la simetría o la asimetría del RCIU. Para esto, utilizando las ecuaciones para estimar peso y talla fetal, se obtuvo un índice ponderal intrauterino, el cual se correlacionó significativamente con el índice ponderal neonatal ($r = 0,49$; $p < 0,01$).

En 1991, Donoso *et al.* (7) compararon la ecuación original con cuatro de las fórmulas extranjeras más conocidas, en una población de fetos con RCIU diagnosticado mediante el instrumento diseñado. La fórmula local presentó la mejor correlación ($r = 0,92$) entre el peso

fetal estimado y el peso neonatal, con un error de estimación no significativo y una variabilidad de $\pm 8,3\%$. Las fórmulas extranjeras presentaron un error de estimación significativo y una variabilidad superior a $\pm 10\%$ (Tabla 3).

TABLA 3

ANALISIS ESTADISTICO DE LA EXACTITUD DE CUATRO FORMULAS PARA LA ESTIMACION ULTRASONOGRAFICA DEL PESO FETAL EN RCIU (Rango 1.010 - 2.980 g)

Fórmula	EPF (g)	r	Error (% \pm DE)
U. Católica	2177 \pm 498	0,92	-5,1 \pm 8,3
Campbell	2005 \pm 450	0,83	-11,3 \pm 11,3*
Hadlock	1932 \pm 418	0,89	-14,7 \pm 10,0*
Shepard	1948 \pm 388	0,85	-14,0 \pm 10,9*

EPF: Estimación del peso fetal.

* $p < 0,05$

PROYECCIONES

Disponer de un instrumento que nos permite identificar el retardo del crecimiento fetal en forma antenatal, ha facilitado el diseño de investigaciones prospectivas para el estudio de la fisiopatología del RCIU, las que se resumen a continuación.

Metabolismo de la glucosa y RCIU de etiología no precisada (8)

Diversos estudios indican que el RCIU se asocia a valores de glicemia materna más bajos que en grupos controles al ser sometidos a una sobrecarga oral de glucosa. Motivados por algunos errores metodológicos de esos estudios, se decidió investigar prospectivamente este problema.

Se estudió el metabolismo de la glucosa en 20 embarazadas con RCIU de etiología no precisada, el cual fue comparado con el de 20 embarazadas con crecimiento fetal normal. Se administraron en ambos grupos 25 g de glucosa endovenosa, obteniéndose muestras en ayuno y cada 10 minutos durante una hora, para determinación de glucosa e insulina plasmática. No se observaron diferencias significativas entre los valores de glicemia materna. Sin embargo, se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los valores de insulinemia materna tanto en ayuno como en postcarga de glucosa (Tabla 4). Si bien los resultados muestran un estado de normoglicemia en ambos grupos, en las embarazadas con RCIU esto se logra con una respuesta insulínica significativamente más alta, probablemente debido a una mayor resistencia periférica a la insulina (FONDECYT 0414-88).

TABLA 4

CURVA DE INSULINEMIA MATERNA POSTSOBRECARGA ENDOVENOSA DE 25 g DE GLUCOSA EN EMBARAZADAS CON FETOS RCIU Y NORMALES ($p < 0,05$)

	INSULINEMIA (UI/ml)	
	Control	RCIU
0 minutos	12 ± 5	17 ± 11
10 minutos	147 ± 66	212 ± 92
20 minutos	123 ± 54	191 ± 98
30 minutos	91 ± 32	141 ± 91
40 minutos	63 ± 20	102 ± 72
50 minutos	45 ± 15	73 ± 56
60 minutos	33 ± 14	51 ± 37

Expansión inadecuada de volumen plasmático materno en RCIU (9)

En 18 embarazadas con fetos de tamaño normal y 16 con RCIU idiopático, se efectuaron mediciones de volumen plasmático, estradiol, progesterona y aldosterona. Los resultados indican que las madres con RCIU experimentan una expansión menor del volumen plasmático entre las 36 y 38 semanas de gestación, con valores significativamente menores de estradiol, progesterona y aldosterona. La actividad de renina plasmática fue similar en ambos grupos (Tabla 5).

TABLA 5

EXPANSION DE VOLUMEN PLASMATICO Y NIVELES HORMONALES EN EMBARAZADAS CON FETOS RCIU Y NORMALES

	Control	RCIU
Volumen plasmático(ml)	1395 ± 190	534 ± 154 *
Estradiol (ng/ml)	25 ± 1.8	18 ± 1.9 *
Progesterona (ng/ml)	234 ± 22	154 ± 18 *
Aldosterona (pg/ml)	833 ± 75	508 ± 78 *
R (ng/ml/h)	13 ± 1.4	17 ± 2.6 **

* significativo ($p < 0,01$)

** no significativo

R: actividad de renina plasmática.

Estas observaciones sugieren que en el RCIU idiopático se produce una disociación del eje renina-aldosterona, la que podría ser responsable de la menor expansión de volumen plasmático. Los niveles disminuidos de esteroides podrían ser una causa asociada de esta expansión inadecuada, aunque no puede descartarse que sólo reflejen el compromiso de la unidad fetoplacentaria asociado al RCIU (FONDECYT 0592-89).

Cambios hormonales en preeclampsia y en RCIU idiopático (10)

Se estudiaron los niveles de volumen plasmático, actividad de renina plasmática, aldosterona, estradiol y progesterona en 12 embarazadas normotensas y en 13 preeclápticas (PE), todas con fetos con RCIU. El volumen plasmático estaba disminuido en ambos grupos. En PE se observaron una menor actividad de renina plasmática, niveles más bajos de aldosterona, niveles más altos de progesterona, la relación aldosterona/progesterona fue menor y no hubo diferencias en los niveles de estradiol.

Los resultados señalan que la reducción del volumen plasmático en PE y en embarazadas normotensas con RCIU podría tener un rol causal. Sin embargo, las diferencias observadas en los niveles hormonales sugieren que el mecanismo de expansión inadecuada de volumen plasmático es diferente (FONDECYT 0657/92).

Niveles hormonales maternos en RCIU idiopático (11)

Se ha demostrado que embarazadas con RCIU idiopático presentan una menor expansión del volumen plasmático. Este trabajo estudia los posibles mecanismos hormonales involucrados en este fenómeno comparando 26 embarazadas con fetos normales y 30 con RCIU idiopático. Como se esperaba, el grupo de madres con RCIU presentó un volumen plasmático disminuido (2.976 ± 76 ml vs 3.594 ± 103; $p < 0,001$). No hubo diferencias en los niveles de

péptido natriurético auricular, ni en la actividad de renina plasmática. Sin embargo, en el RCIU se observaron menores niveles de aldosterona plasmática (414 ± 47 vs 715 ± 66 pg/ml; $p < 0,001$), estradiol ($20 \pm 1,8$ vs $26 \pm 1,7$ ng/ml; $p < 0,03$) y progesterona ($159 \pm 10,5$ vs 238 ± 19 ng/ml; $p < 0,001$).

El grupo de madres con RCIU presentó una excreción urinaria reducida de kaliceína (414 ± 98 vs 824 ± 135 nmoles/24h; $p < 0,03$), 6-keto-PGF 1α (701 ± 66 vs 1.072 ± 110 ng/24h; $p < 0,03$) y tromboxano B 2 (197 ± 40 vs 336 ± 44 ng/24h; $p < 0,05$).

Los resultados de este trabajo, que obtuvo uno de los cuatro premios otorgados en el VIII Congreso Mundial de Hipertensión en el Embarazo, realizado en noviembre de 1992 en Buenos Aires, Argentina, son consistentes con la idea de que la expansión inadecuada del volumen plasmático materno conduce a RCIU. La reducción relativa de sustancias maternas vasoactivas y de aldosterona, apoya la hipótesis de que estas hormonas son importantes en la regulación del volumen plasmático materno. La causa de la disociación en el eje renina-aldosterona permanece aún no determinada (FONDECYT 0592-89).

Como se puede observar en esta apretada síntesis, desde la creación de la Unidad de Medicina Perinatal del Departamento de Obstetricia y Ginecología en 1985, se ha establecido una línea de investigación en relación al diagnóstico antenatal y la fisiopatología del RCIU, en la cual se han unido los esfuerzos de médicos clínicos y de fisiólogos, en búsqueda de las posibles causas de una enfermedad fetal que tiene un importante riesgo de morbilidad perinatal.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Villar J, Belizan JM. The evaluation of the methods used in the diagnosis of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41:187-192.
2. Belizán JM, Villar J, Carroli G. Retardo del crecimiento fetal. En: Pérez A, Donoso E (Eds.) *Obstetricia*. Publicaciones Técnicas Mediterráneo, Santiago, Chile, 1992, 321-336.
3. Herrera B, Donoso E, Gormaz G, Tsunekawa H. Estimación del peso fetal mediante ultrasonografía. ¿Balanza intrauterina? *Rev Chil Obstet Ginecol* 1986; 51:478-485.
4. Donoso E, Gormaz G, Herrera B, Tsunekawa H. Estimación del peso y talla fetal mediante ultrasonografía. *Rev Latinoam Perinatol* 1986; 6:133-137.
5. Robert JA, Gómez R, Gormaz G, Herrera B, Ibacache S. Valor del examen ultrasonográfico en el diagnóstico y pronóstico del retardo de crecimiento intrauterino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1990; 55:188-193.
6. Bustos JC, Donoso E, Gormaz G, Herrera B. Índices ultrasonográficos de proporcionalidad corporal en fetos de término. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 1990; 55:332-335.
7. Donoso E, Robert JA, Gómez R, Gormaz G. Estimación ultrasonográfica del peso fetal en retardo del crecimiento intrauterino. Análisis comparativo de cuatro fórmulas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1991; 56:274-276.
8. Donoso E, Rosso P, Espinoza R, Robert JA, Gutiérrez B. Metabolismo materno de la glucosa y retardo del crecimiento fetal de etiología no precisada. XXIII Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología. Torno II, Contribuciones, 1989, Santiago, Chile.
9. Salas S, Espinoza R, Robert JA, Donoso E, Gutiérrez B, Rosso P. Expansión inadecuada de volumen plasmático en el retardo del crecimiento fetal. VIII Congreso Chileno de Neonatología, 1990, Santiago, Chile.
10. Salas S, Rosso P, Robert JA. Hormonal changes in pre-eclampsia and in idiopathic fetal growth retardation. 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy, Buenos Aires, Argentina, 1992.
11. Salas S, Rosso P, Espinoza R, Robert JA, Valdés G. Maternal hormonal level in idiopathic fetal growth retardation. 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy. Buenos Aires, Argentina, 1992.