

Restricción del crecimiento fetal y postnatal: causas genéticas

Dr. Jorge **Johnson-Ponce***, Dra. Ma. del Rocío **Báez-Reyes****

RESUMEN

La restricción del crecimiento fetal y postnatal se ha constituido como una de las principales causas de morbilidad perinatal. No obstante, es necesario entender dicha restricción como la consecuencia final de múltiples factores. Dentro de éstos, tenemos los de origen genético, que implican no sólo un menor peso fetal y un recién nacido que presente bajo peso; sino, además, la posibilidad de encontrar defectos congénitos, lo cual conlleva un mal pronóstico. Sólo el estudio integral de un embarazo de alto riesgo permite una asesoría completa y un riesgo de recurrencia preciso.

Palabras clave: restricción del crecimiento, aspectos genéticos, prematuridad, cromosomopatía.

Fetal and postnatal growth restriction. Genetic causes

ABSTRACT

Restriction of the fetal and postnatal growth has been considered as one of the main causes of perinatal morbidity and mortality. Nevertheless, it is necessary to understand this restriction as the final consequence of multiple factors. Among these, we have those of genetic origin that involve not only a lower fetal weight and a newborn which shows a low weight; but also, the possibility to find congenital defects that lead to a bad prognosis. Only the integral study of a high risk pregnancy allows the clinicians to achieve a complete counseling and predict the precise recurrence risk.

Key words: Growth restriction, genetic aspects, prematurity, chromosomopathy.

Introducción

En todo el mundo la restricción del crecimiento fetal y postnatal (RCFP) es un problema de salud pública de la esfera obstétrica que repercute en diferentes niveles: México no es la excepción, tanto la prematuridad (con su morbilidad asociada) y otras secuelas impactan negativamente tanto en el feto y recién nacido como en la pareja, la familia y en la sociedad. Tan sólo en Estados Unidos de América se estima que los costos hospitalarios por la prematuridad exceden los 2 mil millones de dólares por año.¹

Definición

Actualmente la definición aceptada de restricción del crecimiento es aquel feto que al nacimiento presenta un peso por debajo de la percentil 10 para la edad gestacional.²

Antecedentes históricos

En los años 60's en los Estados Unidos de América se empezó el estudio de la asociación del peso al nacimiento con los desenlaces adversos tempranos y tardíos. El primer intento fue una clasificación según el peso al nacimiento, establecido por la OMS y ésta es vigente aún para fines epidemiológicos. Posteriormente les pareció más fácil realizar una clasificación, según términos estadísticos a los recién nacidos, como se puede apreciar en el *cuadro 1*.

Posterior a los estudios de los Drs. Lubchenco y Usher se estableció que la percentil 10 no parecía ser el punto de corte más idóneo para considerar un alto riesgo para desenlaces adversos. Con base en los estudios de McIntire podemos afirmar que es por debajo del percentil 3 donde se encuentra la mayoría de los desenlaces adversos (*Cuadro 1*).³⁻⁵

* Médico Materno Fetal, Departamento de Ginecología y Obstetricia Hospital General "Ignacio Morones Prieto" en San Luis Potosí,
** Genetista clínica y perinatal del Instituto Nacional de Perinatología y Asesora externa en Genética de la Clínica de Especialidades de la Mujer de la SEDENA.

Correspondencia:

Dra. Ma. del Rocío Báez-Reyes.

Departamento de Genética. Subdirección de Investigación. Instituto Nacional de Perinatología, SSa. Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes. 2º. Piso Torre de Investigación. C.P. 11000 México, D.F. Tel.: 5520-9900, Ext. 155.

Correo electrónico: rocio_baezreyes@yahoo.com.mx

Recibido: Noviembre 14, 2007.

Aceptado: Abril 19, 2008.

Cuadro 1. Clasificación, según términos estadísticos.

• Retardo del crecimiento fetal:	Percentil	< 10.
• Normal:	Percentil	10 - 90.
• Macrosómico:	Percentil	> 90.

Cuadro 2. Complicaciones asociadas con la RCFP.

Muerte intrauterina
Parto prematuro
Hipoxia y acidemia neonatal
Policitemia
Crisis convulsivas
Hemorragia intracraneal
Déficit neurológico
Síndrome de dificultad respiratoria
Enterocolitis necrozante

En los años 90's se prefirió el término de restricción en lugar del de retardo, puesto que este último lleva una connotación sobre el detrimento en la capacidad intelectual, situación que se presenta en la minoría de los casos.

En este momento, con la información que se tiene sobre la programación fetal y las repercusiones tanto a corto como a mediano y largo plazos, se prefiere decir fetal y postnatal, dato que el fenómeno de alteración en el crecimiento y desarrollo no se limita al ambiente intrauterino.⁶

Epidemiología

En todo el mundo, aproximadamente entre 3 a 10% de los embarazos cursan con restricción del crecimiento, aunque varía dependiendo de la definición empleada y del parámetro de crecimiento utilizado.⁷

En México carecemos de estadísticas, pero de acuerdo a cifras del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), solamente 6% de los recién nacidos tuvieron un peso menor a 2,500 g. En el 2005. En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de acuerdo con estudios realizados, se ha visto que aproximadamente 5.8% de los recién nacidos cursan con Restricción del Crecimiento Intra Uterino (RCIU).^{8,9}

Diagnóstico

La sospecha del diagnóstico se puede establecer en aquellos embarazos que cuenten con uno o más factores de riesgo o en los casos donde la ganancia de altura uterina no es la esperada.

El diagnóstico intrauterino se establece con base en un peso menor a la percentil 10 para la edad gestacional y se confirma con el peso al nacimiento.¹⁰

Clasificación

Anteriormente se clasificó la RCIU como simétrica y asimétrica en base al momento de la afección intrauterina y ciertas características ultrasonográficas. Actualmente se clasifica a los embarazos de acuerdo con el esquema representado en el *cuadro 3*.

Etiología

Múltiples factores de riesgo han sido identificados como causa de la restricción del crecimiento y han sido divididos como maternos, fetales y útero-placentarios (*Cuadro 4*).¹⁴

En algunos casos se puede identificar más de un factor de riesgo. Cuando se identifica alguno, podemos afirmar que se trata de un caso idiomático (por exclusión).

Fisiopatología

Se ha postulado que la placenta sólo se ve afectada en los casos idiomáticos, vasculopatías y alteraciones de la placentación. En los casos que presentan alguna alteración genética, el mecanismo propuesto para explicar el trastorno en el crecimiento ha sido el de alteraciones intrínsecas en el feto; no obstante, se ha establecido en los estudios de patología placentaria que también existe un daño vascular-placentario. Además, dicho daño es proporcional a la reducción en el peso al nacimiento.¹⁵

Genética y restricción del crecimiento

Cromosomopatías

Aunque el bajo peso es una característica común en muchas de la anormalidades cromosómicas, la incidencia de defectos cromosómicos en reonatos con restricción del crecimiento fetal postnatal (RCFP) es menor al 10%. Por otra parte, entre aquellos recién nacidos con defectos al nacimiento la probabilidad de cursar con RCFP es 2-5 veces más alta comparado con la población fetal sin defectos (*Cuadro 5*).¹⁶

En 1993, Snijders y cols. publicaron un artículo donde de un total de 458 pacientes referidas por RCIU (con edad gestacional promedios de 29 semanas de gestación), 19% (89

Cuadro 3. Clasificación de los embarazos.

- Normal: Peso fetal estimado entre el percentil 10-90.
- Pequeño para la edad gestacional: peso menor de la percentila 10 y mayor de la 3 con flujos Doppler normal (potencial de crecimiento bajo).
- RCIU: Peso fetal estimado en percentil < 3 con o sin alteraciones en flujos Doppler o peso fetal estimado en percentil < 10 con alteraciones en flujos Doppler.¹¹⁻¹³

Cuadro 4. Factores de riesgo asociados a RCIU.

Maternos	Fetales	Úteros-placentarios
Desnutrición	Anomalías cromosómicas	Miomas
Bajo peso prenatal	Trisomía: 18, 13, 21.	Malformaciones uterinas
Patología intestinal	Sx. de Turner	Insuficiencia placentaria
Pancreatitis crónica	Mosaicismo cromosómicos	Defectos de la invasión trofoblástica
Ambientales		
• Altura	Deleciones	
• Tabaco	Defectos congénitos	Infartos placentarios
• Alcohol	Infecciones fetales	Corioangiomas
• Drogas	Anemia fetal	Placenta previa
• Fármacos	Embarazo gemelar	DPPNI
Hipoxia		
Enfermedades cardiovasculares		
Anemia		
Vasculopatías		
EHIE		
SAF		
Neuropatías		
Diabetes con vasculopatía		

EHIE (enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, incluye: hipertensión crónica, hipertensión crónica con preeclampsia agregada, preeclampsia e hipertensión gestacional), SAF (Síndrome antifosfolípidos), Sx (síndrome), DPPNI (Desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta).

Cuadro 5. Restricción del crecimiento entre infantes con malformaciones congénitas.

	No. RN con malformación congénita	No. De RN con RCIU	RR	IC con 95% confianza
Total	13,074	2917	2.6	2.5-2.7
Defectos aislados	9,319	1807	2.2	2.1-2.3
Síndromes	758	298	5.8	5.1-6.7
Defectos múltiples	1,798	534	3.8	3.4-4.2

RN (recién nacidos), RCIU (restricción del crecimiento uterino), RR (riesgo relativo), IC (intervalo de confianza).

fetos) presentaron un cariotipo normal posterior a la amniocentesis citogenética. A un total de 215 fetos (46%) se les pudo identificar alguna evidencia ultrasonográfica de un defecto estructural. En 94% (85 fetos) la RCIU se asocia con defectos evidenciados por ultrasonido y en los cuatro casos restantes únicamente se pudo demostrar RCIU. De este estudio podemos concluir que cuando la RCIU se asocia a algún defecto estructural es más probable encontrar una alteración cromosómica, aunque esto no es patognomónico (*Cuadro 6*).¹⁷

Disomía uniparental

En los artículos de revisión de Kaolusek y cols., se ha observado que dentro de los casos diagnosticados con disomía uniparental existe un gran porcentaje de fetos afectados con restricción del crecimiento (11/14: 78%), siendo estas observaciones reproducidas por otros autores como Moore (*Cuadro 7*).^{18,19}

Pala los cromosomas 2, 6, 14, 16, 20 o 22 no se ha podido establecer que la disomía uniparental constituye una causa de restricción del crecimiento en casos idiomáticos o en los que se asocian con síndrome de Silver-Rusell.²⁰

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento establecido para la restricción del crecimiento fetal y postnatal. El abordaje de los mismos debe integrar los estudios pertinentes para la búsqueda de las causas de la restricción (incluyendo: cromosomopatías, integración de síndromes con base en defectos estructurales, etc.), debe llevarse una vigilancia prenatal estrecha y la interrupción oportuna preferentemente en unidades hospitalarias de tercer nivel.

Pronóstico

El pronóstico depende de la causa identificada y de los defectos estructurales que pudieran condicionar una elevada morbilidad (ejemplo: defecto cardíaco, agenesia renal, etc.).²²

Comentario

La restricción del crecimiento fetal y postnatal debe entenderse como parte final de una secuencia de eventos, como

Cuadro 6. Insidencia de anomalías cromosómicas en presencia de defectos detectables ultrasonográficamente.

Defecto	No. pacientes	Triploidía	Trisomía 18	Otros
Braquicefalia	28	1	6	1
Ventriculomegalia	28	11	4	5
Cráneo en fresa	18	1	16	-
Quiste de plexo coroides	13	-	11	-
Micxrognatia	21	7	11	1
Edema nuchal	13	2	1	3
Hendidura facial	8	1	3	3
Defecto cardíaco	28	3	15	5
Hidronefrosis leve	20	-	5	4
Ausencia de cámara gástrica	11	-	11	-
Fémur corto	122	27	4	5
Sindactilia	32	28	-	-
Dedos empalmados	29	-	25	3

Cuadro 7. Resultado de embarazo en 18 casos con disomía uniparental.

Cromosoma afectado	No. de sacos	Vivo: normal	Vivo: RCIU	Óbito	Aborto terapéutico
7	1		1		
14	1				
15	6	2	3		
16	10	1	7	1	1
Total	18	3	11	1	1

Se desconoce la información del desenlace del embarazo en 1 caso de trisomía 14 y 15. Tabla tomada de la referencia 18.

una consecuencia de varios factores y no como una entidad clínica. Dentro de este marco la investigación de causas genéticas no debe pasarse por alto, sobre todo si se consideran defectos estructurales diagnosticados en forma prenatal. Solamente la interacción coordinada de los obstetras, médicos materno fetales, internistas y genetistas perinatales permite lograr el objetivo de cumplir con un estudio integral de la paciente embarazada para delimitar las causas, los daños, el tratamiento y el riesgo de recurrencia de la restricción del crecimiento.

Referencias

- Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1596-601.
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) Practice Bulletin. Number 12, January 2000. In Compendium ACOG 2004.
- World Health Organization: prevention of perinatal morbidity and mortality. *Public Health Papers*; 1969, p 42.
- Battaglia FC, Libchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71: 159-63.
- McIntire DD, Bloom SL, CASEY BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340: 1234-8.
- Resnik R, Creasy RK, Chapter 28: Intrauterine Growth Restriction, In Creasy-Resnik: Maternal-Fetal medicine, principles and Practice, 5th. Ed. USA: Saunders; 2004, p. 495-512.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 Million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 891-900.
- INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e informática). Estadísticas vitales 2005 (www.inegi.org.mx).
- INPer (Instituto Nacional de Perinatología). Anuario Estadístico 2000, 34-5.
- Cafici D. Cap. 8. Restricción del Crecimiento Intrauterino. En: Ultrasonografía Doppler en Obstetricia. Argentina: Ediciones Journal; 2008, p. 123-40.
- Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler Ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1379-87.
- Gardosi J. New definition of Small for Gestational Age based on fetal growth potential. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl. 3): 15-8.
- Bryan SM, Hindmarsh PC. Normal and Abnormal Fetal Growth. *Horm Res* 2006; 65(Suppl. 3): 19-27.
- Lin CC, Santolayas-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1044-55.
- Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative Analysis of Placental vasculature in the Third-Trimester Fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 59-63.
- Khoury MJ, Ericsson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82: 83-90.
- Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-55.
- Kalousek DK, Barrett I. Genomic imprinting related to prenatal diagnosis. *Pren Diagnosis* 1994; 14: 1191-201.
- Moore GE, Zebra A, Khan RU, Blunt S, Bennett PR, Vaughan JI. The incidence of uniparental disomy associated with intrauterine growth retardation in a cohort of thirty-five severely affected babies. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 294-9.
- Kotzot D, Lurie IW, Méhes K, Schinzel A. No evidence of uniparental Disomy 2, 6, 14, 16, 20 and 22 as a major cause of intrauterine growth retardation. *Clin Genet* 2000; 58: 177-80.
- Lindor NM, Jalal SM, Thibodeau SN, Bonde D, Suser KL, Karnes PS. Mosaic trisomy 16 in a thriving infant; maternal heterodisomy for chromosome 16. *Clin Gen* 1993; 44: 185-9.
- Alberry M, Soothill. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2007; 92: F62-7.