

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Evaluación ecográfica y diagnóstico de la restricción al crecimiento fetal

Sebastián Lavanderos Bunout

Daniel Martín Navarrete

28 de octubre de 2021

Historia

- 1919: Yippo califica RN $< 2,5$ kg como “prematuros”.
- 1967: Lubchenco, Usher, Battaglia y otros autores identifican RN de bajo peso como en riesgo de desenlace adverso al compararlos con población de referencia.

Definición

Feto que no logra alcanzar su potencial genético de crecimiento.

- Restricción al crecimiento intrauterino: no usar.
- Pequeño para la edad gestacional: recién nacido con peso < p10.

Epidemiología

- Hasta 10% de los embarazos.
- Importante causa de morbimortalidad infantil.
 - Acidosis.
 - APGAR bajo.
 - Ingreso UCIN.
 - **Prematuridad.**
- Aumento riesgo óbito fetal:
 - x2 (1,5%) $p < 10$.
 - 2,5% $p < 5$.

Swanson AM, David AL. Placenta 2015;36:623–30.

Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Am J Obstet Gynecol 2000;182:198–206.

Unterscheider J, et al. BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:63.

Ego A, et al. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1042–9.

Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Am J Obstet Gynecol 2007;196:499–507.

Causas

- 10% - Cromosómicas, genéticas, malformaciones congénitas.
- 10% - Infecciosas.

CUADRO 33-1 CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO DEL RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Maternos

- Enfermedad hipertensiva
- Diabetes pregestacional
- Cardiopatía cianótica
- Enfermedad autoinmunitaria
- Enfermedad pulmonar restrictiva
- Altura elevada (> 3.000 m)
- Tabaquismo/abuso de sustancias
- Enfermedad por malabsorción /desnutrición
- Gestación múltiple

Fetales

- Exposición teratógena
- Infección fetal
- Trastornos genéticos
- Anomalías estructurales

Placentarios

- Enfermedad placentaria primaria
- Desprendimiento e infarto de placenta
- Placenta previa
- Mosaicismo placentario



Importancia

- Resultado adverso perinatal.
- Riesgo aumentado de enfermedades al futuro (Hipótesis de Barker).
 - HTA.
 - DLP.
 - CC.
 - DM.
- Alteraciones en el neurodesarrollo.

Problemas

- Falta de consenso en:
 - Definiciones.
 - Medidas a utilizar.
 - Diagnóstico.
 - Población de referencia.
 - Metodología.

- Solución: guías clínicas y medicina basada en la evidencia.

Definición

EPF < p 10.

- CA < p 10.
- EPF < p5, p3.

Importante: correcto diagnóstico de edad gestacional.
Ideal: Eco precoz (LCN 7 – 60 mm).

Problemas

- 70% de los fetos con EPF < p10 son constitucionalmente pequeños.
 - No tienen mayor riesgo de morbimortalidad.
- ¿Cómo identificar a los que están en riesgo?

Desafío

Clasificación

Precoz

- 30%.
- < 32 s.
- Ausencia de anomalías congénitas.
- Asociado a PE.

Tardío

- 70%.
- \geq 32 s.
- Ausencia de anomalías congénitas.
- Menor asociación a PE.

Clasificación

Simétrico

- 20 – 30%.
- Crecimiento de órganos disminuido proporcionalmente.
- Afección de fase de hiperplasia.
 - Precoz.

Asimétrico

- 70 – 80%.
- Compromiso tamaño abdominal > circunferencia craneana.
- Adaptación fetal a hipoxia.
 - Redistribución de flujo.

Tamizaje

- Objetivo: realizar alguna intervención para disminuir morbimortalidad.
- Métodos:
 - Medición de altura uterina.
 - Ecografía universal.

Medición de altura uterina

- Altura uterina:
 - > 20 s. – se aproxima a la EG.
 - Retraso ≥ 4 cm indica RCF.
 - S 27 – 85%.
 - VPP 18 – 50%.

Herramienta deficiente para predecir RCF.

Mayor precisión de predicción ecográfica de RCF si se sospechó al examen físico.

Medición de altura uterina

- Revisión sistemática (1 ECA):
 - Evidencia inadecuada para comparar con palpación abdominal.

Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD008136.

- Factores que afectan medición:
 - IMC.
 - Vejiga llena.
 - Paridad.
 - Etnia.

Goetzinger KR, et al. J Perinatol 2013; 33:352.

Sparks TN, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24:708.

Pay A, et al. BJOG 2016; 123:1167.

Mongelli M, Gardosi J. Obstet Gynecol 1999; 94:591.

Engstrom JL, Ostrenga KG, Plass RV, Work BA. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96:987.

Medición de altura uterina

- Intervenciones para mejorar el rendimiento:
 - Usar el lado no marcado de la cinta.
 - Mediciones por el mismo operador.
 - Usar gráficos (tendencias) en vez de mediciones únicas.

Ecografía universal

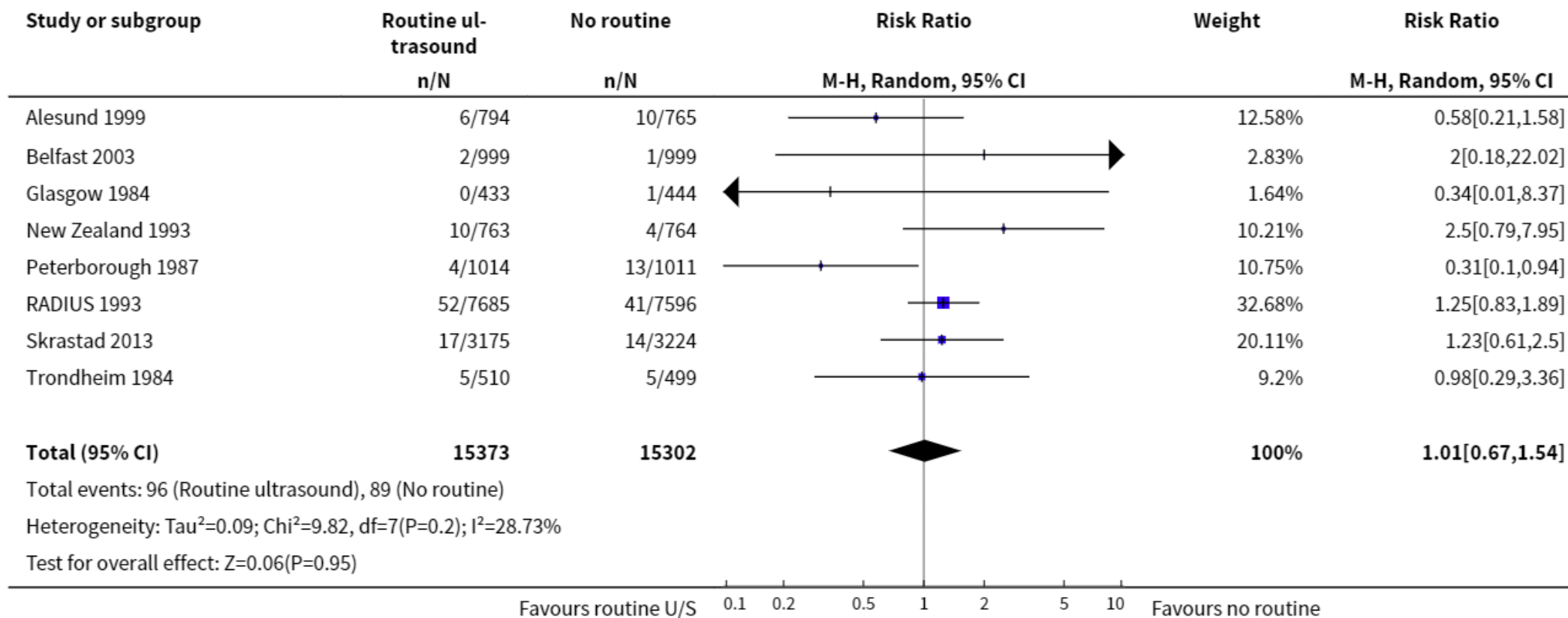
- Meta-análisis (2019): 21 estudios de cohorte (≥ 32 s) – peso nac.
 - Sensibilidad CA para $< p10$: 35% [20 – 52].
 - Sensibilidad EPF para $< p10$: 38% [31 – 46].

 - Especificidad CA: 97% [95 – 98].
 - Especificidad EPF: 95% [93 – 97].

Ecografía universal

- Meta-análisis (2015): 13 ECAs.
 - Sin diferencias en mortalidad perinatal con Eco rutina vs. Sin eco, oculta o selectiva – RR 1,01 [0,67 – 1,54].
 - ¿Pobre rendimiento diagnóstico?
 - ¿Falta de intervenciones efectivas?
 - ¿Fallos metodológicos?

Ecografía universal



Ecografía universal

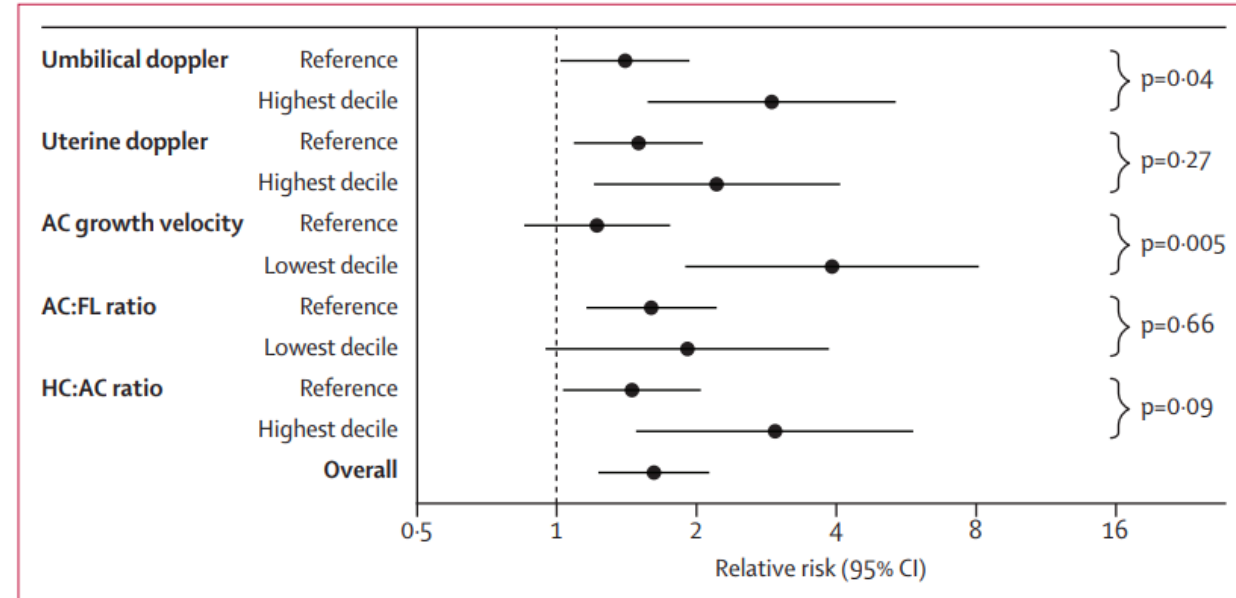


- Estudio prospectivo (2015):
 - Mejor sensibilidad con Eco universal que selectiva.
 - **Sin disminución en resultados perinatales adversos.**

	SGA		Severe SGA	
	Selective	Universal	Selective	Universal
Sensitivity (%)	20% (15–24)	57% (51–62)	32% (22–42)	77% (68–86)
Specificity (%)	98% (98–99)	90% (89–91)	97% (97–98)	87% (86–88)
Positive predictive value (%)	50% (42–58)	35% (31–39)	20% (14–27)	12% (9–15)
Negative predictive value (%)	93% (92–93)	96% (95–96)	98% (98–99)	99% (99–100)
False positive rate* (%)	2% (1–2)	10% (9–11)	3% (2–3)	13% (12–14)
False negative rate† (%)	80% (76–85)	43% (38–49)	68% (58–78)	23% (14–32)
Positive likelihood ratio	10.3 (7.5–14.1)	5.6 (4.9–6.5)‡	11.4 (8.0–16.3)	6.1 (5.3–7.0)
Negative likelihood ratio	0.8 (0.8–0.9)	0.5 (0.4–0.5)‡	0.7 (0.6–0.8)	0.3 (0.2–0.4)
Relative sensitivity	1.0 (reference)	2.9 (2.4–3.5)	1.0 (reference)	2.4 (1.8–3.2)

95% CIs are given in brackets. All values were calculated with estimated fetal weight <10th percentile as screen positive. Statistical comparison by McNemar, weighted generalised score tests, or regression model-based tests as appropriate. All comparisons of selective vs universal had $p < 0.0001$ for both outcomes, except for SGA positive likelihood ratio ($p = 0.0001$), severe SGA positive predictive value ($p = 0.0002$), and positive likelihood ratio ($p = 0.0003$). SGA=small for gestational age (birthweight <10th percentile; severe SGA birthweight <3rd percentile). *Defined as proportion of screen positives among non-SGA infants. †Defined as proportion of screen negatives among SGA infants. ‡Sample calculation: positive likelihood ratio=(199 ÷ 363)/(352 ÷ 3625)=5.6; negative likelihood ratio=(153 ÷ 3262)/(352 ÷ 3625)=0.5.

Table 3: Diagnostic effectiveness of selective versus universal ultrasonographic screening for infants who are small and severely small for gestational age



¿Qué medir en la Eco?

- Biometría estándar:
 - Circunferencia craneana.
 - Diámetro biparietal.
 - Circunferencia abdominal.
 - Longitud del fémur.
- Técnica estandarizada por personal calificado.
- Varias fórmulas con resultados similares.
 - Error $\pm 10\%$.

Salomon LJ, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(6):715-723.

Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Bardin R, Ben-Haroush A. J Ultrasound Med. 2009;28(5):617-629.

Nahum GG, Stanislaw H. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(2):566-574.

Stanislaw H, Nahum GG. J Reprod Med. 2008;53(3):238-239; author reply 239.

Dudley NJ. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(1):80-89.

Milner J, Arezina J. Ultrasound. 2018;26(1):32-41.

¿Qué medir en la Eco?

- Revisión sistemática (2018) comparó 11 fórmulas.
 - Hadlock A tuvo el mejor desempeño.

$$\text{Log10 peso} = 1.326 - 0.00326 * \text{CA} * \text{LF} + 0.0107 * \text{CC} + 0.0438 * \text{CA} + 0.158 * \text{LF}$$

Estimación de peso fetal ecográfica

- Para peso al nacer $< p10$:
 - S 90%.
 - E 85%.
 - VPP 80%.
 - VPN 90%.

- Detección 100% de $p < 3$.

Ott WJ, Doyle S. Obstet Gynecol 1984; 63:201.

Divon MY, et al. Obstet Gynecol 1988; 72:611.

Palo P, Erkkola R, Piironen O, Ruotsalainen P. Am J Perinatol 1989; 6:400.

Baschat AA, Weiner CP. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:154.

Marcadores ecográficos

- CA es el marcador más sensible para RCF:
- Estudio de 3.600 embarazos > 25 s con Eco única:
 - S 61%.
 - E 95%.
 - VPP 86%.
 - VPN 83%.
 - Mejor rendimiento que CC, DBP o AC + CC / DBP.
 - Mejor rendimiento a las 34 s.

Marcadores ecográficos

- CA:

- Estudio prospectivo de 1.000 embarazos de bajo riesgo:
 - CA < p10 tuvo eficiencia diagnóstica parecida a EPF < p10 para RCF.

David C, Tagliavini G, Pilu G, Rudenholz A, Bovicelli L Am J Obstet Gynecol 1996;174:1037-42.

- Meta-análisis (2017):

- CA < p10 rendimiento similar a EPF para RCF con S y E comparables.

Blue NR, Yordan JMP, Holbrook BD, Nirgudkar PA, Mozurkewich EL. Am J Perinatol 2017;34:1115-24.

- Meta-análisis (2019):

- CA y EPF rendimientos similares.
- Con tasa de falsos (+) 10%, CA tuvo mayor sensibilidad.

Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Am J Obstet Gynecol 2019;220:449-59.e19.

Marcadores ecográficos

- Razones biométricas:
 - CC/CA: en RCF asimétrico tamaño hepático disminuye mientras que cabeza se mantiene.
 - > 2 DE para la EG es anormal.
 - Estudio prospectivo para detectar RCF por insuficiencia placentaria:
 - 79% normal.
 - 21% anormal.
 - Rendimiento en etiologías mixtas:
 - S 36%.
 - E 90%.
 - VPP 67%.
 - VPN 72%.

Marcadores ecográficos

- Razones biométricas:
 - LF/CA: independiente de la edad gestacional.
 - > 23,5% anormal.
 - S 56 – 64%. } Para RCF asimétrico.
 - E 74 – 90%. }
 - No detecta RCF simétrico.
 - Rendimiento en población mixta (p90):
 - S 30%.
 - E 91%.
 - VPP 14%.
 - VPN 96%.

Hadlock FP, et al. AJR Am J Roentgenol 1983; 141:979.
Benson CB, Doubilet PM, Saltzman DH, Jones TB. Invest Radiol 1985; 20:727.
Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M. Isr J Med Sci 1991; 27:131.
Weiner CP, Robinson D. Am J Perinatol 1989; 6:380.
Vintzileos AM, et al. Obstet Gynecol 1986; 67:584.

Marcadores ecográficos

- Volumen del líquido amniótico: OHA es una secuela de RCF.
 - Mayor mortalidad.
 - Mayor probabilidad de anomalías congénitas.
 - Mayor incidencia de RCF.
 - OHA + EPF $< p3$ alto valor predictivo para resultado adverso.

Marcador poco sensible para RCF.

Si está presente en ausencia de RPM, malformaciones genito-urinarias o embarazo prolongado, RCF es la etiología más probable.

Unterscheider J, et al. Am J Obstet Gynecol 2013; 208:290.e1.

Chamberlain PF, et al. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:245.

Patterson RM, Prihoda TJ, Pouliot MR. Am J Obstet Gynecol 1987; 157:1406.

Divon MY, et al. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1197.

Ecografía 3D

- Mediciones más precisas vs. 2D.

Song TB, et al. Obstet Gynecol 2000; 96:157.
Chang CH, et al. Ultrasound Med Biol 2007; 33:335.
Chang CH, et al. Ultrasound Med Biol 2006; 32:791.
Chang CH, et al. Ultrasound Med Biol 2005; 31:883.

- Posibilidad de detectar disminución en tejidos blandos y masa muscular.

Hill LM, et al. Am J Perinatol 1989; 6:349.
Abramowicz JS, Sherer DM, Bar-Tov E, Woods JR Jr. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:846.
Hill LM, et al. Obstet Gynecol 1992; 80:268.
Gardeil F, Greene R, Stuart B, Turner MJ. Obstet Gynecol 1999; 94:209.

- Aún no se usa extendidamente, posible uso en el futuro.

Resultados

- EPF < p3: aumento del riesgo de resultado perinatal adverso.
- CC/AC:
 - Sin diferencias en crecimiento ni desarrollo en seguimiento a 4 años.
 - No predice resultados adversos del embarazo.

Diagnóstico

- Medir velocidad de crecimiento fetal (**ideal**):
 - Tablas de crecimiento longitudinal.
 - Evaluar tendencia en tablas de crecimiento y velocidad.
 - Evaluación individualizada del crecimiento.
- Disminución de velocidad del crecimiento en 3^o trimestre:
 - Aumento del riesgo de resultados adversos neonatales.
 - > 50 percentiles para CA o EPF.

¿Contra qué comparar?

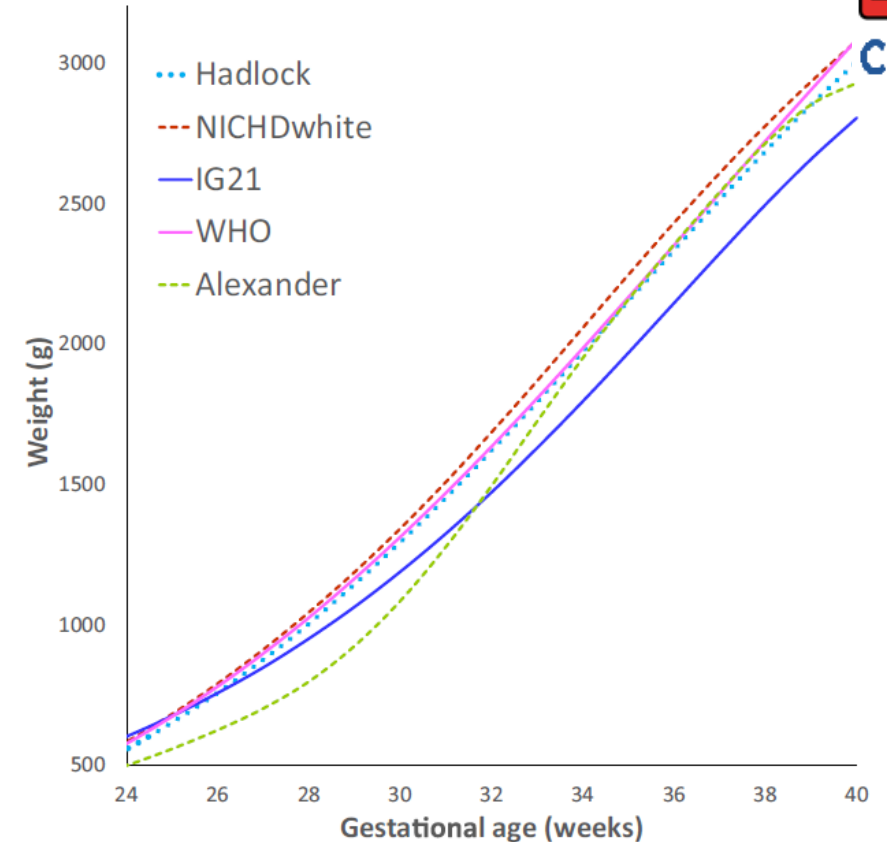
- Tablas de referencia: distribución de todos los NV de una población.
 - Afectadas por incidencia de patologías en la población.
 - Usar p10.
- Estándares de crecimiento: basadas sólo en embarazos de bajo riesgo.
 - Se prefieren para detectar RCF.
 - Usar p5 o p3.



CERPO

Tablas de referencia

- Construidas en base a:
 - Peso de nacimiento: RN < 37 s tienen mayor posibilidad de patología placentaria y RCF.
 - Subestiman peso óptimo de fetos de pretérmino.
 - Peso ecográfico:
 - Reflejan mejor crecimiento fetal durante embarazo.



Tablas de referencia

- Universales:
 - Existen tablas adaptadas por raza.
 - Otras que incorporan variables como altura materna, peso, paridad, sexo fetal.
 - Gestation Related Optimal Weight (GROW).
- Individuales:
 - Programa informático.
 - No mejoran identificación de embarazos con mayor riesgo de morbimortalidad neonatal.

Tablas de referencia

- Recomendación FIGO:
 - Tablas locales o regionales tienen mayor probabilidad de identificar correctamente al p10 de niños en mayor riesgo.
 - Una alternativa es adaptar las tablas universales según la realidad local.
 - p 3 – 5 en países de bajo y medios ingresos.
 - p 15 – 20 en países de altos ingresos.
- Se recomienda usar tablas basadas en peso ecográfico.

Resumen



Table 2 Definitions for early- and late-onset fetal growth restriction (FGR) in absence of congenital anomalies, based on international Delphi consensus

Early FGR:

GA < 32 weeks, in absence of congenital anomalies

AC/EFW < 3rd centile or UA-AEDF

Or

1. AC/EFW < 10th centile combined with
2. UtA-PI > 95th centile and/or
3. UA-PI > 95th centile

Late FGR:

GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies

AC/EFW < 3rd centile

Or at least two out of three of the following

1. AC/EFW < 10th centile
2. AC/EFW crossing centiles > 2 quartiles on growth centiles*
3. CPR < 5th centile or UA-PI > 95th centile

*Growth centiles are non-customized centiles. AC, fetal abdominal circumference; AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PI, pulsatility index; UA, umbilical artery; UtA, uterine artery. Reproduced from Gordijn *et al.*¹⁶.

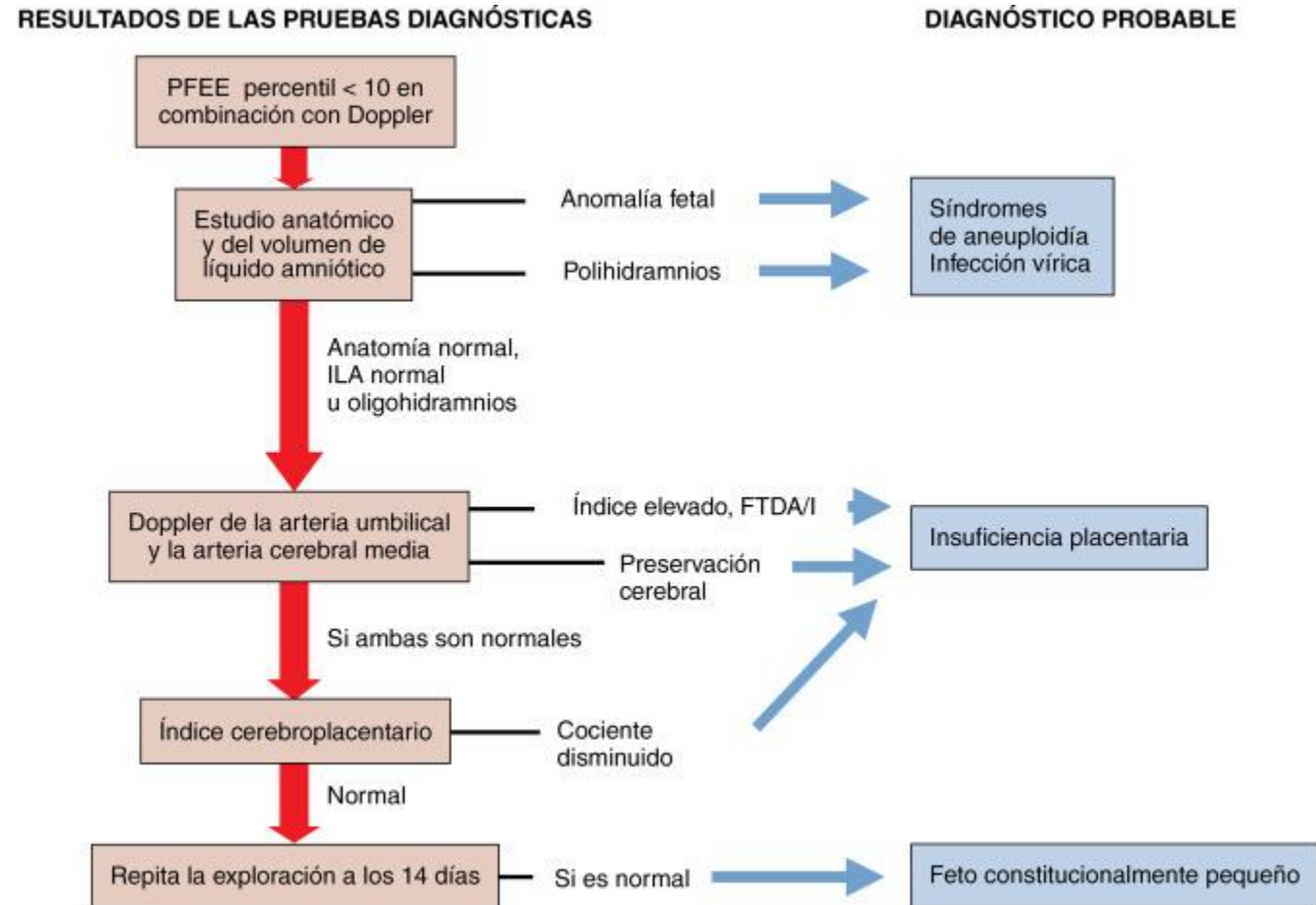
Resumen



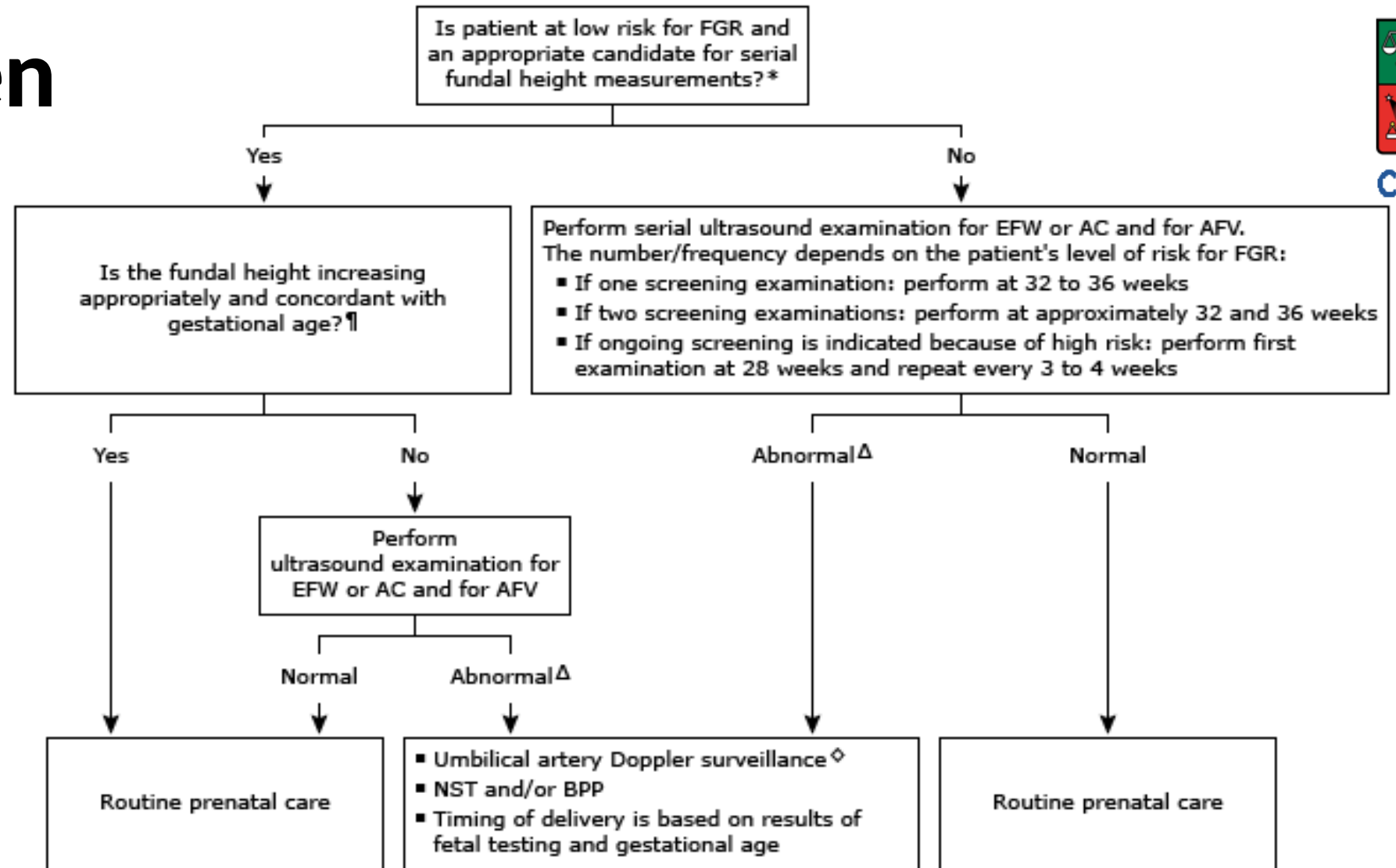
Table 1 Main clinical characteristics of early- and late-onset fetal growth restriction (FGR)

<i>Characteristic</i>	<i>Early-onset FGR</i>	<i>Late-onset FGR</i>
Main clinical challenge	Management	Detection
Prevalence	30%	70%
Gestational age at manifestation	< 32 weeks	≥ 32 weeks
Ultrasound findings	Fetus may be very small	Fetus not necessarily very small
Doppler velocimetry	Spectrum of Doppler alterations that involves umbilical artery, middle cerebral artery and ductus venosus	Cerebral blood-flow redistribution
Biophysical profile	May be abnormal	May be abnormal
Hypertensive disorders of pregnancy	<u>Frequent</u>	<u>Not frequent</u>
Placental histopathological findings	Poor placental implantation, spiral artery abnormalities, maternal vascular malperfusion	Less specific placental findings, mainly altered diffusion
Perinatal mortality	<u>High</u>	<u>Low</u>
Maternal cardiovascular hemodynamic status	Low cardiac output, high peripheral vascular resistance	Less marked maternal cardiovascular findings

Resumen



Resumen



* Emb. Múltiple.
Miomas.
Obesidad.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Gracias