



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO  
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO Y SU  
POTENCIAL IMPACTO EN EL ADULTO.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTORA: JOSELYN VALERIA NUÑEZ CARANGUI**

**DIRECTOR: DR. ÁNDRES EDMUNDO GÁRATE SANMARTÍN**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO  
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO Y SU POTENCIAL  
IMPACTO EN EL ADULTO.

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR:** JOSELYN VALERIA NUÑEZ CARANGUI

**DIRECTOR:** DR. ÁNDRES EDMUNDO GÁRATE SANMARTÍN

**AZOGUES - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Joselyn Valeria Nuñez Carangui** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302476098**. Declaro ser el autor de la obra: **“Restricción del crecimiento intrauterino principales factores de riesgo y su potencial impacto en el adulto.”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 5 de diciembre de 2023

F: 

**Joselyn Valeria Nuñez Carangui**

**C.I. 0302476098**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Certifico que el presente trabajo denominado: **“Restricción del crecimiento intrauterino principales factores de riesgo y su potencial impacto en el adulto.”**, realizado por **Joselyn Valeria Nuñez Carangui** con documento de identidad: **0302476098** previo a la obtención del título de médico/a, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, 5 de diciembre de 2023



Dr. Andrés Edmundo Gárate Sanmartín

TUTOR DE TESIS

## **DEDICATORIA**

Llena de gozo y alegría dedico este trabajo en primera instancia a Dios por brindarme la fortaleza y paciencia necesaria en cada paso durante mi formación universitaria. Dedico mi triunfo y orgullo a mis padres Heriberto Ivan Nuñez Castro y Gladys Ermila Carangui Vázconez, quienes con su infinita paciencia, amor, aliento y esfuerzo lograron inspirarme y convertirme en la persona que soy hoy en día. A mis amigos y familia quienes fueron partícipes de mis momentos de tristeza y felicidad y todas aquellas personas que me han brindado su apoyo, un consejo, un abrazo y lograron alentarme a seguir día tras día, hasta alcanzar mi meta, un sueño que hoy tras largos años se ve realizado.

A mi tutor, el Dr. Andrés Gárate, a quién admiro por su arduo trabajo como docente de la Universidad Católica de Cuenca, ya que su conocimiento y guía fueron los pilares para el desarrollo de este trabajo.

## AGRADECIMIENTO

Tú me enseñas el camino de la vida; con tu presencia me llenas de alegría; estando a tu lado seré siempre dichoso (Sal 16:11).

El ejemplo de mis padres ha sido la luz que ha guiado mi camino y no me queda mas que agradecerles por su infinito amor y apoyo en cada tramo de mi vida, sus consejos y ejemplo fueron los pilares que forjaron mi carácter. A mi hermano Angel Ivan quien es mi apoyo y llena de alegría mis días, mis abuelos Rodrigo Carangui y María Elena Vásconez quienes supieron guiar mi crianza con gran amor, ternura y paciencia, y gracias a quienes describir mi verdadera vocación, al igual que agradezco mis logros y dichas a mis tíos Rodrigo, Braulio, Samuel, Orlando y a cada miembro de mi familia que supo aconsejarme y alentarme día a día brindándome su confianza.

A mi compañero de vida Francis Ramiro por ser mi inspiración, quien me llena de cariño y alegría siendo mi mayor fortaleza en mis días de tristeza donde sentía decaer y que a pesar del tiempo el infinito amor que le tengo sigue intacto.

Una mención especial a mis compañeros de carrera y amigos Angie, Nicol, Walter, con quienes inicie esta aventura y hoy comparto este logro, mis compañeros de internado y doctores que me brindaron sus enseñanzas.

## **Restricción del crecimiento intrauterino principales factores de riesgo y su potencial impacto en el adulto.**

Joselyn Valeria Nuñez Carangui, Andrés Edmundo Gárate Sanmartín

Universidad Católica de Cuenca, [jvnunezc98@est.ucacue.edu.ec](mailto:jvnunezc98@est.ucacue.edu.ec)

### **RESUMEN**

La restricción del crecimiento intrauterino se define como la alteración donde el feto no logra desarrollar su potencial de crecimiento adecuado, existen múltiples causas que condicionan dicha entidad, como las de origen, fetal, materno y placentario. Se plantea que a nivel global afecta a más de 30 millones de recién nacidos, datos publicados por el INEC estiman que la RCIU posee una prevalencia de aproximadamente el 8.9% a nivel nacional y una incidencia cercana al 6.9%, lo que a su vez coincide con el aumento significativo de enfermedades crónicas en la edad adulta. **Objetivo:** Describir la importancia de la restricción del crecimiento intrauterino y su asociación con las patologías crónicas de la adultez mediante una revisión sistemática. **Metodología:** Revisión sistemática de tipo cualitativo, descriptivo de acuerdo con los parámetros de la declaración PRISMA 2020. **Resultados:** La base de datos constó de 51 artículos, 20 fueron excluidos, 4 estaban repetidos, 1 fue inaccesible por paga, 2 no estuvieron acordes con el objetivo de la revisión y 13 no cumplían con el periodo de antigüedad. 31 artículos fueron incluidos en esta revisión. **Conclusiones:** Existen múltiples factores que condicionan el desarrollo de RCIU, los que más influyen son los de origen materno como la desnutrición, trastornos hipertensivos del embarazo y el consumo de sustancias. La restricción del crecimiento intrauterino influye de forma negativa en el desarrollo fetal, lo cual a largo plazo aumentaría el riesgo de padecer enfermedades crónicas como la diabetes e hipertensión.

*Palabras clave:* factores de riesgo, hipótesis de Barker, programación fetal, restricción del crecimiento intrauterino.

*Intrauterine growth restriction main risk factors and its potential impact on adults.*

**ABSTRACT**

Intrauterine growth restriction (IUGR) is a condition in which the fetus fails to achieve its potential for adequate growth. Multiple factors, including fetal, maternal, and placental origins, contribute to this issue. Worldwide, it is estimated to affect over 30 million newborns. Data published by the National Statistics and Census Institute (INEC by its Spanish acronym) suggests a national prevalence of approximately 8.9% and an incidence of around 6.9%. It coincides with a significant increase in chronic diseases in adulthood.

**Objective:** To describe the importance of intrauterine growth restriction and its association with chronic adult pathologies through a systematic review. **Methodology:** A qualitative and descriptive systematic review was conducted according to the PRISMA 2020 guidelines. **Results:** The database initially included 51 articles; 20 were excluded because 4 were duplicates, one was paid, two did not meet the review's objective, and 13 did not meet the established timeframe for publication, so 31 articles were included in this review.

**Conclusions:** Various factors influence the development of IUGR, with maternal factors such as malnutrition, hypertensive disorders of pregnancy, and substance consumption being the most significant. Intrauterine growth restriction negatively impacts fetal development, increasing the long-term risk of chronic diseases such as diabetes and hypertension.

*Keywords:* Risk factors, Barker hypothesis, fetal programming, intrauterine growth restriction

## ÍNDICE

<b>DECLARACION DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD.....</b>	<b>I</b>
<b>CERTIFICACION DEL TUTOR.....</b>	<b>II</b>
<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>III</b>
<b>AGRADECIMIENTO.....</b>	<b>IV</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>VI</b>
<b>INDICE.....</b>	<b>VII</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>2</b>
<b>3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>3</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>6. ANTECEDENTES .....</b>	<b>4</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>5</b>
<b>8. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
<b>RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.....</b>	<b>16</b>
<b>8.1. DEFINICIONES.....</b>	<b>16</b>
<b>8.2. CLASIFICACIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>8.3. EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>19</b>
<b>8.4. ETIOLOGÍA .....</b>	<b>19</b>
<b>8.5. FACTORES DE RIESGO .....</b>	<b>21</b>
<b>8.6. EFECTOS DEL AMBIENTE MATERNO SOBRE EL FETO .....</b>	<b>22</b>
<b>8.7. EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO     INTRAUTERINO .....</b>	<b>23</b>
<b>8.8. HIPÓTESIS DE BARKER Y PROGRAMACIÓN FETAL .....</b>	<b>23</b>
<b>9. DISCUSION.....</b>	<b>31</b>
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>11. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>37</b>
<b>13. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>37</b>
<b>14. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....</b>	<b>37</b>
<b>15. CRONOGRAMA .....</b>	<b>37</b>
<b>16. PRESUPUESTO .....</b>	<b>38</b>
<b>17. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>39</b>
<b>19. ANEXOS .....</b>	<b>43</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La restricción de crecimiento intrauterino constituye una enfermedad muy compleja y multifactorial, donde existe imposibilidad del feto para alcanzar su desarrollo de manera óptima, su origen es muy diverso y se relaciona con factores fetales, maternos y placentarios. Dicha entidad posee una tasa de morbimortalidad elevada por sus complicaciones tanto maternas como fetales, motivo por el cual es importante registrar el crecimiento paulatino del feto y verificar el bienestar materno (1,2).

Se plantea que la RCIU afecta a más de 30 millones de recién nacidos a nivel mundial, lo cual incrementa de manera exponencial el riesgo de sufrir muerte fetal intrauterina, además, cifras publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censos del Ecuador (INEC) reflejan la incidencia de RCIU anual del 6.9% y prevalencia del 8.9%. Las enfermedades cardiovasculares y metabólicas son la principal causa de morbimortalidad mundial además de que disminuyen las condiciones de vida de quienes padecen la patología, la Organización Mundial de la Salud informó que las patologías cardiovasculares se sitúan como la primera causa de muerte a nivel global con 17.9 millones de fallecimientos al año mientras que la diabetes mellitus es la culpable de un millón y medio de decesos cada año. Algunos estudios sugieren que la disminución en la edad gestacional ha provocado que la RCIU sea cada vez más frecuente en nuestro medio, lo que conlleva a un aumento significativo de la mortalidad perinatal. Según estudios realizados por la Federación Colombiana de Perinatología y Medicina Materno Fetal, se estima que la prevalencia en países como Cuba y Argentina gira alrededor del 10%, mientras que en Colombia alcanza hasta el 20% (3).

La nutrición antes y después del nacimiento puede desempeñar un rol imprescindible en la génesis de distintas enfermedades como la hipertensión, diabetes mellitus no insulino dependiente, dislipidemia, enfermedad renal o cardiovascular, David Barker con la llamada hipótesis de Barker explica este suceso en que estas patologías se originarían secundarias a los mecanismos adaptativos del feto frente a la malnutrición. El presente estudio pretende exponer el papel que juega la RCIU a largo plazo en el desarrollo las enfermedades crónicas antes mencionadas (4).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Describir la importancia de la restricción del crecimiento intrauterino y su asociación con las patologías crónicas de la adultez mediante una revisión sistemática.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Definir los conceptos de bajo peso al nacer y restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) para establecer la diferencia entre estas entidades.
- Determinar la incidencia y prevalencia de RCIU, así como sus principales factores de riesgo.
- Exponer las diferentes teorías asociadas con la programación fetal y su repercusión a largo plazo en enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

## **3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

La presente revisión sistemática se realizó mediante un enfoque cualitativo y con un alcance descriptivo, puesto que se desarrollará una redacción teórica con la información obtenida de diferentes artículos de revisión de bases científicas que pertenezcan a los últimos 5 años, de acuerdo con los criterios de la declaración PRISMA 2020.

**Estrategias de búsqueda:** Empleamos la fórmula de búsqueda: restricción de crecimiento intrauterino and enfermedades crónicas del adulto y con palabras clave como: Restricción del crecimiento intrauterino, factores de riesgo, programación fetal, hipótesis de Barker, en distintos motores de búsqueda: Google Académico, Science Direct, PubMed, Scielo, Elsevier.

**Criterios de inclusión:** El desarrollo de esta revisión se hará mediante la utilización de artículos científicos que contengan información sobre la restricción del crecimiento intrauterino y su asociación con las patologías crónicas de la adultez, los mismos que se encuentren dentro del periodo de tiempo establecido de cinco años, desde el 2018 al 2023.

**Criterios de exclusión:** Todo estudio que no demuestre confiabilidad, una base sustentada de información y aquellos que estén fuera del período de tiempo establecido en los criterios de inclusión.

**Plan de análisis de datos:** El presente estudio tiene un enfoque cualitativo que busca analizar e interpretar los conocimientos existentes acerca de la RCIU, sus principales factores de riesgo y el impacto potencial que puede tener en la edad adulta.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La RCIU es una de las causas mayoritariamente identificadas en la contribución de los índices de mortalidad y morbilidad fetal y perinatal, la cual afecta a más de 30 millones de recién nacidos a nivel mundial, se manifiesta con mayor frecuencia entre las semanas 28 y 31 de gestación y su incidencia aproximada es del 9% en países de ingresos altos y hasta 30% en países de ingresos bajos. La RCIU se asocia con mortalidad perinatal en un 26% en pacientes pretérmino y en un 53% en pacientes adecuados para la edad gestacional. En Ecuador según cifras arrojadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censos la RCIU posee una prevalencia del 8.9% y una incidencia del 2.34 %, esta patología se relaciona con alteraciones maternas, fetales, placentarias, hormonales, genéticas y epigenéticas, por lo cual su frecuencia de presentación es cada vez mayor, además, se conoce que esta enfermedad tiene relación con la patogenia de afecciones crónicas en la adultez tales como, diabetes mellitus, hipertensión y obesidad, por tal motivo David Barker en 1989 introdujo esta teoría por primera vez, la cual pretende explicar la interacción de los factores antes mencionados y la reprogramación que sufre en su metabolismo el feto, dando respuesta de esta forma al mecanismo por el cual se desarrollan enfermedades crónicas a largo plazo. Esta posible relación puede originar múltiples interrogantes sobre la salud pública en naciones subdesarrolladas cuya incidencia de recién nacidos con restricción de crecimiento intrauterino es seis veces mayor que en naciones de primer mundo ya que, la RCIU no solo representaría un problema de salud actual, si no a futuro, con el desarrollo de patologías de alta incidencia como hipertensión arterial o diabetes mellitus en pacientes con antecedentes de restricción de crecimiento intrauterino. (7–9)

## **5. JUSTIFICACIÓN**

Los recién nacidos con RCIU sufren una gran morbilidad con consecuencias a corto y largo plazo para su salud, estos bebés tienen un alto riesgo en su vida adulta de padecer enfermedades metabólicas como hipertensión o diabetes y enfermedades de origen renal por lo cual deben ser monitorizados cuidadosamente en distintas etapas de su desarrollo para garantizar la intervención médica oportuna que permita prevenir y manejar el desarrollo de las patologías mencionadas. El impacto de esta patología en pacientes adultos es multifacético y puede afectar la salud física, mental y reproductiva a largo plazo. Comprender estos efectos es crucial para desarrollar estrategias de prevención y manejo temprano para mejorar las condiciones de vida de los individuos con antecedente de RCIU.

## **6. ANTECEDENTES**

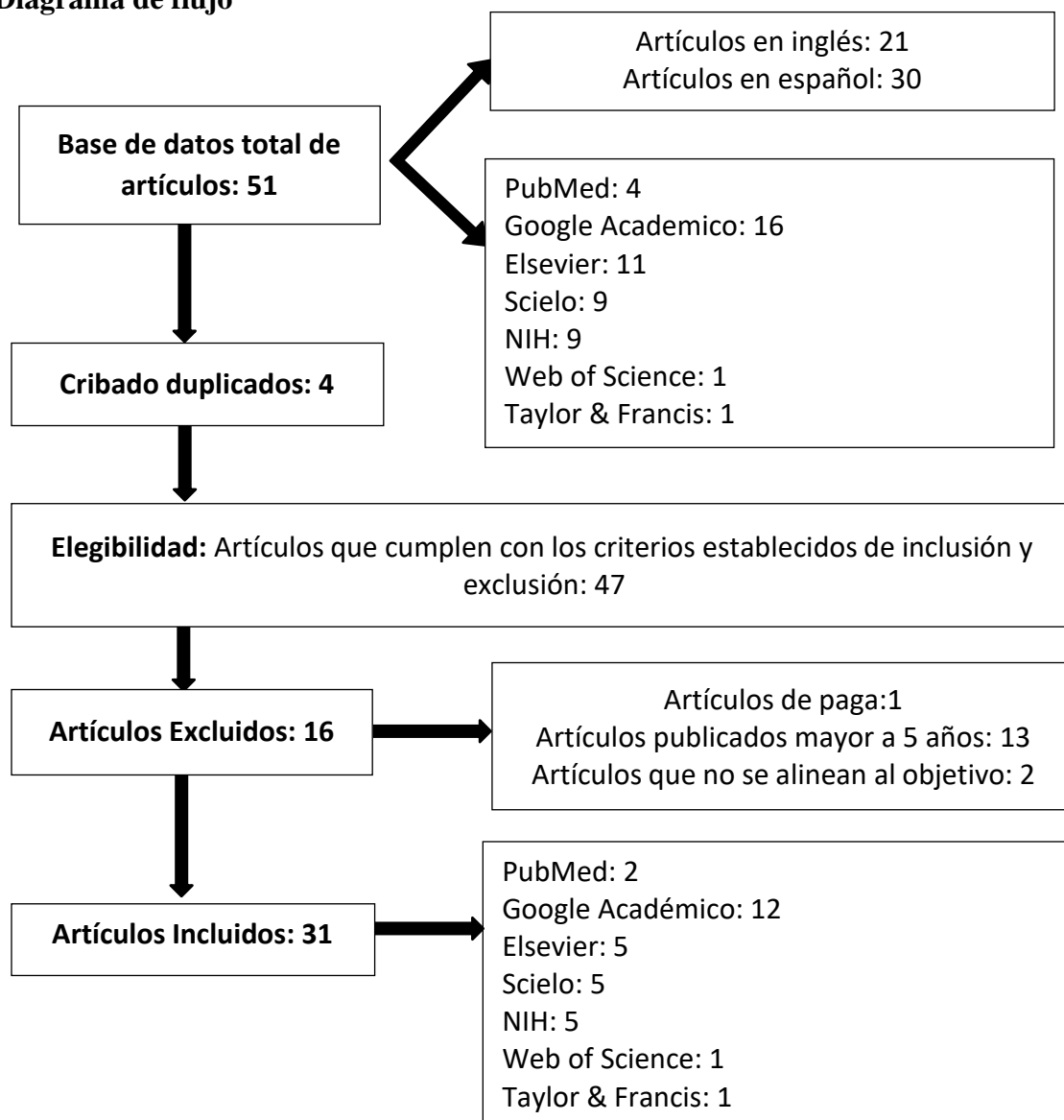
La descripción de crecimiento fetal anómalo ha experimentado modificaciones con el paso del tiempo, en un principio, antes de que el ultrasonido estuviera disponible como estrategia diagnóstica, el término “prematureo” era utilizado en pediatría para designar a los neonatos con un peso inferior a 2500 gramos al nacer indistintamente de la edad gestacional. En 1961 fue descrito por primera vez el proceso de retraso de crecimiento intrauterino, el cual reconoció que el crecimiento fetal podría verse afectado en la vida uterina y que en ciertas ocasiones los neonatos nacían con un peso muy por debajo al peso esperado al nacer para su edad gestacional. En 1971 se desarrolló el primer gráfico de cefalometría de 13 a 40 semanas y se usó para identificar a los fetos con restricción de crecimiento al evidenciar la reducción del crecimiento del diámetro biparietal en el tercer trimestre, la cefalometría seriada fue durante varios años el Gold estándar para la evaluación del crecimiento fetal. En los años 80, las mediciones biométricas fetales evaluadas en el crecimiento eran: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, abdominal y longitud del fémur, estas se incorporaron a las ecuaciones de predicción de peso y crecimiento fetal acorde a los modelos de Hadlock et.al. Actualmente se siguen utilizando. Al mismo tiempo, la ecografía Doppler para medir la velocidad y flujo fetal se implementó para evaluar el bienestar del feto y el crecimiento de este (5)

Los estudios pioneros referentes a epidemiología que sustentan la teoría de Barker provienen de Rose y Forsdahl, el primer autor plantea la incidencia incrementada de fetos muertos y la gran mortalidad infantil entre hermanos de personas con patología coronaria además inicio la teoría de que las condiciones sociales inadecuadas podrían funcionar como un estímulo adverso en la infancia y adolescencia lo cual resultaría en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la adultez, el segundo estudio concluyó que en ciertas áreas de Noruega en las que existía una frecuencia incrementada de patología coronaria eran iguales a las que habían presentado una tasa de mortalidad en infantes elevada hace 5 décadas. Posteriormente, Barker y Osmond demostraron que los índices de mortalidad por patología coronaria en distintas poblaciones de Inglaterra y Gales coincidían con las de más alta mortalidad neonatal a inicios del siglo XX. Este hallazgo permitió postular la teoría de que el crecimiento intrauterino deficiente manifestado mediante un bajo peso al nacer se relacionaba con un riesgo incrementado de desarrollar patología coronaria en la adultez. Estos hallazgos son independientes a agentes ambientales y sociales (5,6)

## **7. RESULTADOS**

1. Se recopilaron múltiples artículos científicos, revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, metaanálisis, estudios transversales y retrospectivos de bases de datos indexadas entre ellas Scielo:9, PubMed:4, Google Academico:16, NIH: 9, Elsevier:11, Web of Science:1 y Taylor & Francis:1
2. Se realizó una lectura sistematizada de cada estudio para elegirlos como parte de la redacción de esta revisión sistemática tomando en cuenta los criterios de inclusión: idioma inglés o español, calidad, publicaciones de 5 años de vigencia y que estén acorde a los objetivos del trabajo
3. La base de datos presentada constó de 51 artículos (ANEXO 1), de estos 20 fueron excluidos, 4 estaban repetidos, 1 fue inaccesible ya que era de paga, 2 no estuvieron acordes con el objetivo de la revisión y 13 no cumplían con el periodo de antigüedad. Los 31 artículos incluidos fueron: Scielo 5 artículos, Elsevier 5 artículos, NIH 5 artículos, Google Académico 12 artículos, PubMed 2 artículos, Web of Science 1 artículo y Taylor & Francis 1 artículo, estos se detallan en la tabla de organización de la información.

### Diagrama de flujo



**Organización de la información:** Una vez analizada la base de datos expuesta y aplicados los criterios de inclusión y exclusión, la organización de las publicaciones incluidas en esta redacción ha sido esquematizada mediante la realización de una tabla resumen:

N	Base de datos	Autores	Nombre	Año	Idioma	Tipo de Artículo	Resultados/Conclusiones	Enlace
1	NIH	Christoph C. Lees et al	Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach	2022	Inglés	Revisión bibliográfica	Las principales áreas de controversia fueron la definición de presunto FGR; el uso de parámetros Doppler para la vigilancia, por separado, para la toma de decisiones sobre la entrega; y el valor de la evaluación de la cCTG frente a la cardiocografía convencional. Estas diferencias pueden tener un efecto profundo en el manejo clínico, a saber, la frecuencia de seguimiento, el momento del parto y la consiguiente tasa de mortalidad fetal, y los resultados a corto y largo plazo para estos fetos y bebés	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9125563/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9125563/</a>
2		Katherina Vicky Gantenbein y Christina Kanaka-Gantenbein	Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity	2022	Inglés	Revisión bibliográfica	En consecuencia, si se quiere reducir al mínimo el aumento de la carga y los costes de salud pública de las enfermedades crónicas no transmisibles, pero también de las deficiencias mentales y neurocognitivas, debe prestarse especial atención a los hábitos de vida saludables de los jóvenes, especialmente de las mujeres en edad reproductiva, que incluyen tanto la evitación de agentes nocivos, como el tabaquismo o el consumo de alcohol, como la dieta saludable y la actividad física que deben establecerse mucho antes de que se programe o se produzca un embarazo, y estos Los patrones de estilo de vida saludables deben mantenerse durante todo el embarazo para proporcionar la mejor base para la salud somática y mental de las generaciones futuras	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9691665/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9691665/</a>
3		Charmaine R. Rock, Tegan A. White, Beth R. Piscopo, et al.	Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments	2021	Inglés	Artículo científico	Siguen existiendo una serie de lagunas críticas de conocimiento, en particular en torno a nuestra comprensión de las vías y mecanismos implicados en la respuesta cardiovascular mal/adaptativa a una función placentaria deficiente, y el posible vínculo entre la preservación del cerebro, la estructura alterada de la vasculatura cerebral y las implicaciones neurológicas a largo plazo. Solo con esta comprensión podremos avanzar en el examen de las opciones terapéuticas para los fetos de crecimiento restringido que protegen varios sistemas de órganos.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8303639/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8303639/</a>

4		Rodrigo Yokota, Benjamin Bhunu, Hiero Toba, and Suttira Intapad	Sphingolipids and Kidney Disease: Possible Role of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (IUGR)	2021	Inglés	Revisión bibliográfica	El control del metabolismo de los esfingolípidos desde el período fetal hasta la edad adulta determina nuestro destino de por vida, incluido el de nuestra función renal. Los efectos de S1P sobre la barrera endotelial y la sensibilidad a los vasoconstrictores también dependen de su concentración. Otros estudios para determinar el alcance y el momento de la inhibición/activación de SphK/S1P/S1PRs y las condiciones que regulan los efectos de S1P proporcionarán nuevas dianas terapéuticas contra la enfermedad renal, en general, y específicamente contra la enfermedad renal inducida por la preeclampsia y el RCIU.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8786006/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8786006/</a>
5		Rebecca Jean Ryznar, Lacie Phibbs, Lon J. Van Winkle	Epigenetic Modifications at the Center of the Barker Hypothesis and Their Transgenerational Implications	2021	Inglés	Artículo Científico	La hipótesis de Barker ha sido respaldada por una multitud de estudios epidemiológicos y retrospectivos que muestran que los cambios en los primeros años de vida pueden predisponer a un individuo a enfermedades de inicio en la edad adulta, como síndromes metabólicos, obesidad, enfermedades cardiovasculares e incluso cáncer. El bajo peso al nacer se ha correlacionado con una mayor susceptibilidad al desarrollo de algunos de estos trastornos. Se cree que el mecanismo detrás de estos cambios se debe, al menos en parte, a los cambios en el epigenoma después de estas condiciones ambientales variables que persisten en la edad adulta. Se ha demostrado que las fluctuaciones en el metabolismo de un carbono, la actividad del transportador de aminoácidos, los cambios en la dieta y la formación de vesículas extracelulares o exosomas afectan a las marcas epigenéticas	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8656758/#B10-ijerph-18-12728">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8656758/#B10-ijerph-18-12728</a>
6	Elsevier	Stefanie E. Damhuis, Wessel Ganzevoort, Sanne J. Gordijn	Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology	2021	Inglés	Revisión bibliográfica	El crecimiento fetal anormal ha sido objeto de diferentes términos y definiciones, lo que ha dado lugar a una epidemiología variable a lo largo de la historia. Faltan estándares de oro para detectar fetos con crecimiento restringido y fetos demasiado crecidos. Sin embargo, el conocimiento y la comprensión sobre ambas condiciones patológicas ha mejorado significativamente en los últimos años. Una mejor identificación de los fetos en riesgo, independientemente de su tamaño, es esencial para prevenir posibles intervenciones dañinas en fetos sanos pero pequeños y permitir que los médicos intervengan adecuadamente	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854521000140?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854521000140?via%3Dihub</a>

7	Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça Mateus de Lima Macêna unNassib Bezerra Bueno Alane Cabral Menezes de Oliveira	Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-communicable diseases in adult life: A systematic review with meta-analysis	2020	Inglés	Revisión sistemática más metanálisis	Se incluyeron sesenta y cuatro estudios en la revisión, el 93,7% de ellos solo investigaron una de las variables de exposición (46,7% BPN, 35,0% PT y 18,3% SGA al nacer), mientras que el 6,3% investigó más de una variable de exposición (50,0% BPN y PT; 50,0% SGA y PT).Hubo asociación positiva entre el BPN y la incidencia de DMC (OR: 1,25 [IC95%: 1,11; 1,41]; 07 estudios), DMG (OR: 1,70 [IC95%: 1,25; 2,30]; 03 estudios) y SM (OR: 1,75 [IC95%: 1,27; 2,40]; 02 estudios) en la vida adulta. El TP se asoció positivamente con la DMC) OR: 1.38 [IC95%: 1,27; 1,51]; 05 estudios).	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378220302991?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378220302991?via%3Dihub</a>
8	Kalpashri Kesavan Sherin U. Devaska	Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes	2019	Inglés	Revisión bibliográfica	Los lactantes sufren una morbilidad significativa con consecuencias para la salud inmediatas y a largo plazo. Estos bebés corren un alto riesgo a lo largo de su vida y deben ser cuidadosamente monitoreados en diferentes etapas para garantizar intervenciones oportunas hacia la prevención y manejo de diversos trastornos que afectan a la mayoría de los sistemas de órganos. en lo inmediato. En el período postnatal y la infancia, se debe lograr un equilibrio entre lograr el crecimiento necesario para promover el desarrollo normal del cerebro y los huesos, contra el desarrollo posterior de trastornos cardiovasculares y metabólicos. Es necesaria una precaución hacia la moderación en la dieta mientras satisfacer las necesidades del neurodesarrollo. Es importante señalar que la GH es una de las pocas terapias que se pueden administrar a niños PEG con retraso del crecimiento persistente previa evaluación	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395518301962?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395518301962?via%3Dihub</a>
9	J.B. Armengaud C Zydorczyk Siddeek, A.C. Peyter U. Simeoni	Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood	2021	Inglés	Revisión bibliográfica	La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es un importante problema de salud mundial. Relacionado principalmente con la desnutrición materna en todo el mundo, el RCIU afecta prácticamente a todos los órganos durante un período crítico de vulnerabilidad. El RCIU está implicado en la programación del desarrollo del síndrome metabólico, las enfermedades renales y cardiovasculares, y la neuroinflamación. Un mayor conocimiento de los mecanismos subyacentes a estas asociaciones de enfermedades ayudará a mejorar el cribado y la prevención primaria de las complicaciones de la enfermedad a largo plazo	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623820302264?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623820302264?via%3Dihub</a>

10		Yang Liu, Feng Lufang, Huang Lijuan	Maternal Factors for Intrauterine Growth Retardation: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies	2023	Inglés	Revisión sistemática y metaanálisis	Los resultados agrupados identificaron siete factores: tabaquismo (OR = 1,62, IC95% 1,38-1,90), primiparidad (OR = 1,64, IC95% 1,20-2,24) y embarazo. IMC < 18,5 (OR = 1,98, IC 95% 1,29-3,03), anemia (OR = 2,01, IC95% 1,44-2,82), hipoproteinemia (OR = 2,91, IC95% 1,94-4,36), hipertensión inducida por el embarazo (OR = 3,45, IC95% 1,80-6,58) y aumento de peso gestacional materno (OR = 2,51, IC95% 1,88-3,35).	10.1007/s43032-021-00756-3
11	Google Académico	María Soledad Scacchi, Juan Van der Velde, Rubén Vergara, María Eugenia Rivas, Sabrina Analis	Restricción de crecimiento Intrauterino	2020	Español	Guía de práctica clínica	Diversos estudios sustentan el hecho de que RCIU y preeclampsia tienen un origen común en la alteración de la placentación por inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espiraladas. Por este motivo es que ambas patologías, se pueden predecir por los mismos métodos. Además de los factores de riesgo y Doppler de arterias uterinas en semana 11- 14, existen biomarcadores, como el cociente sFlt-1/PIGF, que podrían ser utilizados como complemento en el tamizaje, durante el mismo período. Hay estudios que sugieren que incluir estos biomarcadores en el screening podría identificar la mitad de los embarazos que a posteriori van a desarrollar un RCIU, con una tasa de falsos positivos del 10%.	<a href="https://sarda.org.ar/images/2020/6.pdf">https://sarda.org.ar/images/2020/6.pdf</a>
12		Félix Dasio Ayala Peralta, Enrique Guevara Ríos, César Carranza Asmat, Antonio	Prevalencia y factores obstétricos asociados a restricción del crecimiento fetal intrauterino	2021	Español	Artículo de revisión	Podemos concluir que la prevalencia de RCIU a nivel global oscila entre 3,7% a 22,4% y en el Perú del 4,8% al 10,1%. Los factores obstétricos asociados a RCIU fueron preeclampsia con OR=1,69 al OR=66,54; anemia durante la gestación OR=2,18 al OR=9,70; RCIU previo con OR=3,26 al OR=14,49 y parto pretérmino con OR=3,58 al OR=14,6	<a href="https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/issue/view/22/23">https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/issue/view/22/23</a>
13		Geovanna Fabiola Rodríguez Nájera, Fabián Alberto Camacho Barquero	Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2	2019	Español	Revisión Bibliográfica	La presente revisión bibliográfica, cumple la misión de abarcar uno de los grandes problemas de la DM, el cual es la prevención de dicha patología, desde antes del nacimiento. Está comprobado científicamente que, si la enfermedad es atacada desde el nacimiento y antes de este, la incidencia disminuiría notablemente, sin embargo, para poder observar los resultados, es necesario que la población cambie los estilos de vida tanto nutricionales como en el ámbito del ejercicio físico	<a href="https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/278/621">https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/278/621</a>

14	Daimi González-Alonso Lina Martha Pérez-Espinosa Annaliet Rojas-de la Torre	Factores de riesgo asociados a la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes urbanas del municipio Ciego de Ávila, 2016-2018	2021	Español	Estudio retrospectivo	El riesgo de un período intergenésico corto resultó 12 veces mayor en las gestantes que presentaron retardo del crecimiento intrauterino (OR: 12,309). Le siguieron los riesgos por el estado nutricional bajo peso de la madre (23 veces, OR: 0,02), insuficiente ganancia de peso materno (17 veces, OR: 16,972), antecedentes de enfermedades crónicas (10 veces, OR: 10,113), sepsis vaginal (nueve veces, OR: 8,7) hábito tabáquico (25 veces, OR: 25,1).	<a href="https://www.mediagraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2021/mdc211d.pdf">https://www.mediagraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2021/mdc211d.pdf</a>
15	Danay Vázquez Rivero Nélida Liduvina Sarasa Muñoz	La salud gestacional y su relación con la restricción del crecimiento intrauterino	2022	Español	Estudio longitudinal descriptivo y retrospectivo	Los niños que presentaron restricción del crecimiento fetal se clasificaron, según su condición trófica, en adecuados; no se apreciaron relaciones significativas entre la anemia, la diabetes gestacional y la hipertensión arterial con la presencia de restricción del crecimiento intrauterino.	<a href="https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3488/2886">https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3488/2886</a>
16	Jorge E. Uceda, Luís Caravedo-Reyes, María Luísa Figueroa	Malnutrición materno-fetal: Revisión de la bibliografía internacional y la urgencia de estudios, prevención e intervención en el Perú	2021	Español	Revisión bibliográfica	El Perú es un país en vías de desarrollo que pertenece al grupo de ingresos bajos a medianos. Si bien la pobreza global ocurre en el 20,5% de la población, afecta al 42% del sector rural. El tratamiento de la pobreza está unido al crecimiento económico, pero éste se ha reducido notablemente en la última década. La pobreza y los bajos niveles educativos de las madres exacerban estos efectos negativos, razón por la cual, la desnutrición materno-fetal es el principal y urgente problema sanitario del Perú.	<a href="https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3950/4496">https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3950/4496</a>
17	María J. Castro	Programación fetal	2020	Español	Artículo de revisión	Ante lo anteriormente expuesto se puede concluir que el periodo fetal pudiera ser el más vulnerable en la vida humana a las modificaciones del entorno en el que se desarrolla lo que explicaría el Origen Temprano de las Enfermedades del Adulto caracterizadas por alteraciones cardiovasculares y metabólicas con aumento del riesgo de morbilidad y muerte. Se han descrito posibles intervenciones que pudieran modificar el efecto negativo de los cambios epigenéticos derivados de noxas en el feto como la inhibición de la metilación del ADN, desacetilación de histonas y depresión de microARN, modificación de vías metabólicas epigenéticamente perturbadas o administración de suplementos dietéticos como aminoácidos funcionales, vitaminas y oligoelemento	<a href="http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/article/view/18934/144814485318">http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/article/view/18934/144814485318</a>

18	Gutiérrez Ruilova, Karla Yessenia Moreno Montes, Luis Fernando Tapia Cárdenas	Prevalencia de restricción de crecimiento intrauterino y factores asociados, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, 2015-2019	2023	Español	Estudio transversal	La prevalencia de RCIU fue del 8,57 % con un predominio asimétrico (56%). El factor de riesgo para RCIU fue el hipotiroidismo (RP 2,8 IC 95 % 1,2–6,7). Las variables obesidad (RP 1,87 IC 95 % 0,79–4,44), anemia (RP 0,3 IC 95 % 0,1–2,7), patología placentaria (RP 1,3 IC 95 % 0,2–8,5), preeclampsia (RP 2,2 IC 95 % 0,9–4,9) e infección de vías urinarias (RP 1,6 IC 95 % 0,8–3,3) no fueron estadísticamente significativas.	<a href="https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i2.2506">https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i2.2506</a>
19	Aguilera Méndez, Asdrúbal	La nutrición materna y la programación metabólica: el origen fetal de las enfermedades crónicas degenerativas en los adultos	2020	Español	Revisión bibliográfica	En la actualidad, se ha descrito a este factor imprescindible como la programación metabólica fetal y ha permitido plantear la hipótesis sobre los orígenes del desarrollo de la salud y las enfermedades en el adulto. De acuerdo con esta hipótesis, las alteraciones durante la vida perinatal condicionan cambios metabólicos adaptativos que producen modificaciones epigenéticas y propician la aparición de enfermedades asociada al síndrome metabólico en la vida adulta cuando las condiciones ambientales no son adecuadas	<a href="https://www.redalyc.org/journal/104/10463384008/10463384008.pdf">https://www.redalyc.org/journal/104/10463384008/10463384008.pdf</a>
20	Katherine Romero Viamonte Vladimir Vega Falcón Adrián Salvent Tames	Factores de riesgo materno que retrasan el crecimiento intrauterino gestantes adolescentes del Hospital General Docente Ambato, Ecuador	2020	Español	Estudio descriptivo y prospectivo	El 57,89 % de las mujeres estaban solteras e igual porcentaje procedía de una zona rural; 26,09 % y 17,39 % respectivamente consumían alcohol y fumaban cigarrillos. El 40,19 % presentó anemia durante su embarazo; 36,85 % asistió a 5 o menos controles prenatales, como complicaciones del embarazo predominaron: trastornos hipertensivos, fundamentalmente hipertensión gestacional (47,83 %)	<a href="https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2020/cog201a.pdf">https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2020/cog201a.pdf</a>
21	M. <sup>a</sup> José Benítez Marín	Neurodesarrollo en niños con restricción del crecimiento intrauterino	2022	Español	Estudio retrospectivo	Un total de 70 niños con RCIU fueron evaluados. La media de edad gestacional al diagnóstico fue 33.14 semanas, siendo el 32.9% de los casos de diagnóstico precoz. La media de edad gestacional al parto fue de 35.61. La media de edad al momento de la evaluación del neurodesarrollo fue de 76.20 meses. La afectación global de todas las escalas en la prueba de SDQ fue entre 10 y 30%, siendo la escala de hiperactividad la más afectada (30%). El 62.9% de los niños fueron clasificados como superior al promedio o intelectualmente superior en capacidad intelectual según la prueba Raven. La media del coeficiente de desarrollo global BDIST fue 97.28, tasa de 57.1% de retraso del desarrollo. Las áreas motoras y comunicativas fueron las más frecuentemente afectadas.	<a href="https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/26088/TD_BENIT_EZ_MARIN_Maria_Jose.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/26088/TD_BENIT_EZ_MARIN_Maria_Jose.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a>

22		Andrea Salazar Santizo	Restricción del Crecimiento Intrauterino: Revisión actualizada	2022	Español	Revisión bibliográfica	Es fundamental que el médico posea conocimiento básico de los métodos diagnósticos y características que pueden alertar a la necesidad de un manejo especializado o control más frecuente, para así evitar los resultados negativos y complicaciones de los que se puede acompañar dicha condición. Aunque no se disponga de una terapia resolutive, un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado para cada caso	<a href="https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/restriccion-del-crecimiento-intrauterino-revision-actualizada/">https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/restriccion-del-crecimiento-intrauterino-revision-actualizada/</a>
23	Scielo	Paula Vargas-Innocenti	Restricción de crecimiento intrauterino: llamado a un consenso nacional sobre el diagnóstico y manejo de esta patología	2022	Español	Revisión bibliográfica	La revisión presentada en este número de la revista está enfocada en la evaluación, en el ámbito nacional de Chile, del papel del Doppler en el diagnóstico y el manejo de la RCIU, y nos ofrece una propuesta basada en la revisión y la comparación de distintas guías perinatales del mundo. Como Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología y Capítulo Científico de Medicina Materno Fetal, realizaremos un llamado a crear un comité de expertos chilenos para lograr un consenso nacional sobre el diagnóstico y el manejo de esta patología que provoca un aumento de la mortalidad perinatal y de la morbilidad neonatal a corto y largo plazo.	<a href="https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0717-75262022000300162">https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0717-75262022000300162</a>
24		Leonel Briozzo, Stephanie Viroga	Abordaje obstétrico integral de la prematurez y restricción del crecimiento fetal y su relación con las enfermedades crónicas del adulto	2020	Español	Revisión bibliográfica	Conceptualizar que el punto de partida de las enfermedades crónicas se da durante la vida fetal es clave para el diseño e implementación de políticas públicas con discriminación positiva que vayan más allá de la primera infancia, abarcando el período de la gestación como prioridad, ya que es allí donde la modulación epigenética es mayor. Estas políticas tienen que armonizar los derechos de niños, niñas y adolescentes con los derechos de las mujeres, en particular los derechos sexuales y reproductivos, como garantía de integridad en el abordaje. Por último, al entender que nuestro país crece demográficamente en base a la población más vulnerada en sus derechos, se comprenderá la prioridad absoluta de esta temática para la sostenibilidad de Uruguay como proyecto país.	<a href="http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v36n1/1688-0390-rmu-36-01-216.pdf">http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v36n1/1688-0390-rmu-36-01-216.pdf</a>

25		Coralia Gómez Mendoza Pedro Ruiz Álvarez Ildiko	Bajo peso al nacer, una problemática actual	2018	Español	Revisión bibliográfica	La sepsis vaginal, la anemia y la hipertensión figuran como las enfermedades o estados maternos asociados al embarazo que más se relacionan con el bajo peso al nacer. Los factores de riesgo socioeconómico, la insuficiente ganancia de peso y el hábito de fumar son considerados como factores de riesgo que deben ser modificados durante el embarazo, corresponde al personal de la salud trabajar para lograrlo y las acciones a realizar para disminuir el bajo peso al nacer, deben ser integrales, multifactoriales e interdisciplinaria.	<a href="http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n4/1025-0255-amc-22-04-00408.pdf">http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n4/1025-0255-amc-22-04-00408.pdf</a>
26		Carlos Manuel Montaña-Pérez Manuel Cázares-Ortiz Araceli Juárez	Morbilidad y mortalidad en recién nacidos menores de 1,000 gramos en una institución pública de tercer nivel en México	2019	Español	Estudio Retrospectivo	Durante el periodo de estudio, hubo 52 RN con PEBN; la mayoría tuvieron peso entre 750 g y 1,000 g y con > 27 semanas de gestación. Las enfermedades más comunes fueron: síndrome de dificultad respiratoria (84.6%), sepsis temprana (78.8%) y displasia broncopulmonar (59.6%). La mortalidad ocurrió en 20 RN (38.5%); siendo las principales causas hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular y choque.	<a href="https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0035-00522019000300108">https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0035-00522019000300108</a>
27		Karina L. Arce-López, Juan Vicencio-Rivas, José Iglesias-Leboreiro	Antecedentes maternos prenatales y riesgo de complicaciones neonatales en productos de término de bajo peso para edad gestacional	2018	Español	Estudio Retrospectivo	El 16.6% (58/349) presentó AMEG (58.6% HTA y 41.3% hipotiroidismo, solos o combinados). Los neonatos con AMEG fueron más limítrofes (37 SEG, 55.2% vs. 35.1%; p = 0.037). Los de 37 SEG con menor peso (diferencia de ≈100 g; p = 0.028), más riesgo de HG (13.6%; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: -4.08-31.2) pero menos DR (diferencia de -4.7%; IC 95%: -20.6-11.05).	<a href="https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1665-11462018000400237">https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1665-11462018000400237</a>
28	Web Of Science	Katherina Vicky Gantenbein Christina Kanaka-Gantenbein	Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity	2020	Inglés	Revisión bibliográfica	Durante las últimas décadas se ha acumulado evidencia que apunta a la importancia de un entorno intrauterino óptimo para proporcionar las mejores oportunidades de salud futura. En consecuencia, si se quiere reducir al mínimo el aumento de la carga y los costes de salud pública de las enfermedades crónicas no transmisibles, pero también de las deficiencias mentales y neurocognitivas, debe prestarse especial atención a los hábitos de vida saludables de los jóvenes, especialmente de las mujeres en edad reproductiva, que incluyen tanto la evitación de agentes nocivos, como el tabaquismo o el consumo de alcohol, como la dieta saludable y la actividad física que deben establecerse mucho antes de que se programe o se produzca un embarazo, y estos.	<a href="https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1041718/full">https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1041718/full</a>

29	PubMed	Martina D'Agostin, Chiara Di Sipio Morgia, Giovanni Vento, Stefano Nobile	Long-term implications of fetal growth restriction	2023	Inglés	Revisión bibliográfica	En esta revisión, reportamos las complicaciones más importantes de la FGR con su fisiopatología propuesta, de acuerdo con la literatura más reciente. La FGR no es solo una complicación del embarazo, sino una afección con resultados desfavorables relevantes a corto y largo plazo para niños y adultos. Los beneficios potenciales de la investigación en esta área podrían incluir la reducción de los mortinatos y las muertes neonatales y la mejora de los resultados en los embarazos afectados por la FGR. Además, la prevención, detección y tratamiento de la FGR puede tener importantes reflejos positivos en la salud pública a nivel mundial, y se espera que estos temas estén en la próxima agenda de investigación. De hecho, en los últimos años, una serie de agencias gubernamentales financiaron ampliamente estudios de investigación en esta área	<a href="https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v11/i13/2855.htm">https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v11/i13/2855.htm</a>
30		Edwin Darío Archila Hernández, Gissela Martínez Defrancisco, Lina Paola Rojas	Programación metabólica fetal, epigenética y desarrollo de la diabetes en el adulto: una revisión narrativa de la literatura	2023	Español	Revisión bibliográfica	La modificación de los hábitos de alimentación, la actividad física y la lactancia materna son factores clave durante la programación metabólica desde el momento de la concepción y se relacionan directamente con el desarrollo de la DM.	<a href="https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/476/720">https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/476/720</a>
31	Taylor & Francis	Gretchen Kopec, Prem S Shekhawat & Maroun J Mhanna	Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction	2022	Inglés	Revisión bibliográfica	Los bebés que nacen prematuramente o tienen restricciones de crecimiento están expuestos a entornos nutricionales desfavorables que conducen a cambios epigenéticos. Estos cambios pueden, en última instancia, dar lugar al desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad y dislipidemia, los principales componentes del síndrome metabólico. Si bien la mayoría de los estudios han respaldado algunas asociaciones entre el RCIU, la prematuridad o BPN y la progresión hacia la resistencia a la insulina, la diabetes, la dislipidemia, el síndrome metabólico, la presión arterial alta y el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, otros estudios no han respaldado tales asociaciones. Se necesitan más estudios para dilucidar estas asociaciones y explorar las posibilidades de futuras terapias para proteger la salud de las generaciones futuras desde la concepción y durante el embarazo.	<a href="https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.2147/DMSO.S115890">https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.2147/DMSO.S115890</a>

## 8. MARCO TEÓRICO

### RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

#### 8.1. DEFINICIONES

**Restricción de crecimiento intrauterino:** La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) está denominada como la alteración en la que el bebé dentro del útero no logra desarrollar su potencial máximo de desarrollo durante el periodo de gestación debido al fracaso nutricional y de oxigenación fetal, secundario a agentes dependientes del ambiente o la genética, la RCIU se fundamenta en la reducción de la velocidad de crecimiento que se caracteriza por un peso por debajo del percentil 10 de acuerdo a las semanas de gestación, además, representa una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad fetal por sus complicaciones neonatales inmediatas. La RCIU es una afección en la cual el feto se ve privado de oxígeno y nutrición, pero el recién nacido no es necesariamente pequeño, ya que un recién nacido puede ser apropiado para su edad gestacional, pero tener un crecimiento restringido si su potencial de crecimiento intrínseco fuera mayor. Para hablar de restricción de crecimiento intrauterino se debe incluir los parámetros de función placentaria como a velocidades Doppler y las medidas biométricas fetales (1,5)

- PFE y/o CA inferior al percentil 3
- PFE y/o CA inferior al percentil 10 con Doppler patológico:
  - Arteria uterina > p95 y/o AUt > p95 en menores de 32 semanas
  - Arteria uterina > p95 o ICP < p5 en mayores de 32 semanas
- PFE y/o CA con reducción marcada en la línea de crecimiento en > 32 semanas (caída de 2 cuartiles en 2 ultrasonografías (US) con un intervalo de 14 días entre las US)(10)

**Recién nacido de bajo peso:** Los recién nacidos bajo peso (BPN) representan dos tercios del total de fetos por debajo del percentil 10 con menos de 2500 gramos al nacer, sin embargo, no manifiestan el cuadro patológico propio de RCIU. Estos pacientes tienen un desarrollo por encima del percentil 5, simétricos, Doppler de arteria uterina y umbilical normales y mantienen la línea de crecimiento en ultrasonografías seriadas. Se puede clasificar a estos pacientes en tres grupos, bajo peso: entre 1501 y 2500 gramos, muy bajo peso: entre 1001 y 1500 gramos y extremadamente bajo: peso inferior a 1000 gramos (1)

## **Diferencia entre RCIU y bajo peso al nacer**

Existe controversia al momento de conceptualizar la RCIU, puesto que frecuentemente se suele confundir esta patología con un feto pequeño para su edad gestacional, por lo tanto, debemos tener claro estos dos conceptos antes de realizar la clasificación y diagnóstico de dicha alteración. En el año 2016 se planteó por consenso que el diagnóstico de RCIU debía incluir medidas biométricas de crecimiento insuficiente y parámetros de disfunción placentaria (8)

En este contexto, podemos decir que, un recién nacido con bajo peso se define como aquel neonato con un peso por debajo de 2500 gramos o un peso por debajo del percentil 10, mientras que la RCIU hace referencia a la incapacidad del feto para desarrollar su potencial de crecimiento óptimo durante el periodo gestacional (11,12)

Un feto expuesto a una alimentación inadecuada, hipoproteica o con mayor estrés psicosocial durante el periodo gestacional puede adaptar sus vías endocrino metabólicas para sobrevivir durante la ventana de plasticidad de desarrollo, mientras que un neonato con bajo peso al nacer puede simplemente nacer de una gestante sana de baja estatura, sin estar expuesto a un entorno intrauterino adverso. La asociación entre estas dos entidades es muy frecuente dado que diversos estudios plantean que la presencia del bajo peso condiciona la aparición de la RCIU, además que los agentes de riesgo descritos en las dos patologías son similares (6,13)

## **8.2. CLASIFICACIÓN**

Para clasificar esta patología existen diferentes métodos, sin embargo, actualmente permanece vigente la clasificación de acuerdo con el grado o nivel de complejidad y la etapa de la gestación en la cual se manifiesta.

- **Restricción del crecimiento intrauterino temprano:** Aparece previo a las treinta y dos semanas de edad gestacional y frecuentemente se encuentra asociado a alteraciones a nivel placentario, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad
- **Restricción del crecimiento intrauterino tardío:** Es la forma más característica y frecuente de esta alteración, generalmente inicia después de las 32 semanas de gestación, siendo asociada a enfermedades de origen placentario. (14)

Características	RCIU Temprano	RCIU Tardío
Prevalencia	20-30%	70-80%
Edad gestacional	< 32	>32
Insuficiencia placentaria	Severa	Leve o moderada
Doppler de arteria umbilical	Alterado	Normal
Complicaciones	Prematuridad	Distres fetal y acidosis neonatal
Relacionadas con preeclampsia	50%	10%

**Imagen 1: Características de RCIU precoz y tardío**

**Fuente:** Ayala Peralta FD, Guevara Ríos E, Carranza Asmat C, Luna Figueroa AM, Moreno Reyes KF. Prevalencia y factores obstétricos asociados a restricción del crecimiento fetal intrauterino

**Según la severidad se clasifica en:**

- **RCIU leve:** Peso entre los percentiles 5 y 10
- **RCIU moderado:** Peso entre los percentiles 3 y 5
- **RCIU severo:** Peso inferior al percentil 3(14)

**En cuanto a las proporciones del cuerpo:**

- **RCIU simétrico:** Reducción de manera proporcional de áreas corporales, se relaciona con las fases iniciales del embarazo debido a una menor cantidad de células totales, su etiopatogenia se asocia a infecciones congénitas o anomalías cromosómicas y genéticas.
- **RCIU asimétrico:** Se identifica en torno a los estadios finales del embarazo y se origina de la disminución de nutrientes fetales que obstaculizan el depósito de glicógeno y grasa, debido a esto, el perímetro del abdomen de los recién nacidos suele ser menor en comparación al de los recién nacidos con edad gestacional similar. La cantidad de células es normal, pero con un tamaño reducido.
- **RCIU mixto:** Reducción del número de células y de su tamaño secundario a RCIU precoz sumada a insuficiencia placentaria. (15)

**En cuanto al grado de compromiso del feto:**

- RCIU IA: Peso fetal estimado (PFE) menor al percentil 3 con Doppler normal.
- RCIU IB: Índice de pulsatilidad (IP) de arteria cerebral media (ACM) menor a percentil 5, IP arteria uterina (AU) mayor a percentil 95, ICP menor a percentil 5
- RCIU II: Flujo diastólico ausente de arteria uterina en más de 50% de los cortes

- RCIU III: Flujo diastólico reverso del ductus venoso (DV). Desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal. (10)

### **8.3. EPIDEMIOLOGÍA**

Entre 3 a 9% de los embarazos en las naciones desarrolladas y 25% de gestaciones naciones de tercer mundo se ven afectadas por RCIU. La prevalencia de esta patología es inversamente proporcional al peso, mientras menor es el peso del paciente mayor el riesgo de RCIU. La incidencia de esta patología es mayor en naciones de ingresos bajos y medios, sobre todo en el continente asiático el cual contiene el 75% de casos global, seguido de África y América del Sur. (5)

A nivel de América Latina y el caribe la prevalencia de esta patología llega hasta el 10%. En Perú, la RCIU se presenta en el 10% de las gestaciones y varía según las regiones del país con una mayor incidencia en la Sierra con un 15% de casos. Según la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal la cantidad de casos acumulados en Cuba y Argentina es similar a la de Perú con un 10%, en Colombia se estiman cifras de hasta un 20% mientras que Guatemala refiere incidencias próximas al 40%. En Ecuador según el INEC la prevalencia de RCIU es aproximadamente de 8,9%, el estudio realizado por Gutiérrez, Moreno y Tapia en el área de Gineco Obstetricia del Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca informó que la prevalencia de RCIU en este nosocomio fue de 8,57% con predilección por el tipo asimétrico en el 56% de los casos. (4,7,11)

### **8.4. ETIOLOGÍA**

Su etiología es multifactorial y muy diversa, en más del 60% de los casos resulta de origen idiopático, dado que durante la gestación su rango de detección es relativamente baja y oscila entre el 15 %, el origen de la patología puede ser por causas maternas, placentarias o fetales. (2)

#### **Causas maternas**

- Trastornos de origen autoinmune: sobre todo en aquellos casos donde se evidencia alteraciones de tipo vascular: Lupus eritematoso sistémico, Síndrome antifosfolipídico.

- Trastornos hipertensivos del embarazo: Preeclampsia, eclampsia, se pueden presentar en 30 a 40% de las gestaciones con RCIU y se relacionan con el incremento de hasta cuatro veces más probabilidad de obtener recién nacidos pequeños para su edad gestacional. En la preeclampsia existen un desarrollo alterado de las arterias espirales uterinas lo que conduce a un suministro insuficiente de flujo sanguíneo hacia la placenta y en consecuencia origina isquemia placentaria. Esto promueve la secreción de factores angiogénicos en la circulación materna que a la vez ocasionan daño endotelial. (6)
- Trombofilias como la mutación del factor V también conocido como factor de Leiden
- Administración de fármacos como: Anticonvulsivantes, Warfarina, betabloqueantes
- Enfermedades de origen sistémico: Cardiopatías: insuficiencia cardíaca, HTA, alteraciones hematológicas: hemofilias, anemias graves, diabetes.
- Ingesta materna de: alcohol, drogas, tabaco: El tabaquismo resulta muy perjudicial a cualquier edad, sin embargo, en el periodo gestacional puede provocar en el feto una hipoxemia tisular secundaria, debido al efecto vasodilatador que posee la nicotina y por la acumulación de CO<sub>2</sub> en la sangre.
- Desnutrición: la desnutrición materna es una de las causas más frecuentes en nuestro medio de RCIU y del bajo peso al nacer, ya que va de la mano con el nivel socioeconómico deficiente y la falta de escolaridad. (2)

### **Causas placentarias**

Asociados con: desprendimiento de la placenta, placenta previa, hematoma placentario, infarto placentario, tumores placentarios, anomalías uterinas, miomas, placenta circunvalada, entre otros. El suministro adecuado de sangre a través de la placenta garantiza la nutrición adecuada del feto, en los pacientes con RCIU la placenta es más pequeña y la cantidad de vellosidades y vasos dentro de esta disminuye, esto conlleva un suministro insuficiente de oxígeno y nutrientes al feto. (2,3,6)

### **Causas fetales**

- Infecciones perinatales: Toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis, paludismo, herpes simple, rubeola, etc. Las infecciones perinatales están presentes en aproximadamente 5 a 10% de pacientes con RCIU.

- Malformaciones congénitas: defectos de la pared abdominal, tubo neural, alteraciones anorrectales, hernia diafragmática, tetralogía de Fallot, fistula traqueoesofágica, entre otras, más del 22 % de recién nacidos con malformaciones de origen congénito tienen RCIU, el riesgo puede incrementar a un 20 % en el caso de presentar dos defectos y puede llegar a 60 % en pacientes con nueve o más defectos.
- Causas genéticas: podemos encontrar trastornos cromosómicos como la trisomía 13, 21, disomías uniparenterales del cromosoma 18,14,6, delección del cromosoma x, cromosomas en anillo o trastornos que afectan un solo gen. Cerca de 7% de los pacientes con RCIU se relacionan con aneuploidías, 90% de los recién nacidos con trisomía 18 presentan la patología, mientras que solo el 30% de los fetos con trisomía 21 manifiestan la enfermedad. La identificación temprana de RCIU se relaciona con trisomía 18 y 13. (4,16)

## **8.5. FACTORES DE RIESGO**

Los agentes de riesgo para RCIU se pueden clasificar como mayores y menores debido a su origen multifactorial, es por esto que se plantean diferentes rasgos que conducen o predisponen a un mayor riesgo de presentación de RCIU durante la gestación. (4)

### **Factores de riesgo mayores:**

- RCIU en embarazo anterior
- Feto previo fallecido
- Edades maternas en los extremos de la vida,  $\leq 16$  años o  $> 35$  años
- Diabetes Mellitus: La vasculopatía existente en la diabetes mellitus representa un agente de riesgo para la evolución de RCIU, un control glucémico inadecuado puede crear dos situaciones: retraso de crecimiento fetal por hipoglucemia prolongada o macrosomía fetal secundaria a la sobreproducción de insulina fetal en respuesta a la hiperglucemia materna.
- Hipotiroidismo: La hormona tiroidea es participe de la evolución del feto promoviendo la síntesis proteica, ADN, ARN y enzimas. Esta hormona tiene un rol primordial en la formación, maduración y diferenciación tisular previo a la veinteava semana de gestación, el feto es dependiente de la hormona tiroidea materna. El hipotiroidismo materno incrementa el riesgo de discapacidad intelectual no reversible en la descendencia.

- Hipertensión crónica: Los fetos nacidos de mujeres con hipertensión previa al embarazo presentan mayor riesgo de RCIU, morbilidad y mortalidad fetal, esto se explica por la vasculopatía e isquemia asociada a la placenta, lo que conlleva a un suministro insuficiente de oxígeno hacia el feto, además, la hipertensión crónica y gestacional se relaciona con mayor riesgo cardiovascular para la descendencia
- Mal nutrición materna: La obesidad materna se relaciona con RCIU debido a que la disfunción placentaria sumada al ambiente intrauterino de gestantes obesas provoca que el feto permanezca en una etapa de inflación y de estrés oxidativo permanente. Por otro lado, el déficit de hierro y la anemia en la madre se relaciona con mayor probabilidad de desarrollar RCIU. (6,7,17)

#### **Factores de riesgo menores:**

- Bajo nivel socioeconómico
- Controles prenatales insuficientes
- Madre de baja talla
- IMC mayor a 30 o menor a 20
- Nuliparidad
- Embarazo gemelar
- Intervalo intergenésico mayor a 5 años o menor a 6 meses (16,18)

#### **8.6. EFECTOS DEL AMBIENTE MATERNO SOBRE EL FETO**

Durante el primer trimestre de gestación se da la formación y funcionamiento de la mayor parte de órganos y sistemas, por lo que esta etapa es considerada como el periodo más vulnerable y susceptible de producir cualquier tipo de alteración. Existen factores que influyen sobre el desarrollo del feto a corto y largo plazo como la desnutrición materna, el consumo crónico de alcohol y tabaco, hipo e hipertiroidismo, etc.(19). Existen ciertas consecuencias que genera la malnutrición materna durante la gestación, por ejemplo:

- Alteración orgánica, selección de algunos tipos de clones celulares.
- Disminución en el número de las células de los diferentes tejidos.
- Modificación en el eje hormonal.
- Alteración en la producción y regulación de hormonas. (19)

Por tal motivo el control y estudio del medio que rodea a la madre y al feto determina gran parte de su desarrollo físico, nutricional, intelectual y metabólico. Siendo un elemento protector o por el contrario un factor de riesgo a largo y corto plazo para desarrollar cierto tipo de alteraciones y enfermedades como la diabetes, hipertensión y obesidad. El desarrollo intrauterino y la nutrición fetal son factores que pueden modificar la funcionalidad y estructura de los diferentes órganos y tejidos, alterando la actividad metabólica de la etapa posnatal. Se ha logrado evidenciar un crecimiento gradual que intenta compensar la restricción calórica en niños con bajo peso al nacer o prematuros. Los nutrientes aportados por la madre modifican de cierta forma la metilación del genoma, lo que altera aquellos genes implicados en el metabolismo fetal, que actúan sobre la adiposidad y la resistencia a la insulina durante la adultez. (19,20)

### **8.7. EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

Las repercusiones de esta patología acompañan al neonato a lo largo de su vida, esta aseveración ha ganado relevancia a partir de la Hipótesis de Barker de programación fetal. Se define de esta manera, situaciones tales como: deterioro del coeficiente intelectual, alteraciones de crecimiento con cinco veces mayor riesgo de estatura baja en la adultez, síndrome metabólico, diabetes mellitus, patologías cardiovasculares, dislipidemia y tres veces más riesgo de presentar hipertensión arterial. Las pacientes femeninas con antecedente de RCIU tienen dos veces más riesgo de tener descendencia con RCIU y diabetes de origen gestacional. (10)

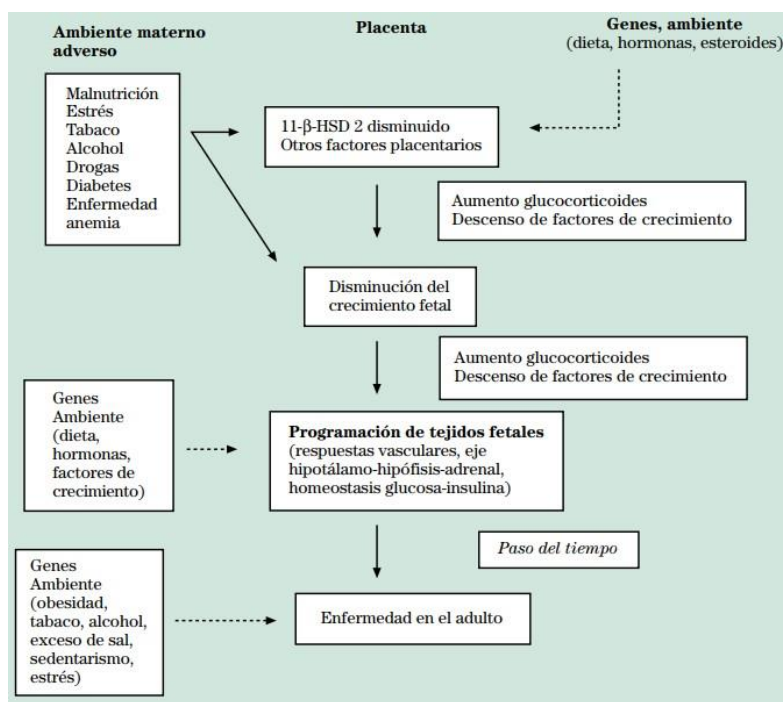
### **8.8. HIPÓTESIS DE BARKER Y PROGRAMACIÓN FETAL**

Barker y sus colaboradores postularon que las variaciones en la programación fetal pueden explicar resultados de salud indeseables en adultos, esto se denomina como los orígenes de la evolución de la salud y la enfermedad o la hipótesis de Barker. Esta teoría se fundamenta en que las condiciones intrauterinas desfavorables pueden conducir al desarrollo de patologías metabólicas en la adultez. (20)

Las condiciones que modifican la programación metabólica en embriones tempranos causan cambios permanentes en las vías de señalización metabólica y posteriormente un crecimiento y desarrollo feto-placentario inadecuado. (20)

El déficit nutricional puede atrofiar el crecimiento fetal temprano y la sobre nutrición intrauterina, como en casos de obesidad o diabetes gestacional. La teoría de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad puede explicar la fuerte relación entre los índices de mortalidad por cardiopatía isquémica en 1968-1978 con las tasas de mortalidad infantil en los mismos lugares en 1921-1925, dado que en ese momento el bajo peso al nacer era la razón más común de fallecimiento infantil, se planteó que los bebés BPN sobrevivientes tendría un mayor riesgo de cardiopatía isquémica en el futuro. Por décadas se pensó que los nacimientos fetales se encontraban por completo aislados de los factores internos y externos que resultan nocivos para el feto, no obstante, el incremento significativo de las enfermedades crónicas en la etapa adulta asociadas a factores de origen fetal, contradicen por completo dicha aseveración. (20)

Barker propuso una línea temporal que relaciona el periodo en el cual se presenta la desnutrición intrauterina y la probabilidad de fallecer del feto. Es decir, cuando se evidencia la desnutrición del feto en el primer trimestre lo más probable es obtener recién nacidos pequeños y con bajo peso al año de vida, estos poseen mayor probabilidad de desarrollar hipertensión arterial en la adultez y alta probabilidad de accidentes cerebrovasculares que pueden causar fallecimiento. Si la desnutrición se da entre el cuarto y sexto mes de gestación se suele obtener recién nacidos delgados con estatura normal que suelen recuperar su peso normal hasta el primer año, a pesar de esto, el riesgo de hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulino dependiente y deceso por patología coronaria aumenta. En caso de que la desnutrición ocurra durante el tercer trimestre de embarazo los recién nacidos suelen tener buen peso y baja estatura, suelen desarrollar patologías como hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hiperfibrinogenemia en la vida adulta, además la probabilidad de fallecer por eventos tromboembólicos o coronarios incrementa. (21)



**Imagen 2: Hipótesis de Barker**

**Fuente:** Briozzo L, Viroga S. *Abordaje obstétrico integral de la prematuridad y restricción del crecimiento fetal y su relación con las enfermedades crónicas del adulto*

**Hipótesis del fenotipo ahorrador:** A lo largo de la historia se ha estudiado la asociación existente entre RCIU y su potencial riesgo en la patogenia de enfermedades en la etapa adulta, es por esto que surgió una hipótesis descrita por David Barker en 1989, quien plantea que el feto con RCIU experimenta un estado oxidativo con restricción calórica, generando un incremento característico del depósito de grasa y la consiguiente disminución de energía, este fenómeno es conocido como “fenotipo ahorrador” el cual desarrolla el feto como mecanismo de adaptación ante el compromiso de su medio interno. La hipótesis del fenotipo ahorrador propone que la DM2 puede desarrollarse en parte por la adaptación fetal a la hipoglucemia. Estas alteraciones duplican el riesgo de producir obesidad, hipertensión, diabetes y otras alteraciones asociadas al síndrome metabólico en la adultez. (9)

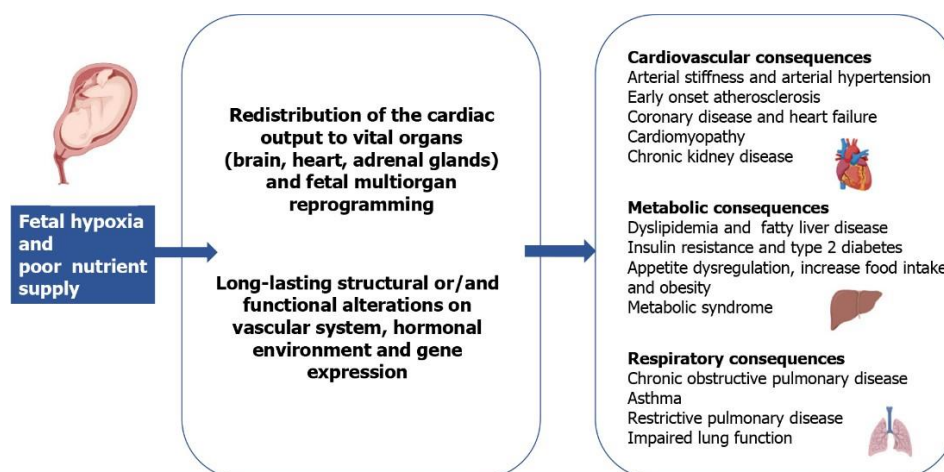
**Programación fetal:** La programación fetal se comprende como los cambios fisiológicos, estructurales y metabólicos permanentes resultantes de lesiones o estímulos durante una etapa crítica del desarrollo, esta programación ocurre cuando los procesos idóneos de crecimiento y desarrollo fetal son interrumpidos por agentes hostiles, sobre todo durante la organogénesis y el desarrollo de los sistemas esenciales. (2,22).

Para sobrevivir, el feto con restricción de crecimiento se adapta mediante: la redistribución del flujo de sangre y nutrientes hacia órganos vitales, sobre todo hacia el cerebro a expensas de otros órganos modificando la producción de hormonas placentarias y fetales que afectan su crecimiento como la insulina, IGF y hormonas del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. (2,22).

La programación fetal pretende explicar el origen de las respuestas de adaptación y modificaciones embrionarias y fetales que conllevan a desarrollar patologías a largo plazo, la alteración del genoma y expresión fetal se encuentran directamente relacionadas con la diferenciación, expresión y proliferación anormal de los distintos órganos y tejidos como el corazón, cerebro, hígado y riñón. La correcta organización y programación de la cromatina dirige los diferentes estados de las células somáticas y de origen embrionario mediante su activación o inactivación, que en conjunto con proteínas reguladoras con actividad enzimática, modifican ciertos componentes como las histonas mediante la metilación, fosforilación, acetilación y ubiquitinación, los cuales producen consecuencias con acción antagónica o sinérgica los mismos que conllevan a la activación o parada de la transcripción de los genes. (9,21)

Los agentes que propician la programación metabólica del feto y actúan como condicionantes en el desarrollo de patologías relacionadas con el síndrome metabólico en la adultez son múltiples, entre los más relevantes se encuentran: la desnutrición o sobrealimentación, la exposición a hormonas esteroideas, estrés oxidativo y enfermedades gestacionales como: diabetes, preeclampsia e infecciones virales o bacterianas, además de la hipoxia y abuso de sustancias. (23)

Se ha evidenciado que las alteraciones en la nutrición durante la gestación pueden ocasionar respuestas de adaptación que conllevan la pérdida de componentes celulares como nefronas, cardiomiocitos, células pancreáticas, musculoesqueléticas entre otras en distintos órganos a costa de permitir la formación de otros órganos tales como el cerebro, estas modificaciones de adaptación son útiles para que el feto sobreviva en un entorno nutricional hostil, pero implican condicionantes y programan en los pacientes una capacidad funcional metabólica disminuida que a futuro ante la exposición de un ambiente nutricional inadecuado y sedentarismo promoverán el desarrollo de enfermedades crónicas. (23)



DOI: 10.12998/wjcc.v11.i13.2855 Copyright ©The Author(s) 2023.

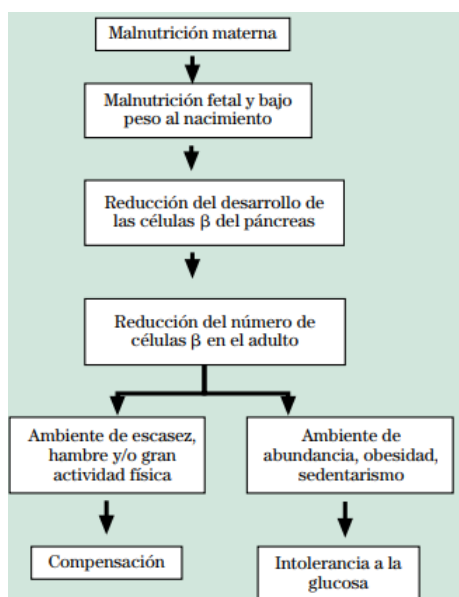
**Imagen 3: Programación fetal y sus repercusiones multiorgánicas**

**Fuente:** D’Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction.

**Diabetes Mellitus (DM)**

La insulinoresistencia y el desarrollo de DM en los adultos que cursaron RCIU se explica debido a que estos pacientes suelen tener una menor cantidad de células beta a nivel pancreático. El desarrollo de DM en adultos se da como respuesta no solo a la resistencia a insulina sino también a la secreción insuficiente de la misma por parte del páncreas, es debido a esto que en la actualidad se denomina a la RCIU como condicionante para un “fenotipo diabético” en el cual la insulinoresistencia precoz sumada a una reducción de células beta del páncreas y más agentes ambientales favorecen el desarrollo de diabetes. (6)

Algunos estudios proponen que la nutrición postnatal en neonatos que padecen RCIU puede asociarse con la aparición de obesidad y diabetes mellitus. Se mencionan dos etapas en el proceso de desarrollo de diabetes mellitus, la programación y la amplificación. La primera etapa se refiere a las modificaciones producidas a nivel fetal ya sean estructurales, bioquímicos o metabólicos. Sobre la amplificación, los cambios de adaptación que se producen durante la programación no se traducen en patologías al nacer, si no, se manifiestan en la adultez debido a que las estructuras celulares y mecanismos relacionados se encuentran débiles, por lo cual, al pasar el tiempo más los agentes ambientales, detienen su funcionamiento y no cumplen las demandas del organismo lo cual provoca el desarrollo de la enfermedad. (16)



**Imagen 4:** Hipótesis del fenotipo ahorrador

**Fuente:** Briozzo L, Viroga S. *Abordaje obstétrico integral de la prematuridad y restricción del crecimiento fetal y su relación con las enfermedades crónicas del adulto*

## Enfermedad renal

Los recién nacidos con RCIU suelen presentar una cantidad disminuida de nefronas y un tamaño renal menor en proporción a su peso corporal. El tiempo disminuido de nefrogénesis activa, sobre todo en pacientes con prematuridad, sumado a la disminución de nefronas se traduce en una menor superficie para filtrado glomerular y el organismo para mantener y compensar la velocidad de filtrado glomerular dentro de valores normales, produce hiperfiltración glomerular lo cual puede llegar a generar incremento de la presión arterial e hipertrofia glomerular dando como resultado el aumento sistémico de la presión con incremento de la reabsorción de sodio y lesión glomerular, local origina presencia de albumina en orina y glomeruloesclerosis, este suceso se denomina

como “Hipótesis de hiperfiltración” (6,24)

## Enfermedades cardiovasculares

La RCIU se asocia principalmente a la disminución de la cantidad de oxígeno y nutrientes al feto durante su desarrollo lo cual ocasiona hipoxia crónica. El feto se adapta a este medio redistribuyendo el gasto cardiaco mediante la preservación del cerebro. La hipoxemia crónica intrauterina produce adaptaciones fisiológicas como: estimulación del SNA, alteración de hormonas circulantes, estrés oxidativo y alteraciones funcionales y estructurales de los vasos sanguíneos. La exposición durante un largo periodo de tiempo a la hipoxemia puede modificar de manera permanente la estructura y función del organismo lo que resulta en remodelaciones y disfunciones cardiacas, esto aumenta la probabilidad de sufrir patología cardiovascular a lo largo plazo. (8)

Algunos autores sugieren que las condiciones intrauterinas inadecuadas pueden originar un aumento en la presión arterial del feto para mantener la perfusión placentaria, manteniéndose esta elevación después del nacimiento. En el RN con RCIU la concentración de cortisol se encuentra elevada, esto podría inducir el desarrollo de

hipertensión en la adultez al estimular la sensibilidad del endotelio vascular a la angiotensina II, otra explicación se basa en la pérdida de la capacidad elástica de las paredes de los vasos lo cual resultaría en cambios de la estructura vascular. (6)

En individuos con RCIU, el desarrollo de hipertensión arterial se ve promovido por agentes como: crecimiento acelerado durante la etapa postnatal en peso y talla lo cual se asocia a mayor probabilidad de HTA y DM tipo 2, actividad incrementada del eje renina angiotensina aldosterona lo cual aumenta el riesgo de hipertensión y lesión renal y la hipoxia crónica ocasiona un incremento de la actividad simpática dentro del útero con formación de catecolaminas y proliferación de células yuxttaglomerulares, esto resulta en el incremento de la formación de renina. (6)

En los seres humanos, el depósito de elastina y colágeno ocurre velozmente en el último trimestre de embarazo y en el periodo perinatal, estos dos componentes son básicos para la funcionalidad de los vasos sanguíneos puesto que la elastina proporciona la elasticidad y regula la proliferación celular, una cantidad adecuada de elastina es fundamental para la extensibilidad reversible durante el ciclo cardiaco. El colágeno es una proteína rígida que está presente en la estructura de las arterias y venas, la rigidez de los vasos es básica para la salud cardiovascular y se sabe que el incremento de la misma puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (8)

El endotelio vascular tiene un rol muy importante al regular el tono de los vasos y la formación de vasos sanguíneos durante el desarrollo, también es el encargado de iniciar la respuesta inflamatoria y de coagulación ante el daño tisular, además libera distintos factores como el óxido nítrico y la prostaciclina para provocar vasodilatación, la disminución de la producción de este se denomina disfunción endotelial, esta disfunción es un paso clave para el desarrollo de hipertensión arterial y aterosclerosis. En pacientes con RCIU se ha reportado disfunción endotelial por diversos mecanismos que provocan hipoxia crónica tales como la ligadura de arteria umbilical y oclusión del cordón umbilical, en modelos preclínicos, la disfunción del endotelio también se encuentra en descendencia adulta nacida con restricción de crecimiento intrauterino. (8)

Artículos recientes evidencian que a nivel cardiaco la reprogramación fetal modifica la estructura y fisiología cardiovascular, para esto se realizó un experimento con ratas preñadas expuestas a un medio de hipoxia, dando como resultado el engrosamiento de la pared aortica y ventricular, producto del aumento significativo en la demanda cardiaca de la poscarga fetal, además, la sensibilidad a sufrir lesiones de tipo isquémicas incrementó exponencialmente, lo cual en la etapa adulta provoca una disfunción endotelial. Un mecanismo similar se origina en el feto del ser humano, lo cual explicaría la alteración del sistema cardiovascular y el consecuente desarrollo de enfermedades a largo plazo como la IC y la HTA. (9,21,25).

### **Eje reproductivo**

La RCIU se relaciona con resistencia a la insulina y reducción de los niveles de IGF1 lo cual asemeja un estado de resistencia multihormonal. Esto se asocia con el aumento de las cifras de LH y la disminución de los niveles de SHBG en niñas prepúberes, lo que resulta en un entorno hormonal subyacente de fenotipo parecido al del síndrome de ovario poliquístico, eso puede conllevar a una adrenarquia precoz y el aumento de andrógenos. El aumento de los valores de andrógenos en niñas con RCIU predispone al desarrollo de síndrome de ovario poliquístico. (6)

### **Desarrollo Neurológico**

Los infantes que padecieron RCIU poseen más probabilidad de manifestar alteraciones en su desarrollo neurológico y bajo coeficiente intelectual en edad adulta, esto se debe a que durante la restricción de crecimiento intrauterino existe incremento del estrés fetal con incremento de la síntesis de glucocorticoides lo cual afecta el desarrollo del cerebro, se presentan lesiones a nivel de los ganglios basales lo cual produce dificultad para realizar funciones ejecutivas, también puede verse involucrada la corteza fronto parietal y los tractos de sustancia blanca los cuales a futuro pueden causar déficit cognitivo. (2)

### **Enfermedades respiratorias**

Los efectos a largo plazo de la RCIU pueden explicarse debido a las adaptaciones fetales a la hipoxia y al suministro de nutrientes insuficientes que ocasionan alteraciones estructurales y funcionales a nivel alveolar, generando un menor número de alveolos, pero con un aumento considerable del tamaño de sus paredes septales y membranas basales. (25)

Estudios epidemiológicos han demostrado que los cambios en el desarrollo de dicho órgano afectan a la función pulmonar e incrementan la probabilidad de presentar patologías respiratorias en los primeros años de vida y en la adultez provocan la disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo. (25)

## 9. DISCUSION

Respecto a los factores de riesgo el estudio de Gutiérrez, Moreno y Tapia denominado “Prevalencia de restricción de crecimiento intrauterino y factores asociados, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, 2015-2019” realizado en nuestro país con un enfoque transversal arrojó que la prevalencia de RCIU fue de 8,57% y que los agentes mayormente identificados en su presentación fueron: hipotiroidismo con una razón de prevalencia (RP) de 2,8; y  $p=0,019$  siendo la única variable significativa. Se observaron otros factores como: obesidad, anemia, patología placentaria, preeclampsia e ITU, pero no tuvieron significancia estadística. Por otro lado, Ayala et al en su revisión sistemática “Prevalencia y factores obstétricos asociados a restricción del crecimiento fetal intrauterino” arrojó que los agentes obstétricos relacionados con RCIU son: preeclampsia con un OR: 1,69, anemia en el embarazo con OR: 2,18, RCIU previo con OR: 3,26 y parto pretérmino con un OR: 3,58. Otro estudio realizado en Ecuador por los autores Romero Viamonte et al denominado “Factores de riesgo materno que retrasan el crecimiento intrauterino en gestantes adolescentes del Hospital General Docente Ambato, Ecuador” observó que los agentes de riesgo principalmente involucrados en la RCIU en una población adolescente fueron: hábitos nocivos de tabaco y alcohol en 17,39% y 25,09% respectivamente, anemia en el 40,19% de los casos, insuficientes controles prenatales en 36,85% de pacientes e hipertensión gestacional en 47,83% de casos. La revisión sistemática y metanálisis de Liu et al denominada “Maternal Factors for Intrauterine Growth Retardation: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies” que evaluó 15 estudios con 152 a 9372 pacientes en los cuales sobresalieron 7 factores de riesgo para RCIU de origen materno: tabaquismo con un OR: 1,62; primiparidad con OR: 1,64; índice de masa corporal menor a 18,5 con OR: 1,98; hipertensión gestacional con OR: 3,45; anemia con OR: 2,01, hipoproteinemia con OR: 2,91 e incremento de peso materno con OR: 22,51. Todos los estudios concuerdan en que los principales factores de riesgo para RCIU son de origen materno, por lo cual se debe educar a estas pacientes en la modificación de estos factores. (4,7,26,27)

Respecto al impacto de la RCIU en el desarrollo neurológico, Kesavan y Devaskar en su estudio “Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes” durante 2019 afirmaron que los niños con RCIU poseen una gran probabilidad de manifestar alteraciones del desarrollo a nivel neuronal con restricción motora y defectos de la cognición y evidenció que una tercera parte de los adultos con RCIU presentaron bajo coeficiente intelectual. (2)

Un estudio retrospectivo de M. Benítez titulado “Neurodesarrollo en niños con restricción del crecimiento intrauterino” realizado en el Hospital Materno Infantil de Málaga durante el periodo 2015 evidenció que de un total de 70 infantes con una edad promedio de 6 años, el 57.1% presentó retardo del desarrollo neurológico, siendo las áreas de mayor afectación las del lenguaje y actividad motora, en la parte cognitiva se describe un 17.1% de retraso, mientras que el 30 % manifestó hiperactividad. (31)

D’Agostin et al en su revisión bibliográfica “Long-term implications of fetal growth restriction” encontró múltiples descripciones la función pulmonar en las cuales se evidenció una relación baja entre el volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1) y la Capacidad vital forzada (CFV) VEF1/CFV en mujeres entre 10 a 26 años mientras que otros autores encontraron valores de VEF1, CVF y CEF1/CVF bajas en pacientes de 15 a 22 años con antecedentes de RCIU. Algunos estudios han demostrado una VEF1 disminuida en pacientes de ocho a quince años con antecedente de prematuridad y RCIU, las mediciones del flujo espiratorio medio fueron significativamente más bajas, lo que sugiere que la RCIU tiene un efecto más pronunciado en el desarrollo de las vías respiratorias que en los volúmenes pulmonares. Los autores sugieren realizar más estudios que evalúen la repercusión de la RCIU en los resultados pulmonares a futuro ya que la evidencia actual se basa principalmente en estudios de pacientes nacidos con bajo peso al nacer pero no necesariamente con restricción de crecimiento intrauterino. (25)

Sobre el eje reproductivo, Gantenbein y Gantenbein mencionan que el bajo peso al nacer se relaciona con insulino resistencia y reducción de los niveles de IGF1, lo que asemeja un estado de resistencia multihormonal. Esto podría significar un incremento de los niveles de LH y disminución de los niveles de SHBG en las adolescentes prepúberes lo que simula un entorno hormonal al del síndrome de ovario poliquístico (SOP) lo cual puede causar adrenaquia e incremento de andrógenos que predisponen al desarrollo de SOP. La enfermedad renal es otra complicación a largo plazo del RCIU, Gantenbein y

Gantenbein lo explica, debido al bajo número de nefronas se predispone la hipertrofia glomerular y disfunción tubular que inducen el desarrollo de hipertensión en la adultez, los autores también mencionan que la RCIU se asocia con mayor probabilidad de disfunción y enfermedad renal terminal. (6)

Kopec, Shekhawat y Mhanna en su estudio “Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction” nos dicen que el RCIU y su relación con el desarrollo de diabetes mellitus empieza cuando un individuo adquiere resistencia a la insulina y reducción de la secreción de esta, secundario a la reducción de la cantidad de células beta o función pancreática deficiente. Los pacientes con RCIU grave y menos de 1500 gramos al nacer tienen una masa celular tipo beta disminuida, la secreción de esta hormona también está disminuida en lactantes con RCIU debido a la escasa sensibilidad a la insulina y a la baja demanda de esta, los autores nos dicen que los hombres jóvenes que nacieron con RCIU tienen 30% menos secreción de insulina y por ende son más propensos a desarrollar diabetes. Archila, Martínez y rojas en la publicación “Programación metabólica fetal, epigenética y desarrollo de la diabetes en el adulto” concuerdan con Kopec, Shekhawat y Mhanna, ya que menciona que los recién nacidos con RCIU presentan una reducción celular de tipo beta en el páncreas y secreción de insulina, los adultos con esta enfermedad dentro de su historial médico poseen menos tolerancia a la insulina y menor capacidad para realizar su secreción, es por tal motivo que al llegar a ser adultos estos individuos manifiestan concentraciones elevadas de insulina, pro insulina y glucosa lo cual conlleva a la resistencia a la insulina y DM tipo 2.(28,29)

En cuanto al riesgo cardiovascular en adultos que padecieron RCIU, Gantenbein y Gantenbein en “Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity” nos dice que varios estudios epidemiológicos han informado la relación entre RCIU y enfermedades no transmisibles durante la adolescencia o la adultez, entre estas, un riesgo incrementado de resistencia a la insulina que desencadena obesidad, síndrome metabólico, anomalías lipídicas y disfunción endotelial que conducen a la hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y en algunos casos diabetes mellitus tipo 2, todas estas patologías contribuyen a mayor riesgo cardiovascular. D’Agostin et al analizaron revisiones como la de León et al quienes realizaron un estudio epidemiológico en 15.000 nacimientos en Suecia y reportaron una relación estadísticamente significativa entre la RCIU y la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes varones menores de

65 años, otro estudio de cohorte analizado por los autores demostró una asociación inversa entre el peso al nacer y la presión sistólica en pacientes de 50 años en Inglaterra. Los autores mencionan que es posible que el deterioro cardiovascular ya esté presente en niños con RCIU en la infancia antes del desarrollo de la enfermedad cardiovascular y que la exposición prolongada a la hipoxemia intrauterina origine alteraciones permanentes en la anatomía y función del sistema cardiovascular lo que predispone a estos pacientes a desarrollar patologías cardiovasculares. Armengaud et al en el artículo “Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood” mencionan que en una cohorte finlandesa la tasa de mortalidad por patología cardiovascular en la adultez aumentó en pacientes con rápido incremento de peso antes de la edad escolar y antecedente de RCIU, en este contexto, la hipertensión es secundaria a la desregulación hemodinámica y a la remodelación cardíaca durante la vida fetal, secundario a esto existe una disminución de la distensibilidad arterial e incremento de la poscarga lo que aumenta el progreso de la remodelación cardíaca hasta causar hipertensión arterial, reducción de gasto cardíaco o patología cardíaca isquémica. (25,30)

## 10. CONCLUSIONES

Existen factores fetales y placentarios que pueden predisponer a los bebés a padecer RCIU, sin embargo, son los factores maternos los que se encuentran principalmente implicados en el desarrollo de RCIU como: desnutrición, preeclampsia, hipertensión gestacional, hipotiroidismo y consumo de tabaco, alcohol o drogas ilícitas, tal como evidencian los estudios, estos agentes predisponen a mayor riesgo de presentar restricción de crecimiento uterino debido a que generan un ambiente nutricional pobre dentro del útero y generan hipoxia lo cual ocasiona cambios adaptivos fetales que limitan su desarrollo.

El retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) puede presentar implicaciones a larga data para la salud de los pacientes, aumentando la probabilidad de desarrollar diversas patologías en la edad adulta. Esta relación se basa en la hipótesis del desarrollo fetal temprano, que sostiene que las condiciones durante el embarazo pueden influir en la susceptibilidad a ciertas enfermedades durante la adultez.

Los pacientes con antecedentes de RCIU presentan mayor probabilidad de desarrollar enfermedades cardíacas, hipertensión arterial y enfermedades coronarias en la edad adulta. La restricción del flujo sanguíneo durante el desarrollo fetal puede afectar la anatomía y funcionamiento cardiacos y endoteliales. El RCIU está asociado con más probabilidad de presentar DM tipo dos en la adultez ya que los individuos con esta patología pueden tener una predisposición genética o epigenética a la resistencia a la insulina, esto incrementa el riesgo de DM más adelante en la vida. El antecedente de restricción de crecimiento intrauterino puede predisponer en edades adultas a enfermedades renales debido a la reducción en la cantidad de nefronas, enfermedades respiratorias debido a la disminución y cambios morfológicos a nivel alveolar y predisposición al síndrome de ovario poliquístico en las mujeres.

Es fundamental tomar en cuenta que la relación entre el RCIU y estas enfermedades en la edad adulta es compleja y está modificada por múltiples agentes genéticos, epigenéticos y ambientales. La investigación en este campo debe seguir en continuo desarrollo para comprender mejor estos vínculos y desarrollar estrategias preventivas y de intervención temprana para mejorar el estado de salud y las condiciones de vida de estos pacientes.

## 11. RECOMENDACIONES

- Realizar un control prenatal de forma secuencial y frecuente sobre todo en mujeres con antecedentes de gesta previa con RCIU, con el propósito de prevenir dicha complicación y asegurar el buen desarrollo fetal.
- Cese del hábito tabáquico en toda mujer que busca ser gestante desde al menos 4 meses antes del embarazo.
- Recomendar un régimen nutricional equilibrado y completo más la suplementación con ácido fólico tres meses antes de la buscar un embarazo.
- Se recomienda administrar ácido acetilsalicílico a dosis bajas de 100 a 150 mg diarios desde la doceava hasta la trigésima sexta semana de embarazo en féminas con: screening de primer trimestre o Doppler de AU patológico entre la semana 11 a 13, trombofilias, RCIU previo de causa placentaria, fallecimiento fetal previo relacionado con vasculopatía placentaria o preeclampsia en embarazo anterior. (10)
- Se recomienda un velocimetría Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre en mujeres con un mayor riesgo de preeclampsia. (6)
- Se recomienda las intervenciones postnatales tempranas como la lactancia materna, nutrición adecuada, seguimiento de pacientes de alto riesgo e intervenciones farmacológicas con hormona del crecimiento y metformina en caso de ser necesario. (25)

## 12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Esta revisión se vio limitada por dos aspectos: primero el acceso limitado a artículos de paga y segundo la falta de estudios retrospectivos, de campo y experimentales a nivel global que muestren evidencia actual sobre la asociación entre RCIU y la formación de patologías en el adulto.

## 13. ASPECTOS ÉTICOS

Dentro del desarrollo de la presente investigación no se ha descrito ningún conflicto de interés referente al proceso de búsqueda y la obtención de resultados de este.

## 14. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Recursos humanos:

- Investigador: Joselyn Valeria Núñez Carangui
- Director: Andrés Edmundo Gárate Sanmartín

## 15. CRONOGRAMA

Actividad	Fecha	02/23	03/23	04/23	05/23	06/23	07/23	08/23	09/23	10/23
Realización de oficios y recepción por parte de titulación		X								
Aprobación de tema		X								
Aprobación de tutor y de tipo de trabajo de titulación			X	X						
Elaboración de protocolo					X	X				
Primera Revisión							X	X		
Segunda Revisión									X	
Tercera Revisión										X
Primera rubrica										
Segunda rubrica										
Tercera rubrica										

## 16. PRESUPUESTO

	<b>Descripción</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Valor unitario</b>	<b>Valor total</b>
1	<b>Internet</b>	4	5	20
2	<b>Hojas valoradas</b>	6	5	30
3	<b>Impresiones</b>	12	0.5	0.60
4	<b>Transporte</b>	2	8	16
<b>Total</b>				<b>66.60</b>

## 17. BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas-Innocenti P. Intra uterine growth restriction: a call for a national consensus in diagnosis and management. Vol. 87, *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología; 2022. p. 162–3.
2. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. Vol. 66, *Pediatric Clinics of North America*. Elsevier; 2019. p. 403–23.
3. Briozzo L, Viroga S. Abordaje obstétrico integral de la prematuridad y restricción del crecimiento fetal y su relación con las enfermedades crónicas del adulto. *Rev MEDICA DEL URUGUAY*. 2020;36(1):74–84.
4. Ayala Peralta FD, Guevara Ríos E, Carranza Asmat C, Luna Figueroa AM, Moreno Reyes KF. Prevalencia y factores obstétricos asociados a restricción del crecimiento fetal intrauterino. *Rev Peru Investig Matern Perinat*. 2022 Apr 4;10(4):51–63.
5. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021 Jun 1;48(2):267–79.
6. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity [Internet]. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2022 [cited 2023 Oct 10]. Available from: </pmc/articles/PMC9691665/>
7. Gutiérrez Ruilova KY, Moreno Montes LF, Tapia Cárdenas JP. Prevalencia de restricción de crecimiento intrauterino y factores asociados, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, 2015-2019. *Anatomía Digit*. 2023 Apr 5;6(2):6–20.
8. Rock CR, White TA, Piscopo BR, Sutherland AE, Miller SL, Camm EJ, et al. Cardiovascular and cerebrovascular implications of growth restriction: Mechanisms and potential treatments [Internet]. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021 [cited 2023 Oct 11]. Available from: </pmc/articles/PMC8303639/>
9. Uceda JE, Caravedo-Reyes L, Figueroa ML. Malnutrición materno-fetal: Revisión de la bibliografía internacional y la urgencia de estudios, prevención e intervención en el Perú. *Rev Medica Hered*. 2021;32(1):52–8.

10. Scacchi MS, Van der Velde J, Vergara R, Rivas ME, Analis S, Lopez Mautino P. Restricción de crecimiento intrauterino. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2020;1(5):61–89.
11. Vázquez Rivero D, Sarasa Muñoz NL, Álvarez Guerra González E, Vila Bormey MA, Borrego Gutiérrez D, Silverio Ruiz L. La salud gestacional y su relación con la restricción del crecimiento intrauterino TT - Gestational health and its relationship with intrauterine growth restriction. *Medicentro Electrónica*. 2022 Jun 14;26(2):258–72.
12. Gómez Mendoza C, Ruiz Álvarez P, Garrido Bosze I, Dolores Rodríguez Calvo M. Bajo peso al nacer, una problemática actual Low birth weight, a current problem. *Rev Arch Médico Camagüey*. 2020;22(4):408–16.
13. Montañó-Pérez CM, Cázarez-Ortiz M, Juárez-Astorga A, Ramírez-Moreno MA. Morbilidad y mortalidad en recién nacidos menores de 1,000 gramos en una institución pública de tercer nivel en México. *Rev Mex Pediatr*. 2019;86(5):108–11.
14. Gómez Mendoza C, Ruiz Álvarez P, Garrido Bosze I, Rodríguez Calvo MD, Gómez Mendoza C, Ruiz Álvarez P, et al. Bajo peso al nacer, una problemática actual. *Rev Arch Médico Camagüey*. 2018;22(4):408–16.
15. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Oct 10];226(3):366–78. Available from: [/pmc/articles/PMC9125563/](#)
16. Rodríguez Nájera GF, Camacho Barquero FA, Umaña Bermúdez CA. Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Medica Sinerg*. 2019 Sep 25;4(10):e278.
17. Salazar Santizo A. Restricción del Crecimiento Intrauterino. *Rev Electrónica Portales Medicos*. 2022;XVII(13):552.
18. Gonzalez Alonso D, Perez Espinosa L, Rojas de la Torre A, Mojena Perez E, Hernandez Valdes J. Factores de riesgo asociados a la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes urbanas del municipio Ciego de Ávila, 2016-2018. *Rev Med Electrónica Ciego Ávila*. 2021;27(e1467).

19. Arce-López KL, Vicencio-Rivas J, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME, Braverman-Bronstein A. Maternal prenatal history and neonatal risk complications for low-weight for gestational age term newborns. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(4):237–43.
20. Ryznar RJ, Phibbs L, Van Winkle LJ. Epigenetic modifications at the center of the barker hypothesis and their transgenerational implications [Internet]. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021 [cited 2023 Oct 11]. p. 12728. Available from: [/pmc/articles/PMC8656758/](#)
21. Castro MJ. Programación fetal. *Rev Digit Postgrado*. 2020 May 1;9(2).
22. Santos Soares de Mendonça EL, de Lima Macêna M, Bezerra Bueno N, Cabral Menezes de Oliveira A, Santos Mello C. Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-communicable diseases in adult life: A systematic review with meta-analysis. Vol. 149, *Early Human Development*. Elsevier; 2020. p. 105154.
23. Aguilera Méndez A. La nutrición materna y la programación metabólica: el origen fetal de las enfermedades crónicas degenerativas en los adultos. *Cienc ergo sum* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 12];27(3):e97. Available from: <https://doi.org/10.30878/ces.v27n3a7>
24. Yokota R, Bhunu B, Toba H, Intapad S. Sphingolipids and Kidney Disease: Possible Role of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (IUGR). *Kidney360* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2023 Oct 11];2(3):534–41. Available from: [/pmc/articles/PMC8786006/](#)
25. D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction. *World J Clin Cases*. 2023 May 6;11(13):2855–63.
26. Romero Viamonte K, Vladimir VF, Salvent Tames A, Sánchez Martínez B, Bolaños Vaca K. Factores de riesgo materno que retrasan el crecimiento intrauterino en gestantes adolescentes del Hospital General Docente Ambato, Ecuador. *Rev Cuba Obstet y Ginecol*. 2020;46(1):e414.
27. Yang L, Feng L, Huang L, Li X, Qiu W, Yang K, et al. Maternal Factors for Intrauterine Growth Retardation: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Reprod Sci*. 2023 Jun 20;30(6):1737–45.

28. Kopec G, Shekhawat P, Mhanna M. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2022 Jul;Volume 10:285–95.
29. Archila Hernandez ED, Martínez Defrancisco G, Rojas Rojas LP. Programación metabólica fetal, epigenética y desarrollo de la diabetes en el adulto: una revisión narrativa de la literatura. *Rev Nutr Clínica y Metab.* 2023;6(1).
30. Armengaud JB, Yzydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol.* 2021 Jan 1;99:168–76.
31. Marín Ma.J. Neurodesarrollo en niños con restricción del crecimiento intrauterino [Internet]. 2022 [citado el 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/26088/TD\\_BENITEZ\\_MARI N\\_Maria\\_Jose.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/26088/TD_BENITEZ_MARI_N_Maria_Jose.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

## 19. ANEXOS

### Anexo 1. Base de datos

N	Base de datos	Nombre	Año	Idioma	Tipo de Artículo	Enlace
1	NIH	Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach	2022	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9125563/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9125563/</a>
2		Growth until 24 months in preterm of very low birth weight, with or without intrauterine or postnatal growth restriction	2022	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35506773/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35506773/</a>
3		Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity	2022	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9691665/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9691665/</a>
4		Growth restriction increases the risk of bronchopulmonary dysplasia, death, and sepsis in twins of 30 weeks or less of gestation	2019	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095217/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095217/</a>
5		Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments	2021	Ingles	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8303639/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8303639/</a>
6		[Placental epigenetic programming in intrauterine growth restriction (IUGR)]	2016	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209119/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209119/</a>
7		Sphingolipids and Kidney Disease: Possible Role of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (IUGR)	2021	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8786006/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8786006/</a>
8		Perinatal outcome and cardiac dysfunction in preterm growth-restricted neonates in relation to placental impairment Severity	2016	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982472/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982472/</a>
9		Epigenetic Modifications at the Center of the Barker Hypothesis and Their Transgenerational Implications	2021	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8656758/#B10-ijerph-18-12728">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8656758/#B10-ijerph-18-12728</a>
10	Elsevier	Retardo de crecimiento intrauterino: consecuencias a largo plazo	2016	Español	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-retardo-de-crecimiento-intrauterino-consecuencias-S0716864016300608">https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-retardo-de-crecimiento-intrauterino-consecuencias-S0716864016300608</a>
11		Restricción de crecimiento intrauterino	2014	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-restriccion-crecimiento-intrauterino-S0716864014706443">https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-restriccion-crecimiento-intrauterino-S0716864014706443</a>
12		Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology	2021	Ingles	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854521000140?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854521000140?via%3Dihub</a>
13		Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-communicable diseases in adult life: A systematic review with meta-analysis	2020	Ingles	Revisión sistemática más metanálisis	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378220302991?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378220302991?via%3Dihub</a>
14		Retraso de crecimiento intrauterino severo: ¿es posible su cribado en el primer trimestre de gestación?	2016	Español	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-retraso-">https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-retraso-</a>

					<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395518301962?via%3Dihub">crecimiento-intrauterino-severo-es-S0210573X15000544</a>	
15		Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes	2019	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395518301962?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395518301962?via%3Dihub</a>
16		Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood	2021	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623820302264?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623820302264?via%3Dihub</a>
17		Incidencia y características epidemiológicas del crecimiento intrauterino restringido en el Hospital Universitario Reina Sofía	2009	Español	Estudio retrospectivo	<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-incidencia-caracteristicas-epidemiologicas-del-crecimiento-S0210573X09001166">https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-incidencia-caracteristicas-epidemiologicas-del-crecimiento-S0210573X09001166</a>
18		Maternal Factors for Intrauterine Growth Retardation: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies	2023	Ingles	Revisión sistemática y metaanálisis	10.1007/s43032-021-00756-3
19		Programación epigenética placentaria en restricción del crecimiento intrauterino	2016	Español	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410616300183?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410616300183?via%3Dihub</a>
20		Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta	2010	Ingles	Revisión Bibliografica	<a href="https://www.scopus.com/recor d/display.uri?eid=2-s2.0-76749110706&amp;origin=inward&amp;txGid=9a1880bf32708efb88e6a3faf1d39947">https://www.scopus.com/recor d/display.uri?eid=2-s2.0-76749110706&amp;origin=inward&amp;txGid=9a1880bf32708efb88e6a3faf1d39947</a>
21	Google Academico	Restricción de crecimiento Intrauterino	2020	Español	Guía de práctica clínica	<a href="https://sarda.org.ar/images/2020/6.pdf">https://sarda.org.ar/images/2020/6.pdf</a>
22		Prevalencia y factores obstétricos asociados a restricción del crecimiento fetal intrauterino	2021	Español	Revisión sistemática	<a href="https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/issue/view/22/23">https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/issue/view/22/23</a>
23		Crecimiento intrauterino. Factores para su restricción Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social	2012	Español	Estudio transversal	<a href="https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745494011.pdf">https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745494011.pdf</a>
24		Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2	2019	Español	Revisión sistemática	<a href="https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/278/621">https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/278/621</a>
25		Factores de riesgo asociados a la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes urbanas del municipio Ciego de Ávila, 2016-2018	2021	Español	Estudio retrospectivo	<a href="https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2021/mdc211d.pdf">https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2021/mdc211d.pdf</a>
26		La salud gestacional y su relación con la restricción del crecimiento intrauterino	2022	Español	Estudio retrospectivo	<a href="https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3488/2886">https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3488/2886</a>
27		Restricción de crecimiento intrauterino	2014	Español	Revisión Bibliografica	<a href="https://www.researchgate.net/publication/276481798_Restriccion_de_crecimiento_intrauterino">https://www.researchgate.net/publication/276481798_Restriccion_de_crecimiento_intrauterino</a>
28		Malnutrición materno-fetal: Revisión de la bibliografía internacional y la urgencia de estudios, prevención e intervención en el Perú	2021	Español	Revisión bibliográfica	<a href="https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3950/4496">https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3950/4496</a>
29		Prevalencia y factores obstétricos asociados a restricción del crecimiento fetal intrauterino	2021	Español	Revisión sistemática	<a href="https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/issue/view/22/23">https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/issue/view/22/23</a>

30		Programación fetal	2020	Español	Revisión bibliográfica	<a href="http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/article/view/18934/144814485318">http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/article/view/18934/144814485318</a>
31		Prevalencia de restricción de crecimiento intrauterino y factores asociados, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, 2015-2019	2023	Español	Estudio transversal	<a href="https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i2.2506">https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i2.2506</a>
32		Neurodesarrollo en niños con restricción del crecimiento intrauterino	2022	Español	Estudio retrospectivo	<a href="https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/26088/TD_BENITEZ_MARIN_Maria_Jose.pdf?sequence=1&amp;isAlloved=y">https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/26088/TD_BENITEZ_MARIN_Maria_Jose.pdf?sequence=1&amp;isAlloved=y</a>
33		La nutrición materna y la programación metabólica: el origen fetal de las enfermedades crónicas degenerativas en los adultos	2020	Español	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.redalyc.org/journal/104/10463384008/10463384008.pdf">https://www.redalyc.org/journal/104/10463384008/10463384008.pdf</a>
34		Factores de riesgo materno que retrasan el crecimiento intrauterino en gestantes adolescentes del Hospital General Docente Ambato, Ecuador	2020	Español	Estudio prospectivo	<a href="https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2020/cog201a.pdf">https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2020/cog201a.pdf</a>
35		Restricción de crecimiento intrauterino	2014	Español	Revisión Bibliografica	<a href="https://www.researchgate.net/publication/276481798_Restriccion_de_crecimiento_intrauterino">https://www.researchgate.net/publication/276481798_Restriccion_de_crecimiento_intrauterino</a>
36		Restricción del Crecimiento Intrauterino: Revisión actualizada	2022	Español	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/restriccion-del-crecimiento-intrauterino-revision-actualizada/">https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/restriccion-del-crecimiento-intrauterino-revision-actualizada/</a>
37	Scielo	Bajo peso al nacer, una problemática actual	2018	Español	Revisión bibliográfica	<a href="http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n4/1025-0255-amc-22-04-00408.pdf">http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n4/1025-0255-amc-22-04-00408.pdf</a>
38		Restricción de crecimiento intrauterino: llamado a un consenso nacional sobre el diagnóstico y manejo de esta patología	2022	Español	Revisión Bibliografica	<a href="https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0717-75262022000300162">https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0717-75262022000300162</a>
39		Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo	2015	Español	Revisión Bibliografica	<a href="https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhog/v80n6/art10.pdf">https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhog/v80n6/art10.pdf</a>
40		Abordaje obstétrico integral de la prematuridad y restricción del crecimiento fetal y su relación con las enfermedades crónicas del adulto	2020	Español	Revisión bibliográfica	<a href="http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v36n1/1688-0390-rmu-36-01-216.pdf">http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v36n1/1688-0390-rmu-36-01-216.pdf</a>
41		Bajo peso al nacer, una problemática actual	2018	Español	Revisión bibliográfica	<a href="http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n4/1025-0255-amc-22-04-00408.pdf">http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n4/1025-0255-amc-22-04-00408.pdf</a>
42		Restricción del crecimiento fetal: factores de riesgo	2011	Español	Revisión bibliográfica	<a href="http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0048-77322011000400003">http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0048-77322011000400003</a>
43		Morbilidad y mortalidad en recién nacidos menores de 1,000 gramos en una institución pública de tercer nivel en México	2019	Español	Estudio retrospectivo	<a href="https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0035-00522019000300108">https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0035-00522019000300108</a>
44		Antecedentes maternos prenatales y riesgo de complicaciones neonatales en productos de término de bajo peso para edad gestacional	2018	Español	Estudio retrospectivo	<a href="https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1665-11462018000400237">https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1665-11462018000400237</a>
45		Restricción selectiva del crecimiento intrauterino (RCIUs)	2015	Español	Revisión bibliográfica	<a href="http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S2304-51322015000300013">http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S2304-51322015000300013</a>

46	Web Of Science	Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity	2020	Ingles	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1041718/full">https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1041718/full</a>
47	PubMed	Animal Models for Small for Gestational Age and Fetal Programming of Adult Disease	2007	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://karger.com/hrp/article/68/3/113/373030/Animal-Models-for-Small-for-Gestational-Age-and">https://karger.com/hrp/article/68/3/113/373030/Animal-Models-for-Small-for-Gestational-Age-and</a>
48		Long-term implications of fetal growth restriction	2023	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v11/i13/2855.htm">https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v11/i13/2855.htm</a>
49		Programación metabólica fetal, epigenética y desarrollo de la diabetes en el adulto: una revisión narrativa de la literatura	2023	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://revistanutricionclinica.metabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/476/720">https://revistanutricionclinica.metabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/476/720</a>
50		Catch-up growth and associated factors in very low birth weight infants	2020	Ingles	Revisión bibliográfica	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983650/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983650/</a>
51	Taylor & Francis	Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction	2022	Ingles	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.2147/DMSO.S115890">https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.2147/DMSO.S115890</a>



Joselyn Valeria Nuñez Carangui portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302476098. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Restricción del crecimiento intrauterino principales factores de riesgo y su potencial impacto en el adulto.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 5 de diciembre de 2023

F: 

**Joselyn Valeria Nuñez Carangui**

**C.I. 0302476098**