



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Predicción de recién nacido macrosómico con la utilización conjunta de ecografía y analítica del tercer trimestre.

Prediction of macrosomic newborns based on third-trimester ultrasound and laboratory analysis.

Autora

Nieves Martínez Pérez

Director

Diego Lerma Puertas
Departamento de Ginecología y
Obstetricia

FACULTAD DE MEDICINA
Junio 2025

Martínez Pérez, Nieves. (2025). *Predicción de recién nacido macrosómico con la utilización conjunta de ecografía y analítica del tercer trimestre*. Trabajo de Fin de Grado. Zaragoza: Universidad de Zaragoza.

RESUMEN

La macrosomía fetal, definida como un peso al nacimiento superior a 4.000 gramos, se asocia a un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales. Actualmente, la estimación ecográfica del peso fetal en la semana 36, especialmente empleando la fórmula de Hadlock, es la herramienta más utilizada para su predicción. Sin embargo, su precisión es limitada, especialmente en fetos grandes para la edad gestacional (GEG), por lo que se ha propuesto la inclusión de parámetros bioquímicos. Este trabajo tiene como objetivo desarrollar y validar un modelo predictivo para estimar el riesgo de macrosomía fetal, integrando parámetros maternos, bioquímicos y ecográficos, con especial atención al valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) del tercer trimestre.

Se diseñó un estudio retrospectivo trasversal en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), con una cohorte de 1.336 recién nacidos entre las semanas 37 y 41. Se recopilaron datos clínicos maternos, biometría fetal ecográfica y parámetros bioquímicos del tercer trimestre, incluida la HbA1c. A partir de modelos de regresión lineal múltiple, se desarrollaron cinco nuevas fórmulas para estimar el peso fetal y se compararon con la fórmula de Hadlock. Posteriormente, se desarrolló un índice de riesgo de macrosomía fetal mediante modelos lineales generalizados, y se seleccionaron los modelos más discriminativos a través de curvas ROC.

El mejor modelo (F4) mostró una excelente capacidad discriminativa con un AUC de 0,997, una sensibilidad del 99% y una especificidad del 97%, superando a Hadlock (AUC de 0,823), especialmente en embarazadas con fetos GEG y riesgo alto. En base a este modelo se desarrolló un índice de riesgo individualizado de recién nacido macrosómico. Este índice se dividió en tres rangos: bajo ($>1/100$), intermedio ($1/6,2-1/100$) y alto ($<1/6,2$), aumentando la precisión del modelo. Asimismo, se observó una correlación significativa entre la HbA1c y los percentiles de crecimiento fetal, justificando su inclusión en las fórmulas predictivas.

Estos hallazgos permiten plantear nuevas estrategias de seguimiento prenatal más individualizadas, orientadas a reducir tanto los casos no diagnosticados como los falsos positivos derivados del uso exclusivo de la ecografía.

Palabras claves: biometría fetal ecográfica, diabetes gestacional, feto grande para edad gestacional, hemoglobina glicosilada, recién nacido macrosómico, marcadores bioquímicos, peso fetal estimado y fórmulas de peso fetal.

Martínez Pérez, Nieves. (2025). *Prediction of macrosomic newborns based on third-trimester ultrasound and laboratory analysis*. Dissertation final. Zaragoza: University of Zaragoza.

ABSTRACT

Fetal macrosomia, defined as birth weight greater than 4,000 grams, is associated with an increased risk of obstetric and neonatal complications. Currently, fetal weight estimation by ultrasound at 36 weeks, particularly using the Hadlock formula, is the most widely used tool for its prediction. However, its accuracy is limited, especially in large for gestational age (LGA) fetuses, prompting the proposal to include biochemical parameters. This study aimed to develop and validate a predictive model for estimating the risk of fetal macrosomia, integrating maternal, biochemical, and ultrasound parameters, with particular attention to third-trimester glycosylated hemoglobin (HbA1c) values.

A cross-sectional retrospective study was conducted at the Lozano Blesa University Clinical Hospital (Zaragoza), using a cohort of 1,336 newborns between 37 and 41 weeks of gestation. Maternal clinical data, fetal ultrasound biometry, and third-trimester biochemical parameters, including HbA1c, were collected. Based on multiple linear regression models, five new formulas were developed to estimate fetal weight and compared with the Hadlock formula. Subsequently, a fetal macrosomia risk index was created using generalized linear models, and the most discriminative models were selected through ROC curve analysis.

The best-performing model (F4) showed excellent discriminatory capacity with an AUC of 0.997, a sensitivity of 99%, and a specificity of 97%, outperforming the Hadlock formula (AUC 0.823), particularly in pregnant women with LGA fetuses and high risk. Based on this model, an individualized risk index for fetal macrosomia was developed. The index was divided into three categories: low ($1/ > 100$), intermediate ($1/6.2 - 1/100$), and high ($< 1/6.2$), improving the model's precision. A significant correlation was also found between HbA1c and fetal growth percentiles, supporting its inclusion in predictive formulas.

These findings support the development of more individualized prenatal follow-up strategies aimed at reducing both undiagnosed cases and false positives resulting from the exclusive use of ultrasound.

Keywords: biochemical markers, estimated fetal weight, fetal macrosomia, fetal weight formulas, gestational diabetes, glycosylated hemoglobin, large for gestational age fetus, ultrasound fetal biometry.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi tutor, el Dr. Lerma, por su dedicación, exigencia y orientación a lo largo de todo el desarrollo de este trabajo.

Agradezco también al Hospital Universitario Lozano Blesa, por facilitarme las bases de datos y por su colaboración.

Por último, gracias a mi familia y entorno más cercano por su apoyo durante toda la carrera.

Índice del TFG

1. Introducción	7
1.1. Consecuencias clínicas maternas y fetales de la macrosomía.	7
1.2. Importancia de la ecografía en la evaluación del crecimiento fetal	7
1.3. Parámetros bioquímicos en la predicción de macrosomía	8
1.3.1 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	8
1.3.2 Factores angiogénicos	9
1.3.3 Glucosa media estimada	9
1.4. Factores maternos asociados con el recién nacido macrosómico	10
1.4.1 Índice de masa corporal (IMC) y ganancia de peso gestacional.....	10
1.4.2 Paridad	10
1.4.3 Edad materna	10
1.4.4 Control de la glucemia.....	10
1.5 Justificación del estudio.....	11
2. Hipótesis y objetivos	11
3. Material y métodos	12
3.1 Diseño del estudio	12
3.2 Población a estudio	12
3.3 Recogida de datos.....	13
3.4 Variables del estudio	13
3.5 Estudio estadístico	14
3.5.1 Creación de una nueva fórmula mejorada para estimar el peso fetal.	14
3.5.2 Análisis estadístico para la creación del índice de riesgo de macrosomía	16
3.5.3 Análisis de la correlación entre HbA1c, PFE y percentiles de crecimiento fetal. ..	17
3.6 Búsqueda bibliográfica	17
4. Resultados	18

4.2	Correlación entre HbA1, PFE y percentiles fetales.	20
4.2.1	Relación entre HbA1c y PFE/log10PFE	20
4.2.2	Relación entre HbA1c y percentiles de crecimiento	20
4.3	Valor predictivo de la ecografía de la semana 36 utilizando la fórmula de Hadlock.....	22
4.4	Interpretación de las fórmulas de peso fetal estimado.	22
4.4.1	Análisis de las variables más importantes.....	23
4.5	Rendimiento de los mejores modelos predictivos del índice de riesgo	24
4.5.1	Modelos con mayor capacidad predictiva para cada fórmula para el cálculo del índice de riesgo de macrosomía	24
4.6	Distribución de variables según el nivel de riesgo.....	27
4.6.2	Relación entre el nivel de riesgo y la macrosomía confirmada	29
4.6.3	Análisis de los valores extremos de circunferencia abdominal (CA) y HbA1c en macrosomas y controles	30
5.	Discusión	31
5.1	Principales hallazgos	31
5.2	Comparación con otros estudios	33
5.3	Implicaciones clínicas	36
5.4	Limitaciones y fortalezas	37
6.	Conclusiones.....	38
7.	Bibliografía.....	39
8.	Anexos	42

1. Introducción

La macrosomía fetal se define como el recién nacido con un peso superior a 4.000 gramos o que se sitúa por encima del percentil 97 para su edad gestacional. Su incidencia es aproximadamente del 10% para pesos mayores de 4.000 gramos y del 1-3% para los que superan los 4.500 gramos. Esta condición está asociada a múltiples complicaciones maternas y neonatales, tanto durante la gestación como en el momento del parto. (1)

La identificación y el manejo adecuado de la macrosomía fetal son cruciales para minimizar los riesgos asociados. Un enfoque exhaustivo y multidisciplinar en el diagnóstico de recién nacidos macrosómicos puede mejorar los resultados perinatales y disminuir las complicaciones asociadas. Por tanto, la detección precoz de la macrosomía representa una prioridad en la atención prenatal.

1.1. Consecuencias clínicas maternas y fetales de la macrosomía.

Las complicaciones asociadas a la macrosomía fetal incluyen un mayor riesgo de hipertensión y diabetes gestacional, lo que puede conducir a un manejo obstétrico más complejo (2). Además, los recién nacidos macrosómicos presentan un mayor riesgo de morbilidad neonatal, como hipoglucemia y dificultades respiratorias (3).

También se incrementa la incidencia de complicaciones obstétricas durante el parto. Entre las más significativas se encuentran la no progresión del parto, la presentación podálica o la distocia de hombros, una emergencia obstétrica cuya prevalencia se eleva con el aumento del peso fetal. En fetos con un peso al nacer entre 4.000 y 4.500 gramos, la incidencia de distocia de hombros se sitúa entre el 5% y el 7%, y este valor aumenta hasta un 25% en aquellos que superan los 4.500 gramos (4). Esto conlleva un incremento de tocurgia y cesáreas, aumentando el riesgo de traumatismo perineal materno y traumatismo fetal.

1.2. Importancia de la ecografía en la evaluación del crecimiento fetal

El peso fetal estimado (PFE) es una herramienta esencial en la evaluación del crecimiento fetal, permitiendo identificar a tiempo fetos con mayor riesgo de macrosomía.

Se calcula mediante fórmulas ecográficas que integran diversas mediciones. Una de las ecuaciones más utilizadas actualmente es la de Hadlock, la cual incorpora la circunferencia abdominal (CA), la longitud del fémur (LF), la circunferencia de la cabeza (CC) y el diámetro biparietal (DBP). Según esta fórmula, el PFE (en gramos) se estima mediante la siguiente expresión, donde CA se mide en centímetros, y LF, DBP y CC en milímetros (5):

$$\log_{10}(PFE) = 1,3596 - 0,00386AC \times FL + 0,0064CC + 0,00061BPD \times CA + 0,0424CA + 0,174FL$$

Estas mediciones se obtienen generalmente en la ecografía morfológica de la semana 20 o durante el tercer trimestre de embarazo (semanas 28 y 36), cuando el crecimiento fetal es más acelerado y las estimaciones resultan más representativas del peso al nacer (6). Tanto en situaciones de riesgo como en mujeres con diabetes gestacional o antecedentes de fetos macrosómicos, la ecografía puede realizarse en semanas previas al parto para una evaluación y detección precoz de la macrosomía fetal (7).

Un feto se considera grande para la edad gestacional (GEG) cuando su peso fetal estimado está por encima del percentil 97 para su edad gestacional. (8). Sin embargo, no todos los fetos GEG serán macrosómicos al nacimiento, esto dependerá de múltiples factores clínicos y fisiológicos (8).

No obstante, es importante considerar que el PFE es una estimación y puede presentar un margen de error respecto al peso real entre un 10 y 20%. En caso de recién nacidos macrosómicos, este error puede situarse alrededor del 15%. El PFE presenta una sensibilidad del 79,2% para la detección de fetos macrosómicos, esto indica una adecuada capacidad para identificar correctamente la mayoría de los casos. La especificidad alcanza el 96%, evidenciando una elevada precisión para excluir la macrosomía cuando esta no está presente (9). Por ello, el PFE debe interpretarse junto con otros factores de riesgo para optimizar la toma de decisiones en la atención prenatal.

Recientemente, se ha demostrado que incluir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) mejora significativamente la capacidad predictiva de todos los gráficos de crecimiento fetal (10). Estos hallazgos refuerzan la importancia del uso combinado de biometría fetal y parámetros analíticos, siendo más objetivos que las mediciones ecográficas (que son explorador-dependientes) para mejorar la detección de fetos con riesgo de macrosomía.

1.3. Parámetros bioquímicos en la predicción de macrosomía

1.3.1 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

La HbA1c es un biomarcador que refleja la media de los niveles de glucosa en sangre durante las últimas 8-12 semanas, siendo ampliamente utilizada en el diagnóstico y control de la diabetes mellitus. Su utilidad en el embarazo ha sido estudiada en el contexto de la diabetes pregestacional y gestacional, así como en la predicción de complicaciones perinatales, incluyendo la macrosomía fetal.

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes, la diabetes gestacional afecta del 5% al 25% de los embarazos, es decir, aproximadamente a 21 millones de nacimientos vivos anualmente. (11)

Estudios recientes han evaluado la relación entre niveles elevados de HbA1c en el tercer trimestre y el riesgo de macrosomía fetal, destacando su posible utilidad como herramienta complementaria en la detección temprana de fetos macrosómicos. (12)

Otras investigaciones han demostrado que niveles elevados de hemoglobina glicosilada en el tercer trimestre se correlacionan con un mayor peso al nacimiento y un incremento en el riesgo de complicaciones neonatales, independientemente del diagnóstico de diabetes gestacional. (13)

1.3.2 Factores angiogénicos

Además de la HbA1c, existen otros parámetros bioquímicos que pueden influir en la predicción del riesgo de macrosomía fetal. Por ejemplo, los factores angiogénicos, que juegan un papel fundamental en la perfusión placentaria y han sido estudiados en el contexto de la preeclampsia. La preeclampsia se define como la aparición de hipertensión arterial y proteinuria después de la semana 20 de gestación, y se caracteriza por un desequilibrio entre los distintos factores angiogénicos (como el factor de crecimiento placentario, PIGF) y antiangiogénicos (como el receptor soluble *fms-like tyrosine kinase 1* sFlt-1). (14)

Estudios recientes han sugerido que, en mujeres con diabetes gestacional, un perfil angiogénico menos alterado, es decir, con niveles relativamente más altos de PIGF y una respuesta moderada en sFlt-1 se asocia con una mayor perfusión placentaria, lo que podría favorecer un crecimiento fetal excesivo y, por ende, aumentar el riesgo de macrosomía. (15)

1.3.3 Glucosa media estimada

La glucosa media estimada (GME) es un valor que se calcula a partir de la HbA1c, y representa la concentración promedio de glucosa en sangre durante las últimas 8-12 semanas. Este parámetro ofrece una visión global del control glucémico a medio plazo. En el contexto del embarazo, la GME puede ser una herramienta útil para identificar aquellas pacientes con mayor exposición a la hiperglucemia crónica. (16)

Múltiples investigaciones indican que la GME materna se correlaciona significativamente con el riesgo de macrosomía. Un estudio observó que niveles elevados de GME pueden dar lugar a un crecimiento fetal excesivo debido a una mayor producción de insulina en respuesta a los niveles elevados de glucosa materna mantenida en el tiempo. (16)

1.4. Factores maternos asociados con el recién nacido macrosómico

Diversas condiciones maternas, han demostrado tener un impacto significativo en la presencia de un recién nacido macrosómico, influyendo no solo en la probabilidad de que el feto presente un elevado peso al nacer, sino también en las complicaciones asociadas a esta condición.

1.4.1 Índice de masa corporal (IMC) y ganancia de peso gestacional

El sobrepeso y la obesidad materna, antes o durante el embarazo, se asocian con un mayor riesgo de macrosomía. La mayor disponibilidad de sustratos energéticos y la resistencia a la insulina materna favorecen un entorno metabólico que propicia el sobrecrecimiento fetal (17). Se ha observado que mujeres con obesidad antes del embarazo tienen hasta el doble de riesgo de macrosomía en comparación con aquellas con un IMC normal (18). Además, un aumento de peso excesivo durante la gestación se asocia con un mayor riesgo de crecimiento fetal por encima de lo esperado, especialmente cuando se superan las recomendaciones establecidas por el Instituto de Medicina (IOM). Se aconseja un aumento de peso de 12,5-18 kg para mujeres con bajo peso (IMC<18,5); un incremento de 11,5-16 kg para mujeres con normopeso (IMC 18,5-24,9), un incremento de 7-11,5 kg en mujeres que presentan sobrepeso (IMC 25-29,9) y finalmente un aumento entre 5-9 kg en mujeres que presenten obesidad (IMC>30) (19).

1.4.2 Paridad

El número de partos previos también influye en la incidencia de macrosomía. Se ha evidenciado que el 73,3% de las mujeres con recién nacidos macrosómicos eran multíparas, lo que indica una asociación significativa entre la paridad y la macrosomía fetal. (20)

1.4.3 Edad materna

La edad materna avanzada se ha identificado como un factor de riesgo significativo para la macrosomía fetal por presentar mayores tasas de obesidad y diabetes gestacional, condiciones que contribuyen al crecimiento fetal excesivo. Este riesgo se incrementa sobre todo en las gestantes mayores de 35 años. (21)

1.4.4 Control de la glucemia

La relación entre los niveles de glucemia materna y el riesgo de macrosomía fetal ha sido objeto de múltiples investigaciones. Un estudio reciente, evidenció una correlación continua entre la glucosa materna y el incremento del peso al nacer, sin identificar un umbral

específico a partir del cual el riesgo aumentara significativamente. Por ejemplo, se observó que por cada incremento de 1 mmol/L (aproximadamente 18 mg/dL) de glucosa plasmática en ayunas durante el embarazo, el riesgo de macrosomía aumentaba en un 38%. (22)

1.5 Justificación del estudio

En los últimos años, se ha implementado en el Hospital Clínico Lozano Blesa la medición sistemática de la HbA1c en el tercer trimestre con el objetivo de evaluar su utilidad en la predicción de macrosomía fetal. Si bien la estimación ecográfica del PFE es el método más utilizado para identificar fetos con riesgo de macrosomía, su precisión es variable, y su combinación con otros marcadores podría optimizar la detección de casos en los que el crecimiento fetal se ve influenciado por alteraciones metabólicas maternas.

Considerando que la HbA1c refleja el control glucémico a largo plazo, su medición en el tercer trimestre podría aportar información adicional para identificar embarazos con riesgo de macrosomía fetal. La combinación con el PFE y otras variables maternas, como el IMC y la ganancia ponderal gestacional, podría ayudar a optimizar las medidas preventivas para mejorar los resultados perinatales de estos fetos en riesgo.

2. Hipótesis y objetivos

El **objetivo principal** de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de la HbA1c del tercer trimestre en la predicción de macrosomía neonatal, integrándola con parámetros ecográficos y variables maternas con el fin de mejorar la detección de fetos en riesgo.

Los **objetivos secundarios** fueron:

- Desarrollar una fórmula de estimación de peso fetal que incluya el valor de la HbA1c junto con los parámetros ecográficos y analíticos.
- Comparar esta fórmula con la fórmula de Hadlock en términos de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de fetos grandes para la edad gestacional (GEG).
- Crear un índice de riesgo de macrosomía utilizando variables analíticas, maternas y ecográficas.
- Analizar otros factores maternos asociados a la macrosomía fetal, como el IMC, la ganancia ponderal durante el embarazo, la paridad, la edad materna y la presencia de diabetes mellitus.
- Comparar la precisión de los modelos predictivos basados únicamente en biometría ecográfica frente a aquellos que incluyen la HbA1c y otras variables maternas.

3. Material y métodos

3.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y transversal en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, con el objetivo de evaluar la utilidad de la HbA1c en el tercer trimestre para la predicción de macrosomía fetal.

Para ello, se analizaron datos clínicos, ecográficos y bioquímicos de una cohorte de embarazadas con seguimiento completo durante el tercer trimestre, procedentes de bases de datos hospitalarias. La muestra no estuvo compuesta exclusivamente por gestantes con recién nacidos macrosómicos, sino por una población general de gestantes a las cuales se les realizó la determinación de HbA1c durante el tercer trimestre.

Este estudio cumplió en todo momento con la legislación vigente, respetando los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki y las directrices de Buena Práctica Clínica. La investigación recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA), con fecha de 4 de diciembre de 2024 (*Anexo I*).

3.2 Población a estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 1.336 gestantes que habían dado a luz entre el 19/01/2022 y el 05/06/2024 (ambos incluidos) como parte del curso habitual del embarazo, sin que este estudio implicara cambios en su atención médica ni costes adicionales al hospital.

Para garantizar uniformidad de la muestra y la validez de los resultados, se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos entre las semanas 37 y 42 de gestación.
- Mujeres embarazadas con gestaciones únicas controladas en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Edad materna entre 17 y 49 años.
- Disponibilidad de datos completos sobre parámetros ecográficos y bioquímicos en el tercer trimestre, incluyendo la HbA1c.

Criterios de exclusión:

- Gestaciones múltiples.
- Crecimiento intrauterino restringido.
- Presencia de anomalías congénitas fetales o síndromes genéticos.

- Infecciones fetales.
- Patología materna o fetal severa.

3.3 Recogida de datos

Los datos fueron recogidos a partir de las bases de datos proporcionadas por el Hospital Universitario Lozano Blesa y organizados en una hoja de cálculo de Microsoft® Excel® 2022 (versión 25.0.2). Estas bases incluían información clínica tanto de las embarazadas como de los recién nacidos, permitiendo la recopilación de las variables necesarias para el estudio.

La información recopilada fue completamente anonimizada, eliminando cualquier dato identificativo. Este procedimiento garantizó el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, sobre Protección de Datos Personales y la garantía de los derechos digitales. El acceso y manejo de los datos se llevaron a cabo exclusivamente con fines académicos y de investigación, asegurando la confidencialidad en todo momento.

3.4 Variables del estudio

Se analizaron diversas variables agrupadas según su procedencia en las bases de datos hospitalarias:

Cartilla de embarazo (variables maternas):

- Edad materna (años): se registra en la historia clínica al inicio del embarazo.
- Talla (cm): se mide en la primera consulta obstétrica.
- Peso (kg): se recoge en cada control prenatal y se utiliza para calcular la ganancia ponderal.
- IMC: calculado al inicio y al final del embarazo, permitiendo evaluar el incremento ponderal durante la gestación.
- Consumo de tabaco (Sí/No).
- Presencia de diabetes (Sí/No; pregestacional/gestacional insulínica/dependiente/no insulínica/dependiente): se registra según el diagnóstico previo o durante la gestación.
- Paridad (nulípara/multípara): se registran el número de partos anteriores.

Análítica materna en el tercer trimestre:

- Glucosa basal (mg/dl): medición de glucosa en ayunas durante el tercer trimestre.
- Hemoglobina glicosilada (%): en este caso se cuantifica en el tercer trimestre mediante técnica de laboratorio estandarizada.

- Glucosa media estimada (mg/dl): se calcula a partir del valor de la HbA1c, reflejando el control glucémico promedio en los últimos 2-3 meses.

Ecografía del tercer trimestre:

- Edad gestacional: se registra en la historia ecográfica y se calcula en base a la ecografía del primer trimestre.
- Circunferencia abdominal (mm).
- Circunferencia cabeza (mm).
- Diámetro biparietal (mm).
- Longitud fémur (mm).
- Percentil de peso (%): se calcula a partir de las mediciones biométricas fetales en comparación con tablas de referencia poblacionales. (23)
- Peso fetal estimado (gr): se obtiene mediante la fórmula de Hadlock basada en la biometría fetal (5).

Variables relacionadas con el parto:

- Edad gestacional en el momento del parto (semana y días).
- Gestaciones y partos previos.
- Inicio del parto (espontáneo/inducido).
- Tipo de parto (vaginal, instrumentado, cesárea).
- Presentación fetal al parto (cefálica/podálica/transversa).

Características del recién nacido:

- Apgar a los 5 minutos ($>7/ \leq 7$).
- Peso al nacimiento (gramos).
- Sexo (masculino/femenino).

3.5 Estudio estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando RStudio versión 4.4.2, asegurando un adecuado procesamiento de los datos.

3.5.1 Creación de una nueva fórmula mejorada para estimar el peso fetal.

Se aplicó un **modelo de regresión lineal múltiple**, con el objetivo de desarrollar una fórmula para estimar el peso fetal que incluyera la HbA1c junto con los parámetros ecográficos clásicos.

Se generaron múltiples modelos predictivos, seleccionando los cinco con mejor rendimiento según el **criterio de información de Akaike (AIC)**, un método que permite comparar la calidad de los modelos estadísticos reduciendo el número de variables utilizadas, favoreciendo aquellas fórmulas con mayor capacidad predictiva y menor sobreajuste.

Cada una de las fórmulas seleccionadas incluye:

- **Parámetros ecográficos tradicionales:** CA, CC, DBP y LF.
- **Hemoglobina glicosilada.**
- **Intercepto.** Es el valor de la variable dependiente cuando todas las variables independientes son nulas.

Las fórmulas obtenidas fueron:

F1	$\log_{10}(\text{PFE}) = 2,1896 - 0,0017\text{CA} + 0,0008\text{CC} + 0,0018\text{DBP} + 0,0037\text{LF} + 0,0018\text{HbA1}$
F2	$\log_{10}(\text{PFE}) = 2,2390 - 0,0017\text{CA} + 0,0011\text{CC} + 0,0037\text{LF} - 0,00001\text{HbA1}$
F3	$\log_{10}(\text{PFE}) = 2,2654 - 0,0018 \text{CA} + 0,0032\text{DBP} + 0,0040\text{LF} + 0,0029\text{HbA1}$
F4	$\log_{10}(\text{PFE}) = 2,3809 - 0,0019\text{CA} + 0,0009\text{CC} + 0,0019\text{DBP} + 0,0026\text{HbA1}$
F5	$\log_{10}(\text{PFE}) = 2,1896 - 0,0019\text{CA} + 0,0013\text{CC} + 0,0006\text{HbA1}$
Hadlock	$\log_{10}(\text{PFE}) = 1,3596 - 0.00386 \text{CA} \times \text{FL} + 0.0064 \text{CC} + 0.00061\text{BPD} \times \text{AC} + 0.0424 \text{CA} + 0.174 \text{FL}$

Tabla 1. Fórmulas seleccionadas para la estimación del peso fetal.

Para la estimación del peso fetal, se aplicó una **transformación logarítmica**, siguiendo un enfoque similar al de la **fórmula de Hadlock**. Esta transformación permite que la relación entre las variables predictoras y el peso fetal estimado sea más lineal, mejorando la precisión del modelo y facilitando su comparación con el estándar actual.

La comparación entre las fórmulas desarrolladas y la de Hadlock se hizo mediante la variación porcentual media de cada fórmula respecto a esta última:

$$\frac{\text{PFE fórmula} - \text{PFE Hadlock}}{\text{PFE Hadlock}} \times 100$$

Esta comparación permitió cuantificar la desviación promedio de cada modelo respecto al estándar de referencia, aportando información sobre su concordancia y utilidad clínica.

3.5.2 Análisis estadístico para la creación del índice de riesgo de macrosomía

Para la estimación del riesgo de macrosomía fetal, se aplicó un **modelo lineal generalizado**. Se generaron 3978 combinaciones posibles de variables para cada fórmula evaluada, con el fin de seleccionar aquellas que ofrecieran una mejor capacidad discriminativa.

Este modelo permitió calcular una **probabilidad de riesgo individualizada** para cada paciente, integrando parámetros maternos, bioquímicos y ecográficos. A partir de este modelo, se obtuvieron curvas **ROC** (Receiver Operating Characteristic), evaluando la sensibilidad, la especificidad y el área bajo la curva. Estas métricas permitieron valorar la capacidad discriminativa de cada modelo para identificar fetos GEG, seleccionando umbrales de riesgo clínicamente relevantes.

Se estableció un **umbral óptimo de riesgo**, con el objetivo de minimizar la tasa de falsos positivos y falsos negativos. Además, se determinó el **área bajo la curva (AUC)** para valorar la capacidad discriminativa del modelo, considerando los valores más cercanos a 1 como indicativos de una mayor capacidad predictiva.

Posteriormente, se definieron otros puntos de corte para categorizar el índice de riesgo en tres niveles: **bajo ($>1/100$)**, **intermedio ($1/6,2-1/100$)** y **alto ($<1/6,2$)**. Este índice se expresó en forma de $1/X$, facilitando su interpretación clínica: cuanto menor sea el valor índice, mayor será la probabilidad estimada de macrosomía. La selección de estos grupos de corte se basó en el análisis de las curvas ROC y en la identificación de umbrales que optimizaban la sensibilidad y especificidad del modelo. En concreto, el valor $1/6,2$ correspondió al umbral óptimo de riesgo según la curva ROC del mejor modelo (F4), mientras que el punto $1/100$ se utilizó para identificar los casos de muy bajo riesgo. Esta clasificación permitió posteriormente analizar las variables clínicas en función de cada nivel de riesgo.

Para el análisis estadístico de los **datos demográficos**, se compararon dos agrupaciones. Por un lado, se compararon los **recién nacidos macrosómicos** frente a controles (peso normal) y, por otro lado, los **distintos niveles de riesgo** del índice de macrosomía (bajo, intermedio y alto). Se aplicaron pruebas de inferencia estadística en función del tipo y distribución de las variables:

- Para las variables **categorías** (diabetes mellitus gestacional, consumo de tabaco, sexo fetal, nuliparidad, Apgar): chi-cuadrado.
- Para variables **continuas** con distribución **normal**:
 - Comparación entre dos grupos: t-Student.
 - Comparación entre tres o más grupos: ANOVA.
- Para variables **continuas** con **distribución no normal**:

- Comparación entre dos grupos: U de Mann-Whitney.
 - Comparación entre tres o más grupos: Kruskal-Wallis.
- Para evaluar la **normalidad**, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables continuas siguen una distribución normal en muestras grandes.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar cuando seguían una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico en caso de no ajustarse a la normalidad.

3.5.3 Análisis de la correlación entre HbA1c, PFE y percentiles de crecimiento fetal.

También se analizó la correlación entre la HbA1c tanto con el peso fetal estimado como con los percentiles de crecimiento fetal. Para ello, se utilizó el **coeficiente de correlación de Pearson**, ya que ninguna de las variables presentaba una distribución normal en la muestra.

Se consideró que existía una **correlación significativa** cuando el valor de p fuera inferior a 0,05. Asimismo, el coeficiente de correlación obtenido permitió determinar si dicha relación era positiva o negativa, proporcionando información adicional sobre su impacto en el crecimiento fetal.

3.6 Búsqueda bibliográfica

La bibliografía fue obtenida de diferentes fuentes biomédicas de referencia, incluyendo Pubmed, Medlines, Scopus, Up ToDate y el metabuscador de Google. Se emplearon como **palabras clave**: macrosomía fetal, feto grande para edad gestacional, hemoglobina glicosilada, diabetes gestacional, peso fetal estimado, biometría fetal ecográfica, marcadores bioquímicos y fórmulas de peso fetal, entre otras.

Los **criterios de inclusión** fueron: artículos publicados en los últimos 10 años, en español e inglés, con acceso al texto completo y metodología adecuada a los objetivos del estudio. Se priorizaron los ensayos clínicos, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Además, se revisaron guías clínicas de sociedades científicas como la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínic Sant Joan de Déu para contextualizar los hallazgos dentro de la práctica clínica actual.

4. Resultados

Se inicia este apartado con una descripción comparativa entre los recién nacidos macrosómicos y los controles, basada en las variables demográficas y clínicas más relevantes.

Variable	CONTROLES (n = 1234)	MACROSOMAS (n = 102)	p-valor
Edad materna (años)	33 (7)	32 (6)	0,906
Nuliparidad	436 (45,61%)	32 (41,56%)	0,570
Talla (cm)	163 (9)	164,5 (9)	0,101
Peso (kg)	65 (17)	73 (24)	<0,001
IMC inicial	24,77 (6,3)	26,3 (8,62)	<0,001
Obesidad antes de gestación	207 (16,73%)	34 (33,33%)	<0,001
IMC final	28,88 (5,94)	31,78 (7,55)	<0,001
Delta IMC	14,08 (9,55)	14,44 (11,9)	0,914
Tabaco	211 (17,38%)	9 (9,28%)	0,056
Glucemia basal (mg/dL)	76 (12)	79 (11)	<0,001
Glucemia media estimada (mg/dL)	106 (12)	108,5 (16)	0,008
Diabetes DGID	33 (2,67%)	10 (9,8%)	<0,001
Diabetes DGNID	60 (4,85%)	7 (6,86%)	<0,001
HbA1c (%)	5,3 (0,4)	5,4 (0,6)	0,012
DBP (mm)	89 (5)	93 (5)	<0,001
CC (mm)	320 (15)	329 (17)	<0,001
CA (mm)	321 (20)	340 (26)	<0,001
LF (mm)	69 (3)	71 (4)	<0,001
Percentil fetal	62,25 (40,55)	94,6 (13,8)	<0,001
PFE (g)	2800 (380)	3171 (569)	<0,001
Parto espontáneo	724 (58,53%)	55 (53,92%)	0,422
Inducción parto	434 (35,08%)	39 (38,24%)	0,595
Prematuridad	16 (1,29%)	1 (0,98%)	1
EG al parto (semanas)	40 (1)	39 (2)	<0,001
Peso RN (g)	3265 (515)	3965 (401,25)	<0,001
Peso placenta (g)	500 (100)	500 (75)	0,157
APGAR5	10 (0)	10 (0)	0,409
Sexo masculino	648 (52,38%)	51 (50%)	0,719
Sexo femenino	589 (47,62%)	51 (50%)	0,719

Tabla 2. Comparación de variables demográficas y clínicas entre macrosómicos y controles.

Abreviaturas: *IMC: índice de masa corporal, DGID: diabetes gestacional insulino dependiente, DGNID: diabetes gestacional no insulino dependiente, DBP: diámetro biparietal, CC: circunferencia de la cabeza, CA: circunferencia abdominal, LF: longitud de fémur, PFE: peso fetal estimado, EG: edad gestacional.*

Al comparar las variables entre los recién nacidos con macrosomía y el grupo control, se observaron diferencias estadísticamente significativas en numerosos parámetros maternos, analíticos y ecográficos.

Las mujeres con **recién nacidos macrosómicos** presentaron un **mayor peso corporal** tanto al inicio como al final del embarazo, con un **IMC medio** de **26,3** frente a 24,77 en el grupo control, y un **IMC final** de **31,78** frente a 28,88, ambas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

La **obesidad previa al embarazo** fue más frecuente en el grupo macrosómico **33,33%** frente al 16,47% de los casos controles ($p < 0,001$).

En cuanto los parámetros glucémicos, las mujeres con recién nacidos macrosómicos mostraron niveles más **elevados de glucemia basal** presentando un valor de **79 mg/dL** frente a 76mg/dL ($p < 0,001$) y **glucemia media estimada** de **108,5 mg/dL** frente a 106 mg/dL con una $p < 0,001$.

Asimismo, los niveles de **hemoglobina glicosilada** fueron significativamente mayores en este grupo, con una media de **5,4%** frente al 5,3 % del grupo control con una $p = 0,012$. Estas cifras coinciden con una mayor prevalencia de **diabetes gestacional**, especialmente la forma **insulino dependiente**, **9,8%** en el grupo macrosómico frente al 2,67 de los controles con una $p < 0,001$.

En los **parámetros ecográficos** del tercer trimestre, el grupo macrosómico presentó mediciones **significativamente superiores**. Se observaron valores mayores en **todos los indicadores** medidos: **DBP** de **93 mm** frente a 89 mm, **CC** de **329 mm** frente 320 mm, **CA** de **340 mm** y por último la **LF** de **71 mm** frente a 69 mm de los controles, todos con $p < 0,001$. De igual modo, tanto el **peso fetal estimado** (**3171 gramos** frente a 2800 gramos) como el **percentil fetal medio** de **94,6** frente a 62,25 fueron significativamente mayores en los fetos macrosómicos.

En relación con los resultados del parto, el **peso al nacimiento** fue significativamente **superior** en el grupo macrosómico (**3965 gramos** frente a 3265 gramos, con un $p < 0,001$), mientras que la **edad gestacional** fue ligeramente **inferior**, **39 semanas** frente a 40 semanas ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas en otras variables obstétricas o

neonatales, como el peso placentario, el APGAR a los 5 minutos, la prematuridad, la nuliparidad, la inducción del parto, el parto espontáneo o el sexo del recién nacido.

4.2 Correlación entre HbA1c, PFE y percentiles fetales.

En este apartado, se justifica el objetivo principal del estudio: evaluar el papel de la HbA1c en la estimación del peso fetal, observando su relación con el PFE y los percentiles fetales. Para ello como se observa en la *Tabla 3*, se han calculado los coeficientes de correlación entre la HbA1c y los valores del peso fetal estimado (PFE), la variante log10 PFE (utilizado en nuestras fórmulas y en la de Hadlock) y los percentiles de crecimiento fetal, todos ellos obtenidos a partir de los cinco modelos seleccionados (1-5).

4.2.1 Relación entre HbA1c y PFE/log10PFE

Al comparar los resultados obtenidos con el PFE frente al log10PFE, se observa que los coeficientes de correlación y los valores de significación estadística son prácticamente idénticos. Esto sugiere que ambos métodos ofrecen resultados equivalentes en este contexto, por lo que pueden utilizarse indistintamente en el análisis sin que ello afecte a las conclusiones obtenidas.

En este caso, los coeficientes de correlación **fueron bajos** en todos los casos (valores entre **0,031 y 0,048**) lo que indica una correlación débil entre la HbA1c y el peso fetal estimado, independientemente de la fórmula utilizada.

Asimismo, ninguna de estas correlaciones fue estadísticamente significativa (**$p > 0,05$**), esto implica que no hay evidencia suficiente para afirmar que la HbA1c esté relacionada directamente en el PFE de esta muestra.

4.2.2 Relación entre HbA1c y percentiles de crecimiento

Por el contrario, al analizar la correlación entre la HbA1c y los percentiles de crecimiento fetal, se observa una relación más clara. Los coeficientes de correlación fueron **superiores** en comparación con los valores de PFE y log10PFE, con coeficientes comprendidos entre **0,080 y 0,097**. Además, todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas (**$p < 0,05$**), lo que indica una asociación positiva entre el aumento de HbA1c y los percentiles de crecimiento fetal. Es decir, a medida que aumenta la HbA1c en el tercer trimestre, también lo hace el percentil de peso fetal.

La **Fórmula 4** mostró la mayor correlación ($r=0,097$, $p= 0,00038$), respaldando la inclusión de la HbA1c en futuras fórmulas predictivas, especialmente cuando se pretenden identificar fetos GEG (*Tabla 3*).

VARIABLE DEPENDIENTE	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	p-VALOR
PFE	0,039	0,153
PFE 1	0,031	0,250
PFE 2	0,045	0,098
PFE 3	0,045	0,095
PFE 4	0,045	0,096
PFE 5	0,048	0,076
Log10PFE	0,039	0,153
Log10PFE 1	0,031	0,250
Log10PFE 2	0,045	0,098
Log10PFE 3	0,045	0,095
Log10PFE 4	0,045	0,096
Log10PFE 5	0,048	0,076
PERCENTIL	0,085	0,001
PERCENTIL 1	0,080	0,003
PERCENTIL 2	0,095	<0,001
PERCENTIL 3	0,097	<0,001
PERCENTIL 4	0,097	<0,001
PERCENTIL 5	0,096	<0,001

Tabla 3. Resultados de correlación entre HbA1c, PFE y percentiles de peso.

Abreviaturas: PFE: peso fetal estimado.

4.3 Valor predictivo de la ecografía de la semana 36 utilizando la fórmula de Hadlock

Como punto de comparación, se evaluó el rendimiento diagnóstico de la fórmula de Hadlock en la ecografía de la semana 36. Se clasificaron como GEG aquellos fetos con **percentil de peso estimado mayor o igual a 97**. En la muestra total, **39** recién nacidos macrosómicos fueron clasificados como **GEG** en la ecografía de la semana 36, mientras que **63** macrosómicos presentaron un percentil **<97**.

A partir de estos datos, se calculó una **sensibilidad del 38%** y una **especificidad del 97%**. El **VPP** fue del **47,6%** mientras que el **VPN** fue del **94,9%**.

Percentil de peso fetal	RN macrosómico (n= 102)	Controles (n= 1235)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
< 97	63	1192	38	97	47,6%	94,9%
> 97	39	43				

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de GEG usando la fórmula de Hadlock en la ecografía de la semana 36 para la predicción de macrosomía.

Abreviaturas: RN: recién nacido, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

4.4 Interpretación de las fórmulas de peso fetal estimado.

A partir de las correlaciones halladas, se desarrollaron cinco fórmulas nuevas representadas en la *Tabla 5* (F1-F5) con el objetivo de mejorar la estimación del peso fetal mediante regresión lineal múltiple, cada fórmula se basó en combinaciones distintas de variables con potencial valor predictivo.

La selección se basó en el criterio Akaike corregido (**AICc**), que nos indica qué modelo es más eficiente y preciso. Cuanto **más negativo** sea el valor del AICc, mejor es la fórmula. En la siguiente tabla se muestran los resultados de las fórmulas, ordenadas de mayor a menor precisión según el AICc.

FÓRMULA	VARIABLES INCLUIDAS	VARIABLES SUPRIMIDAS	AICc
1	HbA1c, CA, CC, DBP, LF	-	-6799,83
2	HbA1c, CA, CC, LF	DBP	-6692,72
3	HbA1c, CA, DBP, LF	CC	-6600,75
4	HbA1c, CA, CC, DBP	LF	-6326,50
5	HbA1c, CA, CC	DBP, LF	-6238,58

Tabla 5. Resultados de las fórmulas para estimar el peso fetal.

Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicosilada, DBP: diámetro biparietal, CC: circunferencia de la cabeza, CA: circunferencia abdominal, LF: longitud de fémur, AICc: criterio de información de Akaike.

Los AICc de las fórmulas varían desde **-6799,83** en la **Fórmula 1** (la de mejor ajuste) hasta -6362,98 en la Fórmula 5 (la menos precisa). Por lo tanto, el modelo con el AICc más bajo es el primero, lo que indica una **mejor relación** entre el ajuste de la fórmula y su complejidad.

4.4.1 Análisis de las variables más importantes

Utilizando un criterio que se basa en la herramienta estadística AICc, podemos observar que las fórmulas en las que encuentran los parámetros **HbA1c** y **CA** nos ofrecen una mejor estimación del peso fetal. Teniendo siempre en cuenta que la solidez de nuestro criterio se basa únicamente en dicha herramienta estadística.

A pesar de que las funciones varíen según las variables incluidas y suprimidas, la **Fórmula 1** no suprime ninguna variable y tiene el AICc más bajo, lo que sugiere que el modelo más completo (con todas las variables) proporciona el mejor ajuste. En cambio, las fórmulas que suprimen algunas de las variables presentan un rendimiento inferior, como se refleja en los valores más altos de AICc.

Por otro lado, aunque la Fórmula 1 resultó ser la más precisa, al excluir el DBP en la Fórmula 2 se obtuvo un AICc muy similar, lo que sugiere que este parámetro podría no ser indispensable para el modelo. Por el contrario, al suprimir tanto el DBP como la LF como ocurre en la Fórmula 5, aumenta considerablemente el AICc, obteniendo el modelo de peor estimación.

4.5 Rendimiento de los mejores modelos predictivos del índice de riesgo

Con el objetivo de identificar de forma anticipada a los fetos con mayor probabilidad de macrosomía, se evaluaron los mejores modelos derivados de cada una de las fórmulas predictivas (F1-F5 y Hadlock). A partir de estas fórmulas, se construyeron índices de riesgo expresados como 1/X cuya capacidad discriminativa fue analizada mediante curvas ROC.

Para cada modelo seleccionado se determinaron tres parámetros clave: el **área bajo la curva (AUC)**, como indicador de precisión global, el **umbral de riesgo óptimo**, que permite categorizar a las pacientes según su probabilidad de macrosomía y la **sensibilidad y especificidad**, que reflejan la capacidad del modelo para identificar correctamente los casos macrosómicos y no macrosómicos, respectivamente.

Tras esta evaluación inicial, se profundizó en el análisis de los modelos generados a partir de la **Fórmula 1**, al ser la más precisa y con mayor capacidad predictiva.

4.5.1 Modelos con mayor capacidad predictiva para cada fórmula para el cálculo del índice de riesgo de macrosomía

Modelo	Variables	AUC	Umbral de riesgo	Sensibilidad	Especificidad
Modelo F1	DBP, LF, percentil, tabaco, delta IMC, HbA1c	0,994	21,3	1	0,93
Modelo F2	DBP, CA, LF, PFE, percentil, EG, diabetes, tabaco, delta IMC, HbA1c	0,996	30	1	0,95
Modelo F3	CC, percentil, diabetes, tabaco, delta IMC, HbA1c	0,997	31,6	1	0,95
Modelo F4	CC, CA, LF, percentil, EG, diabetes, tabaco, delta IMC, HbA1c	0,997	6,2	0,99	0,97
Modelo F5	DBP, CC, CA, LF, PFE, percentil, diabetes, tabaco, edad, HbA1c	0,996	4,6	0,98	0,97
Hadlock	CC, CA, DBP, LF	0,823	14,4	0,82	0,74

Tabla 6. Modelos con mayor capacidad predictiva para cada fórmula.

Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicosilada, DBP: diámetro biparietal, CC: circunferencia de la cabeza, CA: circunferencia abdominal, LF: longitud de fémur, IMC: índice de masa corporal, EG: edad gestacional, PFE: peso fetal estimado, AUC: área bajo la curva.

En la siguiente tabla se representan los **mejores modelos seleccionados** a partir de un total de 3978 combinaciones por cada fórmula. Estos modelos fueron los que ofrecieron el mejor rendimiento en la predicción del riesgo de macrosomía fetal.

Todos los modelos mostraron una **excelente capacidad discriminativa**, con un AUC superior a **0,99**. El **modelo F3 y F4** fueron los que alcanzaron un valor más alto de AUC (**0,99**), destacando el **modelo F4** que por presentar además un equilibrio óptimo entre sensibilidad (**0,99**) y especificidad (**0,97**), con un umbral de riesgo de **6,2**, lo que le convierte en el más sólido de todos los analizados. Este modelo incluye **como variables**: CC, CA, LF, percentil, EG, diabetes, tabaco, delta IMC y HbA1c.

Una de las cuestiones más relevantes es la **interpretación del umbral de riesgo**. En el caso del modelo F4, el valor óptimo para clasificar a un feto como macrosómico es de **6,2**. Dicho umbral no es una proporción directa del riesgo, sino un punto de corte obtenido a partir de curvas ROC que maximiza la capacidad predictiva del modelo. Así un valor por encima de 6,2 indicaría un riesgo **alto** de macrosomía, mientras que valores inferiores corresponderían a un riesgo **intermedio o bajo**. Es importante conocer que un umbral óptimo necesita un equilibrio entre sensibilidad y especificidad, es decir, que permita detectar el mayor número de casos verdaderos (alta sensibilidad) sin aumentar en exceso los falsos positivos (alta especificidad), como demuestra el modelo F4.

Al comparar mejor modelo (F4) con la **fórmula de Hadlock**, se observa una AUC notablemente inferior (**0,823**), con una sensibilidad del **82%** y una especificidad del **74%**. Las principales diferencias radican en las variables utilizadas. Mientras Hadlock se basa exclusivamente en parámetros ecográficos, el modelo F4 integra junto con la biometría fetal, parámetros maternos y analíticos como la HbA1c.

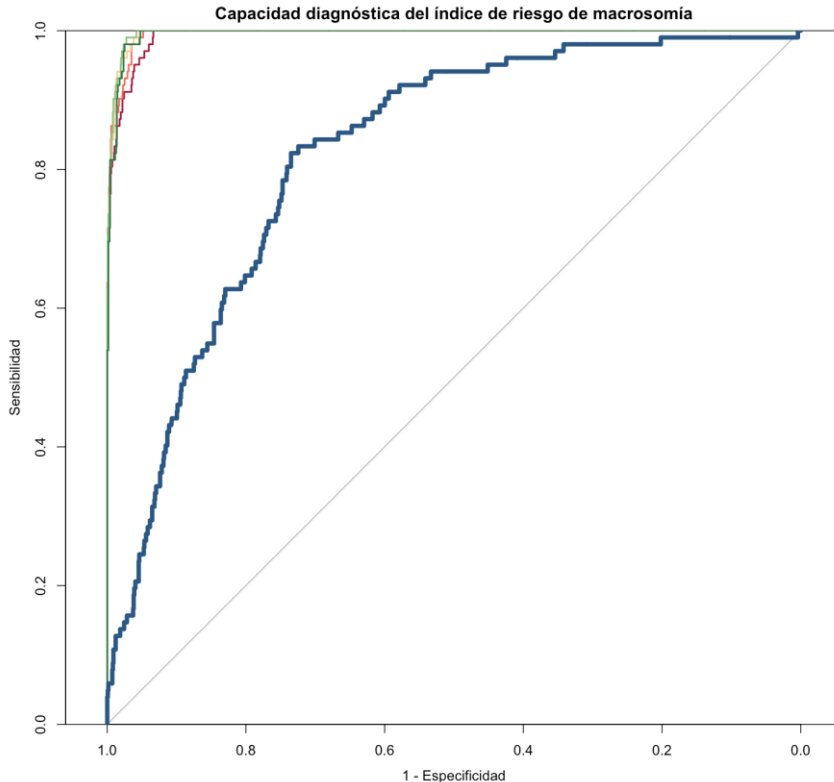


Figura 1. Curva ROC con los modelos más representativos para cada fórmula junto con Hadlock (modelo 6).

En la **Figura 1**, se muestran las curvas ROC de los mejores modelos para cada fórmula. Los cinco modelos muestran un rendimiento predictivo excelente en todos los casos, con valores de **AUC** superiores a **0,99**. Visualmente, las curvas se superponen de forma considerable, lo que refleja una alta capacidad de discriminación en todos los modelos para predecir el riesgo de macrosomía. No obstante, se aprecia una leve superioridad en el desempeño del **modelo F4** (en verde), que incorpora las variables **CC, CA, LF, percentil, diabetes, tabaco, delta IMC y HbA1c**, mostrando una mayor proximidad a la esquina superior izquierda del gráfico (indicando una combinación óptima de sensibilidad y especificidad). Si comparamos nuestro mejor modelo con **Hadlock** (representado en azul) observamos que la pendiente de la curva es menor y está más separada del eje Y en sus primeros tramos, lo que sugiere una mayor tasa de falsos positivos en comparación con nuestro mejor modelo, obteniendo un AUC de 0,823 y una sensibilidad y especificidad menores.

En la **Figura 2**, podemos apreciar de forma aislada la curva ROC con el modelo F4 aislado, lo cual reafirma su excelente rendimiento, con un **AUC** de **0,997**, **sensibilidad** de **99%** y **especificidad** del **97%**, reflejando una capacidad de predicción muy precisa.

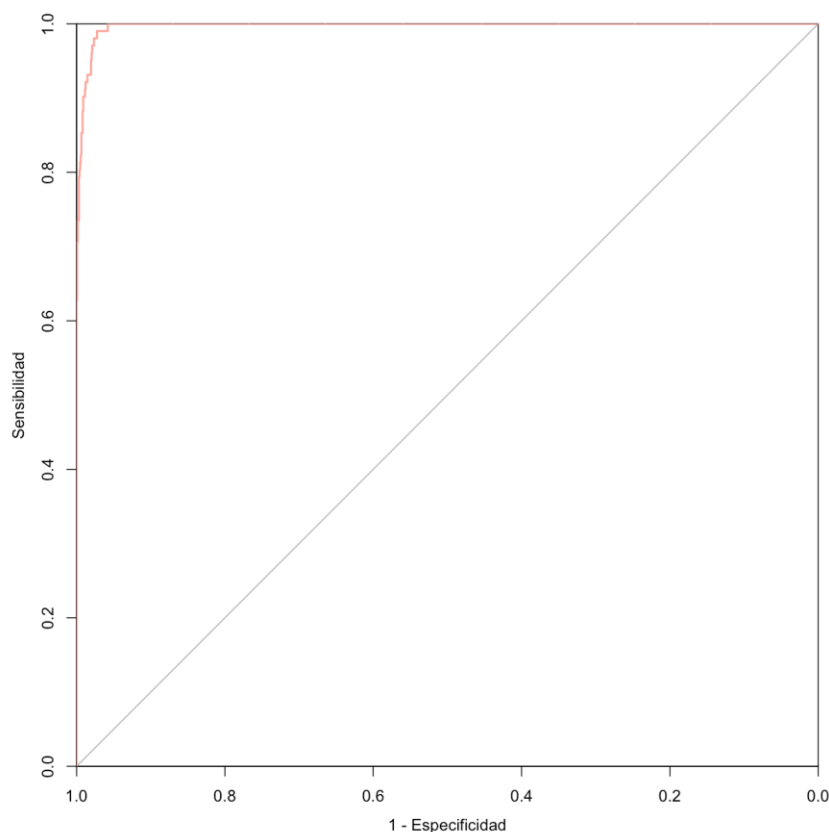


Figura 2. Curva ROC del modelo con mayor capacidad predictiva (Modelo 4).

4.6 Distribución de variables según el nivel de riesgo

Finalmente, para complementar el análisis estadístico principal, se realizó un estudio comparativo de las características demográficas, clínicas y ecográficas de la cohorte en función de los niveles de riesgo estimados por el modelo final.

Para facilitar la estratificación del riesgo, se establecieron tres categorías según los puntos de corte predefinidos:

- Riesgo **bajo**: índice $>1/100$.
- Riesgo **intermedio**: entre $1/6,2$ y $1/100$.
- Riesgo **alto**: índice $< 1/6,2$.

Al clasificar a las gestantes según el índice de riesgo de macrosomía obtenido con la fórmula que mejor predice dicho riesgo (F4), se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de riesgo definidos.

Las mujeres en el grupo de **alto riesgo** presentaron valores significativamente más elevados de **peso corporal** e **IMC** en comparación con los grupos de riesgo intermedio y bajo.

En concreto, el IMC inicial fue de **26,7** frente a 24,68 en el grupo de bajo riesgo, y IMC final alcanzó los **31,83** frente a 28,7 ($p < 0,001$).

En relación con las variables glucémicas, el grupo de **alto riesgo** mostró niveles superiores de **glucemia basal (79 mg/dL** frente a 76 mg/dL, $p = 0,001$), **glucemia media estimada** de 108 mg/dL frente a 106 mg/dL, $p = 0,004$ y **HbA1c de 5,4%** frente a 5,3% /grupo bajo e intermedio) con una $p = 0,005$. Del mismo modo, la **diabetes gestacional insulino dependiente y no insulino dependiente** fueron más frecuentes en este grupo, con diferencias significativas de $p = 0,008$.

Los **parámetros ecográficos** también se incrementaron progresivamente con el riesgo de macrosomía. El grupo de **alto riesgo** presentó valores significativamente más altos de **CA, LF, y percentil fetal**, siendo este último de **96** frente a 61 en el grupo de bajo riesgo ($p < 0,001$). El **peso fetal estimado** también fue superior (**3080 gramos** frente a 2788 gramos, $p < 0,001$).

En cuanto a las variables neonatales, el **peso al nacimiento** fue notablemente mayor en el **grupo de alto riesgo** siendo su valor de **3895 gramos** frente a 3255 gramos con un $p < 0,001$. La presencia de **macrosomía confirmada** se concentró casi exclusivamente en este grupo: **74,81%** frente al 0% en bajo riesgo, $p < 0,001$. Cabe destacar que en el **riesgo intermedio** se identificó un **único caso** de macrosomía, correspondiente al **3,12%** de ese subgrupo. La **edad gestacional de parto** fue ligeramente **inferior** en el grupo de **alto riesgo**, **39 semanas** frente a 40 semanas, $p < 0,001$. No se detectaron diferencias significativas en el sexo del recién nacido, la paridad, tabaco, prematuridad ni en otras variables obstétricas.

Variable	BAJO (>100) (n = 1169)	INTERMEDIO (6,2–100) (n = 32)	ALTO (<6,2) (n = 135)	p-valor
Edad materna (años)	33 (7)	33,5 (6,5)	33 (6)	0,42
Nuliparidad	413 (45,48%)	8 (36,36%)	33 (45%)	0,696
Talla (cm)	163 (9)	163 (8,5)	165 (9)	0,128
Peso (kg)	64,5 (17)	62 (18,5)	72,4 (23)	<0,001
IMC inicial	24,68 (6,28)	24,69 (4,77)	26,7 (8,47)	<0,001
Obesidad antes gestación	192 (16,42%)	5 (15,62%)	44 (32,59%)	<0,001
IMC final	28,73 (5,98)	29,67 (3,73)	31,83 (7,41)	<0,001
Delta IMC	14,06 (9,5)	14,89 (5,95)	14,33 (11,8)	0,17
Glucemia basal (mg/dL)	76 (12)	75,5 (9,75)	79 (11)	0,001
Glucemia media estimada (mg/dL)	106 (12)	105 (12,25)	108 (15)	0,004
HbA1c (%)	5,3 (0,4)	5,3 (0,5)	5,4 (0,5)	0,005
DBP (mm)	89 (5)	90 (5)	93 (5)	<0,001
CC (mm)	320 (15)	321 (11,25)	327 (13,5)	<0,001

Variable	BAJO (>100) (n = 1169)	INTERMEDIO (6,2–100) (n = 32)	ALTO (<6,2) (n = 135)	p-valor
CA (mm)	320 (20)	327,5 (12,5)	346 (22)	<0,001
LF (mm)	69 (3)	69,5 (4,25)	71 (4)	<0,001
Percentil fetal	61 (41)	80,85 (19,5)	96 (12)	<0,001
PFE (g)	2788 (394,25)	2944,5 (257,5)	3080 (460)	<0,001
DGID	27 (2,31%)	1 (3,12%)	11 (8,15%)	0,008
DGNID	55 (4,7%)	3 (9,38%)	13 (9,67%)	0,008
Tabaco	200 (17,42%)	6 (19,35%)	11 (8,53%)	0,033
Parto espontáneo	689 (58,94%)	18 (56,25%)	71 (52,59%)	0,357
Parto inducido	404 (34,56%)	13 (40,62%)	54 (40%)	0,371
Prematuridad	15 (1,28%)	1 (3,12%)	1 (0,74%)	0,519
EG al parto (semanas)	40 (1)	40 (1)	39 (1)	0,016
Peso de la placenta	500 (100)	500 (12,5)	500 (500)	0,86
Peso RN (g)	3255 (510)	3567,5 (461,25)	3895 (447)	
Sexo masculino	604 (51,67%)	23 (71,88%)	70 (51,85%)	0,078
Sexo femenino	565 (48,33%)	9 (28,12%)	65 (48,15%)	0,078
Macrosomía confirmada	0 (0%)	1 (3,12%)	101 (74,81%)	<0,001

Tabla 7. Comparación demográfica según categoría de riesgo de macrosomía (modelo F4).

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal, DGID: diabetes gestacional insulino dependiente, DGNID: diabetes gestacional no insulino dependiente, HbA1c: hemoglobina glicosilada, DBP: diámetro biparietal, CC: circunferencia de la cabeza, CA: circunferencia abdominal, LF: longitud de fémur, PFE: peso fetal estimado, EG: edad gestacional, RN: recién nacido.

4.6.2 Relación entre el nivel de riesgo y la macrosomía confirmada

Además de analizar la presencia de GEG en la ecografía de la semana 36, se estudió la relación entre el nivel de riesgo estimado y la confirmación de macrosomía al nacimiento. En el grupo de **alto riesgo**, el 74,8% de los fetos fueron efectivamente macrosómicos, mientras que en el grupo de **riesgo intermedio** esta proporción descendió al 3,1%, y en el grupo de **bajo riesgo** no se registró ningún caso de macrosomía (0%). Estos resultados se reflejan en el valor predictivo positivo y negativo de cada grupo de riesgo.

En conjunto, el modelo mostró una **sensibilidad del 97%** y una **especificidad del 99%**, lo que indica una muy buena capacidad para identificar correctamente a los recién nacidos macrosómicos y descartar a los que no lo son.

Es importante señalar que la sensibilidad y especificidad son medidas globales del rendimiento diagnóstico del modelo, y por tanto, solo pueden calcularse considerando la totalidad de la muestra. Esto se debe a que requieren conocer el número total de verdaderos

positivos y verdaderos negativos. Por el contrario, cuando se analiza el rendimiento del modelo por niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto), no es posible calcular la sensibilidad y especificidad dentro de cada grupo, ya que en estos subgrupos no se identifican todos los verdaderos positivos y negativos. Sin embargo, el VPP y VPN, permiten estimar la probabilidad de que un feto clasificado en un grupo de riesgo determinado sea o no macrosómico.

	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Controles	34	31	1169
Macrosomas	101	1	0
VPN (%)	25,2	96,9	100
VPP (%)	74,8	3,1	0
Sensibilidad (%)	97		
Especificidad (%)	99		

Tabla 8. Distribución de recién nacidos macrosómicos y controles según el nivel de riesgo de macrosomía, y valores predictivos asociados.

Abreviaturas: VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo.

4.6.3 Análisis de los valores extremos de circunferencia abdominal (CA) y HbA1c en macrosomas y controles

Además del análisis estadístico principal, se compararon los niveles extremos de **CA** y **HbA1c** entre macrosómicos y controles, con el objetivo de evaluar si existen umbrales a partir de los cuales todos los casos correspondían a macrosomía.

En el grupo de macrosomas, los valores de CA oscilaron entre **306** y **393 mm**, mientras que los de HbA1c estuvieron entre **4,6%** y **6,6%**. En el grupo control, el rango de CA fue mucho más amplio, desde **271** hasta **380 mm**, y el de HbA1c entre **4,0%** y **6,8%**.

Cabe destacar, que todos los recién nacidos macrosómicos presentaron un **CA igual o superior a 306 mm**, permitiendo establecer esta cifra como umbral para macrosomía. En cambio, en el caso de la HbA1c, no se detectó un valor umbral equivalente, dado que el valor máximo en el grupo control (6,8%) fue incluso superior al del grupo de macrosómicos (6,6%), lo que evidencia una superposición entre ambos grupos.

Grupo	CA mínima (mm)	CA máxima (mm)	Rango CA (mm)	HbA1c mínima (%)	HbA1c máxima (%)	Rango HbA1c (%)
Macrosomas	306	393	87	4,6	6,6	2,0
Controles	271	380	255	4,0	6,8	2,8

Tabla 9. Rango de valores extremos de CA y HbA1c en macrosomas y controles.

Abreviaturas: CA: circunferencia abdominal, HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

5. Discusión

5.1 Principales hallazgos

El análisis de la cohorte evidenció diferencias significativas tanto clínicas como bioquímicas entre los recién nacidos macrosómicos y los controles. Las gestantes cuyos hijos presentaron macrosomía mostraron un mayor índice de masa corporal (IMC) al final del embarazo, una mayor tasa de diabetes mellitus, así como niveles más elevados de glucemia media estimada y hemoglobina glicosilada (HbA1c), lo que respalda la asociación entre estos factores maternos y el riesgo de crecimiento fetal excesivo. Asimismo, los parámetros ecográficos clave como CA, DBP, LF y CC también mostraron diferencias significativas entre en ambos grupos, siendo mayores en los macrosómicos. Esto refuerza la importancia de integrar tanto los factores maternos como las mediciones ecográficas en los modelos predictivos.

Uno de los hallazgos fundamentales fue la **correlación positiva entre la HbA1c** y los **percentiles de crecimiento fetal**, estadísticamente significativa en todas las fórmulas analizadas. Esto apoya la hipótesis de que una mayor exposición intrauterina a hiperglucemia podría favorecer un crecimiento fetal excesivo. Aunque la relación directa con el PFE fue débil y no significativa, el patrón observado con los percentiles justifica la inclusión de la HbA1c como variable a considerar en modelos de predicción prenatal.

Entre las cinco fórmulas desarrolladas, la **fórmula F4** demostró el mejor rendimiento, con un AUC de **0,997**, alta sensibilidad (**99%**) y especificidad (**97%**), demostrando un excelente equilibrio entre la capacidad de detección y la reducción de falsos positivos. Este modelo fue comparado con la fórmula de Hadlock, actualmente considerada el “Gold standard”. Nuestra fórmula mostró un rendimiento superior frente al modelo tradicional, tanto en la identificación de recién nacidos macrosómicos como en la reducción falsos positivos.

Esta mejora se debe a la inclusión de la HbA1c, el percentil de peso, la edad gestacional, la diabetes, el tabaco y el delta de IMC a la biometría fetal tradicional.

Asimismo, al clasificar la muestra según el índice de riesgo (alto, intermedio y bajo), se evidenció que el grupo de **alto riesgo** presentaba un mayor número de casos de **macrosomía confirmada** (S 97%, E 99%, VPP 74,8%, VPN 25,2%), así como un perfil metabólico más desfavorable, valores más **elevados** de **HbA1c**, IMC final y mayor prevalencia de diabetes gestacional. Incluso en el grupo intermedio, se detectó un caso confirmado de macrosomía (3,12%), lo que refuerza la necesidad de un mayor control en este subgrupo. Esta estratificación por riesgo permitió identificar diferencias entre los niveles de HbA1c incluso en ausencia de macrosomía diagnosticada, lo que sugiere que el índice podría tener utilidad preventiva en contextos clínicos reales.

Por otro lado, al analizar la distribución de recién nacidos según los niveles de riesgo calculados a partir del modelo F4, se observó un **excelente rendimiento predictivo**. En el grupo de **alto riesgo**, el 74.8% de los fetos efectivamente fueron macrosómicos, lo que se traduce a un alto VPP, mientras que en el grupo de **riesgo bajo** no se identificó ningún caso de macrosomía (VPN 100%). Esta capacidad del índice para descartar completamente macrosomía en pacientes diagnosticadas como de bajo riesgo aporta una gran seguridad clínica. Además, en el grupo de **riesgo intermedio**, el VPP fue del 3,1% y el VPN del 96,9%, esto explica que, aunque el riesgo es más bajo, no es nulo, por lo que estas pacientes podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho. La **sensibilidad** general del modelo alcanzó el **97%**, y la **especificidad** fue del **99%**, respaldando su elevada capacidad para discriminar correctamente entre recién nacidos macrosómicos y no macrosómicos.

Si comparamos el rendimiento diagnóstico de nuestro modelo F4 con el de la ecografía de la semana 36 mediante la fórmula de Hadlock, se evidencia una clara superioridad por parte de nuestro modelo. La **fórmula de Hadlock** mostró una sensibilidad limitada (38,2%), ya que solo logró identificar a menos de la mitad de los recién nacidos macrosómicos, dando lugar a una proporción considerable de casos no detectados. Aunque su especificidad fue alta (96,5%), permitiendo descartar con fiabilidad la macrosomía en la mayoría de los casos con percentiles < 97, su VPP fue bajo (46,6%), reflejando que menos de la mitad de los fetos GEG realmente fueron macrosómicos al nacimiento. Sin embargo, el VPN fue elevado (94,9%), reflejando que un percentil <97 se asocia con alta probabilidad de que el recién nacido no sea macrosómico, aunque no garantiza la exclusión total. Estos resultados evidencian que **nuestro modelo F4** es una herramienta **más eficaz y precisa** para la predicción de macrosomía que la fórmula ecográfica de Hadlock. El modelo general alcanzó una sensibilidad del 97% y una especificidad del 99%. Al analizar los distintos niveles de riesgo, en el grupo de alto riesgo el VPP fue del 74,8%, mientras que el VPN fue del 25,2%. Por otro

lado, en el grupo de bajo riesgo, el VPN alcanzó el 100% y el VPP fue del 0%, lo que refuerza la fiabilidad del modelo para descartar macrosomía en este subgrupo.

Por último, al analizar los valores extremos de los parámetros **CA y la HbA1c**, se encontraron diferencias relevantes entre macrosomas y controles. Aunque los valores de HbA1c fueros similares en ambos grupos, probablemente debido a la presencia de mujeres con diabetes tanto en macrosómicos como en controles, la distribución de la CA resultó mucho más discriminativa. En concreto, todos los recién nacidos macrosómicos presentaron una CA igual o superior a 306 mm, sugiriendo que este valor podría considerarse como un umbral mínimo con alta sensibilidad para identificar riesgo de macrosomía fetal. En cambio, en el grupo control se encontraron valores mínimos de 271 mm, lo que refuerza el capacidad de este parámetro ecográfico como predictor clave de crecimiento fetal.

En el caso de la HbA1c, no se identificó un umbral a partir el cual todos los fetos fueran macrosómicos. Aunque el valor máximo de HbA1c en el grupo de macrosómicos fue de 6,6%, en el grupo control se registraron valores aún más altos, alcanzando hasta un 6,8%. Esto indica que existen recién nacidos macrosómicos con niveles elevados de HbA1c, lo que limita su utilidad como marcador único para predecir macrosomía. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que tanto en el grupo macrosómico como en el control existían gestantes con diabetes, lo que limita la capacidad de la HbA1c por sí sola para diferenciar ambos grupos. Aun así, su inclusión en modelos multivariantes permite mejorar la predicción, especialmente cuando se combina con parámetros ecográficos como la CA, tal y como se demuestra en nuestro modelo F4.

5.2 Comparación con otros estudios

Diversos estudios recientes han analizado la relación entre la HbA1c materna y el crecimiento fetal, prestando especial atención al riesgo de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG), incluso en mujeres sin diabetes gestacional. En nuestra investigación, sin embargo, se observó una correlación significativa entre la HbA1c y los percentiles de peso fetal, pero no con la estimación ecográfica del peso fetal (PFE), lo que justifica la importancia de evaluar distintos indicadores de crecimiento fetal en el estudio del riesgo de macrosomía. Este hallazgo fundamenta la comparación con otros estudios que han mostrado resultados dispares en cuanto a la utilidad clínica de estos parámetros.

Por un lado, en cohortes de mujeres **sin diabetes** conocida se han observado asociaciones débiles entre HbA1c y peso fetal. Por ejemplo, un estudio prospectivo noruego de gestantes sin diabetes (n=2937) encontró que cada incremento de 5mmol/mol en HbA1c a las 18 semanas de gestación se asoció con un aumento de peso neonatal de solo 40 gramos

y a un riesgo aumentado de GEG del 23% (24). Asimismo, una investigación en Holanda halló una correlación significativa entre la variación de HbA1c del primer al segundo trimestre y el percentil de peso al nacer ($r=-0,251$, $p=0,032$) (25). Las gestantes sin descenso en los niveles de HbA1c tendieron a recién nacidos con percentiles >90 , mientras que quienes bajaron niveles del primer al segundo trimestre los percentiles se mantuvieron dentro de la normalidad (25). Esto sugiere que en mujeres normoglucémicas el valor aislado de HbA1c presenta un rango de variación muy limitado y relaciones débiles con el crecimiento fetal.

En cambio, en embarazos **con diabetes** pregestacional o gestacional, la evidencia muestra asociaciones más consistentes entre HbA1c y PFE. Una investigación española reciente de mujeres con diabetes tipo 1 halló una correlación significativa ($r=0,35$; $p<0,05$) entre la HbA1c media previa al parto y el PFE (26). Otro estudio con 53 gestantes con diabetes gestacional mostró que aquellas con HbA1c $\geq 5,8\%$ entre las semanas 28-32 tuvieron mayor proporción de fetos GEG y mayor peso medio al nacimiento que las que tenían una HbA1c $< 5,8\%$ (27).

La mayoría de los estudios previos sobre la predicción de macrosomía fetal se han centrado en el análisis de factores de riesgo clínicos individuales o en la validación de fórmulas ecográficas como la de Hadlock. Sin embargo, existe escasa evidencia sobre modelos integradores que combinen variables clínicas, bioquímicas y ecográficas en un único índice de riesgo, especialmente incluyendo la HbA1c como predictor cuantificable.

Nuestra investigación aporta un enfoque novedoso al desarrollar un modelo multivariable que integra la HbA1c del tercer trimestre con otros marcadores tanto clínicos como ecográficos, logrando una herramienta predictiva con elevada capacidad discriminativa. Hasta donde alcanza la revisión bibliográfica actual, no se han publicado modelos validados similares que combinen estos parámetros en una fórmula conjunta.

Se han descrito otros modelos predictivos en los últimos años, aunque con diferencias relevantes en cuanto a sensibilidad, especificidad y tipo de variables utilizadas.

Uno de ellos desarrolló un modelo predictivo para macrosomía a partir de variables maternas y ecográficas recogidas en distintas fases de la gestación. Se incluyó una cohorte de 416 gestantes (208 RN macrosómicos). Como predictor principal utilizó **la Hb del primer trimestre y su relación con la HbA1c preparto**, alcanzando un **AUC de 0,930** y una sensibilidad del **95,1%**. (28) En cambio, nuestro modelo F4 supera estos resultados con un AUC de 0,99, así como un equilibrio óptimo entre la sensibilidad (99%) y la especificidad (97%). Además, nuestra propuesta se basó en fórmulas accesibles y fácilmente aplicables en la práctica clínica, mientras que el estudio comparativo utilizó modelos de regresión logística

múltiple con validación externa. El uso de la HbA1c del tercer trimestre representa una diferencia clave, ya que se encuentra más próxima al momento del parto.

Otra investigación retrospectiva analizó 214 pacientes con diabetes gestacional utilizando variables como glucosa basal, HbA1c en el segundo trimestre y triglicéridos, alcanzando una sensibilidad del 73,6% y especificidad del 71,2% con un AUC de 0,78. Este estudio concluyó que las madres con recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) presentaban una **HbA1c significativamente elevada en el segundo trimestre (5,6%)** en comparación con las que tuvieron recién nacidos con normopeso (5,2%), con una $p < 0,01$, y observaron una correlación con el **índice ponderal fetal** (Peso en gramos / Longitud en centímetros) x 100 (29). En comparación con nuestro modelo, estos valores son inferiores y, además, dicho estudio no desarrolló herramientas predictivas ni fórmulas clínicas aplicables. Asimismo, empleó como predictor de macrosomía la Hb1Ac del segundo trimestre, lo que implica una mayor distancia temporal respecto al momento del parto y, por tanto, una menor proximidad al nacimiento.

Igualmente, un estudio reciente de este año desarrolló un modelo predictivo del peso fetal al nacimiento mediante un enfoque de aprendizaje automático que combinó cinco algoritmos y con una cohorte de más de 1000 gestantes. Su modelo integró variables maternas como **HbA1c del segundo trimestre**, IMC pregestacional, ganancia ponderal y variables ecográficas como CA, LF y altura uterina, alcanzando un **AUC de 0,819** en validación interna y **0,778** en validación externa para la predicción de macrosomía. A pesar de su robustez metodológica, el modelo resultante se representa mediante un nomograma gráfico sin una fórmula matemática explícita, lo que limita su aplicabilidad directa en la práctica clínica diaria. (30)

Por otro lado, un estudio reciente en mujeres embarazadas no diabéticas encontró una correlación significativa entre los **niveles de HbA1c y el peso al nacimiento** ($r = 0,768$; $p < 0,001$), además de una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de HbA1c de los recién nacidos macrosómicos (5,61%) y los no macrosómicos (4,39%) con una $p < 0,05$ (31). Además, dicho estudio propuso una fórmula de estimación de peso fetal basada exclusivamente en los valores de la HbA1c, obtenida mediante regresión lineal simple con una correlación significativa ($r = 0,768$; $p < 0,001$) y un coeficiente de determinación $r^2 = 0,59$ (31):

$$\text{Peso (g)} = -1849,58 + 1124,70 \times \text{HbA1c}$$

Aunque estos resultados respaldan el valor de la HbA1c como predictor del crecimiento fetal, el modelo carece de validación mediante curvas ROC y no incluye otras variables clínicas o ecográficas relevantes, lo que limita su aplicabilidad como herramienta preventiva.

Además, el estudio no especifica el momento de la gestación en el que se realizó la determinación de la HbA1c, lo que limita su aplicabilidad clínica. En contraste, en nuestra investigación, la HbA1c fue medida entre las semanas 28 y 36. Estas diferencias metodológicas pueden explicar el mayor rendimiento de nuestra fórmula.

En línea con estos hallazgos, se desarrolló un modelo de predicción temprana de macrosomía utilizando algoritmos de aprendizaje automático, basado en variables clínicas y bioquímicas del **segundo trimestre** como glucosa en ayunas, **HbA1c**, triglicéridos, colesterol total, IMC y parámetros hepáticos. Su modelo alcanzó una elevada capacidad predictiva (**AUC de 0,89**), sin requerir biometría fetal (32). A diferencia de este estudio, mi modelo integra tanto parámetros maternos como ecográficos del tercer trimestre, incluyendo valores de HbA1c más cercanos al momento del parto, lo que permite una estimación más actualizada.

Finalmente, un modelo publicado en 2022 incluyó variables maternas y fetales para la predicción de macrosomía, utilizando un modelo de regresión LASSO para la selección de predictores sobre una cohorte de más de 1000 gestantes. Las variables incluidas fueron: obesidad pregestacional, diabetes gestacional, hipertrigliceridemia y circunferencia abdominal fetal. El rendimiento fue bueno, con un **AUC de 0,788**. (33)

Dicho modelo se tradujo en un nomograma que permitió calcular el **riesgo individual de macrosomía**. Los autores ofrecieron un ejemplo práctico para demostrar la utilidad del modelo: una paciente con diabetes gestacional, hipertrigliceridemia y una circunferencia abdominal fetal tenía aproximadamente un 60% de riesgo de que el recién nacido fuera macrosómico. (33)

Nuestro modelo tiene mayor capacidad predictiva que el de este estudio (AUC de 0,99). Además, a diferencia del modelo de 2022, nosotros hemos desarrollado una estratificación del riesgo en tres niveles (bajo, intermedio y alto), lo que aporta un valor clínico añadido al facilitar la toma de decisiones en la práctica obstétrica.

5.3 Implicaciones clínicas

La implementación de un modelo predictivo como el desarrollado en este estudio podría transformar el abordaje clínico del tercer trimestre. Su utilidad radica en anticipar, con mayor precisión, qué fetos presentan un riesgo elevado de ser recién nacidos macrosómicos, permitiendo adoptar decisiones clínicas más individualizadas y racionales.

En la práctica diaria, este índice puede emplearse como herramienta complementaria a las ecografías habituales, especialmente en los casos donde el percentil fetal se sitúe en valores límite o genere dudas clínicas. Esto resulta especialmente relevante en las mujeres

que se incluyen en el grupo de alto riesgo, donde el modelo mostró un **valor predictivo positivo del 74,8%**, lo que justifica un control más estrecho o incluso la reconsideración de la fecha y vía de parto.

Del mismo modo, en embarazadas clasificadas como bajo riesgo, aun en presencia de percentiles altos, el modelo puede apoyar una actitud más expectante, gracias a un **valor predictivo negativo del 100%**, que permite descartar con fiabilidad la presencia de macrosomía.

Esta capacidad de individualizar el riesgo contribuye no solo a reducir falsos positivos derivados del uso exclusivo de la ecografía, sino también a evitar intervenciones como inducciones o cesáreas en recién nacidos que finalmente no serán macrosómicos.

En definitiva, el modelo permite una atención prenatal más precisa y ajustada al perfil clínico de cada paciente.

5.4 Limitaciones y fortalezas

Este estudio presenta diversas fortalezas. La primera es el uso de una cohorte amplia compuesta por 1.336 mujeres, lo que garantiza una base sólida para el análisis estadístico y mejora la potencia del estudio. Esta muestra incluye una gran variedad de perfiles maternos, tanto en términos clínicos como resultados ecográficos, lo que permite que el modelo sea más representativo y aplicable a la práctica clínica habitual. Esta diversidad poblacional ha permitido desarrollar un índice de riesgo multivariable, que va más allá de las fórmulas tradicionales centradas exclusivamente en parámetros fetales. Además, es aplicable a una población general y no restringida a subgrupos específicos como pacientes con diabetes gestacional o embarazos de alto riesgo.

Otra fortaleza importante es el uso de herramientas estadísticas rigurosas para la construcción y selección de modelos predictivos, con resultados excelentes en términos de sensibilidad, especificidad y AUC. Además, el índice propuesto ha sido comparado directamente con la fórmula de Hadlock y con el diagnóstico ecográfico de GEG, mostrando superioridad en rendimiento y capacidad de discriminación.

Sin embargo, esta investigación también presenta algunas limitaciones. Al tratarse de un estudio retrospectivo y unicéntrico (realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa), pueden existir ciertos sesgos de selección y limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones u hospitales. Asimismo, aunque se han creado modelos con alto rendimiento predictivo, no se han validado en una cohorte externa, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela hasta que se realice dicha validación. Para que el índice de

riesgo de macrosomía propuesto sea implementable en la práctica clínica habitual, será necesario replicar este análisis en una segunda cohorte de mayor o igual tamaño, idealmente en un entorno multicéntrico para validar este índice de riesgo. Además, aunque se ha incorporado la HbA1c como variable principal por su relación con el crecimiento fetal, actualmente no existen estudios previos que combinen un índice de riesgo con la HbA1c en el tercer trimestre, lo que impide una comparación directa con otras investigaciones. Esta falta de precedentes refuerza la originalidad del estudio, pero al mismo tiempo plantea la necesidad de futuras investigaciones que validen su aplicabilidad.

Además, aunque en este estudio se ha observado una asociación entre la HbA1c y los percentiles de crecimiento fetal, no se identificó un valor umbral a partir del cual todos los recién nacidos fueran macrosómicos. De hecho, existe una superposición entre ambos grupos. Esta situación puede explicarse por la presencia de mujeres con diabetes en ambos grupos, lo cual reduce la capacidad discriminativa de la HbA1c cuando se analiza de forma aislada. Por ello, futuras investigaciones podrían centrarse en el estudio de cohortes formadas exclusivamente por gestantes no diabéticas, con el objetivo de eliminar el posible sesgo generado por la presencia de diabetes en ambos grupos. Esto permitiría reducir los falsos positivos entre los controles y valorar con mayor precisión si la HbA1c, en ausencia de patología metabólica de base, es un marcador independiente y útil para estimar el riesgo real de macrosomía.

Finalmente, cabe destacar que la HbA1c no forma parte de los controles obstétricos habituales del tercer trimestre en todos los hospitales, por lo que su implementación requeriría un cambio en la estrategia de cribado y seguimiento obstétrico.

6. Conclusiones

- Se desarrolló una **fórmula de estimación de peso fetal** que integra parámetros ecográficos tradicionales junto con la HbA1c del tercer trimestre, mostrando una mayor precisión que la fórmula de Hadlock (AUC de 0,997 frente a 0,823), con mejor equilibrio entre sensibilidad (99%) y especificidad (97%).
- Se creó un **índice de riesgo individualizado de macrosomía fetal**, expresado como 1/X, que permitió clasificar a las gestantes en tres categorías (bajo, intermedio y alto).
- Este modelo predictivo **mejora el abordaje clínico** de las gestantes con sospecha de macrosomía, ya que permite optimizar la toma de decisiones ante ecografías con percentiles dudosos, reducir falsos positivos y planificar un seguimiento más personalizado en función del perfil de riesgo.

7. Bibliografía

1. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):308-18.
2. Peña Salas MS, Escribano Cobalea M, López González E. Macrosomía fetal: factores de riesgo y resultados perinatales. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2021;48(3):100-6.
3. Rehm A, Thahir A. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(6):953.
4. Protocolo de manejo de la distocia de hombros. 2ª ed. Barcelona: Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínic Sant Joan de Déu; 2024.
5. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements. A prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.
6. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The world health organization fetal growth charts: A multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220.
7. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):715-23.
8. Arroyo Arvizu MR, Mendoza Huerta M, Medina Moreno UF. Estudio comparativo para determinar la sensibilidad y especificidad de la fórmula de Hadlock con respecto a la fórmula Intergrowth 21 para la estimación del peso fetal al nacimiento en productos con sospecha de alteraciones en el crecimiento [Tesis Doctoral]. San Luis Potosí: Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2024.
9. Sánchez Fernández M. Valoración de la ecografía bidimensional a partir del tercer trimestre de gestación como prueba diagnóstica para estimar el peso fetal [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2022.
10. Kiefer MK, Finneran MM, Ware CA, Foy P, Thung SF, Gabbe SG, et al. Prediction of large-for-gestational-age infant by fetal growth charts and hemoglobin A1c level in pregnancy complicated by pregestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(6):751-8.
11. Mou SS, Gillies C, Hu J, Danielli M, Al Wattar BH, Khunti K, et al. Association between HbA1c levels and fetal macrosomia and large for gestational age babies in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 17,711 women. *J Clin Med.* 2023;12(11):3852.

12. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, Wang E, Popat R, Nimbale VC, et al. First trimester hemoglobin A1c prediction of gestational diabetes. *Am J Perinatol*. 2016;33(10):977-82.
13. Kujur AK, Devimeenakshi K. Correlation of glycosylated hemoglobin and macrosomia in infants of diabetic mothers. *Perinat J*. 2022;30(3):266-272.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1-e25.
15. Smith A, Johnson B, Lee C, et al. Angiogenic factors and fetal growth in women with gestational diabetes and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(4):567-573.
16. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 2):14-20.
17. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long-term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017;356:j56.
18. Voerman E, Santos S, Patro Golab B, Amiano P, Ballester F, Barros H, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(2):e1002744.
19. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(21):2207-25.
20. Bazalar Salas D, Loo Valverde M. Factores maternos asociados a macrosomia fetal en un hospital público de Lima- Perú. *Rev Fac Med Humana*. 2019;19(2):62-5.
21. Glick I, Kadish E, Rottenstreich M. Management of pregnancy in women of advanced maternal age: Improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health*. 2021;13:751-9.
22. Miller C, Lim E. The risk of diabetes after giving birth to a macrosomic infant: data from the NHANES cohort. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2021;7(1):12.
23. Bhatti G, Romero R, Cherukuri K, Gudicha DW, Yeo L, Kavdia M, et al. Fetal growth percentile software: a tool to calculate estimated fetal weight percentiles for 6 standards. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):625-8.
24. Carlsen EØ, Harmon Q, Magnus MC, Meltzer HM, Erlund I, Stene LC, et al. Glycated haemoglobin (HbA1c) in mid-pregnancy and perinatal outcomes. *Int J Epidemiol*. 2022;51(3):759-68.
25. Versantvoort ARE, van Roosmalen J, Radder JK. Course of HbA1c in non-diabetic pregnancy related to birth weight. *Neth J Med*. 2013;71(1):22-5.

26. González-Lamuño C, Díaz G, García S, Matías V, Álvarez C, Bahillo MP. Complicaciones obstétricas y perinatales en la diabetes tipo 1: estudio retrospectivo unicéntrico. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl)*. 2020;67(8):556-8.
27. Kaur N, Goel P, Mehra R, Kaur J. Correlation of HbA1c levels in late pregnancy with maternal and perinatal outcome in patients with gestational diabetes mellitus. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019;8(9):3664.
28. Liu Q, Zhu S, Zhao M, Ma L, Wang C, Sun X, et al. Machine learning approaches for predicting fetal macrosomia at different stages of pregnancy: a retrospective study in China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):140.
29. Luque A, Llamazares O, del Val F, Veganzones M, Sastre J, López J. Impacto del ambiente glucémico sobre el peso fetal en la diabetes gestacional. *Av Diabetol*. 2013;29(4):88-94.
30. Gao J, Jie X, Yao Y, Xue J, Chen L, Chen R, et al. Fetal birth weight prediction in the third trimester: Retrospective cohort study and development of an ensemble model. *JMIR Pediatr Parent*. 2025;8(1):e59377.
31. Campbell SE, Quintero CS, Ramírez Hernández CR. Niveles de HbA1c en madres no diabéticas con hijos macrosómicos y no macrosómicos. *Acta Med Colomb*. 2023;29(2):72-9.
32. Shamshuzzoha M, Islam MM. Early Prediction Model of Macrosomia Using Machine Learning for Clinical Decision Support. *Diagnostics* 2023;13:2754.
33. Wang Y, Liu H, Wang J, Hu X, Wang A, Nie Z, et al. Development and validation of a new predictive model for macrosomia at late-term pregnancy: A prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:10192

8. Anexos

01.- Anexo I. Dictamen Favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.



Dictamen Favorable

C.I. PI24/488

4 de diciembre de 2024

CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 04/12/2024, Acta Nº 22/2024 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: PREDICCIÓN DE RECIÉN NACIDO MACROSÓMICO CON LA UTILIZACIÓN CONJUNTA DE ECOGRAFÍA Y ANALÍTICA DEL TERCER TRIMESTRE

Estudiante: NIEVES MARTÍNEZ PÉREZ

Tutor: DIEGO LERMA PUERTAS

Versión protocolo: 29/10/2024 (3º Versión, modificada el 04/12/2024)

Se acepta la exención del consentimiento para la recogida de datos retrospectivos siempre que se cedan a la alumna pseudonimizados

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del trabajo.

4º. El presente dictamen favorable sólo tendrá **validez hasta la fecha declarada de final del estudio (junio de 2025)**, la modificación de esta fecha o cualquier otra modificación sustancial de las condiciones y/o metodología respecto de la versión arriba referenciada del protocolo o del documento de información debe presentarse de nuevo a evaluación por el comité.

Lo que firmo en Zaragoza, a fecha de firma electrónica

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2024.12.10
10:30:18 +01'00'

María González Hincos