



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL EN
MADRES CON DIABETES GESTACIONAL:
DOPPLER FETAL Y SU CORRELACIÓN CON
LOS RESULTADOS PERINATALES**

**FETAL GROWTH RESTRICTION IN MOTHERS
WITH GESTATIONAL DIABETES: FETAL
DOPPLER AND ITS CORRELATION WITH
PERINATAL OUTCOMES**

AUTOR:

Andrea Coco Francés

DIRECTOR:

Cristina Paules Tejero

GRADO EN MEDICINA

2024/2025

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
TABLA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	6
1. RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL	6
DEFINICIÓN	6
FISIOPATOLOGÍA	6
DIAGNÓSTICO.....	7
DOPPLER FETAL	8
FACTORES ANGIOGÉNICOS.....	12
MORBIMORTALIDAD Y RESULTADOS PERINATALES.....	12
2. DIABETES GESTACIONAL.....	14
DEFINICIÓN, TIPOS Y FISIOPATOLOGÍA	14
DIAGNÓSTICO.....	14
MANEJO OBSTÉTRICO	15
MORBIMORTALIDAD Y RESULTADOS PERINATALES.....	16
3. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL Y DIABETES GESTACIONAL	16
HIPÓTESIS	19
1. HIPÓTESIS PRINCIPAL.....	19
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	19
1. OBJETIVO PRINCIPAL	19
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
1. DISEÑO Y SUJETOS DEL ESTUDIO	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	20
2. VARIABLES ANALIZADAS	20
CARACTERÍSTICAS BASALES.....	20
RESULTADOS MATERNO-FETALES.....	21
VALORACIÓN ECOGRÁFICA FETAL Y DOPPLER.....	22
3. ETAPAS DEL ESTUDIO.....	22
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
RESULTADOS	24
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.....	24
2. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA	24

3. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS PRENATALES	25
4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS PERINATALES.....	26
5. COMPARACIÓN DE ECOGRAFÍAS GESTACIONALES Y ESTUDIO DOPPLER FETO- PLACENTARIO.....	27
6. CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES VARIABLES PRENATALES (DOPPLER FETAL Y BIOMARCADORES SANGRE MATERNA) Y LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO DEL RECIÉN NACIDO AL PARTO	28
7. ASOCICACIÓN ENTRE VARIABLES PRENATALES (DOPPLER FETAL Y BIOMARCADORES SANGRE MATERNA) Y RESULTADOS PERINATALES	34
8. RIESGO DE SUFRIR UN RESULTADO PERINATAL ADVERSO	43
9. CAPACIDAD PREDICTIVA DE UN RESULTADO PERINATAL ADVERSO	47
DISCUSIÓN	52
1. HALLAZGOS PRINCIPALES. DIFERENCIAS Y SIMILITUDES CON ESTUDIOS PREVIOS.....	52
2. IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	54
3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	55
CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFÍA.....	57
ANEXOS	60

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la utilidad del Doppler fetal en gestaciones con restricción del crecimiento fetal (RCF) asociada a diabetes gestacional (DG), y su correlación y asociación con los resultados perinatales adversos.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de 343 gestantes con seguimiento en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico universitario Lozano Blesa (HCULB) de las que se disponía del seguimiento gestacional y de los resultados perinatales. De las cuales 142 presentaban restricción del crecimiento fetal y 201 tenían además diabetes gestacional. Se analizó la correlación del Doppler fetal con los resultados perinatales para cada uno de los grupos.

Resultados: Las gestaciones con restricción del crecimiento fetal sin diabetes gestacional presentaron un mayor porcentaje de alteraciones Doppler y una mejor correlación con la edad gestacional al parto y el peso neonatal. En este grupo, los marcadores angiogénicos mostraron también mayor capacidad de asociación con eventos perinatales adversos. En cambio, en las gestaciones con diabetes gestacional, las correlaciones fueron más débiles y el patrón de alteración Doppler fue diferente, con asociaciones más tardías (28 y 36 semanas). El Doppler de las arterias uterinas en semanas 28 y 36 mostró la mejor capacidad predictiva global superando a los biomarcadores angiogénicos en rendimiento diagnóstico.

Conclusiones: El Doppler fetal resultó ser una herramienta útil para identificar riesgo de eventos perinatales adversos en gestaciones con restricción del crecimiento fetal asociada a diabetes gestacional, si bien mostró un perfil de alteración diferente al observado en los casos sin diabetes.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the usefulness of fetal Doppler in pregnancies with fetal growth restriction (FGR) associated with gestational diabetes (GD), and its correlation and association with adverse perinatal outcomes.

Materials and Methods: A retrospective cohort study of 343 pregnant women followed at the Department of Gynecology and Obstetrics of the Lozano Blesa University Clinical Hospital (HCULB), for whom gestational follow-up and perinatal outcomes were available. Of these, 142 had fetal growth restriction, and 201 also had gestational diabetes. The correlation between fetal Doppler and perinatal outcomes was analyzed for each group.

Results: Pregnancies with fetal growth restriction without gestational diabetes showed a higher percentage of Doppler abnormalities and better correlation with gestational age at delivery and neonatal weight. In this group, angiogenic markers also showed a greater capacity to associate with adverse perinatal events. In contrast, in pregnancies with gestational diabetes, the correlations were weaker, and the Doppler abnormality pattern was different, with later associations (at 28 and 36 weeks). Uterine artery Doppler at 28 and 36 weeks showed the best overall predictive capacity, outperforming angiogenic biomarkers in diagnostic performance.

Conclusions: Fetal Doppler proved to be a useful tool for identifying the risk of adverse perinatal events in pregnancies with fetal growth restriction associated with gestational diabetes, although it showed a different pattern of abnormalities compared to cases without diabetes.

TABLA DE ABREVIATURAS

RCF	Restricción del crecimiento fetal
PEG	Pequeño para la edad gestacional
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
EG	Edad gestacional
PFE	Peso fetal estimado
DBP	Diámetro biparietal
HTA	Hipertensión arterial
TA	Tensión arterial
IP	Índice de pulsatilidad
aUt	Arterias uterinas
aUmb	Arteria umbilical
ACM	Arteria cerebral media
ICP	Índice cerebroplacentario
DV	Ductus venoso
RCTG	Registro cardiotocográfico
UCI	Unidad de cuidados intensivos
DPG	Diabetes pregestacional
DG	Diabetes gestacional
DMG	Diabetes mellitus gestacional
IMC	Índice de masa corporal
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
DM	Diabetes mellitus
RN	Recién nacido
TN	Translucencia nucal
APO	Eventos perinatales adversos (Adverse perinatal outcomes)
RPBF	Riesgo de pérdida de bienestar fetal
AUC	Área bajo la curva
PE	Preeclamsia
EHE	Enfermedades hipertensivas del embarazo
PIGF	Factor de crecimiento placentario
SFLT1	Forma soluble de la tirosina quinasa
β HCG	Gonadotropina coriónica humana
PAPP-A	Proteína plasmática A asociada a la gestación

INTRODUCCIÓN

1. RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL

DEFINICIÓN

La **restricción del crecimiento fetal (RCF)** hace referencia a cualquier feto con peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 10. Tiene lugar en el 8-10% de los embarazos y se puede dividir en¹:

- El **feto pequeño para la edad gestacional (PEG)** es el que presenta un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 10 y mayor al percentil 3 para edad gestacional (EG) con estudio Doppler dentro de la normalidad².
- El **crecimiento intrauterino restringido (CIR)** se define como:
 - Presentar un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas.
 - Peso fetal estimado por debajo del percentil 3 independientemente del Doppler^{3,4}.

FISIOPATOLOGÍA

Se han descrito varias etiologías de los fetos pequeños para la edad gestacional:

- **Constitucionales**
- **Relacionados con anomalías congénitas o genéticas**
- **Relacionados con infecciones:** Entre ellas se encuentran las incluidas en el acrónimo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH).
- **Insuficiencia placentaria:** Es la causa principal. Se caracteriza por una disminución del aporte de oxígeno y nutrientes por la placenta. La restricción del crecimiento fetal surge principalmente del mal desarrollo del sistema vascular placentario⁵.

En las gestaciones normales tiene lugar una adecuada invasión trofoblástica y un incremento en la distensibilidad de las arterias espirales, que hace que el lecho vascular placentario sea de baja resistencia y alta capacitancia. Como resultado de esto, se produce un incremento del gasto sanguíneo materno dirigido a los cotiledones placentarios.

La restricción de crecimiento fetal se asocia a hipoperfusión e isquemia de la placenta. Esto se debe a que existe una alteración en la invasión trofoblástica perivascular y endovascular de las arterias espirales por lo que dichos vasos no se convertirán en vasos de baja resistencia lo que dificultará la llegada de un adecuado flujo sanguíneo. Al ser este flujo inferior al fisiológico la llegada de oxígeno y nutrientes al feto se ve disminuida, lo que se considera la principal base fisiopatológica del CIR⁶.

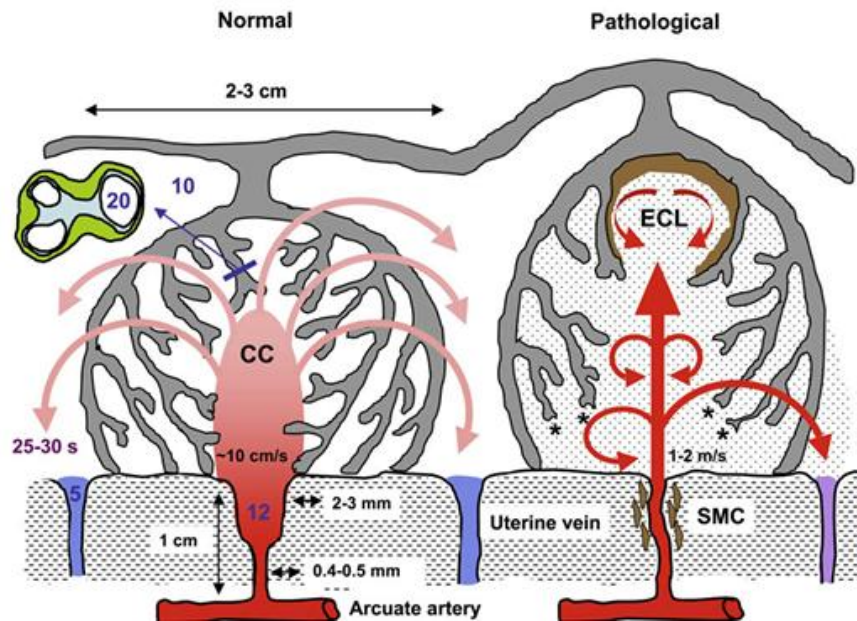


Figura 1: Invasión trofoblástica comparando la normal y patológica⁷.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico prenatal de la restricción de crecimiento fetal es de gran importancia pues se socia a peores resultados perinatales y tiene implicaciones sobre el manejo de la gestación.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico clínico de sospecha se puede realizar con la medición de la altura uterina en cada visita desde las 26 semanas. Este parámetro se mide con una cinta métrica (no se recomienda hacer únicamente palpación abdominal), la gestante en decúbito supino, y midiendo del fondo uterino a la sínfisis del pubis. Si la altura uterina es inferior al percentil 10 para la EG y no se dispone de un peso fetal estimado en las dos semanas previas se realizará la estimación del peso fetal por ecografía⁸⁻⁹.

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO

Para el diagnóstico de la RCF se hará generalmente el **peso fetal estimado por ecografía (PFE)**. La correcta estimación del peso fetal por ecografía requiere 3 pasos:

- 1) Correcta asignación del feto a su edad gestacional: La longitud céfalo-nalga en el primer trimestre es la estimación ecográfica más precisa.
- 2) Estimación del peso a partir de la biometría fetal: Esta biometría incluye medidas cefálicas (diámetro biparietal o DBP), abdominales (circunferencia abdominal) y la longitud femoral.
- 3) Cálculo del percentil de peso del feto: Esto se hará con las curvas de referencia y las tablas percentilares de pesos³.



Figura 2: Biometría fetal para el cálculo del peso fetal estimado. a Diámetro biparietal y circunferencia cefálica; b Circunferencia abdominal; c Longitud femoral³.

Uno de los objetivos comunes de la ecografía del segundo trimestre (semanas 20-22) y la del tercer trimestre (semana 34-36) es precisamente la valoración del crecimiento fetal:

- En la ecografía del segundo trimestre se realizará la estimación del peso fetal además del Doppler de las arterias uterinas. Cuando se detecte un percentil de circunferencia abdominal < 3 se valorará el IP medio de las arterias uterinas, de la arteria umbilical y de la cerebral media. Se deberán confirmar en la semana 24 de gestación aquellos casos de RCF cuyo diagnóstico en semana 20 sea sólo por alteración biométrica
- En la ecografía reglada del tercer trimestre se volverá a realizar la estimación del peso fetal. En caso de peso fetal inferior al percentil 10, se realizará estudio Doppler fetoplacentario mediante el Índice de Pulsatilidad de las arterias uterinas, arteria umbilical, arteria cerebral media y cálculo del índice cerebro-placentario.

En pacientes con factores de riesgo de retraso de crecimiento se recomienda realizar una ecografía adicional en la semana 28-30¹⁰.

Dichos factores de riesgo incluyen antecedentes personales como HTA crónica, diabetes, enfermedad autoinmune o edad materna avanzada, así como alteraciones analíticas o ecográficas como cribado de alto riesgo de preeclampsia o arterias uterinas patológicas en segundo trimestre¹¹.

DOPPLER FETAL

El estudio Doppler permite evidenciar las modificaciones hemodinámicas asociadas con determinadas condiciones patológicas. De éstas, las aportaciones más importantes se han producido en la monitorización de la hipoxia crónica fetal, el estudio de las anomalías de implantación placentaria y el retraso de crecimiento fetal¹².

DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS (aUt)

El fundamento de la aplicación del Doppler en la evaluación del crecimiento fetal es que puede identificar la función uteroplacentaria mediante la evaluación de las arterias uterinas y umbilicales¹³.

Cuando se sospecha RCF, la inclusión del Doppler de la arteria uterina en la evaluación es de gran utilidad pues refleja insuficiencia placentaria desde el lado materno¹⁴.

La falta de transformación vascular de las arterias uterinas de alta a baja capacitancia refleja una inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales haciendo que la

circulación sea de alta resistencia. La elevación del IP de las arterias uterinas se asocia a insuficiencia placentaria y a mala perfusión materna de la placenta¹⁵.

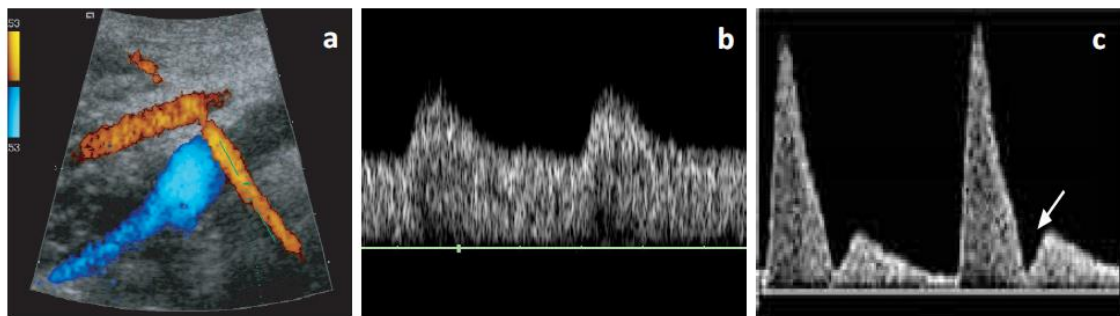


Figura 3: a. Localización de las arterias uterinas con Doppler color. b. Onda de velocidad de flujo normal en la gestación. c. Onda de velocidad de flujo patológica durante la gestación.

El Doppler patológico de la arteria uterina es un criterio de diagnóstico para CIR. Un estudio Doppler de la arteria uterina se considera patológico cuando el índice de pulsatilidad está **por encima del percentil 95 o por encima de dos o más desviaciones estándar de la media**¹⁴.

DOPPLER DE LA ARTERIA UMBILICAL (aUmb)

El estudio Doppler de la arteria umbilical permite evaluar la **resistencia del flujo sanguíneo en la placenta**. La alteración de este Doppler evidencia una disfunción placentaria con una reducción de la superficie placentaria disponible para el intercambio gaseoso y de nutrientes, y al aumento de la resistencia de la poscarga fetal¹⁵.

El Doppler de la arteria umbilical es la prueba de elección en el seguimiento de los CIR. En la insuficiencia placentaria inicialmente disminuye el flujo diastólico de arteria umbilical considerándose patológico un Índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical **por encima del percentil 95** para la edad gestacional^{4,16}. En estadios avanzados se produce la inversión del flujo diastólico de dicha arteria. Es necesario que un 60-70% de vellosidades terciarias estén dañadas para que el flujo diastólico sea ausente o reverso.

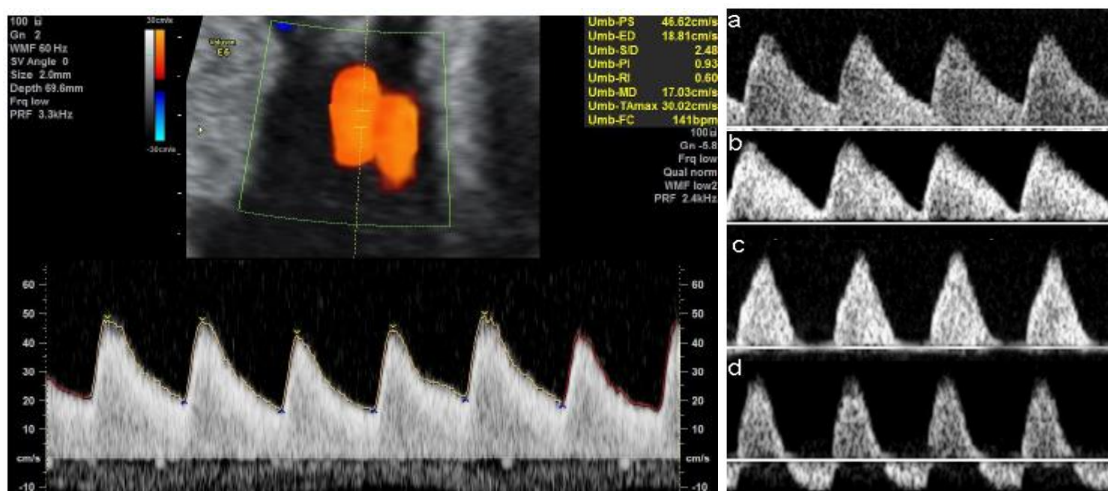


Figura 4: A la izquierda Doppler de la arteria umbilical normal. A la derecha: Cambios progresivos en el Doppler de la arteria umbilical en situación de insuficiencia placentaria. (a): Flujo diastólico normal; (b): Flujo diastólico disminuido pero positivo; (c): Flujo diastólico ausente; (d) Flujo diastólico reverso¹².

DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA (ACM) E ÍNDICE CEREBROPLACENTARIO (ICP)

El Doppler de la arteria cerebral media evalúa el **flujo sanguíneo cerebral fetal**, particularmente en situaciones donde el feto puede estar comprometido. La ACM es sensible a los cambios en la oxigenación y perfusión cerebral.

Cuando hay **hipoxia fetal crónica** (por ejemplo, en el CIR), el feto redistribuye el flujo hacia el cerebro para protegerlo: esto se llama **“respuesta de centralización”** o **“brain-sparing”**

Por otro lado, el índice cerebro placentario (ICP) refleja el **equilibrio hemodinámico entre la perfusión cerebral y la resistencia placentaria**. Se calcula con el cociente entre IP ACM e IP aUmb (ICP: IP ACM/IP aUmb)⁷

Los hallazgos Doppler patológicos en la arteria cerebral media y del ICP, reflejan el fenómeno hemodinámico de redistribución del flujo sanguíneo al cerebro fetal¹⁷.

Se consideran patológicos un IP de la arteria cerebral media y un ICP **por debajo del percentil 5** para la edad gestacional^{4,16}.

La razón para usar el ICP es que pueden identificar cambios sutiles entre la placenta y la perfusión del flujo sanguíneo cerebral que puede no ser apreciada mediante la evaluación de un único parámetro (ACM o aU solo). Además, se ha sugerido que la evaluación del ICP puede mejorar la predicción de resultados perinatales adversos en fetos con retraso de crecimiento fetal¹⁵.

Existe una relación entre el bajo índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media y un resultado perinatal adverso. Se ha reportado ampliamente que la redistribución del flujo sanguíneo cerebral se asocia con peores resultados perinatales, incluyendo muerte fetal, mayor riesgo de cesárea y mayor riesgo de desarrollo neurológico anormal al nacer y a los 2 o 3 años de edad¹⁷.

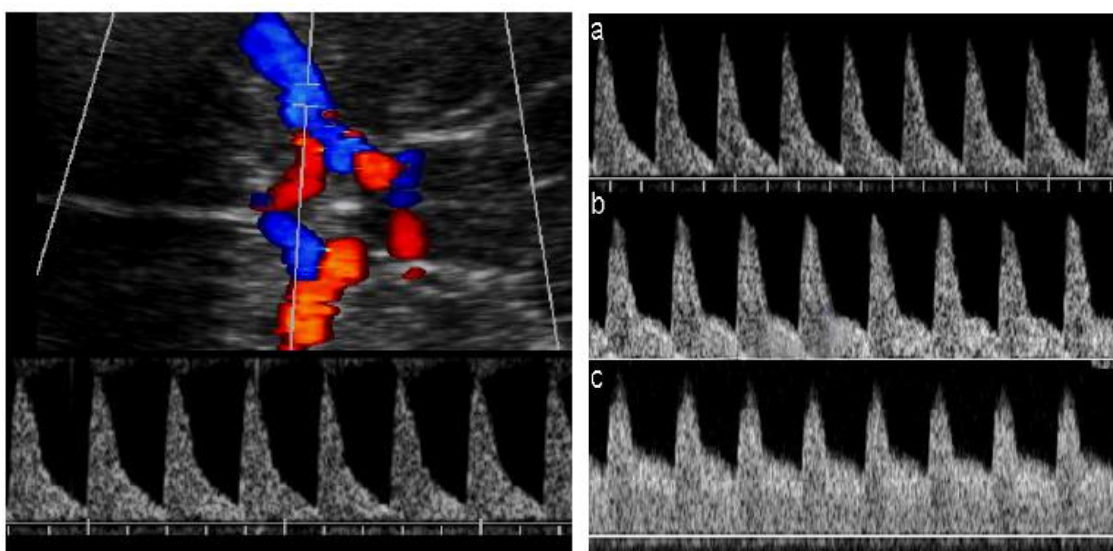


Figura 5: A la izquierda doppler normal de la ACM; A la derecha cambios progresivos en el doppler de la arteria cerebral media en situación de hipoxia. (a): Onda de velocidad de flujo normal de alta resistencia; (b) Aumento moderado de las velocidades diastólicas con caída moderada de la pulsatilidad; (c) Aumento marcado de las velocidades diastólicas con caída marcada de la pulsatilidad.¹²

DOPPLER DEL DUCTUS VENOSO (DV)

El **ductus venoso** es una pequeña vena fetal que conecta la **vena umbilical con la vena cava inferior**, permitiendo que parte de la sangre oxigenada procedente de la placenta llegue directamente al corazón fetal, especialmente al **aurícula derecho**, sin pasar por el hígado. Esta sangre va dirigida al **cerebro y al miocardio**: órganos prioritarios para el feto.

Debemos tener en cuenta que los cambios anómalos de los territorios venosos ocurren más tardíamente que los del territorio arterial⁴.

En fetos con CIR severo, la hipoxia sostenida puede provocar **disfunción cardíaca**, aumento de la presión auricular y alteración del flujo en el DV.

La onda del ductus venoso suele aparecer con la onda a, un reflejo sensible de la contracción auricular. En casos extremos, la onda a alcanza su valor basal o se revierte, condicionando un mayor riesgo de muerte fetal (40-70%) y mortalidad neonatal¹⁷.

Se considera **patológico un IP DV >p95**.

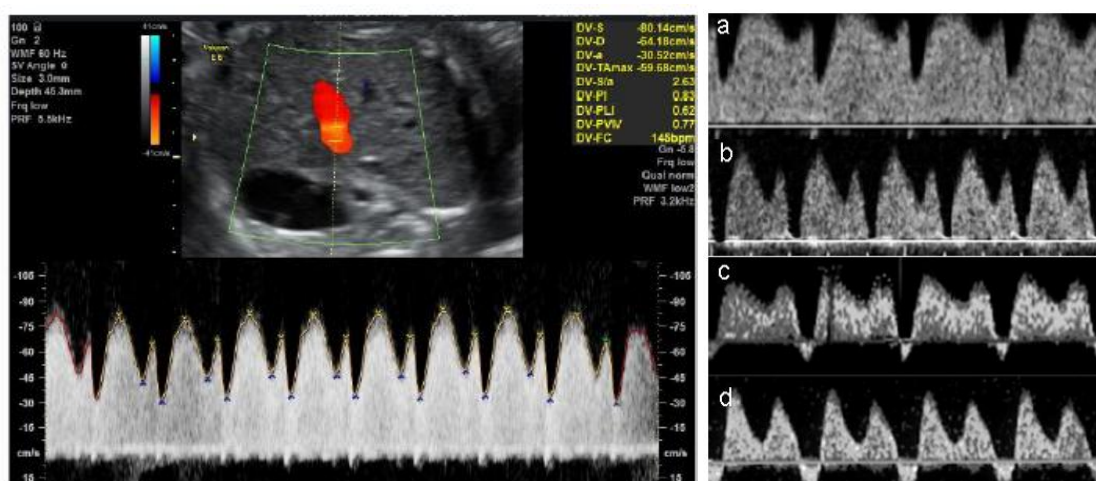


Figura 6: A la izquierda Doppler normal del ductus venoso. A la derecha cambios progresivos en el Doppler del ductus venoso en situación de acidosis. (a) Doppler normal; (b) Flujo ausente durante la contracción atrial; (c) Flujo reverso moderado durante la contracción atrial; (d) Flujo reverso marcado durante la contracción atrial.¹²

EVOLUCIÓN DEL DOPPLER EN LA RCF

Las alteraciones Doppler de la arteria uterina (aUt), arteria umbilical (aUmb) y la arteria cerebral media (ACM) se producen en estadios iniciales del RCF y pueden estar presentes durante muchas semanas antes de que se produzca un deterioro cardiovascular y metabólico grave. Sin embargo, la ausencia de flujo diastólico en la arteria umbilical representa un deterioro progresivo de la función útero-placentaria, sigue precediendo al deterioro fetal crítico, y la progresión hacia el flujo reverso podría ser lenta. El ritmo y la rapidez de la alteración del Doppler de la arteria umbilical, desde el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo hasta la ausencia de flujo diastólico, determina el ritmo de deterioro fetal.

Los estadios avanzados del retraso de crecimiento fetal se reflejan en la inversión del flujo diastólico de la arteria umbilical, y el empeoramiento de la insuficiencia cardiovascular y metabólica generalizada fetal se refleja en las alteraciones del ductus venoso (ausencia o inversión de la onda "a"). Este deterioro cardiovascular podría preceder o producirse en

paralelo con la alteración de la variación a corto plazo de la frecuencia cardíaca fetal, desaceleraciones repetitivas espontáneas en la evaluación por cardiotocografía y mortalidad fetal¹⁵.

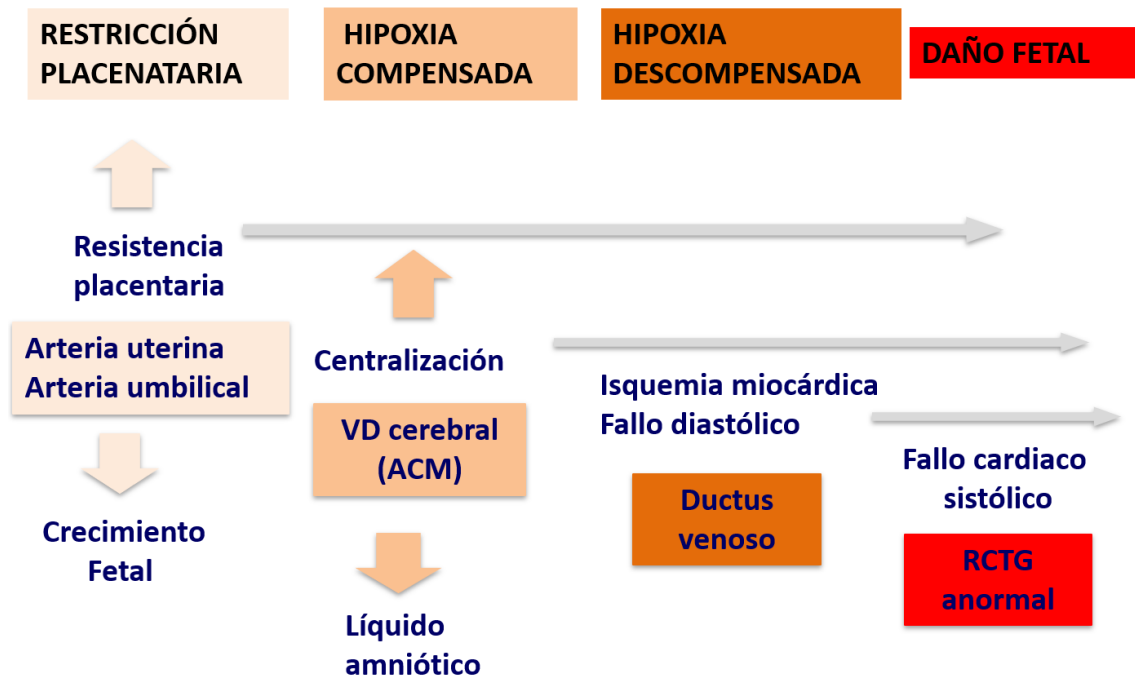


Figura 7: Deterioro fetal en insuficiencia placentaria.

FACTORES ANGIOGÉNICOS

Los factores angiogénicos se están incorporando progresivamente al cribado, diagnóstico y seguimiento de patologías relacionadas con una alteración en la adaptación vascular materno-fetal, como la preeclampsia. Dado que la restricción del crecimiento fetal comparte una fisiopatología similar, resulta razonable explorar su utilidad también en este contexto. Como se ha mencionado, una proporción significativa de los fetos con CIR presenta una insuficiencia placentaria subyacente y, por tanto, un perfil antiangiogénico. El estudio de estos factores, especialmente del perfil antiangiogénico, está ganando protagonismo en la práctica clínica. La literatura actual se ha centrado principalmente en dos marcadores clave de la placentación: el sFlt-1 y el PlGF, y en particular en el cociente entre ambos (sFlt-1/PlGF). Basándose en los valores observados en mujeres con preeclampsia, se ha propuesto que un ratio superior a 38 podría predecir el desarrollo de RCF, así como resultados perinatales adversos, como la prematuridad o un mayor riesgo de ingreso neonatal en UCI^{18,19}.

MORBIMORTALIDAD Y RESULTADOS PERINATALES

La restricción de crecimiento fetal asocia peores resultados perinatales sobre todo a expensas del grupo de crecimiento intrauterino restringido que representa el 15-20% de los casos. El otro 75-80% serán pequeños para la edad gestacional, los cuales presentan mejores resultados perinatales³.

La restricción de crecimiento fetal es una importante causa de mortalidad perinatal. Dependiendo de la severidad, tienen un riesgo entre 5 y 10 veces superior de mortalidad intrauterina. Se estima que al menos la mitad de las muertes intrauterinas pretérmino, y al

menos un 25% de la mortalidad a término está relacionada con la restricción de crecimiento fetal²⁰.

Esta mortalidad intrauterina asociada a la restricción de crecimiento fetal se ha relacionado con múltiples causas fisiopatológicas:

- Hipoxia crónica debido a la insuficiencia placentaria
- Infartos placentarios y preeclamsia
- Malformaciones congénitas del feto
- Infecciones maternas y fetales
- Otras eventos centinela como: Abruption placentae y ruptura o prolapso del cordón umbilical²¹.

La restricción del crecimiento fetal constituye una de las principales indicaciones para inducir el parto, lo que ha contribuido al aumento de las tasas de inducción y cesárea en este grupo de pacientes, dado que estos fetos suelen tolerar peor el trabajo de parto. En los casos más severos, la gestación se finaliza en periodo pretérmino debido al elevado riesgo de muerte intraútero, asociando las consecuencias propias de la prematuridad, como un incremento de la morbilidad inmediata y una mayor necesidad de ingreso en la UCI neonatal.

En cuanto a los resultados perinatales, los fetos con restricción de crecimiento fetal presentan mayor riesgo de:

- **Hipoxia perinatal y problemas respiratorios:** La hipoxia perinatal es una de las complicaciones más graves, ya que la hipoxia crónica fetal se suma a la hipoxia aguda que puede presentarse durante el parto. Sin embargo, no es el único problema respiratorio descrito. Un estudio realizado en 2024 sobre la morbilidad neonatal en fetos con Restricción de crecimiento fetal precoz y severa mostró que estos recién nacidos requerían con mayor frecuencia surfactante (30% en los CIR vs. 27,3% en los no CIR), oxígeno suplementario (66% en los CIR vs. 49,1% en los no CIR) y tenían una menor tasa de supervivencia sin displasia broncopulmonar (70% en los CIR vs. 87,3% en los no CIR)^{21,22}.
- **Hipoglucemia:** Es más frecuente en las primeras horas de vida debido a una síntesis insuficiente de glucógeno. Estos fetos tienen un riesgo siete veces mayor de desarrollar hipoglucemia (20%) debido a la falta de reservas energéticas.
- **Hiperoglucemia:** Puede deberse a una producción deficiente de insulina por inmadurez pancreática o a resistencia a la insulina.
- **Policitemia:** Se produce como consecuencia de la hipoxia crónica leve ocasionada por la insuficiencia placentaria. Esta hipoxia estimula la producción de eritropoyetina, lo que genera un aumento de glóbulos rojos y, por ende, policitemia.
- **Hipotermia:** Se debe a la menor cantidad de grasa subcutánea y a la mayor relación entre la superficie corporal y el peso.
- **Hipocalcemia:** Secundaria a la hipofosfatemia inducida por la hipoxia crónica y la inmadurez de las paratiroides.
- **Enterocolitis necrotizante:** Puede desarrollarse debido a la hipoperfusión intestinal que ocurre por la redistribución del flujo sanguíneo fetal, priorizando órganos vitales.

- **Sepsis neonatal:** Consecuencia de alteraciones de la inmunidad celular y humoral²¹.
- **Otras:** Mayor tiempo de hospitalización, mayor duración de la nutrición parenteral y mayor incidencia de alteraciones hematológicas como neutropenia y trombocitopenia²².

2. DIABETES GESTACIONAL

DEFINICIÓN, TIPOS Y FISIOPATOLOGÍA

Tenemos que diferenciar dos conceptos:

- **Diabetes pregestacional (DPG):** Diagnóstico de diabetes mellitus (tipo I o tipo II) previo al embarazo o durante el primer trimestre del mismo.
- **Diabetes gestacional (DG):** Es la diabetes que aparece propiamente por primera vez en el embarazo. Se define como disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono que se detectada por primera vez durante el embarazo⁸.

La DG es la alteración metabólica más frecuente del embarazo. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la obesidad, la historia familiar de diabetes y la edad materna avanzada.

Actualmente la obesidad es una epidemia mundial, lo que junto con el aumento de casos de edad materna avanzada hace que la incidencia sea cada vez mayor, situando su prevalencia global actualmente en aproximadamente 14%^{8,23}.

La DG a su vez se puede clasificar en insulino dependiente y no insulino dependiente en función de la necesidad o no de usar insulina para lograr un adecuado control glucémico⁸.

En cuanto a la fisiopatología, en el embarazo durante el segundo trimestre se produce un aumento de la resistencia periférica a la insulina mediada por el aumento de los niveles plasmáticos de ciertas hormonas diabetógenas como la prolactina, el lactógeno placentario, la progesterona y el cortisol. Esto junto con el aumento de la demanda energética y de insulina hace que en gestantes que no logran una adecuada respuesta compensatoria a la insulinoresistencia se desarrolle la DG²⁴.

DIAGNÓSTICO

Por lo general el cribado de la DG se hace a todas las gestantes en el segundo trimestre.

Solo se realizará en el primer trimestre a aquellas embarazos con uno o más factores de riesgo (IMC>30, >35 años, antecedente de DG o alteraciones del metabolismo de la glucosa, Diabetes en familiares de 1º grado o etnia asiática, latina o norteafricana). Este cribado se realizará siguiendo el mismo protocolo que en del segundo trimestre.

Las gestantes que no presentan ningún factor de riesgo se someterán al cribado universal del 2º trimestre o **Test de O´Sullivan**. Este test consiste en determinar la glucosa plasmática una hora después de administrar 50g de glucosa por vía oral sin necesidad de ayuno previo. El test se considera **patológico si la glucemia es de >140 mg/dl**. Si el test de O´Sullivan es positivo hay que confirmar el diagnóstico con la **sobrecarga oral de glucosa (SOG)**.

La SOG consiste en la determinación de la glucosa plasmática en ayunas de 8h tras la administración de 100g de glucosa a los 60,120 y 180 minutos. Se considerará **diagnóstico confirmado de diabetes si presenta dos o más valores alterados**:

- Basal \geq 105 mg/dl
- A los 60 min \geq 190 mg/dl
- A los 120 min \geq 165 mg/dl
- A los 180 min \geq 145 mg/dl

En caso de que solo presente un valor alterado se diagnosticará de intolerancia a la glucosa y se repetirá la SOG a las 3-4 semanas.

En el tercer trimestre si no se realizó el cribado del 2º trimestre o si fue negativo, pero posteriormente se desarrollaron complicaciones asociadas a la DG (macrosomía fetal o polihidramnios) se realizará directamente SOG (en caso de complicaciones asociadas a DG no se hará SOG antes de las 24 semanas de gestación)^{24,25}.

Además, si existe sospecha de una posible diabetes preexistente se deberá realizar una determinación de HbA1c en el momento del diagnóstico de DG y se valorará la determinación de anticuerpos antiGAD, si por el grado de hiperglucemia se puede sospechar la existencia de un DM tipo 1²⁶.

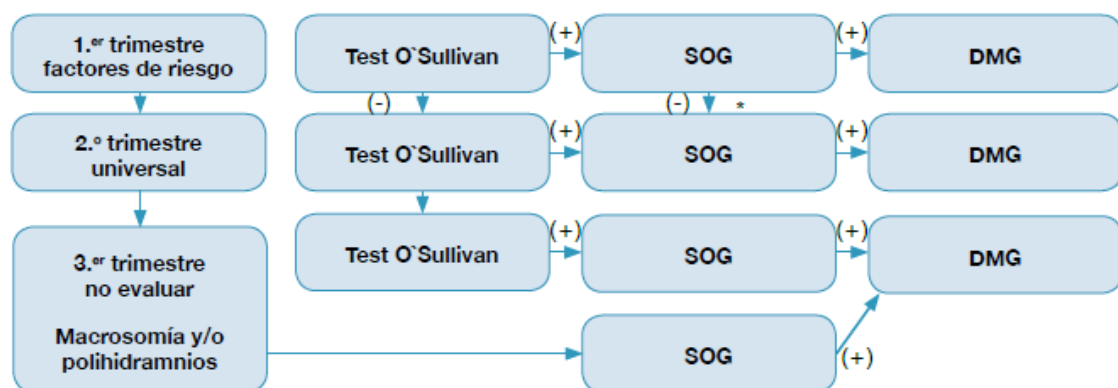


Figura 8: Estrategia diagnóstica de la diabetes gestacional²⁶.

MANEJO OBSTÉTRICO

Para decidir el control obstétrico diferenciaremos entre **DG de bajo riesgo y DG de alto riesgo** que es aquella asociada a un control glucémico deficiente, macrosomía, obesidad y otras comorbilidades.

Es por ello que en todas las pacientes con DG se recomienda añadir una ecografía entre la semana 28 y la 30 para valorar la posible presencia de macrosomía fetal y/o polihidramnios, signos asociados a un deficiente control glucémico, que permitirá la identificación de los fetos con un crecimiento incrementado de cara a intensificar el tratamiento.

Además, se realizará un control semanal de bienestar fetal a partir de las semanas 36-38. Este control incluirá un registro cardiotocográfico, perfil biofísico, la valoración del líquido amniótico, la percepción de movimientos fetales y eventualmente Doppler.

En caso de **DG de alto riesgo** existe un mayor riesgo de complicaciones perinatales, incluida la muerte perinatal. En consecuencia, se requiere un seguimiento y control más riguroso para minimizar estos riesgos.

Respecto a la **finalización de la gestación** podemos encontrarnos ante varios escenarios:

- **DG de bajo riesgo:** Se finalizará como cualquier gestación de la población general, sin sobrepasar la semana 40+6.
- **DG de alto riesgo:** Depende de la gravedad del cuadro, se debe individualizar en función de los factores de riesgo y el control glucémico, pero no se recomienda prologar la gestación más allá de la semana 39. En caso de PFE>4500g se recomienda cesárea electiva a partir de la semana 39²⁴⁻²⁶.

MORBIMORTALIDAD Y RESULTADOS PERINATALES

En general, la diabetes gestacional no implica complicaciones maternas agudas debido a que existe una reserva de insulina pancreática adecuada. Tampoco se suele asociar a embriopatía ya que la hiperglucemia de la diabetes gestacional se presenta un vez superado el periodo de organogénesis²⁴.

Sin embargo, si se asocia a ciertas complicaciones obstétricas y perinatales. Estas complicaciones pueden ser:

- Macrosomía fetal: La hiperglucemia materna generará una hiperinsulinemia fetal, y dicha insulina actuará como factor de crecimiento generando un crecimiento excesivo^{23,27}
- Mayor tasa de parto prematuro
- Mayor tasa de mortalidad perinatal: relacionado con mal control glicémico, suele producirse entre las 36 y las 42 semanas.
- Mayor tasas de inducción al parto
- Mayor tasa de cesáreas por desproporción pélvico-cefálica
- Mayor porcentaje de ingreso en UCI neonatal
- Distocia de hombros
- Hipoglucemia neonatal
- Hiperbilirrubinemia⁸
- Hipertensión inducida por el embarazo^{28,29}

3. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL Y DIABETES GESTACIONAL

Las mujeres con diabetes gestacional se han relacionado habitualmente con un riesgo mayor de tener fetos macrosómicos. Sin embargo, esta patología endocrina tan prevalente durante el embarazo también se puede relacionar con la RCF, y se ha reportado en esta asociación un incremento de morbilidad y mortalidad perinatal²⁰.

En un estudio previo publicado por el grupo de investigación del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa *Clinical phenotypes for risk stratification in small-for-gestational-age fetuses*³⁰ se reportó que los fetos con RCF de madres con diabetes gestacional tienen un incremento significativo de la mortalidad perinatal en comparación con los fetos con un tamaño adecuado para la edad gestacional que se asocian con DG.

Al dividirse el grupo DG en DG sin RCF y DG con RCF se vio que el grupo de RCF tiene mayor porcentaje de complicaciones obstétricas y perinatales. Observándose una mayor tasa de

inducción del parto (48,3% vs 40,3%), riesgo de pérdida de bienestar fetal (16,9% vs 8,1%) y cesárea (14,4% vs 12,9%)³⁰.

En una cohorte retrospectiva de 114.199 pacientes se comparó los fetos nacidos a término de madres con diagnóstico de DG y RCF con aquellas con DG y adecuado crecimiento fetal. Ésta evidenció un incremento del 0,4% al 1,3% de síndrome de distress respiratorio, del 0,02% al 0,1% de riesgo de muerte neonatal, del 0,1 % al 0,4 % del riesgo de muerte fetal intrauterina, del 0,4 al 1% del riesgo hipoglucemia y del 18% al 23% del riesgo de ictericia. En los nacidos pretérmino el incremento era del 5.8% al 11,7% para el síndrome de distress respiratorio, del 0,1% al 0,8% para el riesgo de muerte neonatal, del 0,8% al 3% para la muerte fetal intrauterina, del 1,4% al 3,9% para hipoglucemia y del 39,3% al 59,9% para ictericia. Además, en este estudio se describe que a mayor severidad del RCF, mayor incremento del riesgo³¹.

Otro estudio publicado en 2019 también se estudió la diferencia de complicaciones perinatales entre los fetos con RCF y DG frente a los fetos con DG y adecuado crecimiento fetal, reportando las complicaciones neonatales eran más frecuentes en el grupo RCF y DG. Además, describían la RCF como factor de riesgo de complicaciones neonatales o muerte perinatal (OR: 2,122), independientemente de la edad materna, el aumento de peso, la glucemia en ayunas, el control glucémico, la hipertensión gestacional, la preeclampsia, el tabaquismo o la prematuridad neonatal³².

Otro estudio retrospectivo comparaba en este caso los resultados perinatales de los fetos con RCF y DG con los de los fetos con RCF. En este estudio también se reportó que el grupo RCF y DG se relacionaba con peores resultados perinatales (ingreso en UCI del RN, APGAR en el 5º minuto <7, aspiración de meconio, necesidad de ventilación mecánica e hipoglucemia), además de tasas más altas de parto prematuro, cesárea y hemorragia posparto. Sin embargo, no se encontraron diferencias para traumatismos intraparto, sepsis e ictericia³³.

La fisiopatología que relaciona la diabetes gestacional con la RCF está aún en estudio y hay pocos artículos publicados sobre el tema, uno de ellos publicado en 2023 propone como mecanismo para la RCF la microangiopatía materna asociada a la diabetes de larga duración. La microangiopatía puede afectar la capacidad de la placenta para suministrar nutrientes y oxígeno adecuados al feto, lo que lleva a una restricción del crecimiento intrauterino. Además, se ha visto que la hiperglucemia materna puede provocar un estrés oxidativo placentario que podría inducir cambios en la estructura y función de la placenta, contribuyendo aún más al desarrollo de RCF. Por último, en la diabetes gestacional se ha visto que existe una alteración del metabolismo de los aminoácidos, esenciales para el crecimiento fetal³⁴.

Sin embargo, no existen más estudios que reporten resultados perinatales o factores de riesgo de las pacientes que asocian DG y RCF.

En 2024 el trabajo fin de grado de la Dra Valentina Giner, Cristina Paules y Marta Fabre denominado “Restricción del crecimiento fetal asociado a diabetes gestacional. ¿Qué marcadores de riesgo de mal resultado perinatal deberíamos usar?” analizó en una cohorte retrospectiva de 2267 gestantes el riesgo de complicaciones obstétricas y de resultado perinatal adverso en gestantes que asocian diabetes gestacional y restricción de crecimiento fetal durante la gestación. El estudio objetivó que a restricción del crecimiento

fetal y la prematuridad, son los principales factores de riesgo de mortalidad perinatal en las gestantes que presentan diabetes gestacional³⁵.

Siguiendo esta línea de investigación se plantea el presente estudio cuya finalidad es profundizar en este tema analizando la correlación y asociación del Doppler fetoplacentario con los resultados perinatales presentes en este tipo de embarazos en los que la diabetes gestacional se asocia con RCF.

HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

En gestaciones con restricción del crecimiento fetal (RCF) asociada a diabetes gestacional (DG), el estudio Doppler fetal se correlaciona o asocia significativamente con la aparición de resultados perinatales adversos, constituyéndose como una herramienta útil en la evaluación del riesgo fetal.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la utilidad del Doppler fetal en gestaciones con restricción del crecimiento fetal (RCF) asociada a diabetes gestacional (DG), y su correlación y asociación con los resultados perinatales adversos.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar los hallazgos Doppler fetales (arterias uterinas, umbilical y cerebral media) entre gestantes con RCF con y sin diabetes gestacional.
2. Estudiar la correlación y asociación entre los parámetros Doppler y los principales resultados perinatales: edad gestacional al parto, peso neonatal, prematuridad, ingreso en UCI neonatal, preeclampsia y mortalidad perinatal en ambos grupos.
3. Analizar la correlación y asociación entre los biomarcadores séricos maternos (PAPP-A, sFLT1, PLGF y su ratio) y los resultados perinatales en ambos grupos.
4. Determinar las diferencias en el riesgo relativo de eventos perinatales adversos en función del Doppler fetal y los biomarcadores séricos maternos, según la presencia o no de DG.
5. Valorar la capacidad predictiva del Doppler fetal y los biomarcadores para identificar eventos perinatales adversos, comparando su comportamiento en gestantes con RCF y en aquellas con RCF+DG.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y SUJETOS DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB).

En la cohorte de expuestos se han incluido a todas las gestaciones simples desde 2009 hasta 2023 con diagnóstico de restricción de crecimiento fetal asociado a diabetes gestacional de las que se disponía del seguimiento gestacional y de los resultados perinatales.

En la cohorte de no expuestos se incluyó a todas las gestaciones simples con parto en 2023 con diagnóstico de restricción del crecimiento fetal gestacional de las que se disponía del seguimiento gestacional incluyendo controles ecográficos y de los resultados perinatales.

La restricción de crecimiento fetal se definió como peso fetal al nacimiento inferior al percentil 10 de normalidad para edad gestacional (EG)².

La diabetes gestacional se definió como aquella diagnosticada a través del programa de cribado en dos pasos con la utilización de la prueba de O'Sullivan, seguida en su caso del test de sobrecarga oral de glucosa con 100 gramos, estableciéndose el diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios del National Diabetes Data Group (Diagnóstico de diabetes si 2 o más puntos: Basal \geq 95 mg/dl, 1 hora \geq 180mg/dl, 2 horas \geq 165 mg/dl, 3 horas \geq 140 mg/dl)²⁶.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión de este estudio fueron:

- Gestaciones simples.
- Gestantes de las que se disponía de seguimiento gestacional incluyendo controles ecográficos y resultados perinatales.

No se establecieron criterios de exclusión.

El estudio tiene la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (C.I. PI23/602). También ha sido aprobado por el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa para la investigación dentro del sector Zaragoza III.

2. VARIABLES ANALIZADAS

A partir de los registros clínicos del HCULB de Zaragoza se obtuvo información sobre las siguientes variables:

CARACTERÍSTICAS BASALES

- **Edad materna:** Edad de la madre en la fecha probable del parto.
- **Peso:** Peso materno en el embarazo
- **Nuliparidad y fórmula gestacional:** Gestaciones previas, partos vaginales, cesáreas y abortos.

RESULTADOS MATERNO-FETALES

- **Cribado prenatal:** Se recogieron los valores de la proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A), la hormona gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y la translucencia nucal (TN), así como el riesgo calculado en el cribado combinado del primer trimestre. Se consideró patológico un valor de PAPP-A inferior a 0,4 MoM.
- **Cribado de preeclampsia:** Se registró el riesgo estimado de preeclampsia antes de las 34 semanas. Se analizó el porcentaje de pacientes con un riesgo superior al 1:100.
- **Enfermedades hipertensivas del embarazo:** Son enfermedades sistémicas de etiología desconocida manifestados, generalmente, a través de una hipertensión arterial (HTA), definida como una TA sistólica ≥ 140 mmHg y/o TA diastólica ≥ 90 mmHg, en dos o más tomas separadas al menos 6 horas. Dentro de las mismas se encuentran los siguientes:
 - **Hipertensión arterial crónica.** Diagnosticada antes de la gestación, o que, por el contrario, se manifiesta antes de la semana 20 de la misma.
 - **Preeclampsia:** HTA que aparece pasada la semana 20 de gestación, junto con proteinuria, disfunción orgánica materna o disfunción útero placentaria.
- **Marcadores angiogénicos:**
 - **sFLT1:** El receptor de tirosina quinasa 1 similar a fms soluble (sFlt-1) es un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular incrementado en la preeclampsia.
 - **PIGF1:** Factor de crecimiento placentario disminuido en la preeclampsia.
 - **Ratio sFLT1/PIGF1:** Cociente entre los factores antiangiogénico y angiogénico implicados en la fisiopatología de la preeclampsia. Un ratio sFLT1/PIGF1 >38 supone una alta sospecha de preeclampsia.
- **Inicio espontáneo de parto:** Cuando no se realiza un procedimiento para provocar el inicio del trabajo de parto.
- **Parto por cesárea:** Intervención quirúrgica realizada para la extracción fetal cuando el parto eutócico no está indicado.
- **Edad de la gestación al nacer:** Duración de la gestación calculada desde el primer día del último período menstrual o con la corrección de la datación ecográfica realizada en el primer trimestre del embarazo, expresada en semanas.

Nacido pretérmino: Nacimiento antes de la semana 37 de embarazo, clasificados en: prematuros extremos (menos de 28 semanas), prematuros precoces (de 28 a menos de 32 semanas) y prematuros moderados a tardíos (de 32 a menos de 37 semanas).
- **Peso del RN:** Primer peso obtenido tras el nacimiento expresado en gramos.
- **Apgar:** Puntuación obtenida al primer y quinto minuto de vida se clasifican en buen estado al nacer con una puntuación de 7 a 10, depresión moderada con puntuación de Apgar de 4 a 6, y depresión grave al nacer una puntuación de Apgar de 0 a 3.
- **Evento perinatal adverso (APO):** Variable compuesta diseñada para la presente investigación que integra diversas manifestaciones clínicas indicativas de

compromiso fetal o neonatal. Se consideró la presencia de APO cuando se cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- **Mortalidad perinatal:** Muerte fetal ocurrida desde la semana 20 de gestación y hasta 28 días después del nacimiento.
 - **Ingreso en UCI del RN:** Hospitalización del recién nacido en los 28 días posteriores al parto.
 - **Riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF):** De acuerdo con la interpretación del registro de la frecuencia cardíaca fetal y de las situaciones clínicas asociadas durante el parto.
 - **pH de cordón <7:** Determinación del pH fetal en sangre del cordón umbilical tras el nacimiento. Se considera manifestación de una asfixia fetal grave un pH inferior a 7,00.
 - **APGAR al 5º min <7:** Puntuación obtenida al primer y quinto minuto de vida se clasifican en buen estado al nacer con una puntuación de 7 a 10, depresión moderada con puntuación de Apgar de 4 a 6, y depresión grave al nacer una puntuación de Apgar de 0 a 3.
- **Ingreso UCI materno:** Hospitalización de una mujer embarazada o durante el postparto en UCI.

VALORACIÓN ECOGRÁFICA FETAL Y DOPPLER

- **Peso fetal estimado (PFE):** Estimación ecográfica del peso fetal, expresado también en percentiles de crecimiento según la edad gestacional.
- **Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IP Arteria uterina):** Se considera patológico un valor por encima del percentil 95 para la edad gestacional.
- **Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IP Arteria umbilical):** Un valor superior al percentil 95 se considera anómalo, sugiriendo posible compromiso hemodinámico fetal.
- **Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (IP Arteria cerebral media):** Se considera patológico un valor por debajo del percentil 5, lo cual puede ser indicativo de redistribución del flujo sanguíneo cerebral.

3. ETAPAS DEL ESTUDIO

El estudio se ha llevado a cabo en las siguientes etapas:

- **Etapa I:** Revisión de la literatura asociada al tema, diseño de la investigación. Solicitud y obtención del permiso CEICA (anexo 1) y de la autorización del HCULB junto al acuerdo de confidencialidad (anexos 2 y 3).
- **Etapa II:** Obtención de datos clínico- analíticos. Organización de la base de datos con los registros de parto simple del HCULB. Depuración de la base de datos.
- **Etapa III:** Inclusión de las bases de datos en el programa estadístico R y en SPSS con el objetivo de analizar las diversas variables. Análisis de los datos obtenidos y redacción de los mismos.
- **Etapa IV:** Redacción de los resultados, discusión y resto del Trabajo de Fin de Grado.

- **Etapa V:** Divulgación de los resultados obtenidos mediante este trabajo fin de grado, presentación del mismo.

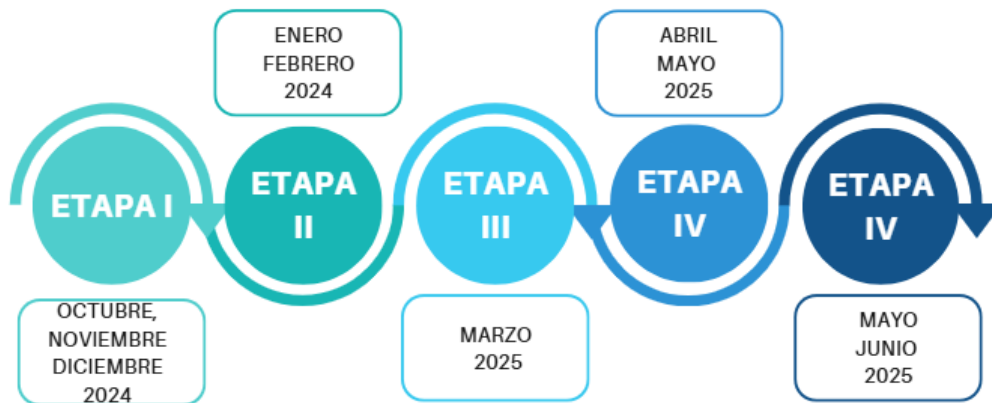


Figura 9: Cronograma del trabajo realizado en cada uno de los meses en los que se ha desarrollado el TFG.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el software R versión 4.4.2 y SPSS.

En primer lugar, se ha realizado la prueba de Kolmogórov-Smirnov para todas las variables cuantitativas para así diferenciar entre cuáles seguían una distribución normal y cuáles no; para aplicar los distintos test paramétricos en los primeros y no paramétricos en los últimos.

Se ha realizado un estudio de carácter analítico de las características basales, clínicas, obstétricas y resultados perinatales. Las variables fueron descritas utilizando medidas descriptivas como frecuencia, porcentajes, mínimos, máximos, percentiles, medianas y rango intercuartílico múltiplos de la mediana, medias, intervalos de confianza al 95% y desviaciones estándar, según sea el caso.

Para la comparación de las variables cuantitativas se realizó aplicando el test de la t de Student para muestras independientes si se cumple la hipótesis de normalidad. Si no se cumple se utilizaron pruebas no paramétricas como la prueba de la U de Mann-Whitney. Para la comparación de las variables cualitativas se realizó el test Chi-cuadrado. Para la realización de correlaciones de variables cuantitativas se realizó la prueba de correlación de Pearson o el coeficiente de Spearman.

En todas las pruebas se ha considerado estadísticamente significativo cuando el valor de p sea inferior a 0,05.

La fuerza de asociación se determinó a través del riesgo relativo (RR), manteniendo la significación estadística en $p < 0,05$ y cuando este intervalo de confianza no incluyese la unidad.

Se realizaron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para evaluar la capacidad predictiva de distintas variables ecográficas y clínicas en relación con resultados perinatales. Se calculó el área bajo la curva (AUC) con su intervalo de confianza al 95%. El valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Nuestra muestra se compone de 343 gestantes con control gestacional en el HCULB entre el año 2009 y el 2023. El primer grupo lo componen 142 con restricción del crecimiento fetal (RCF) y el segundo grupo 201 con diabetes gestacional y restricción del crecimiento fetal (DG+RCF).

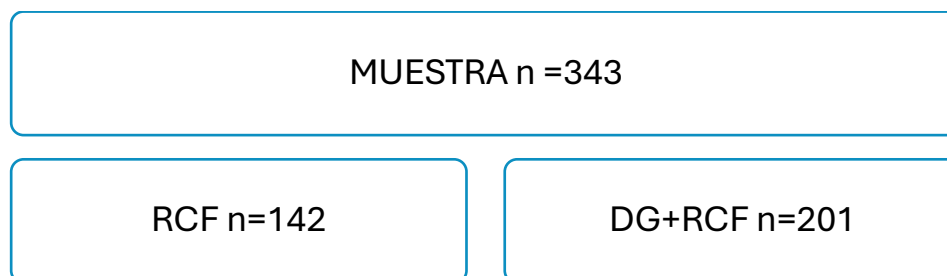


Figura 10: Muestra total y n de cada grupo

De los 343 pacientes no se disponen todos los datos debido a que, aunque en todos los embarazos se hacen ecografías en las semanas 20 y 36, puede que algunas pacientes no se la hayan realizado por mal control gestacional o parto prematuro. Además, el resto de las variables analizadas que componen el estudio Doppler feto-placentario y los marcadores angiogénicos se realizan en función de los factores de riesgo o hallazgos ecográficos de cada paciente. Por ello solo se dispone de datos de un número más reducido del tamaño muestral total. En la tabla 1 se muestra el tamaño muestral (n) de cada variable.

Tabla 1: Tamaño muestral (n) de las diferentes variables analizadas del estudio ecográfico, Doppler y los marcadores angiogénicos.

Variable	Tamaño muestral
Ecografía semana 20	254
Ecografía semana 28	178
Ecografía semana 36	269
IP arterias uterinas semana 20	173
IP arterias uterinas semana 28	75
IP arteria umbilical semana 28	110
IP arteria cerebral media semana 28	73
IP arterias uterinas semana 36	91
IP arteria umbilical semana 36	194
IP arteria cerebral media semana 36	150
Marcadores angiogénicos	69

2. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

La Tabla 2 muestra las características basales de nuestra muestra. En ella se objetiva una mayor edad media y mayor porcentaje de gestantes con >35 y 40 años en el grupo de restricción de crecimiento fetal asociado a diabetes gestacional. Sin embargo, no se

encontraron diferencias en otras variables como el peso y los antecedentes reproductivos o la nuliparidad.

Tabla 2: Características basales de la muestra.

Variable		RCF	RCF+DG	P valor
Edad	Edad paciente (años)	31,5 (8)	35 (6)	< 0,001
	>35 (%)	43 (30,28%)	104 (51,74%)	< 0,001
	>40 (%)	10 (7,04%)	33 (16,42%)	0,016
Peso (Kg)		61 (18)	65 (17)	0,081
Antecedentes reproductivos	Abortos	36 (25,35%)	59 (33,91%)	0,127
	Cesáreas	17 (11,97%)	21 (13,04%)	0,915
Nuliparidad		82 (57,75%)	96 (47,76%)	0,087

RCF: Restricción de crecimiento fetal; RCF+DG: Restricción del crecimiento fetal y diabetes gestacional. Las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico y las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. El valor de la significación estadística ha sido calculado con U Mann Whitney o Chi Cuadrado según la normalidad y tipo de variable.

3. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS PRENATALES

La Tabla 3 recoge los resultados prenatales obtenidos en la muestra analizada. En ella se observa un valor más bajo de PAPP-A en sangre materna en el grupo RCF+DG, si bien no se identificaron diferencias significativas en la proporción de casos con un valor de PAPP-A <0,4 MoM, en la translucencia nucal ni en los niveles de β -HCG. Asimismo, destaca un mayor riesgo estimado de trisomía 21 en dicho grupo.

En lo que respecta al cribado de preeclampsia, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, al analizar las enfermedades hipertensivas del embarazo, sí se evidencian variaciones. Tanto el porcentaje global de estas patologías como el de la preeclampsia fueron mayores en el grupo RCF, mientras que la hipertensión arterial crónica presentó una mayor frecuencia en el grupo RCF+DG. Por otro lado, no se hallaron diferencias en los marcadores angiogénicos entre los grupos comparados.

Tabla 3: Resultados prenatales de la muestra.

Variable		RCF	RCF+DG	P valor
Cribado prenatal	Pappa (MoMP)	0,92 (0,7875)	0,8 (0,62)	0,037
	PAPPA < 0,4	13 (12,04%)	23 (14,29%)	0,728
	TN (MoMT)	1,025 (0,235)	0,995 (0,22)	0,319
	β HCG (MoM1)	0,895 (0,7925)	0,82 (0,82)	0,991
	Riesgo de trisomía 21	13277,5 (31988,5)	5000 (15478,75)	< 0,001
Cribado de preeclampsia	Riesgo de PE < 34 semanas	8545,5 (128304,25)	2380,5 (46665,25)	0,233
	Riesgo de PE <100	14 (13,21%)	5 (22,73%)	0,320
Enfermedades hipertensiva del embarazo	EHE	25 (17,61%)	17 (8,9%)	0,02
	HTA crónica	4 (2,82%)	6 (3,14%)	0,006
	PE	21 (14,79%)	9 (4,71%)	0,006

Marcadores angiogénicos	sFLT1	3206,5 (5401,5)	3509 (4489,5)	0,472
	PIGF1	119,85 (339,65)	127,9 (249,35)	0,658
	Ratio sFLT1/PIGF1	17,8 (110,7)	20,5 (95,13)	0,904
	Ratio sFLT1/PIGF1 > 38	22 (44%)	7 (36,84%)	0,791

RCF: Restricción de crecimiento fetal; RCFF+DG: Restricción del crecimiento fetal y diabetes gestacional; TN: translucencia nucal; PE: preeclamsia; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo; HTA: Hipertensión arterial. PAPP-A: Proteína plasmática A asociada a la gestación ; β HCG: Gonadotropina coriónica humana; sFLT1: Forma soluble de la tirosina quinasa 1; PIGF: Factor de crecimiento placentario; Las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico y las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. El valor de la significación estadística ha sido calculado con U Mann Whitney o Chi Cuadrado según la normalidad y tipo de variable.

4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS PERINATALES

La Tabla 4 presenta los resultados perinatales correspondientes a la muestra analizada. En ella se observa un mayor porcentaje de partos por cesárea en el grupo RCF. Si bien la edad gestacional media al parto es similar en ambos grupos, se han identificado diferencias estadísticamente significativas. Esto se debe a que, aunque dos variables tengan la misma mediana no significa que sean iguales en su distribución general ya que la mediana no dice nada sobre cuánto se dispersan los datos. Puede haber dos grupos con la misma mediana, pero varianzas muy diferentes, lo que puede generar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4: Resultados perinatales de la muestra.

Variable		RCF	RCF+DG	P valor
Inicio espontáneo de parto		78 (54,93%)	130 (64,68%)	0,088
Parto por cesárea		28 (19,72%)	75 (17,61%)	0,002
Edad gestacional parto		39 (2)	39 (3)	0,012
RPBF		20 (14,08%)	34 (16,92%)	0,576
Prematuridad	EG < 37	17 (11,97%)	30 (14,93%)	0,533
	EG < 32	5 (3,52%)	12 (5,97%)	0,437
	EG < 28	2 (1,41%)	5 (2,49%)	0,704
Peso RN		2615 (412,5)	2590 (450)	0,117
Sexo RN		73 (51,41%)	99 (49,25%)	0,777
APGAR 1º min <7		11 (7,75%)	17 (8,72%)	0,905
APGAR 5º min <7		4 (2,82%)	4 (2,04%)	0,725
Ph del cordón <7,10		4 (2,92%)	4 (2,31%)	0,736
Ingreso UCI madre		1 (0,7%)	4 (2,12%)	0,396
Ingreso UCI RN		26 (18,31%)	45 (23,81%)	0,284
Mortalidad perinatal		3 (2,11%)	4 (1,99%)	1

RCF: Restricción de crecimiento fetal; RCFF+DG: Restricción del crecimiento fetal y diabetes gestacional; RPBF: riesgo de pérdida de bienestar fetal; RN: recién nacido. Las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico y las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. El valor de la significación estadística ha sido calculado con U Mann Whitney o Chi Cuadrado según la normalidad y tipo de variable.

5. COMPARACIÓN DE ECOGRAFÍAS GESTACIONALES Y ESTUDIO DOPPLER FETO-PLACENTARIO

La Tabla 5, que recoge los resultados de las diferentes ecografías de la gestación y el estudio Doppler, muestra una mayor alteración del Doppler feto-placentario en el grupo RCF en comparación con el grupo RCF+DG.

En la ecografía de la semana 20, la única diferencia significativa observada se refiere a los percentiles de peso fetal, que fueron menores en el grupo RCF+DG.

En la ecografía de la semana 28, la única variable que mostró una diferencia significativa fue la arteria umbilical patológica, con un mayor porcentaje de casos en el grupo RCF.

Por su parte, en la ecografía de la semana 36 se observó un mayor porcentaje de fetos con peso por debajo del percentil 10 en el grupo RCF+DG. Sin embargo, el grupo RCF presentó un mayor índice de pulsatilidad (IP) en las arterias uterinas y un menor IP de la arteria cerebral media. Asimismo, en esta misma ecografía se identificaron diferencias significativas en la proporción de arterias uterinas, umbilicales y cerebrales medias patológicas, siendo todas ellas más frecuentes en el grupo RCF.

Tabla 5: Resultados del estudio Doppler de la muestra

	Variable	RCF	RCF+DG	P valor
Eco 20	Percentil	48.97 (37.37)	39.64 (23.76)	0,021
	Porcentaje de percentil <10 (%)	6 (5,08%)	17 (12,5%)	0,067
	Porcentaje de percentil abdomen <3 (%)	1 (0,81%)	0 (0%)	0,458
	IP arterias uterinas	1.06 (0.53)	1.19 (0.38)	0,058
	Arteria uterina patológica (%)	20 (17,09%)	6 (10,71%)	0,384
Eco 28	Percentil	24 (26.4)	20 (33)	0,3
	Porcentaje de percentil <10 (%)	18 (23,38%)	33 (32,67%)	0,233
	Porcentaje de percentil abdomen <3 (%)	5 (6,41%)	7 (6,6%)	1
	IP arterias uterinas	1.13 (0.6)	1 (0.37)	0,234
	IP arteria umbilical	1.1 (0.28)	1.08 (0.26)	0,954
	IP arteria cerebral media	2.26 (0.7)	2.26 (0.63)	0,971
	Arterias uterinas patológicas (%)	18 (41,86%)	9 (28,13%)	0,326
	Arteria umbilical patológica (%)	8 (23,53%)	6 (7,89%)	0,032
	Arteria cerebral media patológica (%)	2 (6,67%)	3 (6,98%)	1
Eco 36	Percentil	19.2 (24.45)	17 (31.5)	0,184
	Porcentaje de percentil <10 (%)	34 (27,87%)	59 (40,14%)	0,048
	Porcentaje de percentil abdomen <3 (%)	9 (7,32%)	13 (8,84%)	0,816
	IP arterias uterinas	0.97 (0.39)	0.83 (0.25)	0,05
	IP arteria umbilical	0.95 (0.26)	0.96 (0.23)	0,959

	IP arteria cerebral media	1.67 (0.45)	1.73 (0.56)	0,035
	Arterias uterinas patológicas (%)	21 (44,68%)	9 (20,45%)	0,026
	Arteria umbilical patológica (%)	9 (15,25%)	8 (5,93%)	0,066
	Arteria cerebral media patológica (%)	12 (22,22%)	8 (8,33%)	0,031

RCF: Restricción de crecimiento fetal; RCFF+DG: Restricción del crecimiento fetal y diabetes gestacional; Eco: Ecografía; IP: Índice de pulsatilidad. Las variables cuantitativas se muestran en medianas, el resto en porcentajes. Las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico y las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. El valor de la significación estadística ha sido calculado con U Mann Whitney o Chi Cuadrado según la normalidad y tipo de variable.

6. CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES VARIABLES PRENATALES (DOPPLER FETAL Y BIOMARCADORES SANGRE MATERNA) Y LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO DEL RECIÉN NACIDO AL PARTO

En la tabla 6 y tabla 7 se muestran las correlaciones de las diferentes variables prenatales y la edad gestacional al parto.

Tabla 6: Correlaciones de las diferentes variables prenatales y la edad gestacional al parto en la cohorte de RCF+DG.

Variable 1	Variable 2	Coefficiente de correlación	p Valor
Edad gestacional al parto	PAPP-A (MoMP)	-0,008	0,923
	sFLT1	-0,354	0,137
	PIGF1	0,404	0,086
	Ratio sFLT1/PIGF1	-0,423	0,071
	IP arterias uterinas semana 20	-0,345	0,009
	IP arterias uterinas semana 28	-0,432	0,013
	IP arterias uterinas semana 36	-0,424	0,004
	IP arteria umbilical semana 36	-0,095	0,275
	IP arteria cerebral media semana 36	0,316	0,002

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada a la gestación; sFLT1: Forma soluble de la tirosina quinasa 1; PIGF: Factor de crecimiento placentario; IP: Índice de pulsatilidad.

Tabla 7: correlaciones de las diferentes variables prenatales y la edad gestacional al parto en la cohorte de RCF

Variable 1	Variable 2	Coefficiente de correlación	p Valor
Edad gestacional al parto	PAPP-A (MoMP)	0,18	0,062
	sFLT1	-0,525	<0,001
	PIGF1	0,738	<0,001
	Ratio sFLT1/PIGF1	-0,748	<0,001
	IP arterias uterinas semana 20	-0,132	0,155
	IP arterias uterinas semana 28	-0,533	<0,001
	IP arterias uterinas semana 36	-0,61	<0,001
	IP arteria umbilical semana 36	-0,35	0,007
	IP arteria cerebral media semana 36	0,522	<0,001

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada a la gestación; sFLT1: Forma soluble de la tirosina quinasa 1; PlGF: Factor de crecimiento placentario; IP: Índice de pulsatilidad.

La PAPP-A en sangre materna no se correlaciono con la edad gestacional al parto en ninguna de las dos cohortes.

En el grupo RCF+DG no se observó una correlación significativa entre los valores de los marcadores angiogénicos y la edad gestacional al parto. No obstante, en el grupo RCF se identificaron correlaciones de intensidad moderada a fuerte, tal como se muestra en la Figura 11. En este grupo, la correlación fue positiva para el PlGF1 (es decir, a menor nivel de PlGF1, menor edad gestacional al parto), y negativa para el sFLT1 y para el cociente sFLT1/PlGF1 (a mayor valor de estos marcadores, menor edad gestacional al parto).

Respecto a la correlación entre los parámetros del estudio Doppler y la edad gestacional al parto en el grupo RCF+DG, representada en la Figura 12, se evidenció una correlación positiva con el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media (ACM) en la semana 36, lo que implica que un menor IP en dicha arteria se asocia con una menor edad gestacional al parto. Asimismo, se identificó una correlación negativa con el IP de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36; es decir, a mayor IP en estas arterias, menor edad gestacional al parto.

En contraste, en el grupo RCF no se encontró correlación entre el IP de las arterias uterinas en la semana 20 y la edad gestacional al parto. Sin embargo, sí se observaron correlaciones positivas en las semanas 28 y 36. Además, se identificó una correlación negativa entre el IP de la ACM en la semana 36 y la edad gestacional al parto, al igual que una correlación negativa entre el IP de la arteria umbilical en la semana 36 y dicha edad gestacional. Estos resultados se ilustran en la Figura 13.

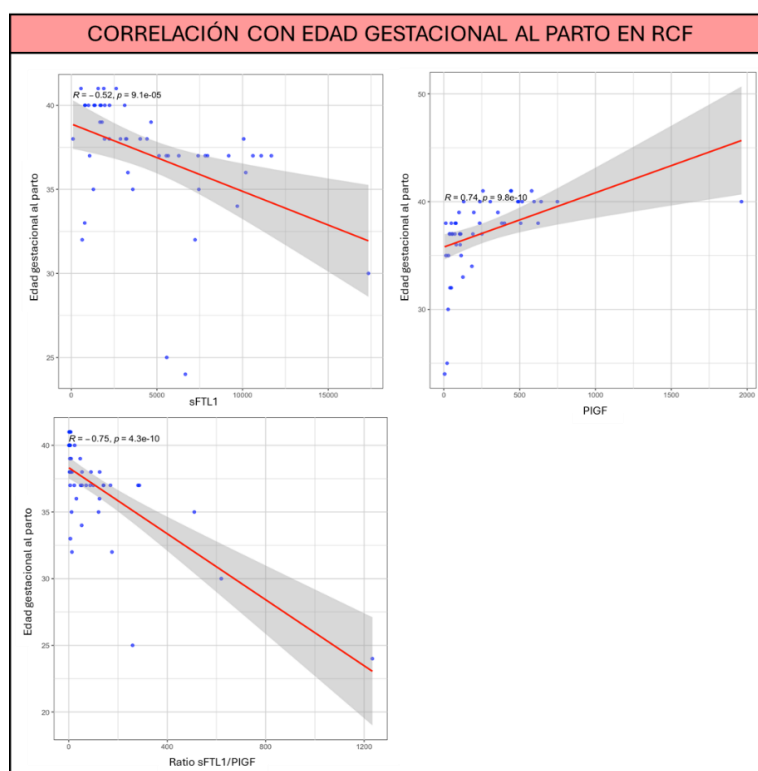


Figura 11: Correlación de los marcadores angiogénicos y la edad gestacional al parto en el grupo RCF.

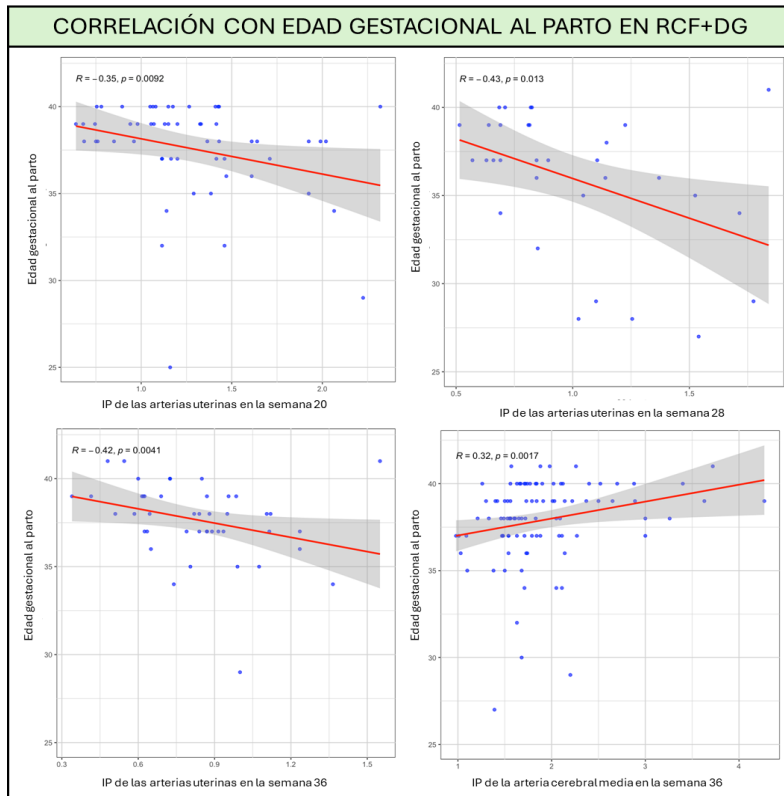


Figura 12: Correlación del estudio Doppler de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36 y la arteria cerebral media en la semana 36 con la edad gestacional al parto en el grupo RCF+DG.

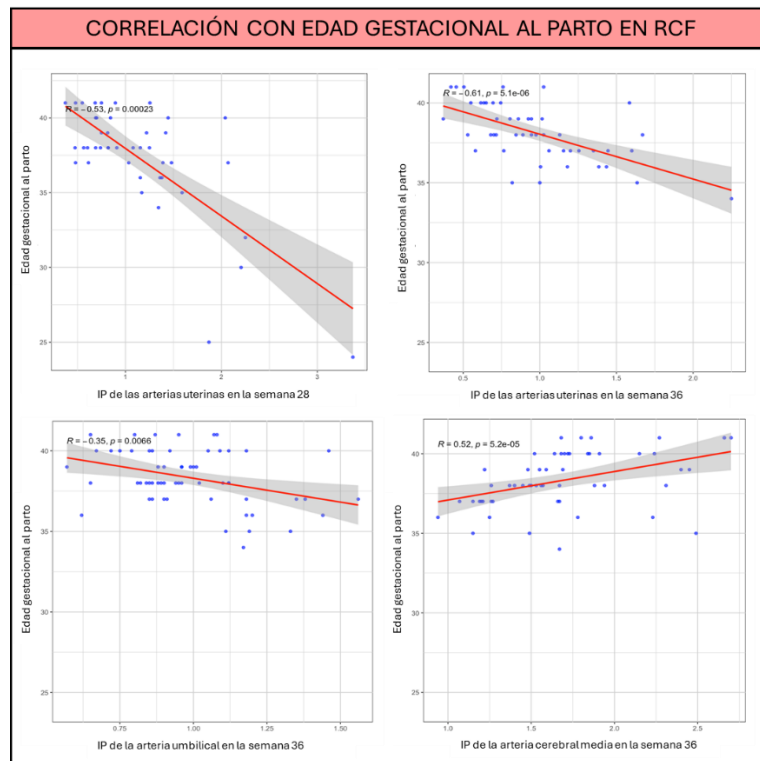


Figura 13: Correlación del estudio Doppler de las arterias uterinas en las semanas 28 y 36, la arteria umbilical en la semana 36 y la arteria cerebral media en la semana 36 con la edad gestacional al parto en el grupo RCF.

En la tabla 8 y tabla 9 se muestran las correlaciones de las diferentes variables prenatales y el peso del RN.

Tabla 8: Correlaciones de las diferentes variables prenatales y el peso del RN en la cohorte de RCF+DG.

Variable 1	Variable 2	Coefficiente de correlación	p Valor
Peso del RN	PAPP-A (MoMP)	-0,032	0,683
	sFLT1	-0,235	0,333
	PLGF1	0,381	0,108
	Ratio sFLT1/PLGF1	-0,333	0,163
	IP arterias uterinas semana 20	-0,354	0,007
	IP arterias uterinas semana 28	-0,332	0,063
	IP arterias uterinas semana 36	-0,456	0,002
	IP arteria umbilical semana 36	-0,119	0,17
	IP arteria cerebral media semana 36	0,339	<0,001

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada a la gestación; sFLT1: Forma soluble de la tirosina quinasa 1; PLGF: Factor de crecimiento placentario; IP: Índice de pulsatilidad.

Tabla 9: Correlaciones de las diferentes variables prenatales y el peso del RN en la cohorte de RCF

Variable 1	Variable 2	Coefficiente de correlación	p Valor
Peso del RN	PAPP-A (MoMP)	0,252	0,008
	sFLT1	-0,481	<0,001
	PLGF1	0,685	<0,001
	Ratio sFLT1/PLGF1	-0,694	<0,001
	IP arterias uterinas semana 20	-0,155	0,095
	IP arterias uterinas semana 28	-0,593	<0,001
	IP arterias uterinas semana 36	-0,595	<0,001
	IP arteria umbilical semana 36	-0,382	0,003
	IP arteria cerebral media semana 36	0,502	<0,001

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada a la gestación; sFLT1: Forma soluble de la tirosina quinasa 1; PLGF: Factor de crecimiento placentario; IP: Índice de pulsatilidad.

En el grupo RCF+DG no existe correlación del peso del RN con el valor de la PAPP-A ni los marcadores angiogénicos, correlaciones que, como podemos ver en la figura 14, si existen en el grupo RCF: La PAPP-A y el PLGF1 presentan una correlación positiva (a menor valor de la PAPP-A y/o del PLGF1 menor peso del RN) mientras que el sFLT1 y el ratio sFLT1/PLGF1 muestran una correlación negativa (a mayor sFLT1 y/o mayor ratio menor peso del RN).

En cuanto a los hallazgos del estudio Doppler en el grupo RCF+DG, representados en la Figura 15, se identificaron correlaciones negativas entre el IP de las arterias uterinas en las semanas 20 y 36 y el peso del RN, lo que indica que un mayor IP en dichas semanas se asocia con un menor peso al nacimiento. Asimismo, se observó una correlación positiva con el IP de la arteria cerebral media en la semana 36, de modo que, a mayor IP, menor peso del RN.

Por otro lado, las correlaciones correspondientes al grupo RCF se muestran en la Figura 16. En este grupo no se encontró correlación significativa entre el Doppler de las arterias

uterinas en la semana 20 y el peso del RN, pero sí se evidenciaron correlaciones negativas en las semanas 28 y 36. De manera similar al grupo RCF+DG, se observó una correlación negativa con el IP de la arteria cerebral media en la semana 36. Además, en el grupo RCF se identificó una correlación positiva entre el IP de la arteria umbilical en la semana 36 y el peso del RN, hallazgo que no estuvo presente en el grupo RCF+DG.

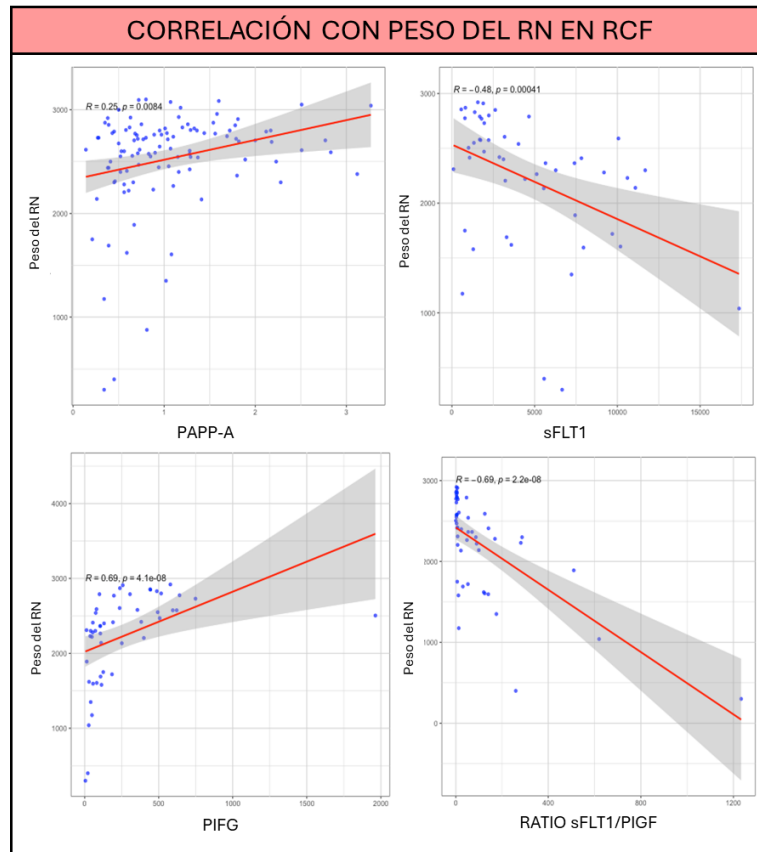


Figura 14: Correlación de la PAPP-A y los marcadores angiogénicos y el peso del RN en el grupo RCF.

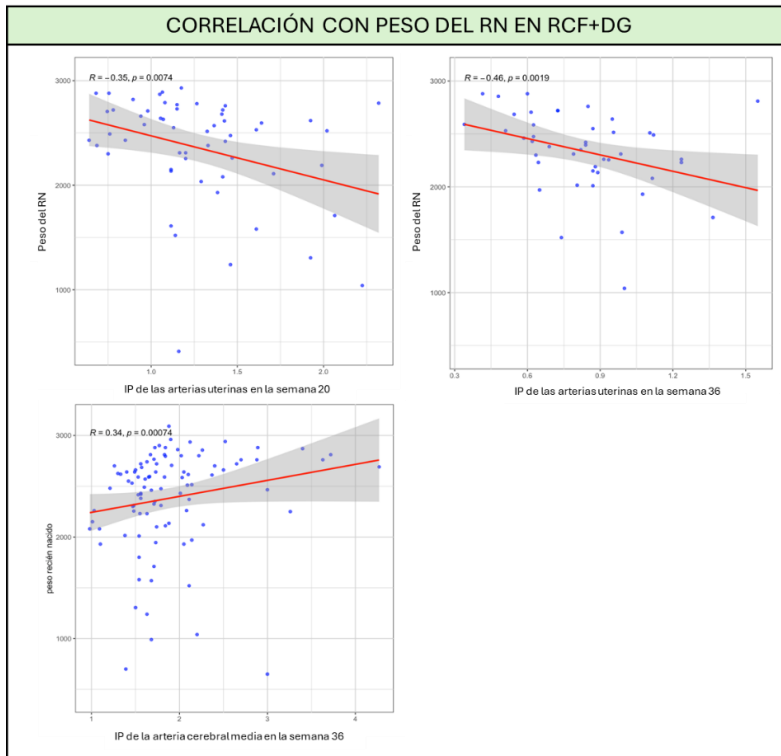


Figura 15: Correlación del estudio Doppler de las arterias uterinas en las semanas 20 y 36 y la arteria cerebral media en la semana 36 con el peso del RN en el grupo RCF+DG.

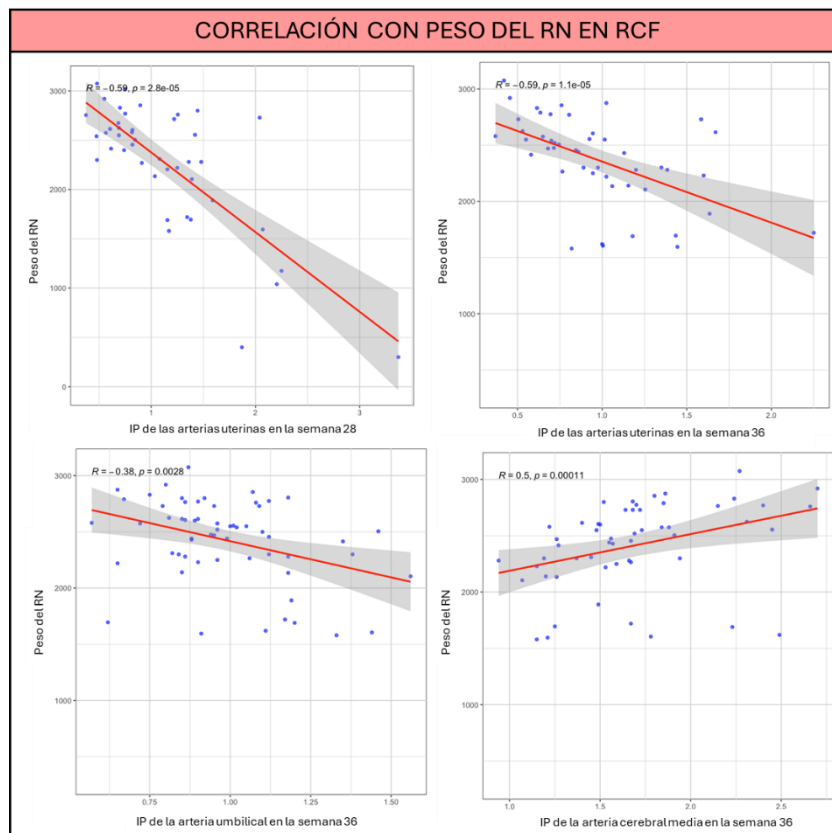


Figura 16: Correlación del estudio Doppler de las arterias uterinas en las semanas 28 y 36, la arteria umbilical en la semana 36 y la arteria cerebral media en la semana 36 con el peso del RN en el grupo RCF.

7. ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES PRENATALES (DOPPLER FETAL Y BIOMARCADORES SANGRE MATERNA) Y RESULTADOS PERINATALES

Se realizó la comparación de medianas para buscar asociación entre el Doppler fetal y biomarcadores en sangre materna como la PAPP-A y los marcadores angiogénicos con variables de mal resultado perinatal como: Evento perinatal adverso (APO), prematuridad, riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF), cesárea, mortalidad, ingreso del RN en UCI y preeclampsia.

En lo que se refiere al riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) y porcentaje de cesáreas no se encontraron asociaciones con las diferentes variables prenatales en ninguna de las dos cohortes.

A continuación, se muestran los resultados divididos por cada resultado perinatal:

Evento perinatal adverso (APO)

Al analizar la asociación de los factores angiogénicos y el porcentaje de evento perinatal adverso no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en ninguna de las dos cohortes. Sin embargo, como se puede ver en las figuras 17 y 18 el comportamiento fue diferente objetivándose en las gestaciones con eventos perinatales adversos una elevación el SFTL1 en el grupo de RCF+DG y en cambio un descenso de PLGF en el grupo de RCF.

En la figura 19, podemos ver que en el grupo RCF+DG existe asociación entre mayor IP de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36 y la presencia de eventos perinatales adversos. También existe asociación de estos con un mayor IP de la arteria umbilical en la semana 36 y un menor IP de la arteria cerebral media en la semana 28.

En contraste, en la figura 20 podemos ver como únicamente existe asociación de eventos perinatales adversos con un mayor IP de las arterias uterinas en la semana 28 y de la arteria umbilical en la semana 36, en el grupo RCF.

Por último, en el grupo RCF+DG no se encontró asociación de la PAPP-A con eventos perinatales adversos, asociación que, como se muestra en la figura 21, si existe en el grupo RCF.

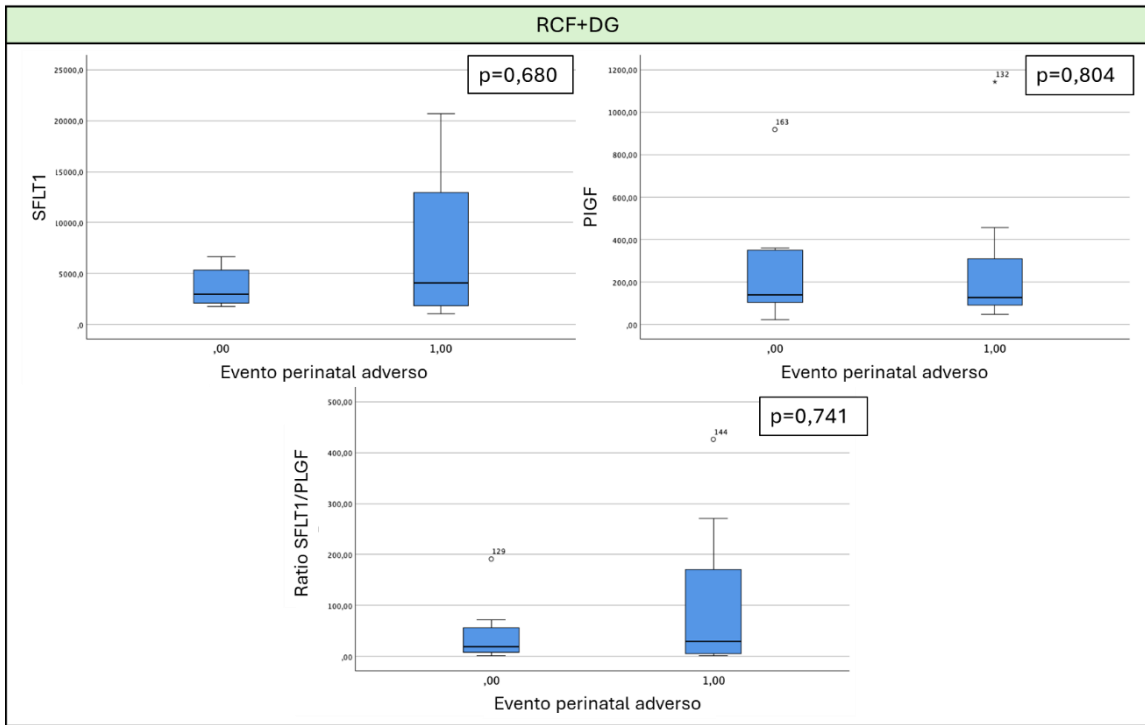


Figura 17: Asociaciones entre los marcadores angiogénicos con el porcentaje de evento perinatal adverso (siendo 0= no APO y 1= si APO) en el grupo RCF+DG.

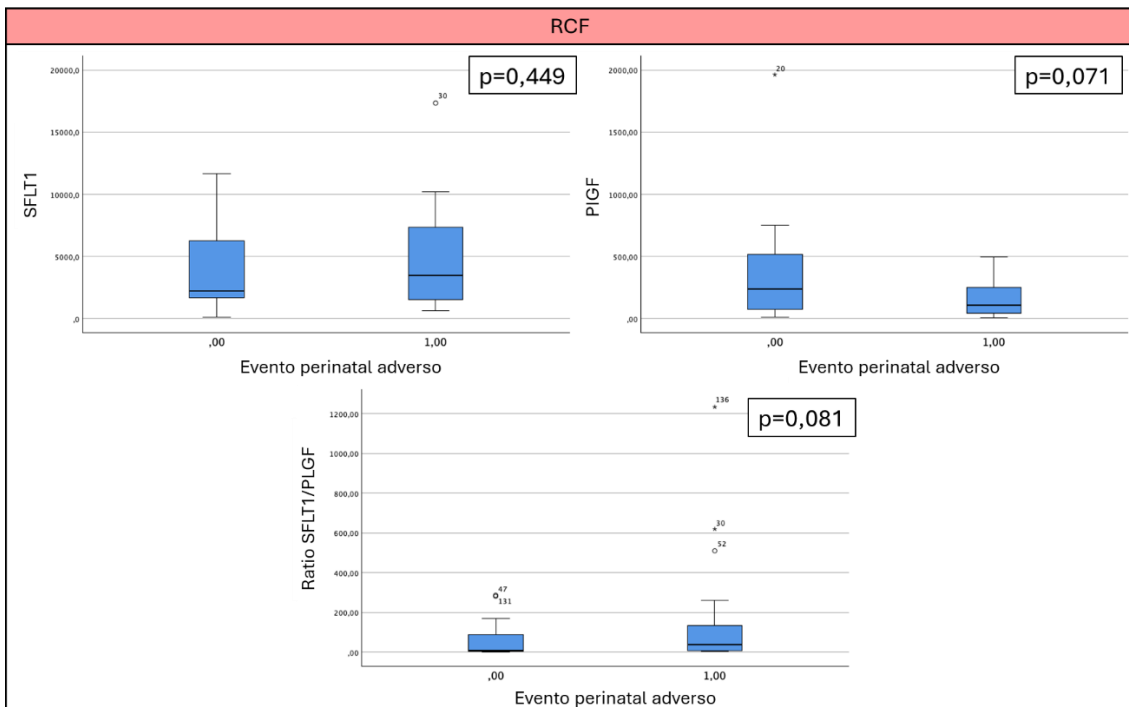


Figura 18: Asociaciones entre los marcadores angiogénicos con el porcentaje de evento perinatal adverso (siendo 0= no APO y 1= si APO) en el grupo RCF.

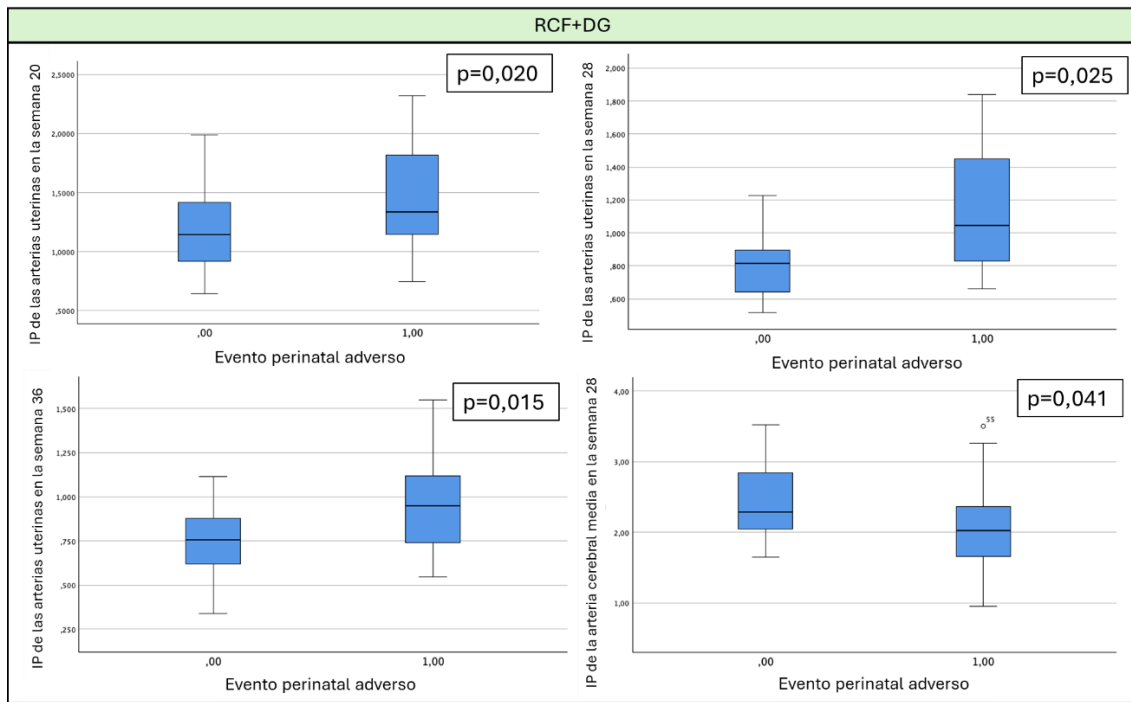


Figura 19: Asociaciones entre el Doppler de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36 y el Doppler de la arteria cerebral media en la semana 28 con el porcentaje de evento perinatal adverso (siendo 0= no APO y 1= si APO) en el grupo RCF+DG.

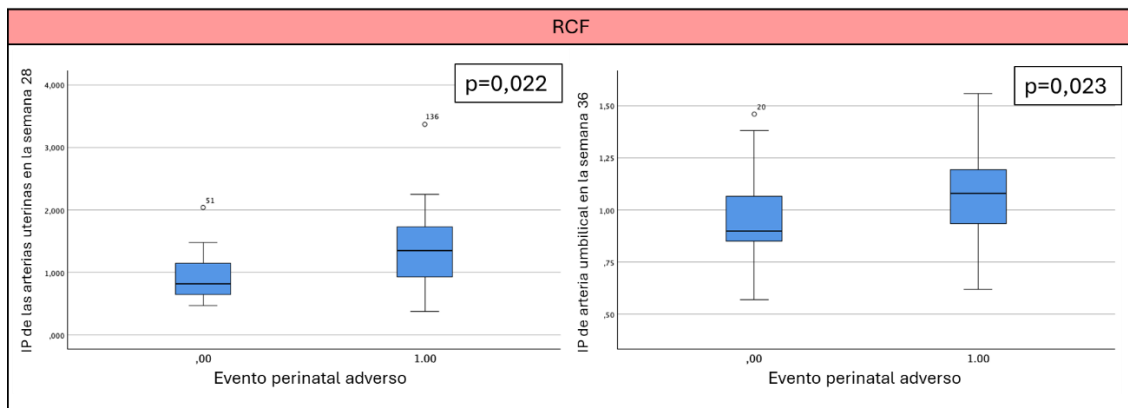


Figura 20: Asociaciones entre el Doppler de las arterias uterinas en la semana 28 y el Doppler de la arteria umbilical en la semana 36 con el porcentaje de evento perinatal adverso (siendo 0= no APO y 1= si APO) en el grupo RCF.

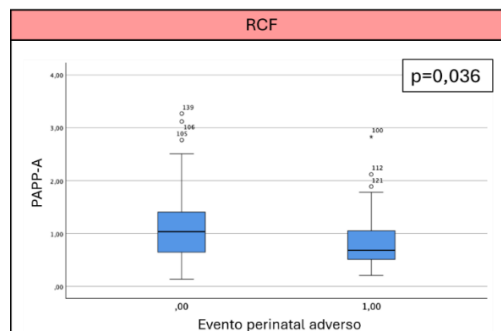


Figura 21: Asociaciones entre la PAPP-A con el porcentaje de evento perinatal adverso (siendo 0= no APO y 1= si APO) en el grupo RCF.

Prematuridad (EG<37)

Al analizar la asociación entre la prematuridad y los factores angiogénicos, no se observaron resultados estadísticamente significativos en el grupo RCF+DG, como se muestra en la Figura 22. Sin embargo, en el grupo RCF, ilustrado en la Figura 23, sí se evidenció una asociación significativa, observándose una mediana más baja de PlGF y una mediana más alta del cociente sFLT1/PlGF en los casos de prematuridad.

Respecto al estudio Doppler, en el grupo RCF+DG (Figura 24) se identificó una asociación entre la prematuridad y un mayor índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36, así como un mayor IP de la arteria umbilical en la semana 36 y un menor IP de la arteria cerebral media en la semana 28.

Mientras que en el grupo RCF, como vemos en la figura 25, la prematuridad se asocia con un mayor IP de la arteria uterina en las semanas 20, 28 y 36 y un mayor IP de la arteria umbilical en las semanas 28 y 36, pero no con el IP de la arteria cerebral media.

Por último, en relación con la PAPP-A, no se encontró asociación significativa con la prematuridad en el grupo RCF+DG, mientras que en el grupo RCF sí se evidenció una asociación, tal como se representa en la Figura 26.

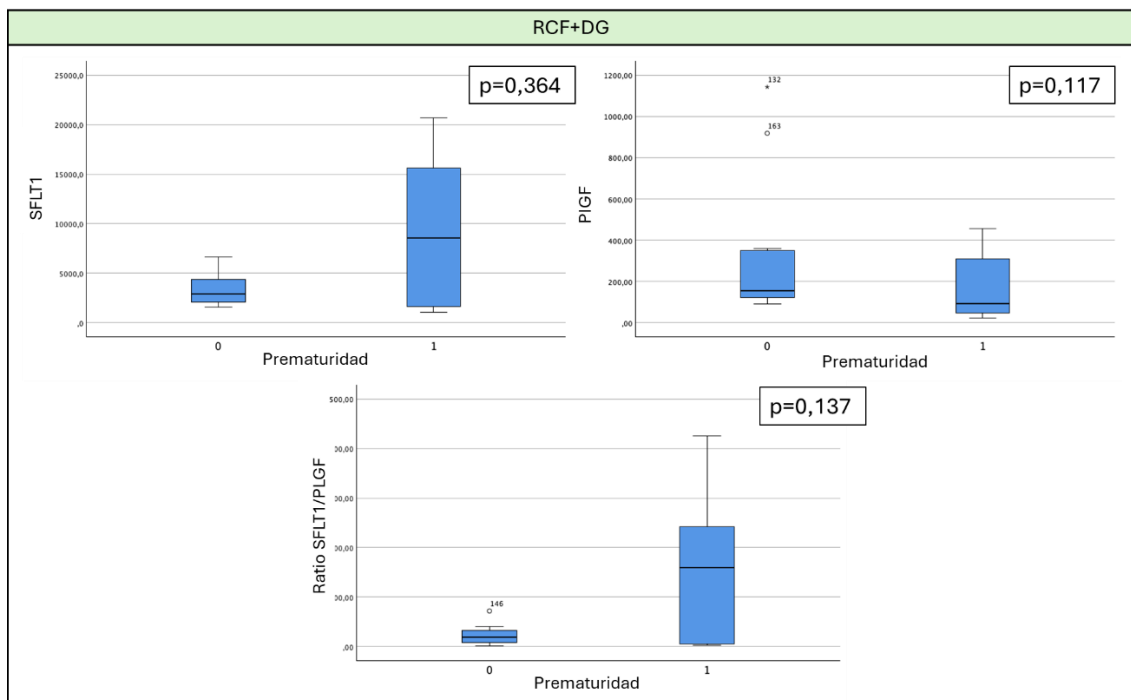


Figura 22: Asociaciones entre los marcadores angiogénicos con la prematuridad en el grupo RCF+DG.

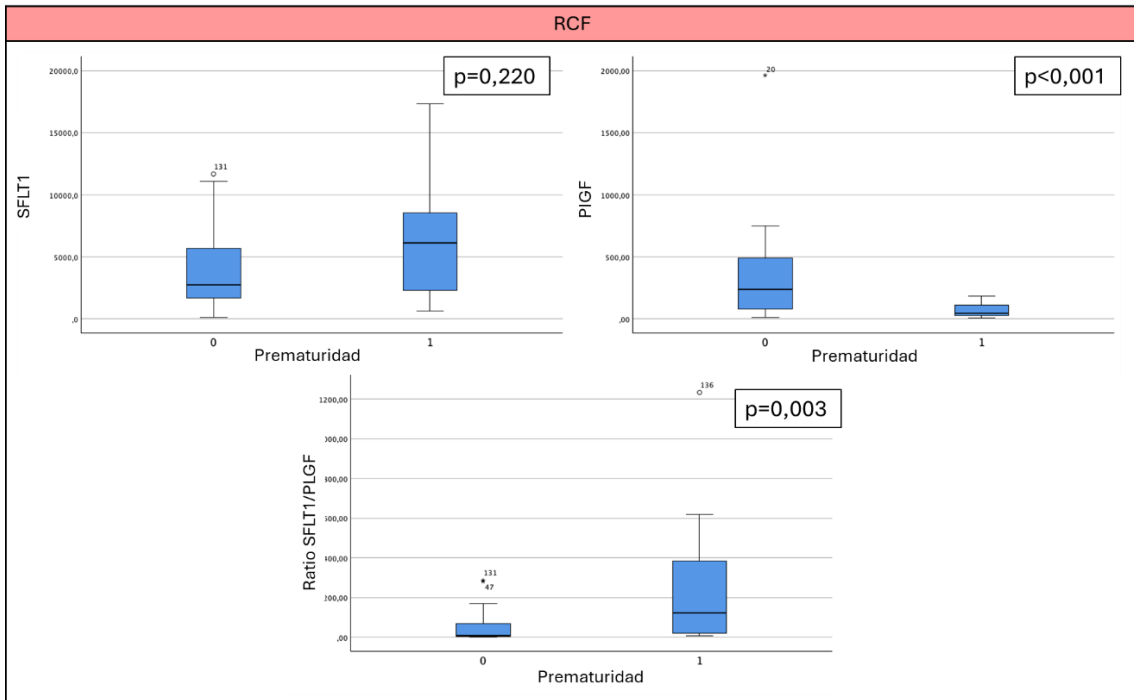


Figura 23: Asociaciones entre los marcadores angiogénicos con la prematuridad en el grupo RCF.

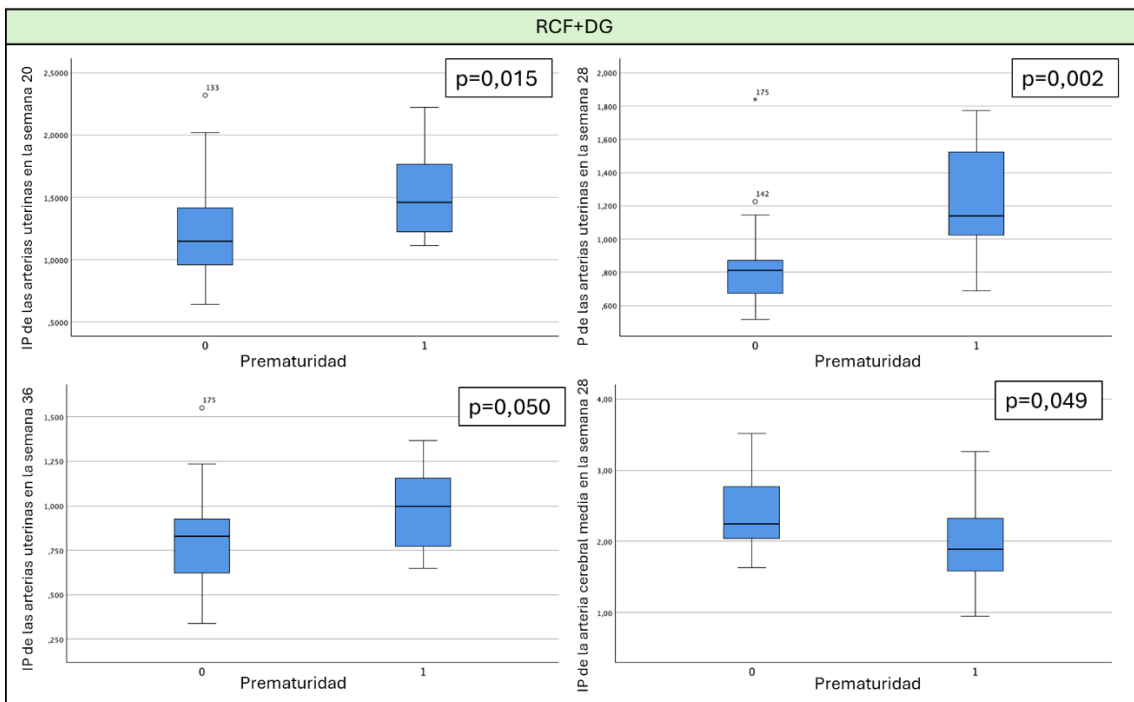


Figura 24: Asociaciones del Doppler fetal de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36 y la arteria cerebral media en la semana 28 con la prematuridad en el grupo RCF+DG

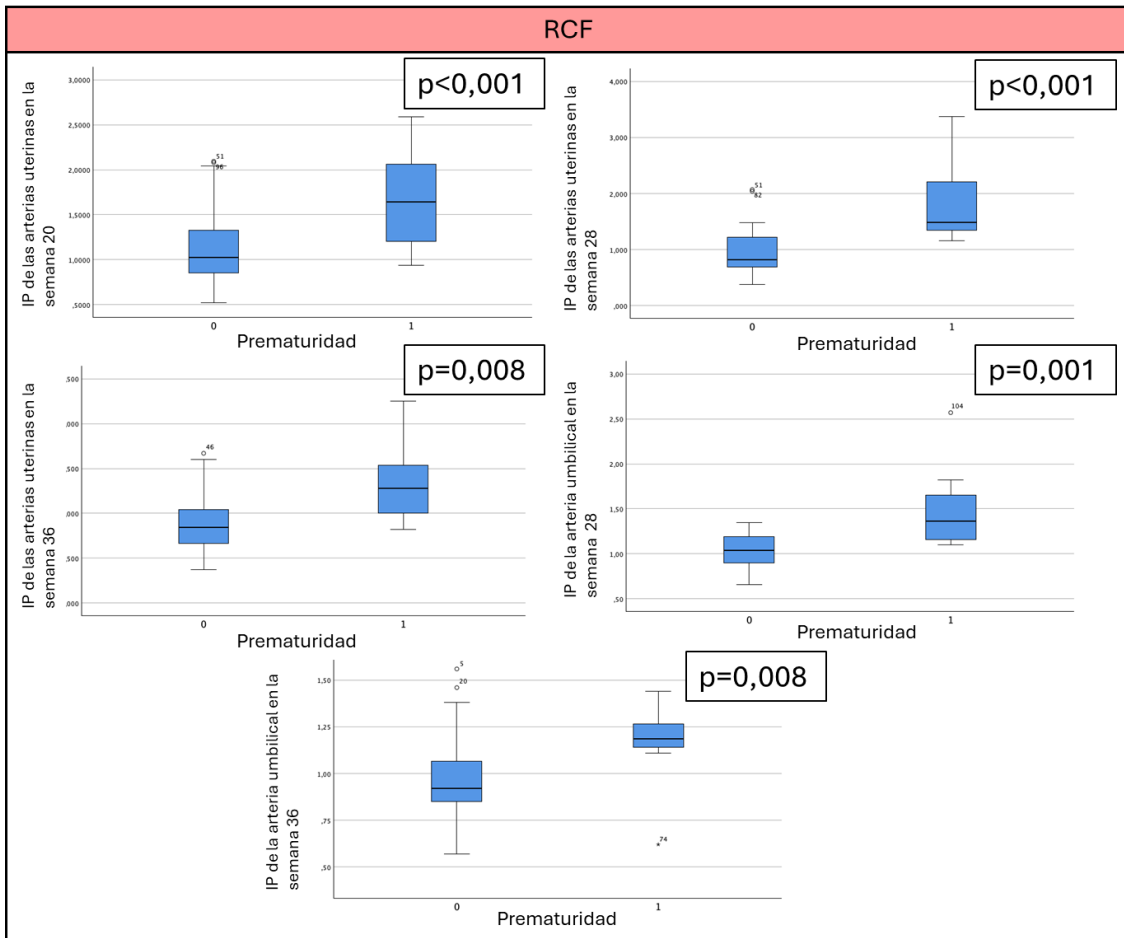


Figura 25: Asociaciones del Doppler fetal de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36 y la arteria umbilical en las semanas 28 y 36 con la prematuridad en el grupo RCF.

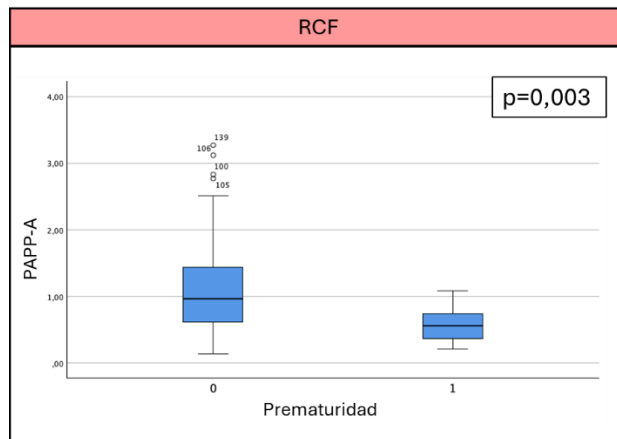


Figura 26: Asociaciones entre la PAPP-A con la prematuridad en el grupo RCF.

Mortalidad perinatal

No se encontró asociación entre la mortalidad perinatal y los marcadores angiogénicos, el estudio Doppler o la PAPP-A en el grupo RCF+DG.

En contraste, en el grupo RCF, como se muestra en la Figura 27, sí se evidenció una asociación significativa entre la mortalidad perinatal y los niveles de PlGF, así como con el cociente sFLT1/PlGF. Además, tal como se observa en la Figura 28, la mortalidad perinatal

también se asoció con un menor índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media y/o un mayor IP de las arterias uterinas en la semana 28.

Por otro lado, tampoco se identificó asociación significativa entre la PAPP-A y la mortalidad perinatal en el grupo RCF.

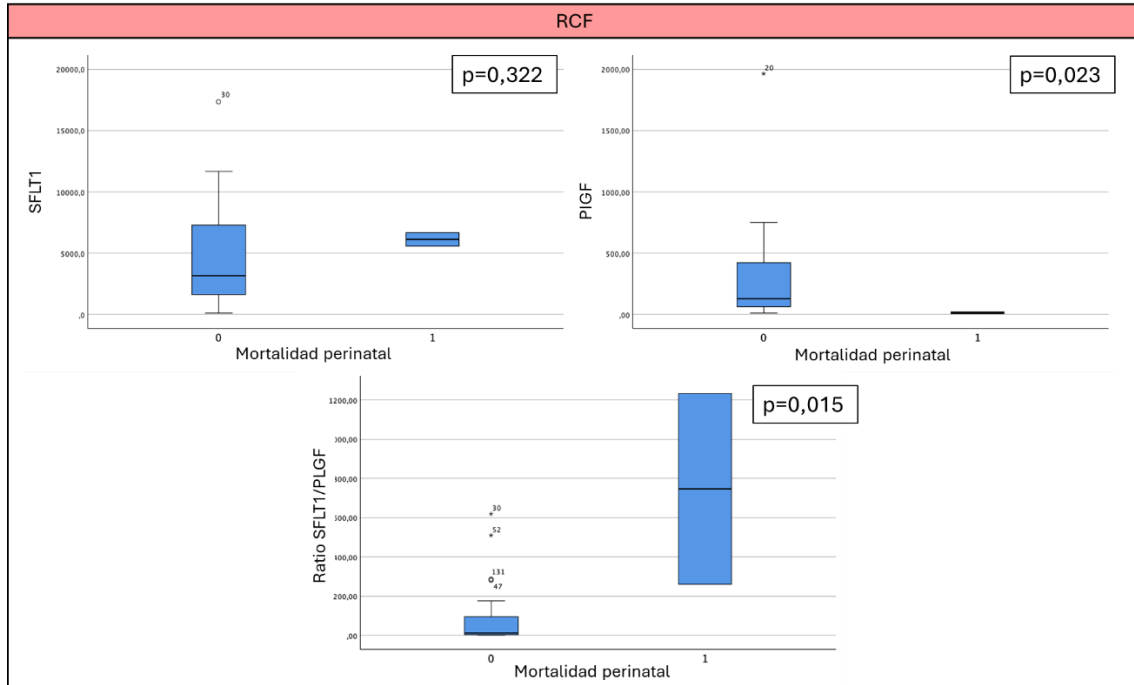


Figura 27: Asociaciones entre los marcadores angiogénicos con la mortalidad perinatal en el grupo RCF.

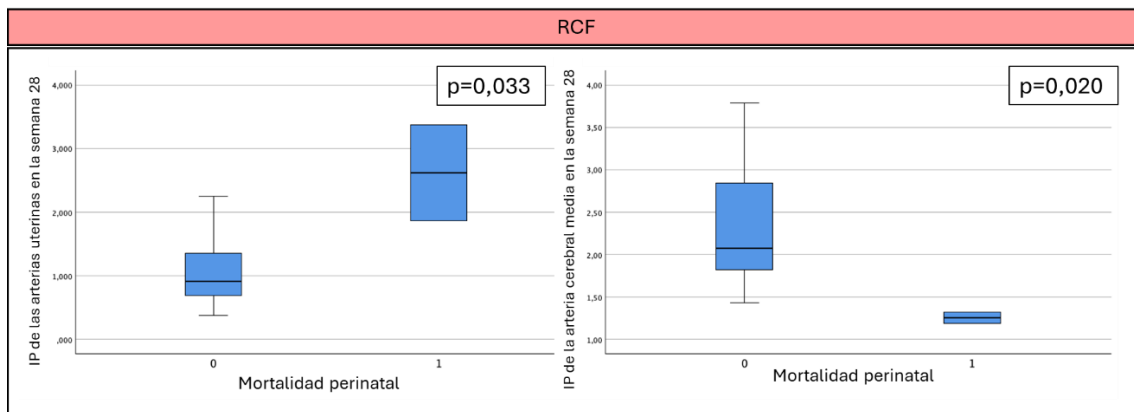


Figura 28: Asociaciones entre el estudio Doppler de las arterias uterinas y la arteria cerebral media en la semana 28 con la mortalidad perinatal en el grupo RCF.

Ingreso del RN en UCI

No existe asociación del ingreso en UCI del RN ni con los marcadores angiogénicos ni con la PAPP-A en ninguna de las dos cohortes.

Como se muestra en la Figura 29, en el grupo RCF+DG se observó una asociación entre el ingreso UCI del RN y el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas en las semanas 28 y 36, así como con el IP de la arteria umbilical en la semana 36.

Por su parte, en el grupo RCF, tal como se representa en la Figura 30, el ingreso en UCI del RN se asoció con el IP de las arterias uterinas y el IP de la arteria umbilical en la semana 36, pero no se encontró asociación significativa con el IP de las arterias uterinas en la semana 28

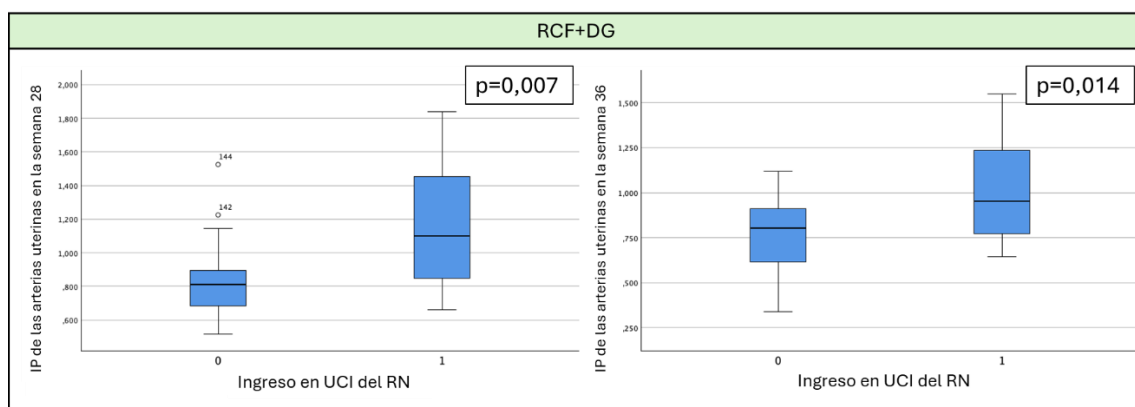


Figura 29: Asociaciones entre el Doppler de las arterias uterinas en las semanas 28 y 36 y el ingreso en UCI del RN en el grupo RCF+DG

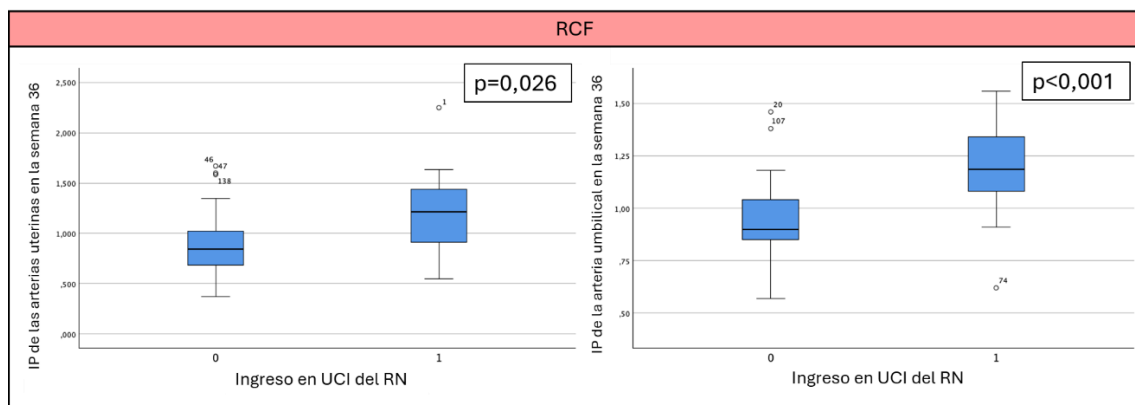


Figura 30: Asociaciones entre el Doppler de las arterias uterinas y la arteria umbilical en las semanas 36 y el ingreso en UCI del RN en el grupo RCF.

Preeclampsia (PE)

Como se muestra en la Figura 31, en el grupo RCF+DG se evidenció una asociación entre la presencia de preeclampsia y los marcadores angiogénicos alterados. No obstante, en este grupo no se encontraron asociaciones significativas entre la preeclampsia y los parámetros del estudio Doppler ni con los niveles de PAPP-A.

En el grupo RCF, tal como se observa en la Figura 32, también se identificó una asociación entre los marcadores angiogénicos alterados y la preeclampsia. Además, como se representa en la Figura 33, se evidenció una asociación significativa entre la preeclampsia y el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36, así como con el IP de la arteria umbilical en la semana 28 y el IP de la arteria cerebral media en la semana 36. Al igual que en el grupo RCF+DG, en el grupo RCF no se encontró asociación entre la PAPP-A y la preeclampsia.

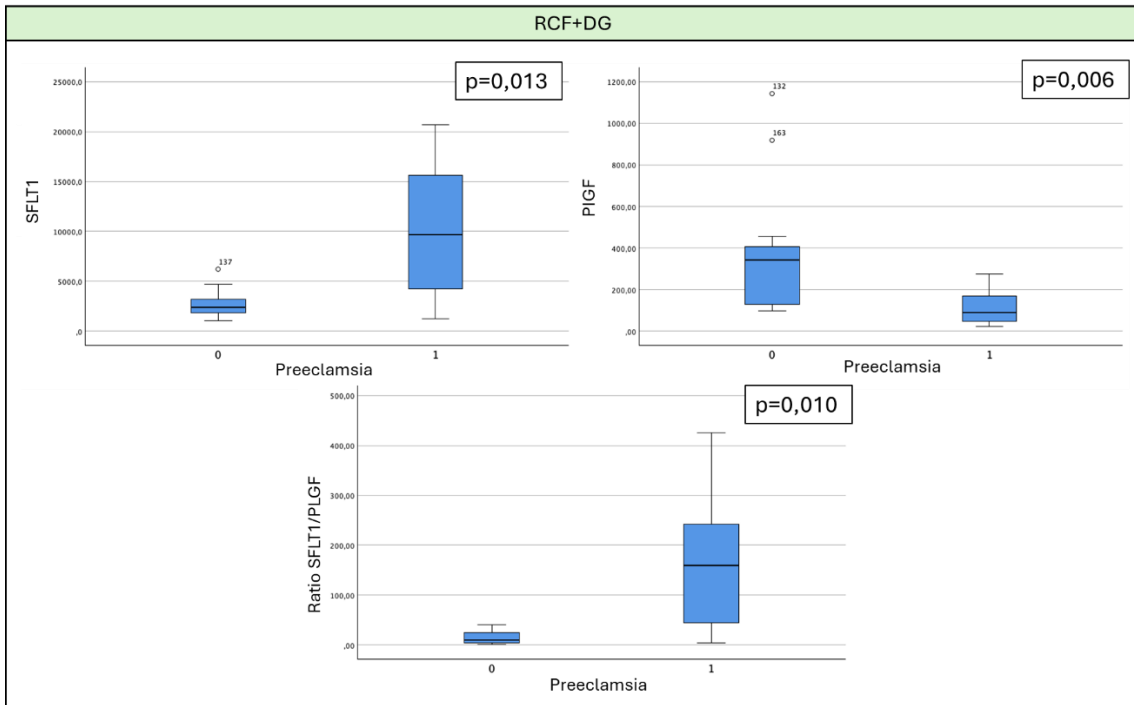


Figura 31: Asociaciones entre los marcadores angiogénicos y la preeclampsia en el grupo RCF+DG

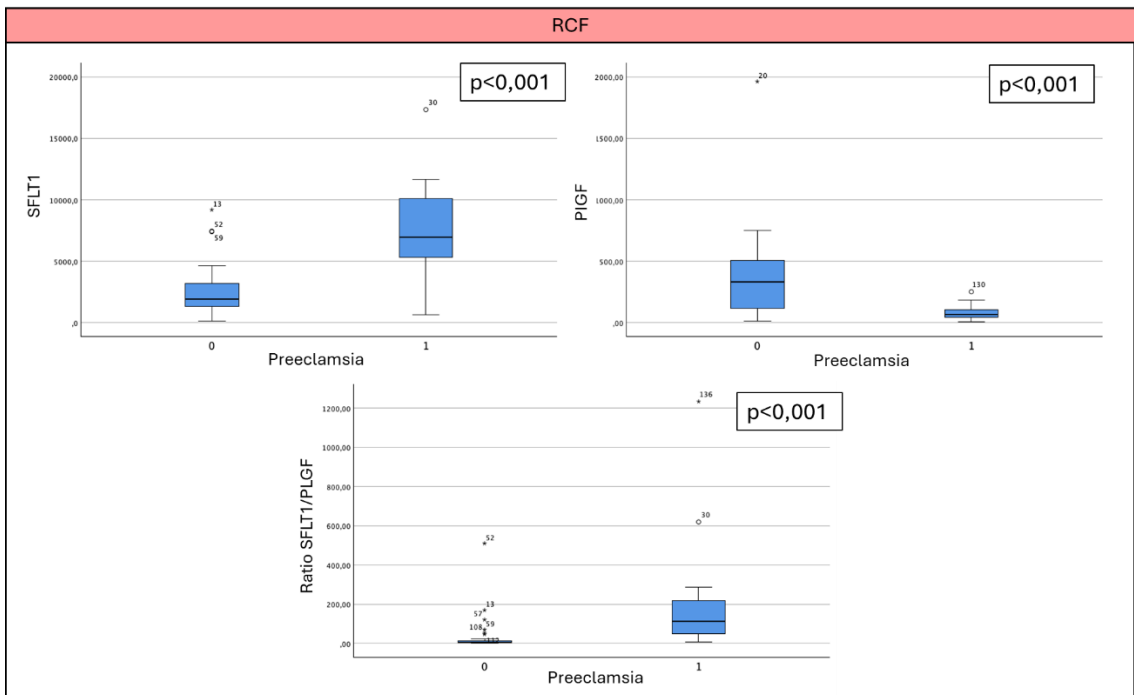


Figura 32: Asociaciones entre los marcadores angiogénicos y la preeclampsia en el grupo RCF

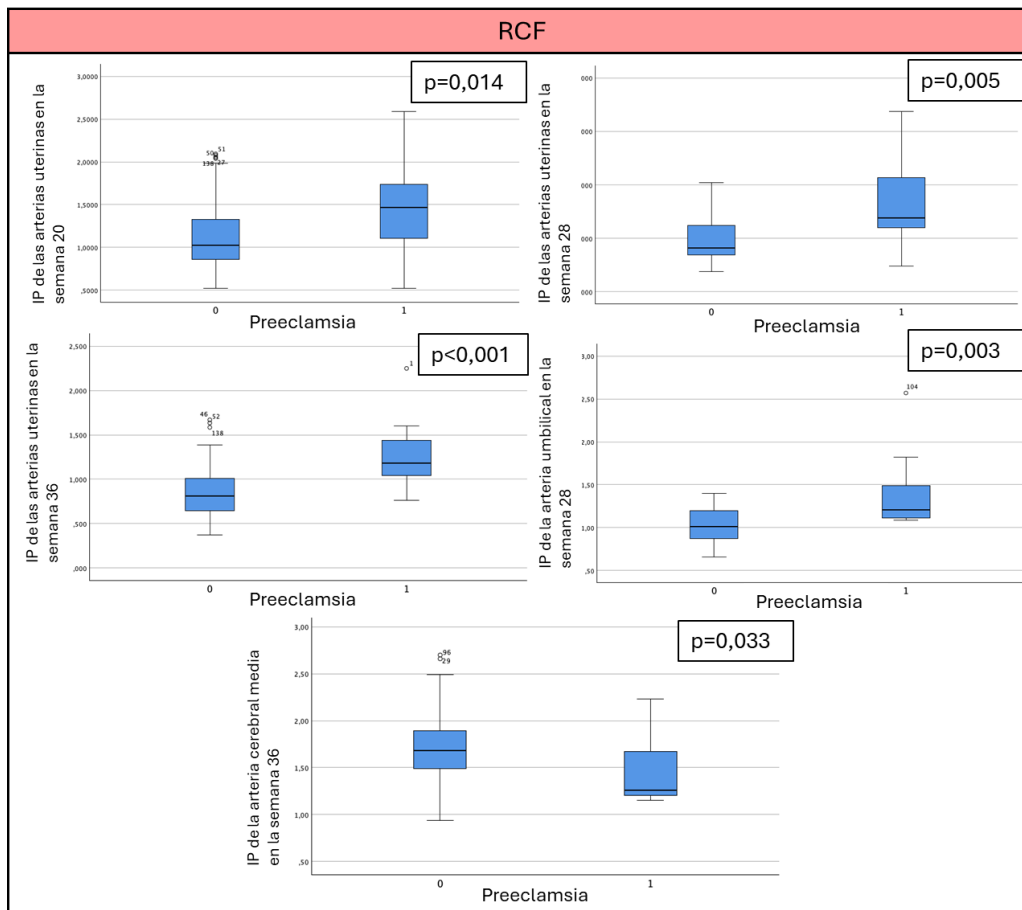


Figura 33: Asociaciones del IP de las arterias uterinas en las semanas 20, 28 y 36, el IP de la arteria umbilical en la semana 28 y el IP de la arteria cerebral media en la semana 36 con la preeclampsia en el grupo RCF.

8. RIESGO DE SUFRIR UN RESULTADO PERINATAL ADVERSO

Se estudió en ambos grupos el RR de sufrir los diferentes resultados perinatales adversos en función de la alteración de las diferentes variables prenatales (Doppler fetal y biomarcadores sangre materna).

Evento perinatal adverso (APO)

Como se objetiva en la gráfica 34, en el grupo RCF+DG los Doppler de la arteria umbilical y la cerebral media patológicos a la semana 28 tienen un riesgo incrementado en más de dos veces de APO. Esto también sucede con el Doppler de la semana 36 (de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media), siendo el Doppler patológico de las arterias uterinas en esta semana el que muestra un riesgo más incrementado.

En cambio, en el grupo RCF que también se muestra en la gráfica 34, los Doppler patológicos que muestran un riesgo incrementado de APO son los de la semana 20 (arterias uterinas) y la semana 28 (arterias uterinas, umbilical y cerebral media). Un Doppler fetal patológico en la semana 36 no se relaciona con un mayor riesgo relativo de evento perinatal adverso en este grupo.

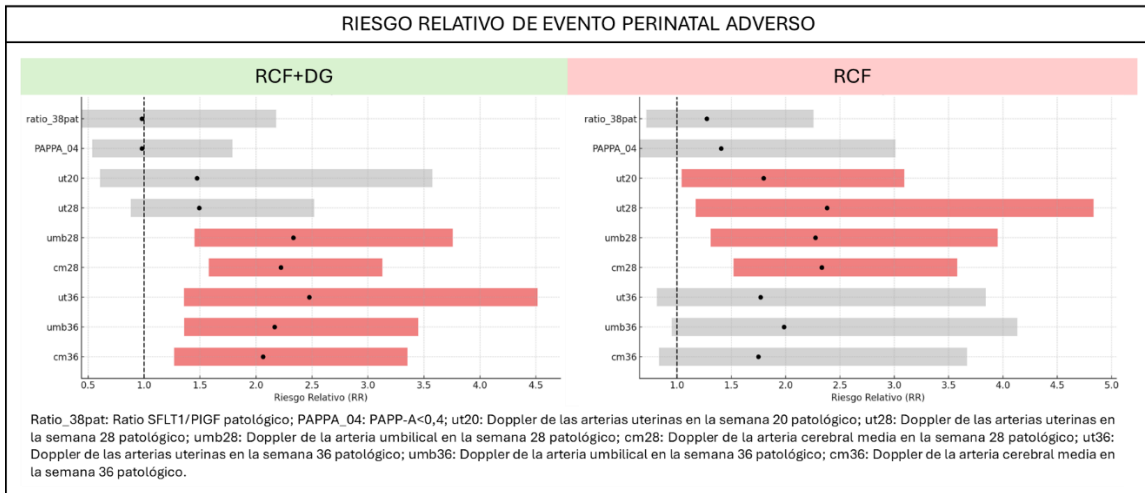


Figura 34: Riesgos relativos para APO de las diferentes variables estudiadas para el grupo RCF+DG (izquierda) y el grupo RCF (derecha). Se muestran en gris los RR no estadísticamente significativos y en rojo los que sí lo son.

Prematuridad (EG<37)

En la figura 35 se muestra el RR de prematuridad para las diferentes variables estudiadas en el grupo RCF+DG y en el grupo RCF. Vemos como un Doppler fetal patológica en la semana 28 (arterias uterinas, umbilical y cerebral media) se asocia a un riesgo incrementado de prematuridad en ambos grupos.

En el grupo RCF+DG también existe asociación entre el estudio Doppler patológico de la arteria umbilical en la semana 36 y un riesgo casi 5 veces mayor de prematuridad. Esta asociación no está presente en el grupo RCF, donde es el Doppler patológico de las arterias uterinas el que se relaciona con un mayor riesgo de prematuridad.

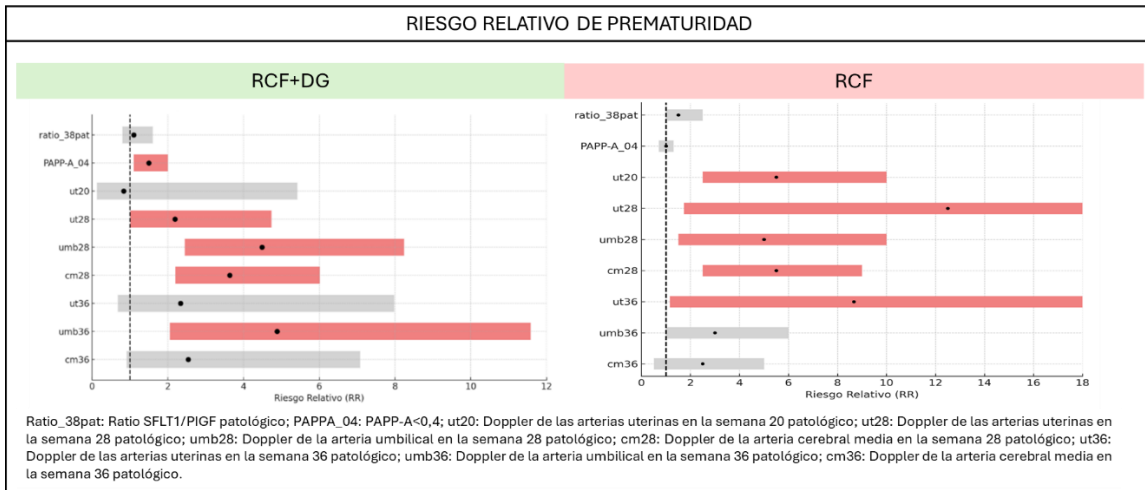


Figura 35: Riesgos relativos para prematuridad de las diferentes variables estudiadas para el grupo RCF+DG (izquierda) y el grupo RCF (derecha). Se muestran en gris los RR no estadísticamente significativos y en rojo los que sí lo son.

RPBF

En la gráfica 36 podemos ver el riesgo relativo de sufrir pérdida de bienestar fetal en el grupo RCF+DG para las diferentes variables estudiadas. Únicamente, el Doppler patológico de las arterias uterinas en la semana 20 presenta 5 veces más RPBF.

En contraste, vemos el RR de sufrir RPBF en el grupo RCF, en el cual es el Doppler patológico de la arteria cerebral media en la semana 28 el que presenta 7 veces más RPBF.

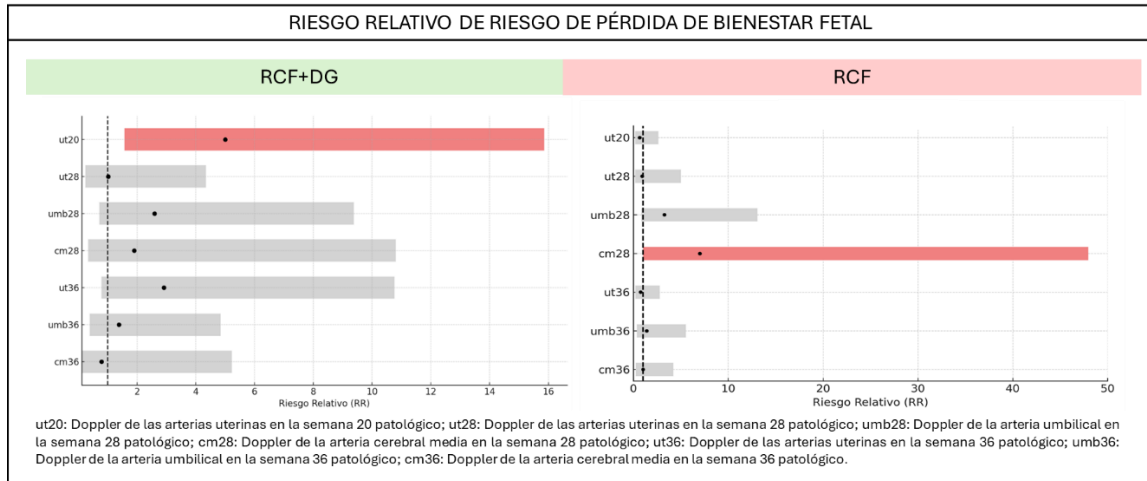


Figura 36: Riesgos relativos para RPBF de las diferentes variables estudiadas para el grupo RCF+DG (izquierda) y RCF (derecha). Se muestran en gris los RR no estadísticamente significativos y en rojo los que sí lo son.

Cesárea

En el grupo RCF+DG ninguna de las variables estudiadas presentó un riesgo incrementado de cesárea, como se puede ver en la figura 37. En cambio, en el grupo RCF, como se muestra también en la figura 37, vemos que el estudio Doppler patológico de la arteria umbilical en la semana 28 tiene un riesgo más de 3 veces superior de cesárea.

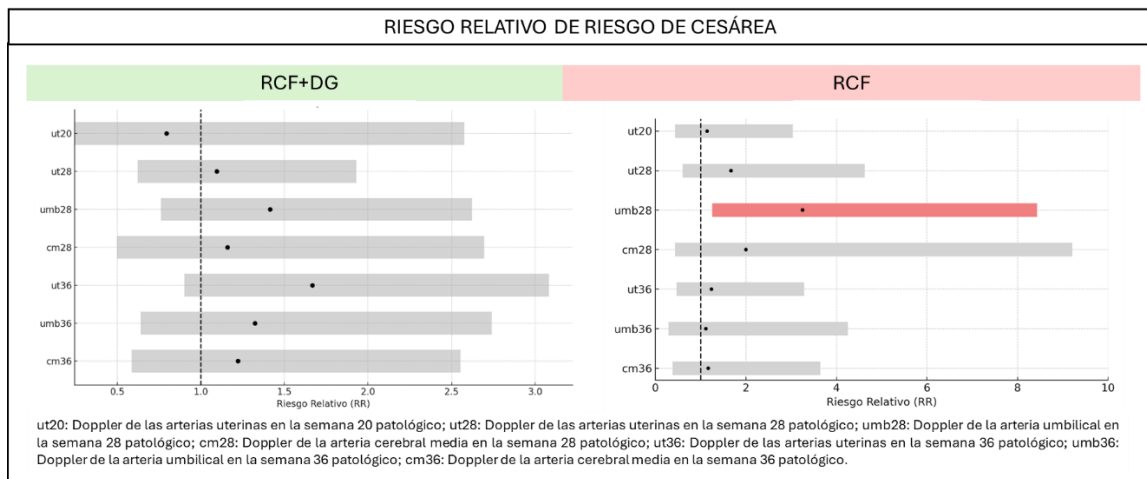


Figura 37: Riesgos relativos para cesárea de las diferentes variables estudiadas para el grupo RCF+DG (izquierda) y RCF (derecha). Se muestran en gris los RR no estadísticamente significativos y en rojo los que sí lo son.

Ingreso en UCI del RN

En la figura 38 se muestra el RR de las diferentes variables estudiadas para ingreso en UCI del RN en los grupos RCF+DG y RCF. Se aprecia como un estudio Doppler patológico en la semana 36 se asocia con un riesgo incrementado entre 2 y 4 veces de ingreso en UCI del RN en ambos grupos.

Además, el Doppler patológico de la arteria umbilical en la semana 28 supone un riesgo incrementado 4 veces de ingreso en UCI del RN en el grupo RCF+DG. Sin embargo, no existe esta asociación en el grupo RCF, siendo en este grupo el Doppler patológico de las arterias uterinas en la semana 28 el que se asocia con un mayor riesgo de ingreso en UCI neonatal.

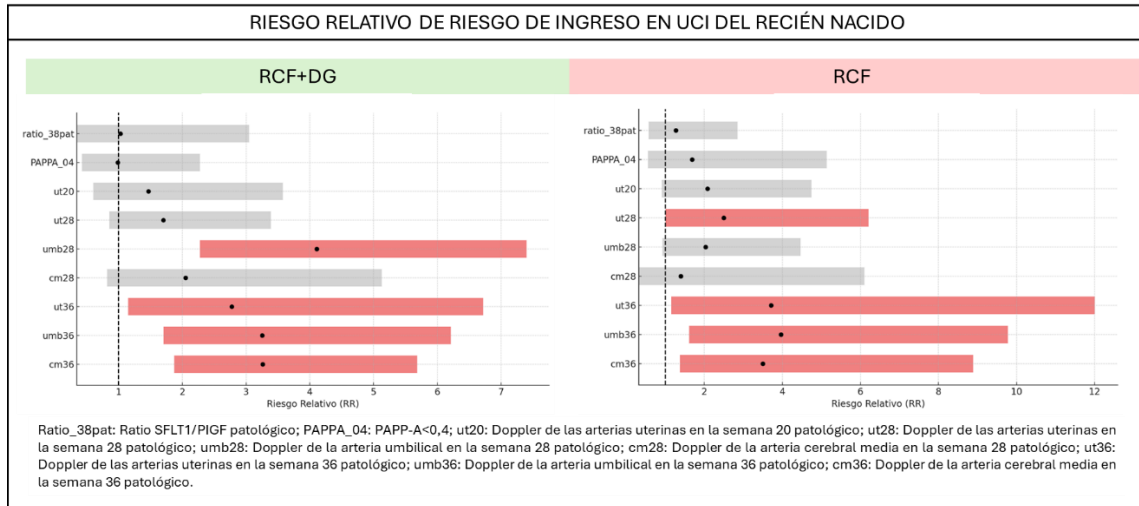


Figura 38: Riesgos relativos para ingreso en UCI del RN de las diferentes variables estudiadas para el grupo RCF+DG (izquierda) y RCF (Derecha). Se muestran en gris los RR no estadísticamente significativos y en rojo los que sí lo son.

Preeclamsia

Como vemos en la figura 39, ninguna de las variables estudiadas en el grupo RCF+DG mostró un riesgo incrementado de preeclamsia.

En contraposición, también se muestra en la figura 39 los RR para preeclamsia del grupo RCF. En este grupo el Doppler patológico de las arterias uterinas tanto en la semana 20, 28 como 36 se asocia a un riesgo incrementado de preeclamsia.

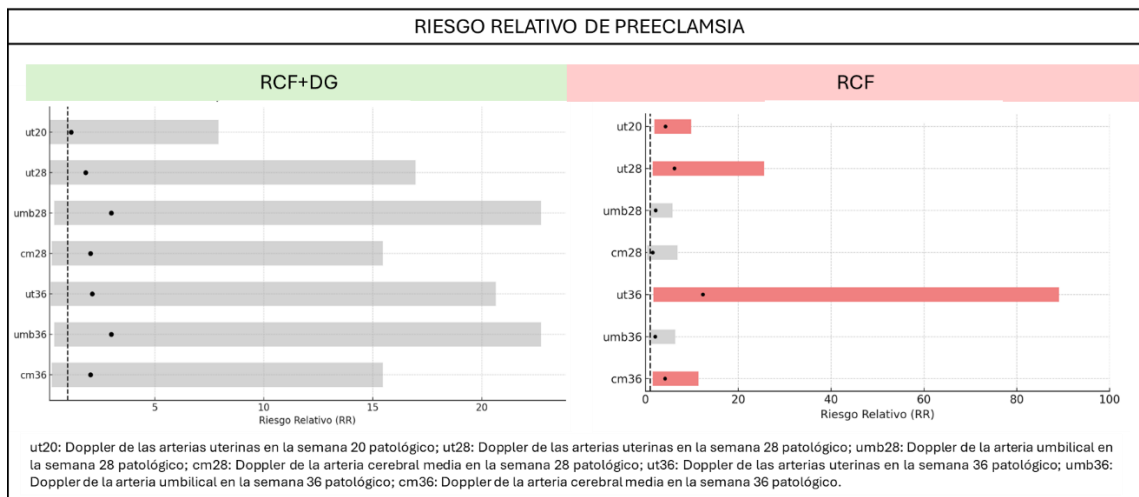


Figura 39: Riesgos relativos para preeclamsia de las diferentes variables estudiadas para el grupo RCF+DG (izquierda) y RCF (derecha). Se muestran en gris los RR no estadísticamente significativos y en rojo los que sí lo son.

9. CAPACIDAD PREDICTIVA DE UN RESULTADO PERINATAL ADVERSO

Se realizaron las curvas ROC para valorar la capacidad predictiva del Doppler para resultado perital adverso (APO), RPBF, ingreso en UCI del RN y prematuridad. Se muestran a continuación las curvas de mayor capacidad predictiva.

En la figura 40 podemos ver la curva ROC de predicción de APO con el Doppler de las arterias uterinas en la semana 28 para el grupo RCF (izquierda) y para el grupo RCF+DG (derecha). La capacidad predictiva en este caso es muy fuerte tanto en el grupo RCF como en el RCF+DG.

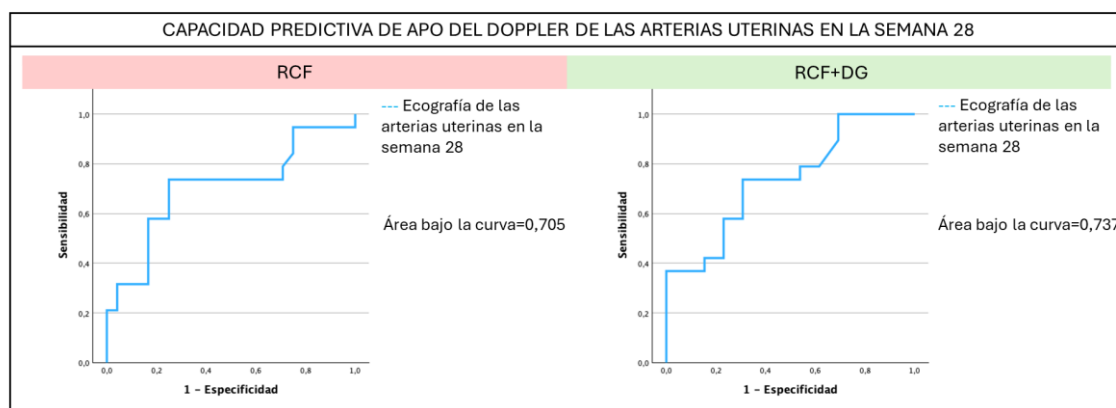


Figura 40: Curvas ROC de predicción de APO con el Doppler de las arterias uterinas en la semana 28 para el grupo RCF (izquierda) y para el grupo RCF+DG (derecha).

En el grupo RCF+DG también tiene importancia en la predicción de APO el estudio Doppler de las arterias uterinas en la semana 36 (figura 41), ya que presenta una capacidad de predicción muy fuerte.

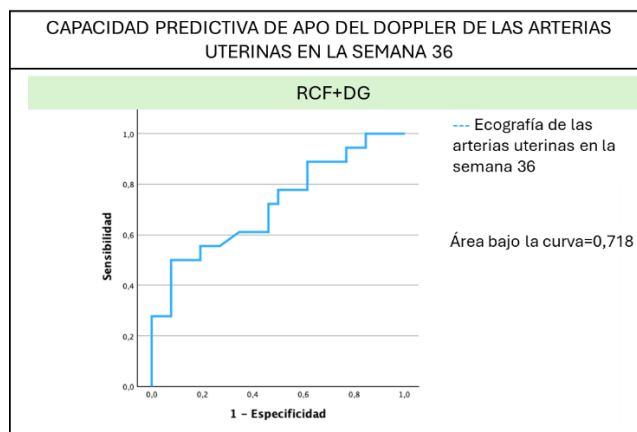


Figura 41: Curva ROC de predicción de APO con el Doppler de las arterias uterinas en la semana 36 para el grupo RCF+DG.

En cuanto a prematuridad, en el grupo RCF el ratio sFLT1/PlGF tiene una capacidad predictiva muy fuerte, como se muestra en la figura 42.

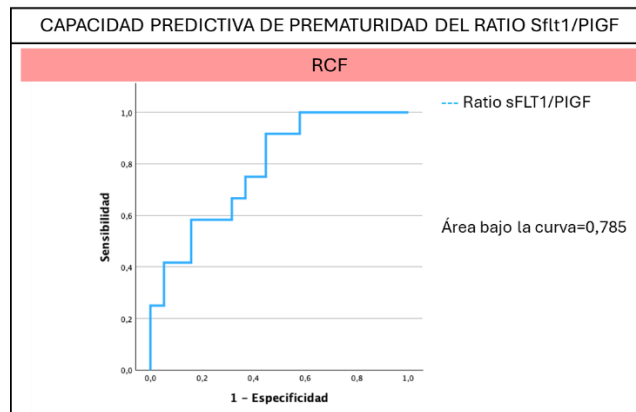


Figura 42: Curva ROC de predicción de prematuridad con ratio sFLT1/PIGF para el grupo RCF.

Además, el Doppler de las arterias uterinas en la semana 20 tiene, a su vez, capacidad predictiva muy fuerte para prematuridad en el grupo RCF (izquierda) y en el grupo RCF+DF (derecha) como se muestra en la figura 43.

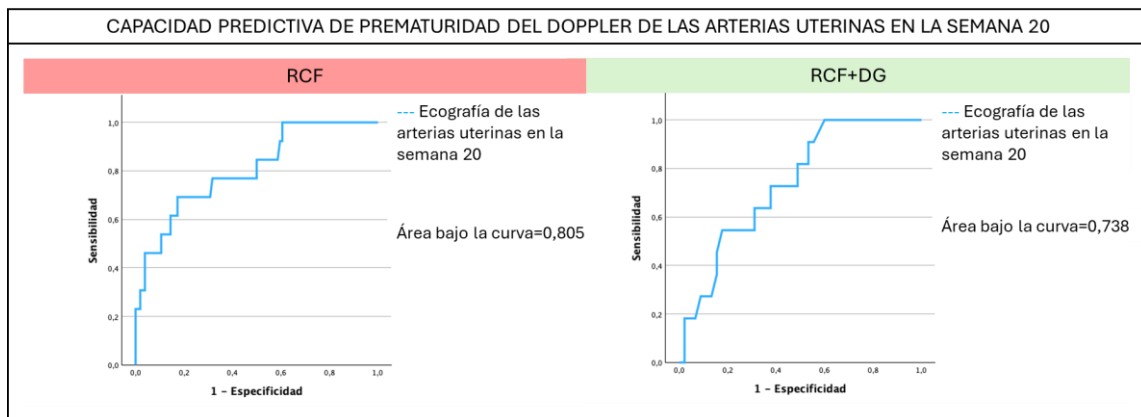


Figura 43: Curvas ROC de predicción de prematuridad con el Doppler de las arterias uterinas en la semana 20 para el grupo RCF (izquierda) y para el grupo RCF+DG (derecha).

En la figura 44 se muestra la capacidad predictiva para prematuridad del Doppler de la arteria umbilical en la semana 28 (izquierda) y en la semana 36 (derecha) en el grupo RCF, siendo esta muy fuerte en ambas.

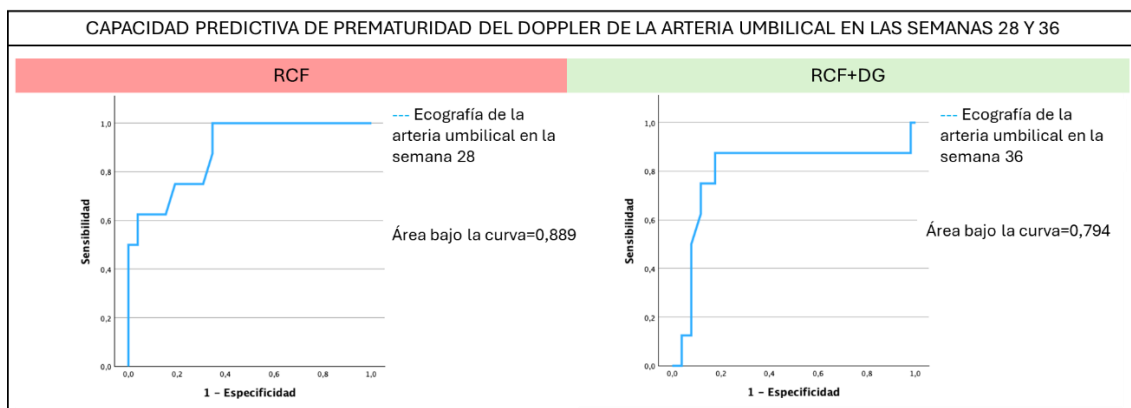


Figura 44: Curvas ROC de predicción de prematuridad con el Doppler de arteria umbilical en la semanas 28 (izquierda) y en la semana 36 (derecha) para el grupo RCF.

En la figura 45 podemos ver como el Doppler de las arterias uterinas en la semana 28 tiene capacidad predictiva muy fuerte para prematuridad tanto en RCF (izquierda) como en RCF+DG (derecha).

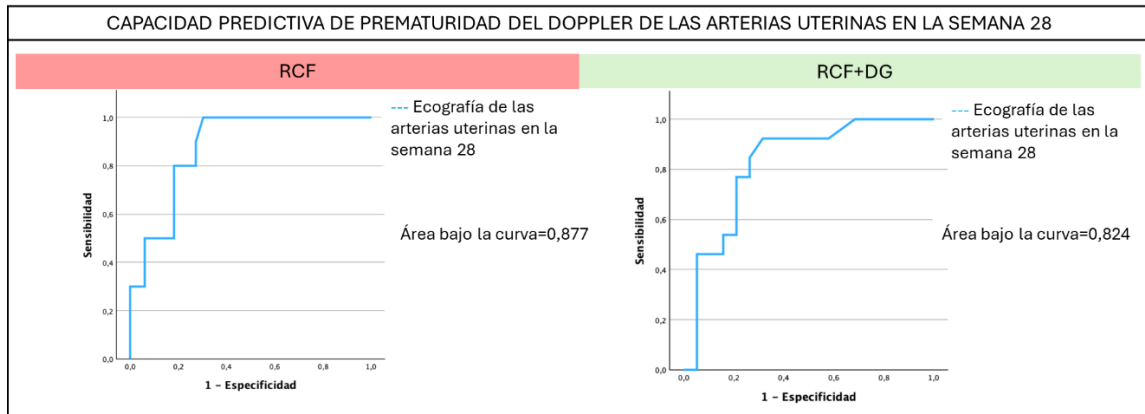


Figura 45: Curvas ROC de predicción de prematuridad con el Doppler de las arterias uterinas en la semana 28 para el grupo RCF (izquierda) y el grupo RCF+DG (derecha).

A su vez, como se muestra en la figura 46 el Doppler de las arterias uterinas en la semana 36 también tiene capacidad predictiva para prematuridad tanto en RCF (izquierda) como en RCF+DG (derecha), siendo en ambos casos muy fuerte.

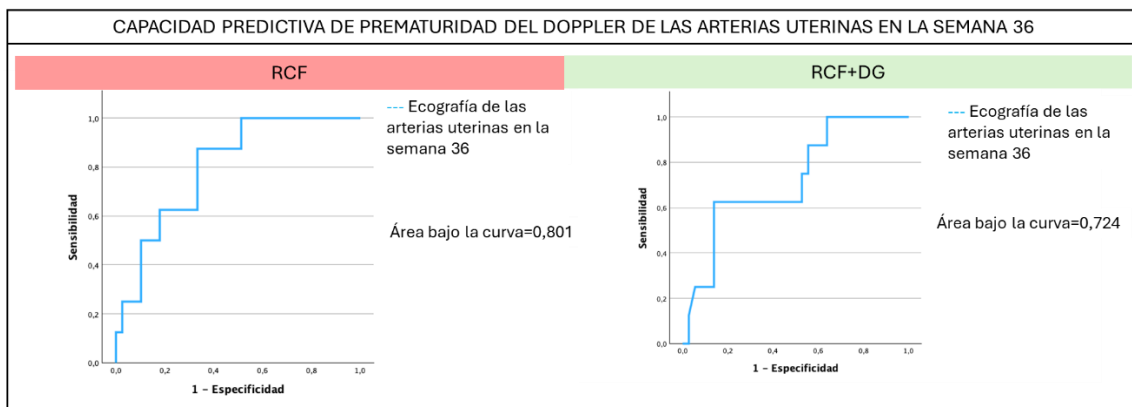


Figura 46: Curvas ROC de predicción de prematuridad con el Doppler de las arterias uterinas en la semana 36 para el grupo RCF (izquierda) y el grupo RCF+DG (derecha).

En cuanto al RPBF solo se encontró capacidad predictiva muy fuerte con el sFLT1 en el grupo RCF+DG, como se muestra en la figura 47.

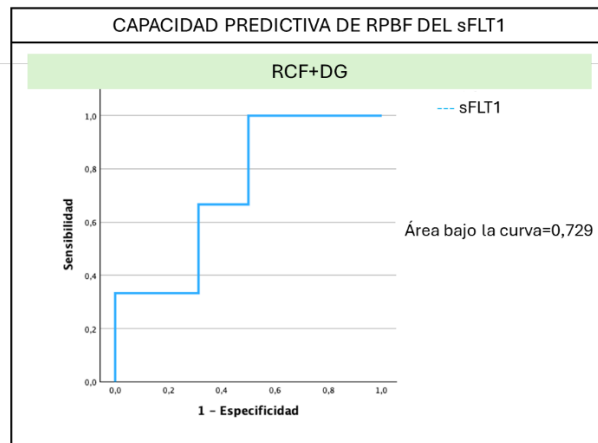


Figura 47: Curva ROC de predicción de RPBf con el sFLT1 en el grupo RCF+DG

Respecto al ingreso en UCI del RN, vemos en la figura 48 como el Doppler de las arterias uterinas en la semana 28 tiene una capacidad predictiva muy fuerte en RCF+DG.

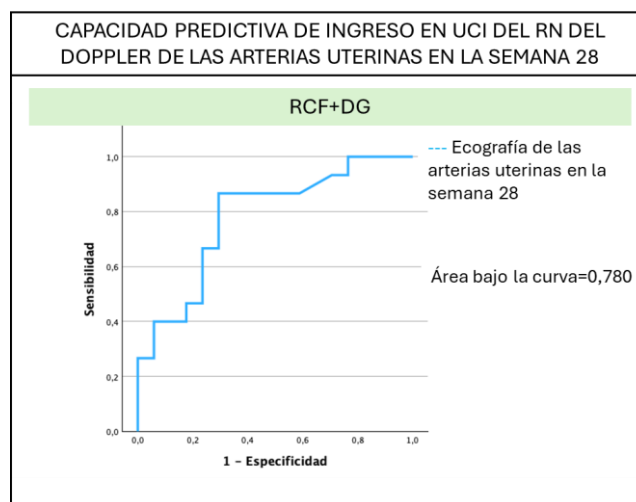


Figura 48: Curva ROC de predicción de ingreso en UCI del RN con el Doppler de las arterias uterinas en la semana 28 para el grupo RCF+DG

En el Doppler de la semana 36, las arterias umbilicales muestran una capacidad predictiva muy fuerte de ingreso en UCI del RN, únicamente en el grupo RCF, como muestra la figura 49.

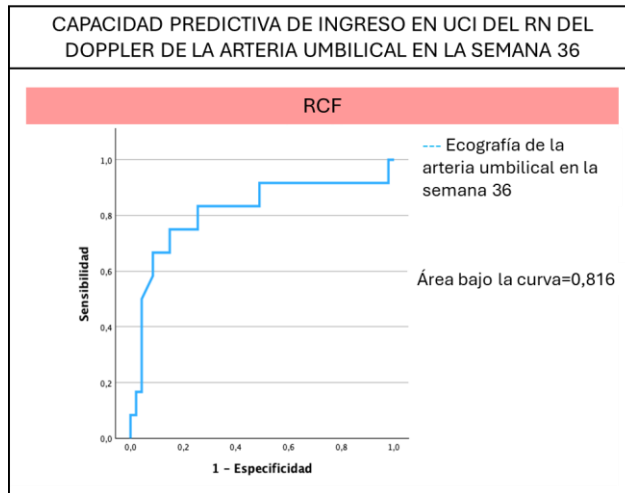


Figura49: Curva ROC de predicción de ingreso en UCI del RN con el Doppler de la arteria umbilical en la semana 36 para el grupo RCF

Sin embargo, como vemos en la figura 50, el estudio Doppler de la semana 36 de las arterias uterinas tiene una capacidad predictiva muy fuerte de ingreso en UCI del RN tanto en RCF como en RCF+DG.

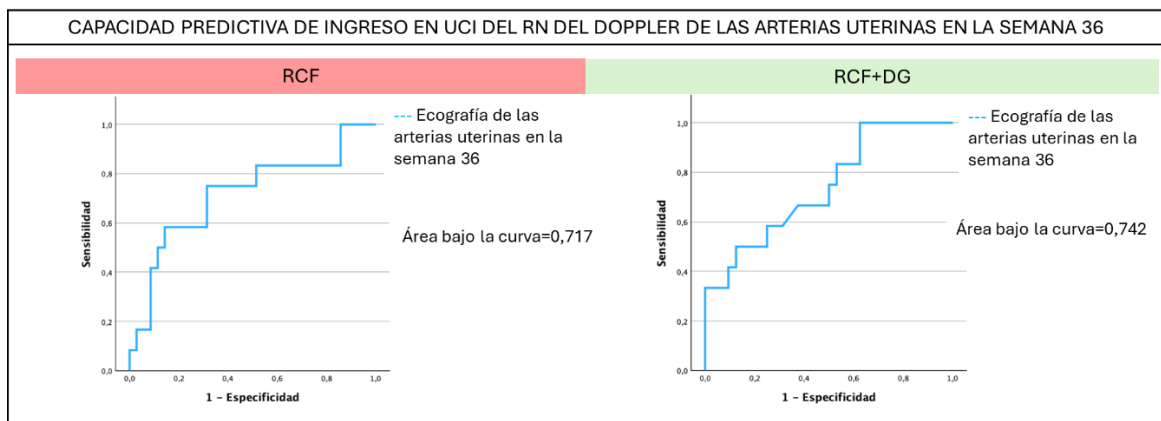


Figura 50: Curvas ROC de predicción de ingreso en UCI del RN con el Doppler de las arterias uterinas en la semana 36 para el grupo RCF (izquierda) y el grupo RCF+DG (derecha)

DISCUSIÓN

1. HALLAZGOS PRINCIPALES. DIFERENCIAS Y SIMILITUDES CON ESTUDIOS PREVIOS.

El presente estudio pone de manifiesto que la coexistencia de diabetes gestacional en gestaciones complicadas por restricción del crecimiento fetal se asocia a un perfil Doppler fetal patológico distinto, así como a una utilidad limitada de los biomarcadores angiogénicos en la predicción de resultados perinatales adversos. Esta diferencia sugiere que la presencia de diabetes gestacional modifica tanto la fisiopatología placentaria como el comportamiento de las herramientas diagnósticas disponibles para la monitorización fetal.

En concreto, se observó una mayor proporción de estudios Doppler patológicos en el grupo de gestantes con restricción del crecimiento fetal sin diabetes gestacional. Este grupo mostró además correlaciones más sólidas entre los índices Doppler y los niveles séricos de marcadores angiogénicos con variables clínicas como la edad gestacional al parto y el peso neonatal. Cabe destacar que el ratio angiogénico sFlt-1 / PlGF fue el parámetro con mayor correlación. Sin embargo, en el grupo de mujeres con restricción del crecimiento fetal y diabetes gestacional, estas correlaciones fueron más débiles, lo que sugiere una menor capacidad de estas herramientas para reflejar la gravedad de la disfunción placentaria.

Asimismo, se evidenció un patrón diferencial en el comportamiento de los marcadores angiogénicos para la predicción de eventos perinatales adversos. En las gestantes con diabetes gestacional, el aumento del cociente sFlt-1/PlGF se debió principalmente a un incremento del sFlt-1, lo que refleja una mayor actividad antiangiogénica. Por el contrario, en las pacientes sin diabetes, dicho cociente se elevó fundamentalmente por un descenso del PlGF, sugiriendo un entorno de menor actividad proangiogénica.

La asociación entre los parámetros Doppler y los eventos perinatales adversos también varió en función del grupo estudiado. En el grupo con diabetes gestacional, los eventos adversos se asociaron con alteraciones en Doppler a la semana 28 y 36. Por el contrario, en el grupo con restricción del crecimiento fetal aislada, esta asociación se produjo de forma más temprana, especialmente en las semanas 20 y 28. Este patrón también se reprodujo en la asociación con prematuridad: en las gestantes con diabetes gestacional, la alteración del Doppler de la arteria umbilical a las semanas 28 y 36 se asoció con un riesgo de parto prematuro cuatro veces superior; en el grupo sin diabetes, las alteraciones de las arterias uterinas a lo largo de las tres semanas analizadas se vincularon con un riesgo aún mayor, llegando a multiplicarse por doce.

En cuanto al ingreso neonatal en unidades de cuidados intensivos, ambos grupos mostraron un patrón Doppler similar, destacando la relevancia clínica de la alteración del Doppler a la semana 36. Por otro lado, no se identificaron asociaciones clínicamente relevantes entre los parámetros estudiados y otras variables como la necesidad de cesárea o la rotura prematura de membranas. Llama la atención que la preeclampsia solo mostró una asociación significativa con las arterias uterinas en el grupo de restricción del

crecimiento fetal aislada, sin hallazgos relevantes en las pacientes con diabetes gestacional.

Finalmente, en el análisis de la capacidad predictiva, el Doppler feto-placentario mostró un rendimiento superior al de los marcadores angiogénicos, especialmente en las arterias uterinas a las semanas 28 y 36 para predecir eventos perinatales adversos en mujeres con diabetes gestacional, y en la semana 28 en el grupo sin diabetes. En relación con la prematuridad, las arterias uterinas ofrecieron una buena capacidad predictiva en ambos grupos, mientras que la arteria umbilical y el ratio angiogénico solo fueron útiles en el grupo con restricción del crecimiento fetal aislada. Para el ingreso neonatal en unidades de cuidados intensivos, el parámetro predictor en ambas cohortes fue el Doppler uterino a la semana 36, complementado en el grupo sin diabetes por la umbilical a esa misma semana, y en el grupo con diabetes gestacional por las uterinas a la semana 28.

Diversos estudios previos han demostrado que, en mujeres con diabetes gestacional (DG), el principal factor de riesgo asociado a resultados perinatales adversos es la presencia de fetos con restricción del crecimiento fetal (RCF)³⁵. Sin embargo, aunque existe una amplia literatura que aborda la correlación entre los hallazgos del Doppler fetal y los eventos perinatales en casos de RCF, son inexistentes los estudios que evalúan dicha correlación específicamente en fetos con RCF en el contexto de diabetes gestacional (RCF+DG).

En un metaanálisis realizado en 2020, se evaluó la utilidad del Doppler de la arteria uterina en el tercer trimestre para predecir resultados perinatales adversos en RCF. Los autores concluyeron que un Doppler anormal en esta arteria es moderadamente útil para anticipar la mortalidad perinatal en embarazos con sospecha de RCF. En dicho estudio, los fetos con un Doppler patológico de la arteria uterina en el tercer trimestre presentaron un riesgo del 52,3% de resultados perinatales adversos, 48,6% de ingreso en unidad del RN, 23,1% de parto por cesárea, 3,59% de puntuación de Apgar <7 al quinto minuto, 9,15% de acidosis neonatal y 31,4% de mortalidad perinatal. En concordancia, en nuestro trabajo también se evidenció una correlación significativa entre el Doppler de arterias uterinas a las 36 semanas y la prematuridad, el ingreso en UCI del RN y preeclamsia, aunque no se observó asociación con APO, mortalidad perinatal, ni tasa de cesáreas³⁶.

Por otra parte, en dos estudios adicionales se exploró el valor pronóstico del Doppler en la arteria umbilical de fetos con RCF. El primero, demostró una correlación directa entre el empeoramiento progresivo del flujo Doppler en la arteria umbilical y un incremento en la incidencia de puntuaciones bajas de Apgar, días de hospitalización en UCI del RN y mortalidad perinatal³⁷. En el segundo, observaron que los índices de pulsatilidad patológicos en la arteria umbilical se asociaron de manera significativa e independiente con un mayor riesgo de eventos perinatales adversos, con una razón de probabilidades de 1,75³⁸. De manera similar, en nuestro estudio se evidenció una asociación entre el Doppler patológico de la arteria umbilical y la presenciade eventos perinatales adversos, prematuridad, ingreso en UCI del RN, preeclamsia y menor peso neonatal.

Finalmente, en un estudio publicado en 2019, se investigó la asociación entre marcadores de insuficiencia placentaria (como sFlt-1, PlGF y UtA-PI) evaluados entre las semanas 35 y 37 de gestación y los resultados perinatales en fetos con RCF. Los autores concluyeron que estos marcadores no tienen valor predictivo para resultados adversos en este contexto

clínico³⁹. En nuestro estudio tampoco se encontró una asociación significativa entre valores patológicos del ratio angiogénico y los resultados perinatales adversos. Sin embargo, el Doppler de las arterias uterinas en semana 36 se asoció con mayor riesgo de evento perinatal adverso en el grupo de diabetes gestacional, de prematuridad y preeclampsia en el grupo de restricción de crecimiento fetal aislada y de ingreso en UCI neonatal en ambos grupos.

2. IMPLICACIONES CLÍNICAS

El presente estudio ha evidenciado que la restricción del crecimiento fetal (RCF) asociada a diabetes gestacional (DG) presenta un comportamiento clínico diferenciado respecto a la RCF de forma aislada. Asimismo, se ha observado que las principales herramientas disponibles actualmente para el manejo de estos casos (los marcadores angiogénicos y el estudio Doppler feto-placentario) no muestran el mismo grado de correlación y asociación con los resultados perinatales en ambos grupos, lo cual tiene importantes implicaciones clínicas y sugiere la necesidad de desarrollar estrategias de seguimiento y manejo específicas para cada situación.

En primer lugar, en el grupo que asocia diabetes gestacional, la utilidad clínica de los marcadores angiogénicos como herramienta predictiva de resultados perinatales adversos es limitada. En este subgrupo, no se observó asociación significativa entre dichos marcadores y variables clave como la prematuridad, el peso neonatal, el riesgo de parto por cesárea, el riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF), la mortalidad perinatal, el ingreso en unidad de cuidados del RN ni la ocurrencia de eventos perinatales adversos. Por tanto, el uso aislado de los marcadores angiogénicos en este contexto resulta insuficiente para una adecuada valoración pronóstica.

En contraste, el presente estudio ha demostrado una asociación significativa entre los parámetros alterados del Doppler feto-placentario y resultados perinatales adversos como la prematuridad, el bajo peso neonatal, el ingreso en UCI del RN y la presencia de eventos adversos perinatales en el grupo de diabetes gestacional, lo que posiciona al estudio Doppler como la herramienta principal para el seguimiento y toma de decisiones clínicas en estos pacientes.

No obstante, se ha identificado que ciertas variables de interés clínico (como el riesgo de cesárea, la RPBF, la mortalidad perinatal y la preeclampsia) no muestran una correlación significativa con el Doppler ni con los marcadores angiogénicos en el grupo con diabetes gestacional. Esta limitación evidencia la necesidad de explorar y validar otras herramientas diagnósticas que permitan una mejor estratificación del riesgo en este subgrupo de embarazos.

Por otro lado, en los casos de restricción del crecimiento fetal no asociado a diabetes gestacional, tanto los marcadores angiogénicos como el estudio Doppler han demostrado ser de gran utilidad clínica, recomendándose su uso complementario para optimizar la predicción de desenlaces perinatales adversos y facilitar una intervención obstétrica más oportuna y eficaz.

3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Una de las principales fortalezas de este estudio radica en que es el primer estudio que evalúa la correlación entre el Doppler feto-placentario y los resultados perinatales en pacientes con restricción del crecimiento fetal y diabetes gestacional. Además, su amplio tamaño muestral ha permitido la conformación de dos grupos con un número suficiente de pacientes. Esto otorga solidez a los resultados obtenidos a partir del análisis de datos, facilitando su extrapolación y dotándolos de una considerable relevancia clínica.

Asimismo, la base de datos empleada incluye un número elevado de variables de gran interés, lo que ha posibilitado la realización de un análisis estadístico exhaustivo que ha contribuido de manera significativa a la comprobación de la hipótesis planteada.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe señalar que, al haberse realizado un análisis retrospectivo a partir de historias clínicas desde el año 2009, no se dispone de información completa para todas las variables en la totalidad de los pacientes que integran la muestra. Esto ha reducido el tamaño muestral disponible para ciertas variables específicas. Además, no se cuenta con la totalidad de los valores del estudio Doppler o de los marcadores angiogénicos en la totalidad de las pacientes analizadas.

Debido a la escasa literatura sobre el tema, existe una importante necesidad de desarrollar nuevos estudios enfocados en esta temática, incentivados por los resultados obtenidos en el presente trabajo, los cuales podrían tener un impacto clínico significativo en el abordaje diagnóstico y terapéutico futuro de este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

El Doppler fetal resultó ser una herramienta útil para identificar riesgo de eventos perinatales adversos en gestaciones con restricción del crecimiento fetal asociada a diabetes gestacional, si bien mostró un perfil de alteración diferente al observado en los casos sin diabetes.

Las gestantes con restricción del crecimiento fetal sin diabetes gestacional presentaron una mayor proporción de Doppler patológico, con alteraciones más precoces (20 y 28 semanas), en comparación con aquellas con diabetes gestacional, en quienes las alteraciones fueron más tardías (28 y 36 semanas).

Las correlaciones entre los parámetros Doppler y variables clínicas como la edad gestacional al parto, el peso neonatal fueron más robustas en las gestaciones con restricción del crecimiento fetal sin diabetes gestacional.

Los marcadores angiogénicos mostraron una mejor correlación y capacidad de asociación con los resultados perinatales en gestaciones con restricción del crecimiento fetal aislada, mientras que en presencia de diabetes gestacional su utilidad se vio limitada, con un patrón fisiopatológico distinto marcado por un predominio del efecto antiangiogénico.

El riesgo relativo de presentar eventos perinatales adversos fue significativamente mayor en ambos grupos en presencia de alteraciones en el Doppler fetal, con un patrón de afectación diferente según la presencia o no de diabetes gestacional.

El Doppler fetal mostró una capacidad predictiva superior a la de los marcadores angiogénicos en el grupo con diabetes gestacional, donde las arterias uterinas a las semanas 28 y 36 destacaron como marcadores relevantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(8):772–81.
2. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9.
3. Arenas Ramírez J, Puerto Navarro B, Antolín Alvarado E, Antonio Sainz Bueno J, Herrero Ruiz B, Borrero González Revisión C, et al. Guía de la exploración ecográfica del III trimestre. *Rev Of la Soc Española Ginecol y Obstet.* 2020;64:28–69.
4. Antonio J, Mejido G, Gonzalez CB, Antonio J, Bueno S. CIR precoz y tardío. *Guía CIR precoz y tardío SAGO.* 2023;
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Crecimiento intrauterino restringido. *Prog Soc Española Ginecol y Obstet [Internet].* 2009;(28036):1–16.
6. SEGO. CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO: HEMODINÁMICA MATERNO-PLACENTARIA-FETAL. Programa Of Actual Prof para ginecólogos y Obs. :1–23.
7. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta [Internet].* 2009;30(6):473–82.
8. Greco E, Calanducci M, Nicolaides KH, Barry EVH, Huda MSB, Iliodromiti S. Gestational diabetes mellitus and adverse maternal and perinatal outcomes in twin and singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2024 Feb;230(2):213–25.
9. Servicio de Medicina MaternoFetal Hospital Clínic. Defectos del crecimiento fetal (protocolo). 2024;1–7.
10. Ecográfico Fetal S. Protocolo: Screening Ecográfico Protocolos Medicina Fetal Y Perinatal Servicio De Medicina Maternofetal-Icgon-Hospital Clínic Barcelona. 2016;1–26.
11. Morris RK, Johnstone E, Lees C, Morton V, Smith G. Investigation and Care of a Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 31). *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2024;131(9):e31–80.
12. Mazarico Edurne MEFF. Doppler en medicina maternofetal. *Cent Med Fetal y Neonatal Barcelona [Internet].* 2020;1–17.
13. Torres-Torres J, Monroy-Muñoz IE, Perez-Duran J, Solis-Paredes JM, Camacho-Martinez ZA, Baca D, et al. Cellular and Molecular Pathophysiology of Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci [Internet].* 2024 Oct 30;25(21):11641.
14. Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Meler E, Lip-Sosa DL, Sotiriadis A, Figueras F. Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):575–85.
15. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al.

- ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Aug;56(2):298–312.
16. Arenas Ramírez J, Puerto Navarro B, Molina García FS, Martínez-Astorquiza T. Detección y manejo de las alteraciones del crecimiento fetal en España. Encuesta nacional. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(4):306-313.
 17. 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*. 2022;226(3):366–78.
 18. Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. Vol. 37, *Fetal Diagnosis and Therapy*. S. Karger AG; 2015. p. 81-92.
 19. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. Vol. 27, *Pregnancy Hypertension*. Elsevier B.V.; 2022. p. 42-50.)
 20. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: New concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;204(4):288–300.
 21. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:CMPed.S40070.
 22. Fuentes Carballal JA, Pumarada Prieto M, Crespo Suárez PA, Luaces González J, López Conde I, Picans Leis R, et al. Impacto en la morbilidad neonatal del retraso de crecimiento intrauterino precoz moderado-grave definido por criterios doppler: estudio multicéntrico. *An Pediatría*. 2024;101(2):104–14.
 23. Sgayer I, Odeh M, Wolf MF, Kaiyal RS, Aiob A, Lowenstein L, et al. The impact on pregnancy outcomes of late-onset gestational diabetes mellitus diagnosed during the third trimester: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2024 Jun;165(3):877–88.
 24. Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. Protocolo: Diabetes Gestacional. *Med Fetal Barcelona* [Internet]. 2018;1–18.
 25. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2021. *Prog Obstet Ginecol* 2022;65:35-41.
 26. SEGO. Guía de asistencia práctica: Diabetes Mellitus y embarazo. 2020;
 27. Vila Tarruella I, Prat Palau A, Maroto González A, Abellán Montero M, Haro Jordà N, Font Roig M, Meléndez Rusiñol J. Defectos de crecimiento fetal tardío: manejo prenatal y resultados perinatales en el ámbito de un hospital de nivel II. *Prog Obstet Ginecol*. 2016;59(6):365-370
 28. Wu Y, Liu B, Sun Y, Du Y, Santillan MK, Santillan DA, et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Dec 1;43(12):2983–90.
 29. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble

- ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 May 8;358(19):1991–2002.
30. Ruiz-Martinez S, Delgado JL, Paules C, Cavallaro A, De Paco C, Villar J, et al. Clinical phenotypes for risk stratification in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(4):490–6.
 31. Esakoff TF, Guillet A, Caughey AB. Does small for gestational age worsen outcomes in gestational diabetics?*. *J Matern Neonatal Med*. 2017;30(8):890–3.
 32. Barquiel B, Herranz L, Martínez-Sánchez N, Montes C, Hillman N, Bartha JL. Increased risk of neonatal complications or death among neonates born small for gestational age to mothers with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;159:107971.
 33. Hirsch A, Peled T, Schlesinger S, Sela HY, Grisaru-Granovsky S, Rottenstreich M. Impact of gestational diabetes mellitus on neonatal outcomes in small for gestational age infants: a multicenter retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2024;310(2):685–93.
 34. Fasoulakis Z, Koutras A, Antsaklis P, Theodora M, Valsamaki A, Daskalakis G, et al. Intrauterine Growth Restriction Due to Gestational Diabetes: From Pathophysiology to Diagnosis and Management. *Med*. 2023;59(6):1–10.
 35. Giner, V. “Restricción del crecimiento fetal asociado a diabetes gestacional. ¿Qué marcadores de riesgo de mal resultado perinatal deberíamos usar?” [Trabajo Fin de Grado]. Universidad de Zaragoza; 2024
 36. Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Meler E, Lip-Sosa DL, Sotiriadis A, Figueras F. Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 May;55(5):575–85.
 37. Soregaroli M, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcamonico A, et al. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2002 Jan 7;11(3):199–203.
 38. Rottenstreich M, Agrawal S, Flores Mendoza H, McDonald SD, DeFrance B, Barrett JFR, et al. The association between discordant umbilical arterial resistance in growth-restricted fetuses and adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2024 Jul;231(1):130.e1-130.e10.
 39. Ciobanou A, Jabak S, De Castro H, Frei L, Akolekar R, Nicolaides KH. Biomarkers of impaired placentation at 35–37 weeks’ gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jul 10;54(1):79–86.

ANEXO 1: Solicitud y obtención del permiso CEICA



CEIC Aragón (CEICA)

Dictamen Favorable

C.I. PI24/521

15 de enero de 2025

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIm Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 15/01/2025, Acta Nº 01/2025 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Restricción del crecimiento fetal en madres con diabetes gestacional: Doppler fetal y su correlación con los resultados perinatales.

Estudiante: Andrea Coco Francés

Tutora: Cristina Paules Tejero

Versión protocolo: Versión 2 y 19/12/2024

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

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: 2025.01.17
12:38:50 +01'00'

María González Hinjos

1250

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III

El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.

Título del Proyecto:

Restricción del crecimiento fetal en madres con diabetes gestacional: Doppler fetal y su correlación con los resultados perinatales

Nombre del Responsable:

Andrea Coco Francés

Categoría profesional:

Estudiante Medicina

Dirección:

Camino del Cascajo n32.
50820 Zaragoza

Teléfono de contacto:

608635822

E-mail de contacto:

796510@unizar.es

Tutor del Proyecto:

(Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja)
Cristina Paules Tejero, FEA obstetricia y ginecología, HCUZ, Obstetricia y ginecología

Tipo de Proyecto:

<input type="checkbox"/> Tesis doctoral	<input checked="" type="checkbox"/> TFG / TFM	<input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar
<input type="checkbox"/> Comunicación	<input type="checkbox"/> Trabajo de campo	<input type="checkbox"/> Otros:

Resumen: (máximo 300 palabras)**1.-Justificación:**

Los fetos pequeños para edad gestacional se asocian con mayor morbilidad y mortalidad perinatal. Aunque la identificación de los fetos PEG se asocia a una reducción de los resultados perinatales adversos un aspecto clave es identificar a los PEG con mayor riesgo de resultados adversos por ello, es necesario buscar nuevas estrategias para identificar a los PEG de alto riesgo en los que se encuentra un subgrupo que son las embarazadas con diabetes mellitus gestacional.

2.-Objetivos:

1. Analizar la relación entre las alteraciones del Doppler fetal y los resultados perinatales en fetos pequeños para la edad gestacional de madres con diabetes mellitus gestacional.
2. Evaluar la utilidad del Doppler fetal como herramienta de seguimiento en embarazos con fetos pequeños para la edad gestacional y diabetes mellitus gestacional, y su capacidad para predecir resultados perinatales adversos.
3. Comparar los resultados perinatales de fetos pequeños para la edad gestacional en madres con diabetes mellitus gestacional tratada con insulina frente a aquellas controladas únicamente mediante dieta.

3.-Metodología:

Diseño del estudio: Estudio de cohortes retrospectivo.

Participantes:

• **Cohorte de expuestos:** Incluye todas las gestaciones simples con fetos pequeños para la edad gestacional asociados a diabetes mellitus gestacional atendidas en el HCULB entre 2009 y 2023. Se incluirán únicamente aquellas gestaciones con datos analíticos completos de los tres trimestres y resultados materno-fetales adversos documentados.

• **Cohorte de no expuestos:** Se dividirá en dos subgrupos:

1. Gestaciones simples con fetos pequeños para la edad gestacional sin diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.
2. Gestaciones simples con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, pero con crecimiento fetal normal.

Se excluirán del análisis las gestantes cuyo seguimiento no permita conocer la evolución y los resultados del embarazo.

Fuentes de información:

- Características generales de la muestra:
 - Edad
 - Antecedentes médicos
 - Antecedentes obstétricos
 - Consumo de tabaco
- Datos del cribado del primer trimestre de la gestación (11-13 semanas de gestación):
 - Nivel sérico materno de PAPP-A
 - Nivel sérico materno de B-HCG
 - Nivel sérico materno de Glucosa basal
- Datos de las ecografías y Doppler del embarazo
 - Ecografía semana 20
 - Ecografías del 3º trimestre de gestación
- Datos clínicos sobre la diabetes gestacional:
 - Diabetes gestacional tratada con insulina o no tratada con insulina
 - En caso de ser tratada con insulina, tipo y cantidad utilizada
- Resultados materno-fetales:
 - Estados hipertensivos del embarazo: conjunto de trastornos heterogéneos y de etiopatogenia dispar que tienen como nexo en común dos hechos: 1) Ocurren durante la gestación, y 2) Existe hipertensión arterial. Incluyen: 1) Preeclampsia o hipertensión arterial inducida por el embarazo, 2) Hipertensión arterial crónica previa a la gestación, 3) Preeclampsia sobreañadida a una hipertensión arterial crónica, 4) Hipertensión gestacional.
 - Nacimiento pretérmino: nacimiento antes del fin de la 37ª semana completa de embarazo, clasificados en: prematuros extremos (de 22 a menos de 28 semanas), muy prematuros (de 28 a menos de 32 semanas) y prematuros moderados a tardíos (de 32 (34) a menos de 37 semanas)
 - Feto pequeño para la edad gestacional (PEG): peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 10 de normalidad para edad gestacional (EG).
 - Crecimiento intrauterino restringido: cuando se cumple una de las dos condiciones siguientes: 1) presencia de un PFE inferior al percentil 3, o 2) presencia de PFE entre los percentiles 3 y 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas
 - Tipo de parto: inicio de trabajo de parto, tipo de parto, complicaciones intraparto y postparto.
 - Riesgo de pérdida del bienestar fetal intraparto: de acuerdo con la interpretación del registro de la frecuencia cardíaca fetal y de las situaciones clínicas asociadas durante el parto, y en su caso la determinación del pH fetal intraparto.
 - Muerte fetal (nacido muerto): Es el producto del parto de un niño muerto. El parto de un niño muerto es la expulsión completa o la extracción de la madre de un feto que pesa 500 g o más, con independencia de la edad de la gestación, que después de su separación de la madre, no respira ni presenta cualquier otra señal de vida, como latidos cardíacos, pulsación del cordón umbilical o movimientos definidos de los músculos de la contracción voluntaria, tanto si se ha cortado o no el cordón umbilical o si está o no desprendida la placenta.

Procedimiento: Los datos se recogerán de diversas bases de datos del Servicio de Obstetricia y Ginecología, la revisión de historias clínicas y la extracción de datos del Sistema Informático del Laboratorio (Modulab) en el ordenador de servicios clínicos del Hospital clínico universitario Lozano Blesa. Se pseudoanonimizarán todos los datos y se trabajará con esos datos para el análisis.

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico de los datos se utilizará el software SPSS versión 20.0:

- Las variables serán descritas utilizando medidas descriptivas como frecuencia, porcentajes, mínimos, máximos, percentiles, medianas y rango intercuartílico múltiplos de la mediana, medias, intervalos de confianza al 95% y desviaciones estándar, según sea el caso.
- El análisis de las variables que tomen valores cuantitativos se realizará aplicando el test de la t de Student para muestras independientes o el análisis de varianza si se cumple la hipótesis de normalidad. Si no se cumplen se utiliza pruebas no paramétricas como la de U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis. Análisis de regresión para ver si existe una relación entre las variables cuantitativas y la fuerza de la relación con el coeficiente de correlación.
- Para las variables del estudio que toman valores cuantitativos se aplicará el test Chi-cuadrado para el análisis de las variables categóricas previamente definidas, considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, obteniéndose las Odds-Ratio (OR) correspondientes con un 95% de intervalo de confianza (IC95%).

Limitaciones del estudio: Al tratarse de un estudio retrospectivo puede haber pérdida de datos importantes, por lo que la validez del estudio dependerá en gran medida de la calidad de los registros utilizados.

Análisis de costes: No existen costes asociados con el desarrollo del estudio.

Conflicto de intereses: No existen

4.-Aspectos Éticos (Requiere la valoración por CEICA):

Al tratarse de un estudio retrospectivo no supone ningún riesgo para el paciente.

Los datos del estudio serán custodiados en el centro hospitalario y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores del estudio.

El grupo de investigación se compromete a respetar los principios de la Declaración de Helsinki, debiendo desarrollar el estudio siguiendo el protocolo y con procedimientos normalizados de trabajo asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC).

En este estudio no se necesitan consentimientos informados de los pacientes. Se utilizará el sistema informático de Laboratorio Modulab y la revisión de las historias clínicas de los pacientes vía electrónica para la obtención de datos. En las bases de datos una vez exportadas y antes de ser analizadas, se eliminarán cualquier dato que pueda identificar al paciente.

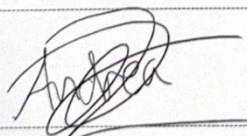
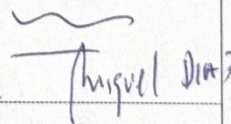
5.-Conflicto de intereses:

No existen

Anexo I: PE-03-1_Z3(X)_Rev.D_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

Recursos solicitados:

<input type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input checked="" type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
--------------------------	--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	--------------------------	-------------------------

<input type="checkbox"/> * Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/> * Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/> * Otros
<p>*Nota: describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.</p>		
<p>Duración y cronograma de actividades:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TFG: Octubre 2024-Junio 2025 -TFG. Aceptación CEICA: Diciembre 2024 -TFG. Elaboración proyecto: Noviembre 2024-Febrero 2025 -TFG. Obtención de datos: Febrero- Marzo 2025 -TFG. Análisis de datos: Abril 2025 -TFG. Redacción: Abril- Mayo 2025 -TFG. Presentación y defensa: Junio 2025 		
<p>Análisis de costes: (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)</p> <p>No existen costes asociados con el desarrollo del estudio</p>		
Firma del Solicitante:	Firma del Tutor:	Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:
	<p>PAULES TEJERO Firmado digitalmente por PAULES TEJERO CRISTINA SOLEDAD - 72994072F Fecha: 2024.11.18 12:02:46 +01'00'</p>	
Lugar y Fecha		
En, Zaragoza, a 11 de Noviembre de 2024		
<p>Anexo I: PE-03-1_Z3(X)_Rev.D_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.</p>		

RESOLUCIÓN DIRECCIÓN

FAVORABLE

NO FAVORABLE

EL DIRECTOR DEL HOSPITAL

Fdo.: Director/a:

~~Fdo. Diego Rodríguez Mena~~
.....
.....


salud
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESA"
DIRECCIÓN


Fecha:

25/xi/2024
.....

Anexo I: PE-03-1_Z3(X)_Rev.D_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

1250

**GOBIERNO DE ARAGON**
Departamento de Sanidad

**salud**
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESA"
Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/ Dña: Andrea Coco Francés, con DNI 25207839T, domiciliado en Camino del Cascajo nº32, dependiente de la Institución Universidad de Zaragoza, con título de proyecto Restricción del crecimiento fetal en madres con diabetes gestacional: Doppler fetal y su correlación con los resultados perinatales, asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera: El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.


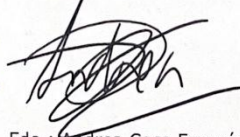
Segunda: Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

Tercera: En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta: El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta: El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 11 de Noviembre de 2024

Firma de la Dirección  Firma del Solicitante: 

Fdo.: Fdo.: Diego Rodríguez Mena Fdo.: Andrea Coco Francés

