



Facultad de Medicina  
**Universidad Zaragoza**

TRABAJO FIN DE GRADO

---

# CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO PRECOZ

---

Rentabilidad Clínica del Estudio  
Etiológico



EARLY-ONSET FETAL GROWTH RESTRICTION  
Clinical Value of the Etiological Study

Autor:  
**JORGE BORQUE LOU**

Director:  
**DANIEL ORÓS LÓPEZ**

**Universidad de Zaragoza**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Cirugía**

4 de junio de 2024

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la rentabilidad clínica de la batería de pruebas de estudio etiológico al diagnóstico del crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo, incluyendo las gestaciones con CIR precoz seguidas en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) entre mayo de 2019 y abril de 2024. Se compararon todas las determinaciones habitualmente realizadas (hemograma, estudio SAF, perfil hepático, sedimento de orina, serologías, marcadores angiogénicos, biometría fetal y estudio Doppler) con el resultado perinatal y las complicaciones puerperales mediante análisis de asociación y de regresión logística. Se realizó también un análisis del rendimiento diagnóstico para cada variable pronóstica.

**Resultados:** El estudio Doppler patológico mostró asociación con preeclampsia con una *odds ratio* (OR) de 4,6 (IC95%: 1,4 - 15,7) y un valor predictivo negativo del 94%. La ratio de marcadores angiogénicos elevado (> 38) mostró asociación con prematuridad (OR: 13,3; IC95%: 1,2 - 143,2) y una sensibilidad del 97%. El peso fetal estimado inferior al percentil 3 mostró asociación con recién nacido pequeño para la edad gestacional (OR: 3,3; IC95%: 1,8 - 6,1). El resto de determinaciones bioquímicas incluidas en el protocolo, no mostraron asociación estadística con ninguno de los eventos analizados.

**Conclusión:** El CIR precoz influye significativamente en los resultados perinatales, aumentando la prevalencia de complicaciones materno-fetales. Tanto el estudio Doppler como la estimación del peso fetal por ecografía demuestran un adecuado rendimiento clínico, tal como indican todas las guías internacionales. Además, sería recomendable incluir la determinación de la ratio de marcadores angiogénicos en el estudio etiológico del CIR precoz. Sin embargo, considerando la limitada rentabilidad pronóstica de varias de las determinaciones, sería conveniente valorar racionalizar su solicitud de acuerdo con escenarios clínicos concretos.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the clinical utility of the etiological study test battery in the diagnosis of early-onset fetal growth restriction (FGR).

**Material and Methods:** A retrospective cohort study including pregnancies with early-onset FGR followed at Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) between May 2019 and April 2024. All routinely performed determinations (complete blood count, APS screening, liver profile, urine sediment, serologies, angiogenic markers, fetal biometry, and Doppler study) were compared with perinatal outcomes and puerperal complications through association analysis and logistic regression. A diagnostic performance analysis was also conducted for each prognostic variable.

**Results:** Pathological Doppler study was associated with preeclampsia with an odds ratio (OR) of 4.6 (95% CI: 1.4 - 15.7) and a negative predictive value of 94%. Elevated angiogenic marker ratio (> 38) was associated with prematurity (OR: 13.3; 95% CI: 1.2 - 143.2) and had a sensitivity of 97%. Estimated fetal weight below the 3rd percentile was associated with small-for-gestational-age newborns (OR: 3.3; 95% CI: 1.8 - 6.1). The other biochemical determinations included in the protocol did not show statistical association with any of the analyzed events.

**Conclusion:** Early-onset FGR significantly influences perinatal outcomes, increasing the prevalence of maternal-fetal complications. Both Doppler study and fetal weight estimation by ultrasound demonstrate adequate clinical performance, as indicated by all international guidelines. Additionally, it would be advisable to include the determination of the angiogenic marker ratio in the etiological study of early-onset FGR. However, considering the limited prognostic utility of several determinations, it would be appropriate to consider rationalizing their use according to specific clinical scenarios.

# ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract .....	1
ÍNDICE.....	2
Abreviaturas .....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	6
1.1. Restricción del crecimiento fetal: definición y repercusión .....	6
1.2. Clasificación de los fetos con restricción de crecimiento .....	7
1.3. Etiología de la restricción de crecimiento .....	8
1.4. Estudio posterior al diagnóstico de CIR precoz .....	10
1.5. Justificación .....	12
1.6. Hipótesis.....	12
1.7. Objetivos .....	12
2. MATERIAL Y MÉTODOS .....	13
2.1. Diseño del estudio.....	13
2.2. Selección de casos.....	13
2.3. Recopilación de datos .....	13
2.4. Fuentes de datos .....	13
2.5. Gestión de datos .....	14
2.6. Estadística descriptiva .....	14
2.7. Estadística analítica .....	14
2.8. Soporte técnico .....	15
3. RESULTADOS .....	16
3.1. Diagrama de flujo .....	16
3.2. Estadística descriptiva .....	16
3.3. Estadística analítica .....	21
4. DISCUSIÓN.....	23
4.1. Breve descripción de resultados .....	23
4.2. Interpretación y valor clínico de los resultados .....	23
4.4. Limitaciones .....	25
4.5. Fortalezas .....	25
4.6. Perspectivas futuras.....	26
4.7. Conclusión .....	26
Bibliografía .....	27
Anexo I: Resultados de la estadística analítica.....	29
Resultados del análisis de asociación.....	29
Resultados de la regresión logística .....	33

Resultados del rendimiento diagnóstico.....	33
Anexo II: Autorización Dirección Médica .....	35
Anexo III: Dictamen CEICA.....	38
Anexo IV: Acuerdo de Confidencialidad.....	39
Anexo V: Agradecimientos .....	40

## Índice de tablas

Tabla 1: Resumen de la etiología, fisiopatología y métodos diagnósticos relacionados para identificar los determinantes de la insuficiencia placentaria que lleva a la restricción del crecimiento fetal .....	9
Tabla 2: Recomendaciones de cribado etiológico al diagnóstico de CIR precoz según guía RCOG. ....	11
Tabla 3: Recomendaciones de cribado etiológico al diagnóstico de CIR precoz según guía CNGOF .....	11
Tabla 4: Recomendaciones de cribado etiológico al diagnóstico de CIR precoz según guía SMFM .....	11
Tabla 5: Recomendaciones de cribado etiológico al diagnóstico de CIR precoz según guía HCULB.....	11
Tabla 6: Fuentes de datos y parámetros analizados.....	13
Tabla 7: Estudio descriptivo de la muestra. ....	17
Tabla 8: Estudio descriptivo del transcurso del embarazo y de los resultados perinatales finales.....	18
Tabla 9: Estudio descriptivo de los resultados de las pruebas sanguíneas de cribado etiológico. ....	19
Tabla 10: Estudio descriptivo de los resultados de ecografías. ....	20
Tabla 11: Asociaciones entre variables predictivas y eventos finales con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante.....	21
Tabla 12: Análisis de regresión logística de variables predictivas y eventos finales con diferencias estadísticamente significativas.....	21
Tabla 13: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables predictivas con diferencias estadísticamente significativas en el estudio de regresión logística para la predicción de eventos concretos, en valores porcentuales. ....	22
Tabla 14: Comparación de la tasa de complicaciones puerperales entre la muestra de estudio y la población gestante de referencia.....	24
Tabla 15: Asociación del evento 'preeclampsia' con las distintas variables predictivas.....	29
Tabla 16: Asociación del evento 'complicaciones puerperales graves' con las distintas variables predictivas. ....	29
Tabla 17: Asociación del evento 'ingreso materno en UCI' con las distintas variables predictivas. ....	30
Tabla 18: Asociación del evento 'prematuridad' con las distintas variables predictivas.....	30
Tabla 19: Asociación del evento 'nacido PEG' con las distintas variables predictivas.....	31
Tabla 20: Asociación del evento 'acidosis neonatal' con las distintas variables predictivas. ....	31
Tabla 21: Asociación del evento 'ingreso neonatal' con las distintas variables predictivas. ....	32
Tabla 22: Asociación del evento 'muerte intrauterina' con las distintas variables predictivas. .	32
Tabla 23: Análisis de regresión logística de variables predictivas y eventos finales.....	33

Tabla 24: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'preeclampsia'.	33
Tabla 25: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'complicaciones puerperales graves'.	33
Tabla 26: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'ingreso materno en UCI'. NA: no aplica.	33
Tabla 27: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'prematuridad'.	34
Tabla 28: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'nacido PEG'.	34
Tabla 29: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'acidosis neonatal'.	34
Tabla 30: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'ingreso neonatal'.	34
Tabla 31: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'muerte intrauterina'.	34

## Índice de figuras

Figura 1: Mortalidad perinatal según percentil de peso al nacimiento.	6
Figura 2: Clasificación de los fetos con peso fetal estimado <p10.	7
Figura 3: Fisiopatología de las distintas causas de origen placentario de crecimiento intrauterino restringido.	10
Figura 4: Diagrama de flujo de la muestra a estudio.	16
Figura 5: Comparativa del rendimiento diagnóstico de las tres variables pronósticas con potencial estadísticamente significativo para la predicción de eventos perinatales y complicaciones puerperales.	22

**Palabras clave:** restricción de crecimiento intrauterino, pequeño para edad gestacional, peso fetal estimado, Doppler, ecografía, preeclampsia, angiogénicos.

## Abreviaturas

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AU	Arteria Umbilical
ALT	Alanine Aminotransferase
AST	Aspartate Aminotransferase
AU	Arteria Umbilical
AUT	Arterias Uterinas
CA	Circunferencia Abdominal
CC	Circunferencia Cefálica
CCPT	Cribado Combinado del Primer Trimestre
CIR	Crecimiento Intrauterino Restringido
CMA	Chromosomal Microarray Analysis
CMV	Citomegalovirus
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CPM-III	Confined Placental Mosaicism Type III
DBP	Diámetro Biparietal
DE	Desviación Estándar
DV	Ductus Venoso
ECO	Ecografía
EG	Edad Gestacional
FR	Factores de Riesgo
HC	Historia Clínica
HCULB	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
HTA	Hipertensión Arterial
ICP	Índice Cerebro-Placentario
IGF	Insuline Growth Factor
IPACM	Índice de Pulsatilidad de la Arteria Cerebral Media
IPAU	Índice de Pulsatilidad de la Arteria Umbilical
IPDV	Índice de Pulsatilidad del Ductus Venoso
IPmAUT	Índice de Pulsatilidad medio de Arterias Uterinas
ITS	Infección de Transmisión Sexual
LA	Líquido amniótico
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LF	Longitud Femoral
NA	No Aplica
OR	Odds Ratio
PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein-A
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PE	Preeclampsia
PEG	Pequeño para Edad Gestacional
PFAS	Sustancias Polifluoroalquiladas
PFE	Peso Fetal Estimado
PLGF	Placental Growth Factor
RCIU	Restricción de Crecimiento Intrauterino
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
RCP	Ratio cerebro-placentario
RCTG	Registro Cardiotocográfico
SAF	Síndrome antifosfolípido
sFlt-1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine
TA	Tensión Arterial
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
vmLA	Volumen máximo de Líquido Amniótico
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Restricción del crecimiento fetal: definición y repercusión

Alrededor del 10% de los embarazos culminan con fetos de bajo peso, definidos como pequeños para la edad gestacional (PEG), lo que representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. La tasa de mortinatos se estima en aproximadamente un 1.5%, el doble en comparación con los fetos de crecimiento adecuado. Entre los factores de riesgo asociados se encuentran antecedentes de PEG, diabetes, hipertensión arterial (HTA), preeclampsia (PE), tabaquismo, consumo de drogas y alcohol, edad materna mayor de 35 años, etnia afroamericana o asiática, primiparidad, gestación múltiple, desventajas socioeconómicas e índice de masa corporal bajo (inferior a 18.5 kg/m<sup>2</sup>). Estos fetos tienen mayor morbilidad, con una probabilidad aumentada de acidosis neonatal severa, bajo APGAR a los 5 minutos y necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)(1).

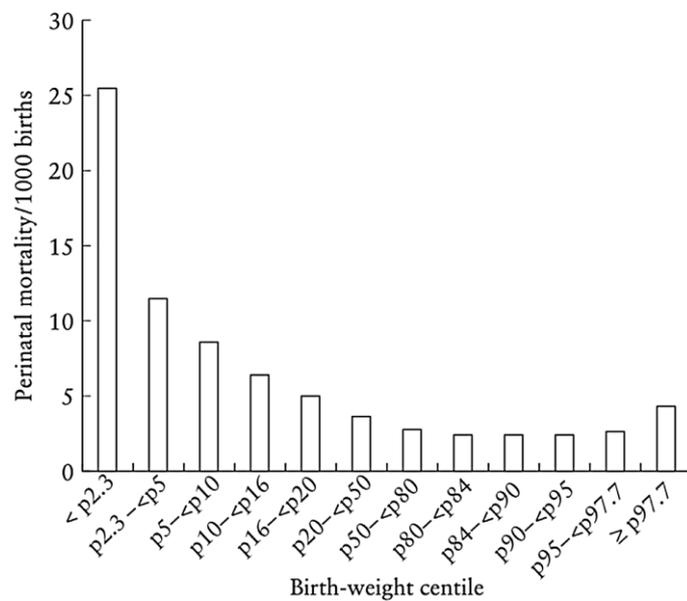


Figura 1: Mortalidad perinatal según percentil de peso al nacimiento(1).

El control del crecimiento fetal durante la gestación se basa en la estimación ecográfica del peso fetal ajustado para la edad gestacional y el sexo. Un desafío diagnóstico en obstetricia es distinguir entre fetos PEG que son "pequeños constitucionales", supuestamente sanos, y aquellos con crecimiento intrauterino restringido (CIR o RCIU), caracterizado por la incapacidad de algunos fetos para alcanzar su potencial de crecimiento genéticamente determinado. El CIR puede ser causado por diversas condiciones maternas, fetales o placentarias, con insuficiente perfusión de la circulación placentaria como el mecanismo fisiopatológico más común. La prematuridad aumenta el riesgo de resultados adversos, con una mayor tasa de muerte perinatal en prematuros con CIR, en comparación con aquellos nacidos a término (2–6).

Además del impacto perinatal, el CIR se asocia con el desarrollo de síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y endocrinas en la edad adulta, así como con la remodelación cardíaca y alteraciones neurológicas a largo plazo, lo que subraya su relevancia en la salud a largo plazo(2).

## 1.2. Clasificación de los fetos con restricción de crecimiento

PEG y CIR son términos a menudo empleados indistintamente tanto en la literatura como en la práctica clínica. Sin embargo, es imprescindible que los clínicos distingan entre fetos patológicamente pequeños y aquellos constitucionalmente pequeños(7). En este trabajo se toman por referencia las indicaciones establecidas por el protocolo de CIR del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza, de acuerdo con las principales recomendaciones vigentes.

Así pues, se considera:

- **Pequeño para Edad Gestacional (PEG):** feto cuyo peso fetal estimado (PFE) oscila entre el percentil 3 y el percentil 10 (PFE: p3-p10) para su edad gestacional, con estudio Doppler materno-fetal normal y ausencia de malformaciones o anomalías congénitas.
- **Pequeño para Edad Gestacional “anómalo”:** feto cuyo peso fetal estimado (PFE) está por debajo del percentil 10 (PFE < p10) para su edad gestacional y sexo, estando asociado a alteraciones genéticas, malformaciones o infecciones congénitas.
- **Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR):** fetos de bajo peso como consecuencia de una insuficiencia placentaria. Desde un punto de vista diagnóstico, debe cumplir alguno de los criterios Delphi(8–10):
  1. Circunferencia abdominal (CA) por debajo del percentil 3 (CA < p3).
  2. PFE por ecografía por debajo del percentil 3 (PFE < p3), con independencia del estudio ecográfico Doppler.
  3. PFE por ecografía por debajo del percentil 10 (PFE < p10) y sospecha de malformaciones u otras anomalías o infecciones congénitas(11).
  4. PFE por debajo del percentil 10 (PFE < p10) con alguna alteración en el estudio ecográfico Doppler (IPAU > P95 y/o IPmAUT > P95).

Por aclarar el concepto, podría decirse que en el caso de los PEG se trata de fetos “delgados constitucionales”, mientras que los CIR serían fetos “delgados patológicos”, por exposición a un entorno subóptimo de desarrollo, y por lo tanto con alto riesgo de presentar complicaciones fetales a corto y medio plazo.

Dado el elevado potencial de crecimiento del feto, el peso fetal estimado se expresa siempre en percentiles ajustados para la edad gestacional y sexo correspondiente al momento de la exploración ecográfica(11).

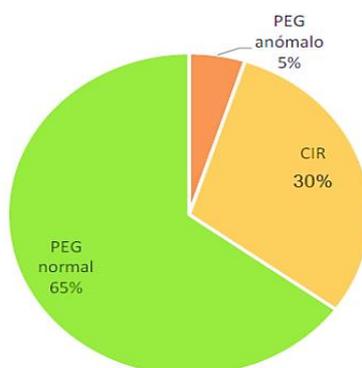


Figura 2: Clasificación de los fetos con peso fetal estimado <p10(30).

### 1.2.1. Clasificación según la edad gestacional al diagnóstico

Algo en lo que sí parece haber consenso es en la clasificación del crecimiento intrauterino restringido según el momento del diagnóstico. Se distingue entre CIR precoz (<32 semanas de gestación) y CIR tardío (≥32 semanas), basándose en las diferencias en gravedad, historia natural, hallazgos en el Doppler, complicaciones hipertensivas, estado placentario y manejo.

El **CIR precoz** es más severo y está más asociado a preeclampsia (PE), aunque es menos frecuente que el fenotipo tardío. Tiene una prevalencia del 0.5-1% y suele ser más complejo de detectar. Su historia natural sigue una secuencia generalmente predecible de cambios hemodinámicos adaptativos fetales, que se pueden explorar mediante el estudio Doppler de varias arterias. A pesar de la adaptación cardiovascular, las tasas de morbilidad y mortalidad suelen ser elevadas. Algunos fetos con alteraciones genéticas o cromosómicas pueden presentar este tipo de CIR en edades gestacionales tempranas, asociadas comúnmente con malformaciones anatómicas y alteraciones del líquido amniótico. El principal desafío en estos casos es el manejo, especialmente la decisión sobre el momento para finalizar la gestación, buscando un equilibrio óptimo entre los riesgos de mortinato y prematuridad(2,4,5,12,13).

En cuanto al **CIR tardío**, es más frecuente, con una prevalencia del 5-10%, pero presenta menor gravedad y menor asociación a preeclampsia(5). El Doppler de la arteria umbilical y las arterias uterinas suele ser normal, por lo que el principal desafío es el diagnóstico y no tanto el manejo (es decir, la decisión del momento del parto), dado que comúnmente se identifica en periodos de pretérmino tardío o incluso a término, donde los riesgos relacionados con el parto son relativamente bajos. El diagnóstico de CIR por encima de la semana 32, depende principalmente de cambios adaptativos en la circulación cerebral (“redistribución” o “efecto de preservación cerebral”), que reflejan una baja resistencia al flujo en la arteria cerebral media (ACM), implicando un bajo índice cerebro-placentario (ICP).

### 1.3. Etiología de la restricción de crecimiento

Dado el escaso conocimiento acerca de la fisiopatología exacta de esta enfermedad, son variados los factores etiológicos propuestos en la literatura, así como sus distintas clasificaciones. En líneas generales, se considera que el CIR puede ser debido a alteraciones genéticas, malformaciones congénitas, tóxicos medioambientales, tabaco, drogas, patología materna (hipoxia, anemia, malabsorción), distocias de cordón y, sobre todo, insuficiencia placentaria(5,14). Esta última, puede ser provocada o bien por un desarrollo placentario anómalo primario, o bien por daño secundario en placentas normalmente formadas. Las distintas causas posibles de insuficiencia placentaria se exponen en la *Tabla 1* según la clasificación propuesta por *Dall'Asta A et al*(6).

ETIOLOGÍA		FISIOPATOLOGÍA	DIAGNÓSTICO
<b>Determinantes primarios</b>			
Circulación uteroplacentaria defectuosa		Penetración fallida de los trofoblastos extravilosos en las paredes de las arterias espirales; escaso desarrollo de los trofoblastos endovasculares	Histopatología; estudio Doppler
Mosaicismo placentario confinado Tipo III (MPC-III)		Error meiótico	Biopsia corial seguida de amniocentesis.
<b>Determinantes secundarios</b>			
Nivel bajo de PAPP-A		Niveles elevados de IGFBP y bajos niveles de IGF-I y IGF-II libres	Análisis bioquímico
Trombos placentarios intervilosos y parabasales, infartos		Interrupción del flujo sanguíneo materno y necrosis progresiva de las vellosidades	Histopatología
Intervilositis histiocítica crónica		Infiltrado inflamatorio mononuclear del espacio intervilloso	Histopatología
Infección placentaria	CMV	Infección de las células progenitoras de trofoblastos y detención de la diferenciación en trofoblastos sincitiales; vilositis crónica con función de transporte alterada	Serología; histopatología
	Rubeola	Vasculitis con daño necrótico a las células endoteliales en capilares y vasos placentarios más grandes	Historia y síntomas maternos; serología; amniocentesis; histopatología
	Sífilis	Vasculitis y perfusión placentaria alterada	Historia y síntomas maternos; serología; amniocentesis; histopatología
	Malaria	Vasculogénesis alterada; transporte de nutrientes alterado	Historia y síntomas maternos; frotis de sangre periférica; histopatología
	VIH	Mecanismos de toxicidad mitocondrial mediados por inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos	Serología; histopatología
Toxicidad placentaria asociada a medicamentos		Mecanismos específicos del fármaco	Historia materna
Maladaptación hemodinámica al embarazo		Rendimiento cardíaco materno subóptimo determinante de la mala perfusión uterina	Ecocardiografía no invasiva o evaluación semiautomatizada de la función cardíaca materna
Medicación con betabloqueantes		Dependiendo de la actividad simpaticomimética, aumento potencial en la resistencia vascular materna y fetal; efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos con reducción del gasto cardíaco materno	Historia materna

Tabla 1: Resumen de la etiología, fisiopatología y métodos diagnósticos relacionados para identificar los determinantes de la insuficiencia placentaria que lleva a la restricción del crecimiento fetal(6).

Según Dall'Asta A et al. a pesar de la ausencia de opciones terapéuticas para mejorar o mantener la función placentaria, el conocimiento de la etiología subyacente y la fisiopatología relacionada (Figura 3) puede contribuir al manejo clínico y el asesoramiento paterno(6).

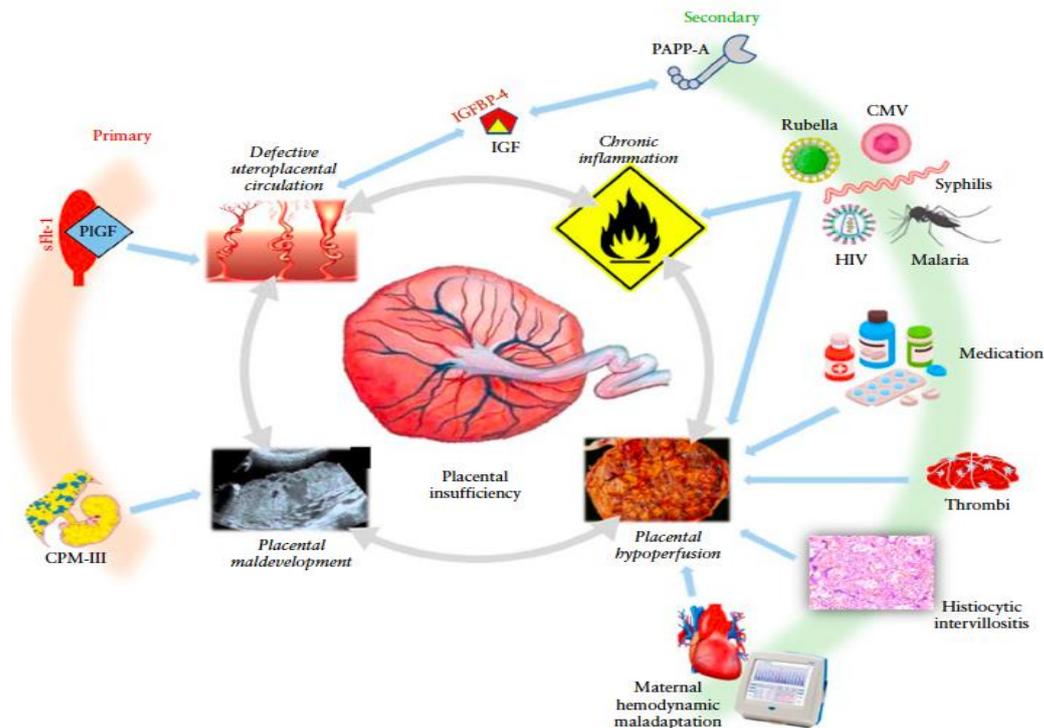


Figura 3: Fisiopatología de las distintas causas de origen placentario de crecimiento intrauterino restringido(6).

Al existir escaso consenso acerca de las distintas causas, resulta difícil esclarecer la prevalencia de cada una de ellas, pero se estima, según la guía FIGO 2021 que el 5% de casos de CIR se deben a infecciones congénitas, otro 5% a alteraciones cromosómicas, y entre el 1 y el 6% a alteraciones genéticas con cariotipo normal(3).

#### 1.4. Estudio posterior al diagnóstico de CIR precoz

Independientemente de la etiología, todo feto diagnosticado de CIR precoz debe ser sometido a un control y un seguimiento del embarazo más exhaustivo que cuando se trata de una gestación sin alteraciones de crecimiento. Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de las guías clínicas elaboradas por las principales sociedades científicas de referencia: ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*)(15), RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynecologists*)(16), SMFM (*Society for Maternal-Fetal Medicine*)(2) y CNGOF (*Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français*)(17). Además, se ha revisado el protocolo de CIR precoz del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza(10); cuyas recomendaciones se pretenden comparar con el resto de guías.

Todas las guías coinciden en un control seriado de los fetos diagnosticados de CIR precoz, por medio de ecografías (pruebas de ultrasonido) para evaluar la evolución del PFE (obtenido a partir de parámetros biométricos: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal, longitud femoral) y el estado de la circulación placentaria y fetal (por medio de estudios **Doppler**). Sin embargo, más allá de estos dos parámetros de seguimiento, existen numerosas contradicciones acerca de la recomendación o no de solicitar pruebas complementarias con la finalidad de filiar la etiología de cada feto con CIR.

De entre las distintas guías analizadas, solo la de ACOG(15) carece de recomendaciones al respecto. Las demás, sí aconsejan determinadas pruebas de cribado, con sus respectivas indicaciones y niveles de evidencia, que se exponen a continuación (Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5).

Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)		
Técnica	Indicación	Nivel de evidencia
Cariotipo	Anomalías estructurales CIR de <23 semanas de gestación (especialmente si IPAU no patológico)	C
Serología CMV	Todos los CIR	C
Serología toxoplasma	Todos los CIR	C
Serología sífilis	Poblaciones de riesgo <sup>1</sup>	✓
Serología malaria	Poblaciones de riesgo <sup>2</sup>	✓

Tabla 2: Recomendaciones de cribado etiológico al diagnóstico de CIR precoz según guía RCOG(16).<sup>1</sup>Población de riesgo de sífilis: relaciones sexuales de riesgo o antecedente de infecciones de transmisión sexual (ITS). <sup>2</sup>Población de riesgo de malaria: origen o viaje a zona endémica. C: recomendación basada en estudios de casos y controles con moderada probabilidad de que la relación sea causal, o revisiones sistemáticas de alta calidad con alta probabilidad de que la relación sea causal. ✓: práctica óptima recomendada basada en la experiencia clínica del grupo.

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)		
Técnica	Indicación	Nivel de evidencia
Serología CMV	Ausencia de evidencia de causa vascular	No especificado
Amniocentesis	Anomalía biométrica precoz o severa Líquido amniótico aumentado Una o más anomalías morfológicas Ausencia de otra etiología evidente Deseo paterno de diagnóstico prenatal Manejo variable según resultados	No especificado

Tabla 3: Recomendaciones de cribado etiológico al diagnóstico de CIR precoz según guía CNGOF(17). (CMV: citomegalovirus)

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)		
Técnica	Indicación	Nivel de evidencia
Amniocentesis (CMA)	CIR con malformación fetal y/o polihidramnios	1B
Amniocentesis (CMA)	Todo CIR precoz de causa desconocida	1C
Serología CMV	CIR de causa desconocida y amniocentesis solicitada	1C
Serología toxoplasma	Solo si factores de riesgo	1C
Serología rubeola	Solo si factores de riesgo	1C
Serología herpes	Solo si factores de riesgo	1C

Tabla 4: Recomendaciones de cribado etiológico al diagnóstico de CIR precoz según guía SMFM(2). (1B: recomendación fuerte, nivel de evidencia moderado. 1C: recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo. CMA: chromosomal microarray analysis; CMV: citomegalovirus)

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB)		
Técnica	Indicación	Nivel de evidencia
Serología CMV	Todos los CIR	No especificado
Serología toxoplasma	IgG negativa en primer trimestre	No especificado
Serología Malaria	Solo si sospecha	No especificado
Anticuerpos antifosfolípido	Todos los CIR	No especificado
Tensión arterial	Todos los CIR	No especificado
Cociente proteínas/creatinina	Todos los CIR	No especificado
Perfil hepático	Todos los CIR	No especificado
Tóxicos en orina	Solo si sospecha clínica	No especificado

Tabla 5: Recomendaciones de cribado etiológico al diagnóstico de CIR precoz según guía HCULB(10). (CMV: citomegalovirus)

## 1.5. Justificación

La restricción de crecimiento fetal es el resultado final de un amplio conjunto de potenciales patologías. Sin embargo, la evidencia científica disponible sobre las diferentes patologías asociadas a los fetos que presentan una restricción de crecimiento precoz es limitada e inconsistente. La incertidumbre clínica producida por esta laguna de conocimiento, conlleva la realización de estrategias diagnósticas y de control ineficientes, con un elevado coste económico para los sistemas sanitarios. Una correcta identificación etiológica de los fetos con sospecha de restricción de crecimiento precoz permitiría desarrollar estrategias personalizadas y más coste-efectivas de control.

Pretendemos en este trabajo, evaluar la rentabilidad clínica del protocolo diagnóstico de CIR precoz, con el objetivo de desarrollar una estrategia diagnóstica precisa, completa y eficiente, que nos permita un mejor manejo de los recursos sanitarios.

## 1.6. Hipótesis

### Hipótesis principal

El estudio etiológico tradicionalmente realizado al diagnóstico de CIR precoz agrupa una amplia variedad de determinaciones con baja evidencia científica y diferente rentabilidad clínica.

### Hipótesis secundarias

La prevalencia de las etiologías clásicamente asociadas a los fetos con restricción del crecimiento precoz no se correlaciona con los resultados clínicos en nuestra población.

La biometría fetal, estudio Doppler y marcadores angiogénicos, son las determinaciones con mayor rendimiento diagnóstico.

La determinación de serologías maternas, así como el estudio de preeclampsia (bioquímica, orina y perfil hepático), no son clínicamente relevantes en ausencia de criterios clínicos.

## 1.7. Objetivos

### Objetivo principal

Evaluar la rentabilidad clínica de las pruebas de estudio etiológico solicitadas al diagnóstico de CIR precoz.

### Objetivos secundarios

Describir el resultado perinatal de los fetos con CIR precoz, y compararlo con el de la población gestante de referencia.

Evaluar el grado de adecuación, cumplimiento y rentabilidad clínica del protocolo de estudio etiológico del CIR precoz en el HCULB (Tabla 5), además de compararlo con el resto de guías clínicas analizadas: RCOG (Tabla 2), CNGOF (Tabla 3) y SMFM (Tabla 4).

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo a realizar en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza. Se incluyeron todas las gestaciones atendidas entre mayo de 2019 y abril de 2024, previa aprobación por parte de la Dirección Médica del hospital (Anexo II: Autorización Dirección Médica), así como del Comité de Ética, CEICA (Anexo III: Dictamen CEICA). Se cumplimentó asimismo el acuerdo de confidencialidad pertinente para el desarrollo del proyecto de investigación (Anexo IV: Acuerdo de Confidencialidad).

### 2.2. Selección de casos

Se seleccionaron para el estudio, todos los casos en los que se realizaron exploraciones y/o analíticas para determinar un diagnóstico etiológico ante la sospecha de crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz.

### 2.3. Recopilación de datos

Los datos recolectados incluyeron:

- Informes de alta de parto.
- Resultados bioquímicos de las analíticas de cribado.
- Variables medidas en la ecografía más próxima temporalmente a la solicitud de las analíticas.

### 2.4. Fuentes de datos

Se detallan en la Tabla 6 las tres fuentes de datos, así como los parámetros analizados de cada una, proporcionando una visión integral de los métodos de recopilación y análisis empleados en el estudio.

Informes de alta (partos)	Bioquímica (analíticas)	Ecografía (Doppler)
Edad gestacional (EG)	Perfil angiogénico (SFLT, PIGF, ratio)	Fecha de ecografía
Inducción del parto	Perfil hepático (AST, ALT, LDH)	Fecha de última regla (FUR) por ecografía
Tipo de parto	Serologías (IgM toxoplasma, IgG toxoplasma, IgM citomegalovirus, IgG citomegalovirus)	Doppler: IPACM, IPmAUT, IPAU, ICP
APGAR al primer minuto	Perfil hematopoyético (hemoglobina, hematocrito, plaquetas)	Percentil del PFE para EG
APGAR a los cinco minutos	Perfil renal (cociente proteínas-creatinina)	Volumen de líquido amniótico
Ingreso en UCI	SAF (anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgM, anticardiolipina IgG, anti-beta2-glicoproteína-1 IgM, anti-beta2-glicoproteína-1 IgG)	Biometría: longitud femoral (LF), diámetro biparietal (DBP), circunferencia abdominal (CA) y cefálica (CC)
Complicaciones puerperales		Peso fetal estimado (PFE)
Lactancia		
Peso placentario		
Peso del recién nacido		
Sexo		
Vivo o mortinato		
pH de arteria umbilical		

Tabla 6: Fuentes de datos y parámetros analizados. (SAF: síndrome antifosfolípido)

## 2.5. Gestión de datos

Los datos fueron unificados en una base de datos. Previamente a su utilización, toda la información fue seudonimizada por el Servicio de Obstetricia y Ginecología del HCULB para garantizar la confidencialidad y la privacidad de los sujetos de estudio.

## 2.6. Estadística descriptiva

- Las variables cuantitativas se presentan con su medida de tendencia central, media, y su estimador de distribución, desviación estándar, junto con los valores extremos que delimitan el rango de valores de estudio.
- Las variables cualitativas se exhiben de acuerdo a sus valores absolutos y relativos.

## 2.7. Estadística analítica

### Eventos perinatales

Se establecen 6 eventos principales de análisis, 3 maternos y 5 fetales:

- Maternos:
  - Preeclampsia (PE)
  - Complicaciones puerperales graves
  - Ingreso materno en UCI
- Fetales:
  - Prematuridad
  - Peso neonatal < p10 (nacido PEG)
  - Acidosis neonatal (pH < 7,10)
  - Ingreso neonatal (UCIN)
  - Muerte intrauterina

### Variables pronósticas

Se consideraron 4 variables pronósticas, potencialmente asociadas a cada uno de estos eventos. Dichas variables fueron categorizadas de manera binaria según su naturaleza, o mediante el establecimiento de un punto de corte específico para cada una de ellas. Las variables pronósticas evaluadas fueron las siguientes:

- Peso fetal estimado < p3
- Presencia de estudio Doppler patológico (al menos uno de los parámetros medidos por esta técnica)
- Ratio angiogénicos patológico, definido como sFLT1/PLGF > 38
- Potencial primoinfección por citomegalovirus (CMV): IgM positivo e IgG positivo para CMV

## Análisis de asociación

Para analizar la asociación de cada una de las 4 variables pronósticas con los 8 eventos de interés, se crearon tablas 2x2 y se distribuyeron las categorías de la variable dicotomizada de acuerdo a la presencia o ausencia del evento de estudio. Se aplicó la prueba de contraste de hipótesis del estadístico Chi2 para establecer la veracidad de dicha asociación.

## Regresión logística

Con las variables que mostraron asociación para cada evento, se realizó un análisis uni/multivariante de regresión logística para establecer la ponderación de dicha asociación mediante sus 'odds ratio' e intervalos de confianza al 95%. La selección final de variables en el análisis multivariante se llevó a cabo mediante el método de introducción condicional por pasos.

Se consideró un error alfa bilateral del 5% como límite de significación estadística.

## Rendimiento diagnóstico

El rendimiento diagnóstico de cada variable pronóstica fue evaluado mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, así como la precisión global. Este análisis permitió determinar la capacidad de cada variable para predecir los eventos de interés, proporcionando una evaluación integral de su utilidad como marcador pronóstico en el contexto clínico estudiado.

## 2.8. Soporte técnico

Se hizo uso del software estadístico IBM SPSS Statistics (versión 20) para el procesamiento y análisis de los datos.

Asimismo, se empleó Mendeley Reference Manager (versión 2.112.0) como gestor de referencias bibliográficas, siguiendo el estilo Vancouver.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Diagrama de flujo

En el periodo de estudio (mayo 2019 - abril 2024), se realizó el seguimiento de 8610 gestaciones en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del HCULB, de las cuales 181 (el 2,1%) fueron diagnosticadas como sospecha de CIR precoz. Durante el seguimiento, hubo 6 pacientes que se perdieron, de manera que 175 de los casos aportaron resultados perinatales componiendo así la muestra definitiva a estudio (n = 175).

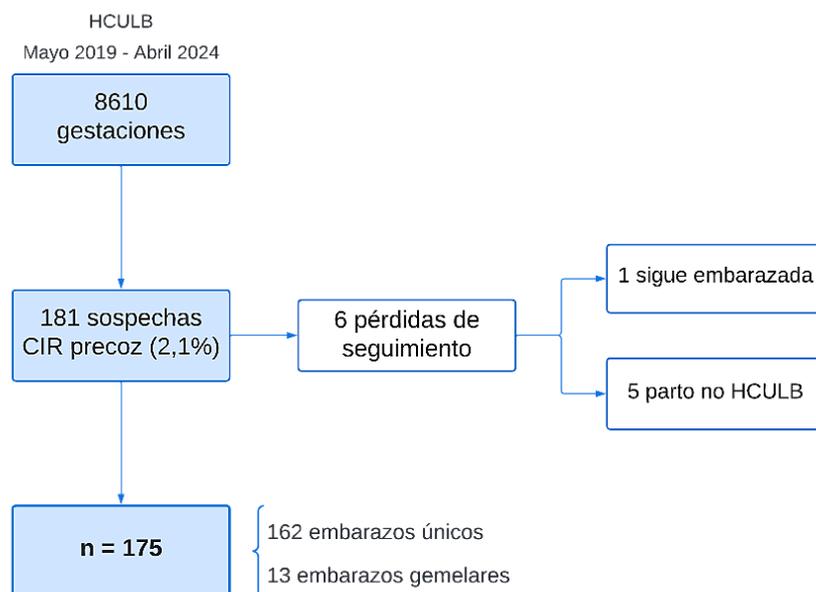


Figura 4: Diagrama de flujo de la muestra a estudio.

#### 3.2. Estadística descriptiva

##### Descriptivos de la muestra

La edad media de la muestra es de 32,3 años. El 96% de los embarazos fueron procedentes de las consultas de obstetricia del HCULB, mientras que el 4% restante fueron derivados de centros externos. El 81,1% de las gestantes fueron caucásicas y en el 92,6% de los casos se trató de gestaciones únicas. De entre las no primigestas (n = 122), el 38,5% habían tenido abortos anteriores. Cabe destacar también como antecedentes reproductivos patológicos: 5 muertes perinatales, 5 partos pretérmino, 8 casos de esterilidad, 3 con endometriosis y un cáncer de mama.

<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO</b>		<b>n = 175</b>
<b>Edad materna (años)</b>		
Mín-Máx		15-47
Media (DE)		32,3 (6,2)
<b>Inicio control gestación</b>		
HCULB (%)		168 (96)
Hospital Calatayud (%)		5 (2,9)
Asistencia privada (%)		2 (1,1)
<b>Etnias (%)</b>		
Caucásica		142 (81,1)
Negra		16 (9,1)
Magrebí		17 (9,7)
<b>Tipo gestación (%)</b>		
Única		162 (92,6)
Gemelar		13 (7,4)
<b>Antecedente de aborto (%) - Ajustado por no primigestas (n = 122)</b>		
0		75 (61,5)
1		32 (26,2)
2		9 (7,3)
≥3		6 (4,9)
<b>Gestaciones anteriores (%)</b>		
Primigestas		53 (30,3)
<b>Antecedentes reproductivos patológicos</b>		
Muerte perinatal		5
Parto pretérmino		5
Esterilidad		8
Endometriosis		3
Cáncer de mama		1

Tabla 7: Estudio descriptivo de la muestra.

### Descriptivos del resultado perinatal y la evolución del embarazo

En lo relativo al transcurso del embarazo, el 14,3% de los casos presentaron trastornos hipertensivos, entre los que destaca una tasa de preeclampsia del 8% sobre la muestra total (1,7% graves, 6,3% sin gravedad). El 19,9% desarrollaron diabetes gestacional, siendo la mitad de los casos insulino dependientes.

La edad gestacional al parto fue de 37,3 semanas de media, siendo el 25,1% de los partos prematuros. El 34,9% dio a luz por cesárea y el 65,1% restante por vía vaginal. El peso medio de los recién nacidos fue de 2287 gramos, siendo el 56% pequeños para su edad gestacional (< p10). El 5,1% presentaron acidosis neonatal, el 30,3% requirieron ingreso en UCIN y el 3,4% sufrieron una muerte intrauterina.

Respecto al puerperio, el 4% de las gestantes desarrollaron complicaciones puerperales graves, ingresando el 1,1% del total en UCI.

<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO</b>	<b>n = 175</b>
<b>Trastornos hipertensivos del embarazo (%)</b>	<b>25 (14,3)</b>
HELLP	2 (1,1)
Preeclampsia grave	3 (1,7)
Preeclampsia (sin criterios de gravedad)	11 (6,3)
Hipertensión gestacional	9 (5,1)
<b>Diabetes gestacional (%)</b>	<b>19 (10,9)</b>
Insulinodependientes	10
No insulinodependientes	9
<b>Edad gestacional al parto (semanas)</b>	
Mín-Máx	23,7 – 41,7
Media (DE)	37,3 (3,4)
<b>Prematuridad (%)</b>	
Prematuro extremo (<28 semanas)	6 (3,4)
Prematuro moderado (28-31 semanas)	7 (4)
Prematuro tardío (32-36 semanas)	31 (17,7)
Término (≥37 semanas)	131 (74,9)
<b>Inicio parto (%)</b>	
Espontáneo	46 (25,9)
Inducción	95 (54,6)
Cesárea electiva	34 (19,5)
<b>Tipo parto (%)</b>	
Cesárea	61 (34,9)
Forceps/ventosa	18 (10,3)
Podálico	6 (3,4)
Cefálico	90 (51,4)
<b>Sexo recién nacido</b>	
Hombres	71 (40,6)
Mujeres	104 (59,4)
<b>Ingreso neonatal (%)</b>	<b>53 (30,3)</b>
<b>Muerte intrauterina (%)</b>	<b>6 (3,4)</b>
<b>Peso (gramos)</b>	
Mín-Máx	155-3925
Media (DE)	2287 (709)
<b>Peso neonatal &lt; p10 (nacido PEG) (%)</b>	<b>98 (56)</b>
<b>Test de Apgar 5 minutos &lt;7</b>	<b>10 (5,7)</b>
<b>Acidosis neonatal (pH &lt; 7,10) (%)</b>	<b>9 (5,1)</b>
<b>Ingreso materno en UCI</b>	<b>2 (1,1)</b>
<b>Complicación puerperal grave (%)</b>	<b>7 (4,0)</b>
Hemorragia postparto	4
Hematoma pared abdominal	2
Fiebre puerperal	1

Tabla 8: Estudio descriptivo del transcurso del embarazo y de los resultados perinatales finales.

### Descriptivos del estudio analítico

A continuación, se exponen los resultados obtenidos de las analíticas de sangre solicitadas al diagnóstico de CIR precoz para tratar de filiar la etiología de cada caso, y cuya rentabilidad es el propósito de estudio de este trabajo. La solicitud de cada una de las distintas pruebas analíticas se realiza de manera independiente, por lo que no a todas las pacientes se les pidió la batería completa, motivo por el cual no se dispone de resultados de todas las pruebas para el total de

la muestra a estudio. Además, algunos parámetros bioquímicos, como los marcadores angiogénicos, no estaban disponibles desde el inicio del periodo de estudio (mayo 2019), sino que fueron incorporados posteriormente; por lo que solo se solicitaron en 41 de las 175 pacientes.

El 12,2% de las pacientes en las que se solicitó la prueba, presentaron una ratio de angiogénicos patológica (sFlt-1/PLGF > 38). Ninguna de las pacientes dio positivo para el síndrome antifosfolípido ni potencial primoinfección por toxoplasma. Sin embargo, el 6,4% sí obtuvieron resultados indicativos de potencial primoinfección por CMV. Los valores de LDH fueron patológicos en el 3,1% de los estudiados, así como los de hemoglobina en el 3,6%.

<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO</b>	
<b>Marcadores angiogénicos</b>	n = 41
PLGF < 40 (%)	1 (2,4)
Ratio sFlt-1/PLGF > 38 (%)	5 (12,2)
<b>Síndrome antifosfolípido (SAF)</b>	n = 167
Resultado negativo (%)	167 (100)
<b>Serologías</b>	n = 173
<b>Potencial primoinfección toxoplasma (%)</b>	0 (0)
IgM Toxoplasma positivo (%)	0 (0)
IgG Toxoplasma positivo (%)	34 (19,7)
<b>Potencial primoinfección CMV (%)</b>	11 (6,4)
IgM CMV positivo (%)	11 (6,4)
IgG CMV positivo (%)	140 (80,9)
<b>Perfil preeclampsia</b>	
<b>Cociente proteínas/creatinina</b>	n = 115
Mín-Máx	0,06-2,45
Media (DE)	0,13 (0,22)
Positivo: >0,3 (%)	2 (1,7)
<b>Transaminasas</b>	
<b>AST</b>	n = 131
Mín-Máx	9-247
Media (DE)	18,7 (20,9)
AST >70 (%)	1 (0,7)
<b>ALT</b>	n = 132
Mín-Máx	4-352
Media (DE)	16,6 (31,7)
ALT >70 (%)	2 (1,6)
<b>Hemograma</b>	
<b>LDH</b>	n = 127
Mín-Máx	56-253
Media (DE)	164 (26,3)
LDH >215 (%)	4 (3,1)
<b>Hemoglobina</b>	n = 140
Mín-Máx	7,1-14,7
Media (DE)	11,9 (1,1)
Hb <10 (%)	5 (3,6)
<b>Plaquetas x10<sup>3</sup></b>	n = 140
Mín-Máx	131-468
Media (DE)	249,3 (59,6)
Plaquetas <100 (%)	0 (0)

Tabla 9: Estudio descriptivo de los resultados de las pruebas sanguíneas de cribado etiológico.

## Descriptivos del estudio ecográfico

Por último, se exponen los resultados obtenidos a raíz de los informes de ecografías. Una vez más, no en todos los casos se registró la totalidad de los parámetros analizados; lo cual explica la variabilidad en el total de resultados (n) para cada parámetro. Se debe tener en cuenta también que factores individuales de cada caso como la complejidad física de la gestante o bien la presencia de gestaciones gemelares, pueden dificultar la obtención de alguna de las variables por este método (ultrasonidos).

La EG media al diagnóstico ecográfico del CIR, fue de 29,1 semanas, y la media de días entre la extracción de las analíticas y la prueba de imagen, de 5,9 días. El PFE medio en la ecografía fue de 1075,2 gramos, y el percentil medio de 6,1; presentando el 7,6% percentiles superiores al p10, y el 59,9%, inferiores al p3.

En lo relativo al estudio Doppler, el 40,9% de las gestaciones obtuvieron resultados patológicos para al menos una de las variables.

<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO</b>	
<b>EG en el momento de ECO (semanas)</b>	<b>n = 149</b>
Mín-Máx	19-32
Media (DE)	29,1 (5,4)
<b>Días entre analítica y ECO</b>	<b>n = 161</b>
Mín-Máx	0-44
Media (DE)	5,9 (11)
<b>Peso fetal estimado (PFE)</b>	<b>n = 157</b>
Mín-Máx	226-2159
Media (DE)	1075,2 (467)
<b>Percentil de PFE para EG</b>	<b>n = 156</b>
Mín-Máx	0,5-87
Media (DE)	6,1 (12)
< p3 (%)	94 (59,9)
p3-p10 (%)	51 (32,5)
≥ p10 (%)	12 (7,6)
<b>Volumen líquido amniótico</b>	<b>n = 156</b>
Oligoamnios (%)	1 (0,6)
<b>Doppler (%)</b>	<b>n = 115</b>
Alguna variable Doppler patológica	47 (40,9)
IP arterias uterinas patológico (> p95)	37 (32,2)
IP arteria cerebral media patológico (< p5)	8 (7,0)
IP arteria umbilical patológico (> p95)	18 (15,7)
Ratio cerebro-placentario (< p5)	21 (18,3)

Tabla 10: Estudio descriptivo de los resultados de ecografías.

### 3.3. Estadística analítica

#### Análisis de asociación

Se exponen en el Anexo I: Resultados de la estadística analítica las tablas 2x2 de asociación de las 4 variables predictivas consideradas como potencialmente asociadas a cada uno de los 8 posibles eventos perinatales considerados para el estudio: preeclampsia (Tabla 15), complicaciones puerperales graves (Tabla 16), ingreso materno en UCI (Tabla 17), prematuridad (Tabla 18), peso neonatal < p10 (Tabla 19), acidosis neonatal (Tabla 20), ingreso neonatal (Tabla 21) y muerte intrauterina (Tabla 22).

En el análisis univariante, sólo las asociaciones que se exponen en la Tabla 11 mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Variable predictiva	Evento	Chi2	p
Doppler patológico	Preeclampsia	6,648	<b>0,010</b>
Primoinfección CMV	Ingreso materno en UCI	6,563	<b>0,010</b>
Doppler patológico	Prematuridad	13,411	<b>&lt; 0,001</b>
Ratio angiogénicos > 38		8,201	<b>0,004</b>
Peso fetal estimado < p3	Nacido PEG	14,250	<b>&lt; 0,001</b>
Ratio angiogénicos > 38	Acidosis neonatal	7,380	<b>0,007</b>
Doppler patológico	Ingreso neonatal	6,518	<b>0,010</b>
Ratio angiogénicos > 38		7,276	<b>0,010</b>

Tabla 11: Asociaciones entre variables predictivas y eventos finales con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante. (CMV: Citomegalovirus; PEG: Pequeño para Edad Gestacional)

#### Regresión logística

Se presentan en el Anexo I: Resultados de la estadística analítica (Tabla 23) los resultados del análisis de regresión logística uni/multivariante para todas las asociaciones confirmadas como estadísticamente significativas en el apartado anterior (Análisis de asociación). A continuación, se exponen en la Tabla 12 las asociaciones con resultados significativos para el estudio de regresión logística, con sus respectivos OR, intervalo de confianza al 95% y su significación estadística.

Variable predictiva	Evento	OR	IC95%	p
Doppler patológico	Preeclampsia	<b>4,6</b>	1,4 - 15,7	<b>0,014</b>
Ratio angiogénicos > 38	Prematuridad	<b>13,3</b>	1,2 - 143,2	<b>0,032</b>
Peso fetal estimado < p3	Nacido PEG	<b>3,3</b>	1,8 - 6,1	<b>&lt; 0,001</b>

Tabla 12: Análisis de regresión logística de variables predictivas y eventos finales con diferencias estadísticamente significativas. (PEG: Pequeño para Edad Gestacional)

#### Rendimiento diagnóstico

Se encuentran disponibles para consulta en el Anexo I: Resultados de la estadística analítica las distintas tablas de rendimiento diagnóstico para las 4 variables consideradas como potencialmente asociadas a cada uno de los 8 eventos perinatales a estudio: preeclampsia (Tabla 24Tabla 15), complicaciones puerperales graves (Tabla 25), ingreso materno en UCI (Tabla 26), prematuridad (Tabla 27), peso neonatal < p10 (Tabla 28), acidosis neonatal (Tabla 29), ingreso neonatal (Tabla 30) y muerte intrauterina (Tabla 31).

Dado que ni todas las variables predictivas ni todos los eventos perinatales analizados han dado lugar a asociaciones estadísticamente significativas, se exponen, en la Tabla 13, aquellas que sí han mostrado asociación (estudio Doppler para la predicción de preeclampsia, ratio de angiogénicos para la predicción de prematuridad, y peso fetal estimado para la predicción de recién nacido PEG), expresando los resultados de su rendimiento diagnóstico en valores porcentuales. Se consideran como valores de rendimiento alto, los superiores al 90% (color verde), rendimiento moderado, los que oscilan entre el 70 y el 90% (color negro), y rendimiento bajo, los inferiores al 70% (color rojo).

Variable predictiva	Evento	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Doppler patológico	Preeclampsia	73,3	62,1	23,4	93,7
Ratio angiogénicos > 38	Prematuridad	36,4	96,7	80,0	80,6
Peso fetal estimado < p3	Nacido PEG	66,3	62,3	69,1	59,3

Tabla 13: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables predictivas con diferencias estadísticamente significativas en el estudio de regresión logística para la predicción de eventos concretos, en valores porcentuales. (PEG: Pequeño para Edad Gestacional; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo)

Para facilitar la comprensión de estos resultados, y dado que no todas las variables predictivas demuestran un rendimiento alto en los distintos parámetros, se presentan de manera más visual en la Figura 5. Como se observa, solo el estudio Doppler muestra un alto valor predictivo negativo (VPN) para la predicción de preeclampsia. Asimismo, la ratio de angiogénicos demuestra una alta especificidad para la predicción de prematuridad. Los demás parámetros muestran una rentabilidad diagnóstica moderada o baja.

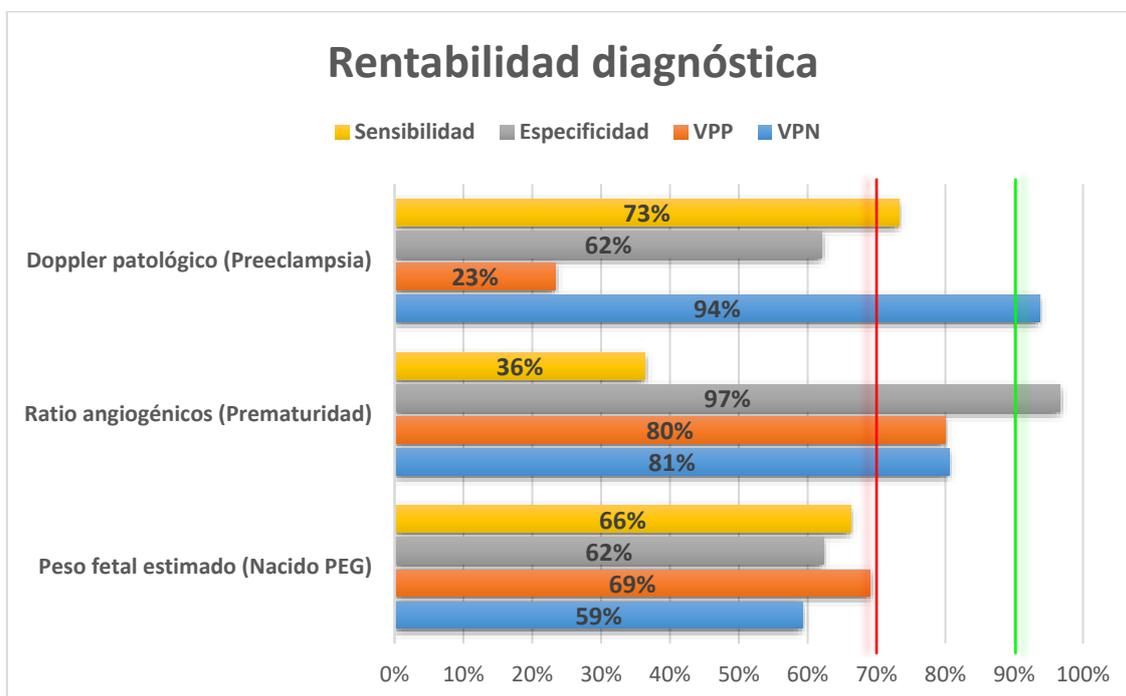


Figura 5: Comparativa del rendimiento diagnóstico de las tres variables pronósticas con potencial estadísticamente significativo para la predicción de eventos perinatales y complicaciones puerperales. (VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo)

## 4. DISCUSIÓN

### 4.1. Breve descripción de resultados

Este estudio demostró que las distintas determinaciones solicitadas para el estudio etiológico del diagnóstico de crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz presentan una rentabilidad clínica variable. Específicamente, solo el estudio Doppler para la predicción de preeclampsia, la ratio de angiogénicos para la predicción de recién nacidos prematuros, y el peso fetal estimado para la predicción de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) mostraron asociaciones estadísticamente significativas en el análisis de regresión logística (Tabla 12).

Además, la rentabilidad diagnóstica de las distintas determinaciones con potencial pronóstico mencionadas anteriormente (estudio Doppler, ratio de angiogénicos, peso fetal estimado) es diversa, como se puede observar en la Tabla 13 y en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Estos resultados confirman la hipótesis planteada inicialmente sobre la variabilidad en la eficacia de las pruebas utilizadas.

Finalmente, la variabilidad en la rentabilidad clínica de las distintas determinaciones solicitadas para el estudio etiológico confirma las dudas acerca de la eficacia de la totalidad de las pruebas incluidas en el protocolo actual. Estos hallazgos subrayan la importancia de una evaluación crítica y continua de los protocolos diagnósticos para optimizar la identificación y manejo del CIR precoz.

### 4.2. Interpretación y valor clínico de los resultados

#### Perfil de la muestra

La interpretación de los resultados reveló una congruencia general entre el perfil demográfico de la muestra estudiada y la población estándar del HCULB (Sector Zaragoza III), específicamente en cuanto a la edad media de las gestantes (32,3 años) y la proporción de pacientes de etnia no caucásica (18,8%). Sin embargo, se observó una disparidad significativa en la prevalencia de antecedentes patológicos, evidenciada por el notable porcentaje de pacientes con historial de abortos previos (38,5% de las no primigestas), lo que sugirió la presencia de condiciones médicas preexistentes en el grupo analizado.

Además, al comparar las complicaciones materno-fetales con las de la población gestante de referencia (Tabla 14), se constató un aumento significativo en su prevalencia en el grupo de estudio. La condición de CIR, que caracterizó los embarazos de la muestra, pudo haber influido considerablemente en estos resultados perinatales, al estar asociada con una serie de riesgos, como mayor incidencia de partos prematuros, bajo peso al nacer, ingresos neonatales y muerte intrauterina. Sin embargo, la tasa de diabetes gestacional no aumentó con respecto a la población gestante de referencia, lo que sugiere que los mecanismos fisiopatológicos del CIR son independientes de los de esta patología. Cabe destacar el impacto del CIR en la tasa de mortalidad intrauterina, que fue de 34 por cada 1000 en la muestra de estudio, en comparación con 14 por cada 1000 a nivel global. Estas observaciones resaltaron la importancia de un seguimiento clínico más riguroso, así como una atención especializada para mitigar el riesgo y mejorar los resultados de salud materno-fetales en esta población particular.

	Prevalencia poblacional	Prevalencia muestral
<b>Diabetes gestacional</b>	12,0%(18)	10,9%
<b>Preeclampsia</b>	2,0-8,0%(19-23)	8,0%
<b>Cesárea electiva</b>	2,5-6,3%(24,25)	19,5%
<b>Inducción</b>	23,2%(26)	54,6%
<b>UCIN</b>	6,4-7,8%(27)	30,3%
<b>Pretérmino</b>	6,5-9%(28)	25,1%
<b>Muerte intrauterina</b>	1,4%(29)	3,4%

Tabla 14: Comparación de la tasa de complicaciones puerperales entre la muestra de estudio y la población gestante de referencia.

### Rentabilidad del estudio etiológico

Los resultados del estudio de regresión logística, presentados en la Tabla 12, confirmaron la rentabilidad del estudio de los fetos con sospecha de CIR mediante ecografía y estudios Doppler. Estos hallazgos están en consonancia con las guías analizadas (ACOG, RCOG, SMFM, CNGOF, HCULB), así como con el consenso de la bibliografía(8). En todos estos casos, se recomienda el estudio Doppler arterial, y la estimación del peso fetal a partir de parámetros biométricos.

Se comprobó la rentabilidad de la determinación del PFE a partir de cálculos biométricos, dada su capacidad para predecir recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG). Los casos en los que el PFE resultó inferior al percentil 3 presentaron una OR de 3,3 (IC95%: 1,8 - 6,1) para el nacimiento de un PEG. Asimismo, resultó ser rentable la identificación de alteraciones patológicas en el estudio Doppler para predecir el desarrollo de preeclampsia (OR: 4,6; IC95%: 1,4 - 15,7). Estos resultados subrayan la importancia de las evaluaciones ecográficas y Doppler en el manejo y la predicción de complicaciones en fetos con sospecha de CIR precoz.

En lo que respecta al estudio analítico indicado en el protocolo del HCULB, al que se sometieron las pacientes del grupo de estudio, se observó que únicamente la ratio de factores angiogénicos demostró, en el análisis de regresión logística, un potencial pronóstico para predecir eventuales partos prematuros. Se encontró que en los casos en los que la ratio de factores angiogénicos superaba el umbral de 38, se asociaba significativamente con un mayor riesgo de partos prematuros (OR: 13,3; IC95%: 1,2 -143,2). Este resultado enfatiza la relevancia de la evaluación de los factores angiogénicos como un marcador predictivo eficaz para la identificación temprana de pacientes con riesgo de parto prematuro.

Sin embargo, se pudo evidenciar que algunos marcadores, como los asociados al síndrome antifosfolípido (SAF), presentan una rentabilidad altamente cuestionable. De hecho, se observó que el 100% de los sujetos analizados arrojaron resultados negativos para estas determinaciones, lo que implica una prevalencia del SAF como factor etiológico de CIR en la muestra del 0%. Resultados similares se obtuvieron en la determinación de otros biomarcadores, como el cociente proteína-creatinina (CPC), AST, ALT, LDH, hemoglobina, plaquetas y primoinfección por toxoplasma, todos los cuales mostraron una prevalencia insuficiente de resultados patológicos como para ser considerados rentables en el estudio etiológico de CIR precoz. Estos hallazgos sugieren la necesidad de reconsiderar la inclusión de dichos marcadores en los protocolos de estudio de la entidad clínica en cuestión.

## Cumplimiento del protocolo

El hallazgo de que el 7,6% de los fetos estudiados presentaran un peso fetal estimado igual o superior al percentil 10 en el momento de la ecografía, independientemente de la presencia o ausencia de resultados patológicos en el estudio Doppler, plantea interrogantes sobre el cumplimiento riguroso del protocolo de estudio etiológico de CIR del HCULB. En tales casos, no se habrían cumplido los criterios para la realización de las pruebas diagnósticas a estudio, lo que sugiere la necesidad de revisar y posiblemente ajustar el protocolo. Además, debería hacerse hincapié en la importancia de cumplir con las recomendaciones establecidas dentro del servicio de Obstetricia y Ginecología para una adecuada selección de pacientes y aplicación de pruebas diagnósticas, evitando caer en sobrediagnósticos y gastos no necesarios.

### 4.4. Limitaciones

Una de las principales limitaciones del estudio llevado a cabo es el tamaño muestral, que podría limitar la validez externa de los resultados. Aunque el periodo de captación de pacientes fue de casi cinco años y se realizó en un hospital de referencia del Sistema Aragonés de Salud, la baja incidencia del CIR dificultó la posibilidad de obtener una muestra de mayor tamaño en este periodo de tiempo. Esto resultó en una representación relativamente baja de algunas complicaciones puerperales o parámetros analizados en términos absolutos dentro de la muestra.

Además, una de las pruebas con mayor impacto pronóstico, según los resultados, fue la ratio de marcadores angiogénicos. Sin embargo, la determinación de estos parámetros en sangre materna no estuvo disponible desde el inicio del periodo de estudio, lo que limitó su análisis a solo una cuarta parte de las pacientes estudiadas.

En lo relativo a la primoinfección por CMV, se interpretaron como positivos aquellos resultados en los que la paciente obtuvo serologías positivas simultáneamente para IgG-CMV e IgM-CMV. No obstante, es importante señalar que estos hallazgos solo indicarían una potencial primoinfección, y no una infección confirmada, dada la capacidad de los anticuerpos de tipo IgM para persistir en la sangre circulante una vez superada la infección.

### 4.5. Fortalezas

A pesar de las limitaciones, este estudio dio lugar a importantes hallazgos, como la identificación de variables pronósticas con potencial estadístico para la predicción de resultados perinatales y complicaciones puerperales de gran impacto en la salud materno-fetal. La descripción minuciosa de los métodos estadísticos empleados posibilita la replicabilidad del estudio en otros grupos poblacionales.

Además, los resultados obtenidos podrían servir al Servicio de Obstetricia y Ginecología del HCULB para revisar su protocolo de estudio etiológico al diagnóstico de CIR, al haberse llevado a cabo con su propia cartilla de pacientes. Esto confiere una alta aplicabilidad en este contexto específico.

#### 4.6. Perspectivas futuras

Futuros estudios deberían enfocarse en replicar estos hallazgos en cohortes más grandes y diversas. Aunque solo el Doppler patológico, la ratio de marcadores angiogénicos y la estimación del peso fetal demostraron un potencial predictivo estadísticamente significativo, es probable, según los hallazgos, que la primoinfección por CMV hubiese obtenido resultados significativos en una muestra de mayor tamaño.

Además, la replicación de este estudio en cohortes mayores podría ayudar a esclarecer una posible mejoría de las pruebas mencionadas en términos de rentabilidad diagnóstica, incluyendo sensibilidad, especificidad y valores predictivos, en comparación con los resultados obtenidos en este estudio (Figura 5).

Por otro lado, convendría que los obstetras que actualmente mantienen en sus protocolos de estudio etiológico del CIR precoz, pruebas más allá del PFE y el Doppler, evalúen la rentabilidad de las mismas. Según las conclusiones alcanzadas en esta investigación, no todas las determinaciones analíticas tienen una utilidad pronóstica significativa.

#### 4.7. Conclusión

En conclusión, el CIR precoz influye negativamente en los resultados perinatales, aumentando tanto la prevalencia de complicaciones maternas como la tasa de eventos perinatales no favorables, en comparación con los resultados observados en la población de referencia.

Tanto el estudio Doppler como la estimación del peso fetal por ecografía muestran un adecuado rendimiento clínico, tal como indican todas las guías internacionales. Además, sería recomendable incluir la determinación de la ratio de marcadores angiogénicos en el estudio etiológico del CIR precoz.

Sin embargo, considerando la limitada rentabilidad pronóstica de varias de las determinaciones, sería conveniente valorar racionalizar su solicitud de acuerdo con escenarios clínicos concretos.

Estudios posteriores en cohortes de mayor tamaño muestral, podrían mejorar los resultados de rendimiento diagnóstico, así como la rentabilidad clínica de algunas de las variables predictivas que en este estudio no mostraron asociaciones estadísticamente significativas.

## Bibliografía:

1. Vasaks B, Koenen V, Koster MPH, Hukkelhoven CWPM, Franx A, Hanson MA, et al. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 May 18];45(2):162–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092251/>
2. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;223(4):B2–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
3. Gaudineau A. [Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Apr 23];42(8):895–910. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216305/>
4. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Apr 23];295(5):1061–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285426/>
5. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021;152(S1):3–57.
6. Dall'Asta A, Melito C, Morganelli G, Lees C, Ghi T. Determinants of placental insufficiency in fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023 Feb 1;61(2):152–7.
7. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Apr 21];23(2):119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221766/>
8. 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* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 May 6];48(3):333–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26909664/>
9. Molina L, Odibo L, Zientara S, Obican S, Rodriguez A, Stout M, et al. 217: Validation of the Delphi Procedure Consensus criteria for defining Fetal Growth Restriction (FGR). *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jan 1;220(1):S157.
10. Oros D, Ibañez P, Romero M, Mateo P, González R, Mainar G. Procedimiento control CIR. 2018;
11. Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. Does the Presence of Risk Factors for Fetal Growth Restriction Increase the Probability of Antenatal Detection? A French National Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Apr 21];30(1):46–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26488771/>
12. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 [cited 2024 May 6];18(6):571–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844191/>
13. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 May 15];99(2):153–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31376293/>
14. Hendrix N, Berghella V. Non-Placental Causes of Intrauterine Growth Restriction. Vol. 32, *Seminars in Perinatology*. 2008. p. 161–5.
15. ACOG. Fetal Growth Restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. 2013;123(5):1118–32.
16. Bullough S, Navaratnam K, Sharp A. Investigation and management of the small for gestational age fetus. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2021;31(1):1–7.

17. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;193:10–8.
18. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2021. *Prog Obstet Ginecol*. 2022;65:35–41.
19. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2024 May 17];33(3):130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19464502/>
20. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res* [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2024 May 17];124(7):1094–112. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
21. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2024 May 17];4(5):e218401–e218401. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779753>
22. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos de la gestación. *Prog Obstet Ginecol*. 2020;63:244–72.
23. Guida JPDS, Andrade BG De, Pissinatti LGF, Rodrigues BF, Hartman CA, Costa ML. Prevalence of Preeclampsia in Brazil: An Integrative Review. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 May 17];44(7):686–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139578/>
24. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 May 17];11(2):e0148343. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148343>
25. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet* [Internet]. 2018 Oct 13 [cited 2024 May 17];392(10155):1349–57. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618319305/fulltext>
26. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Inducción del parto. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 May 17];58(1):54–64. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-induccion-del-parto-actualizado-julio-S0304501314002726>
27. Harrison W, Goodman D. Epidemiologic Trends in Neonatal Intensive Care, 2007-2012. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 May 17];169(9):855–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214387/>
28. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol*. 2020;63:283–321.
29. Hug L, Liu Y, Sharrow D, You D, Cao B, Moran A, et al. The situation of stillbirth around the globe. *DHS) Program*; 2022.
30. Wilcox AJ, Russell IT. Birthweight and perinatal mortality: II. On weight-specific mortality. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1983 Sep [cited 2024 May 6];12(3):319–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6685112/>

## Anexo I: Resultados de la estadística analítica

### Resultados del análisis de asociación

PREECLAMPSIA					
		NO	SÍ	Total	
Peso fetal estimado < p3	NO	68 (84,0%)	13 (16,0%)	81	Chi2 = 0,383 p = 0,536
	SÍ	82 (87,2%)	12 (12,8%)	94	
	Total	150 (85,7%)	25 (14,3%)	175	
Doppler patológico	NO	59 (93,7%)	4 (6,3%)	63	Chi2 = 6,648 p = 0,010
	SÍ	36 (76,6%)	11 (23,4%)	47	
	Total	95 (86,4%)	15 (13,6%)	110	
Ratio angiogénicos >38	NO	31 (86,1%)	5 (13,9%)	36	Chi2: 2,114 p: 0,146
	SÍ	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5	
	Total	34 (82,9%)	7 (17,1%)	41	
Primoinfección CMV	NO	141 (86,0%)	23 (14,0%)	164	Chi2: 0,146 p: 0,703
	SÍ	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11	
	Total	150 (85,7%)	25 (14,3%)	175	

Tabla 15: Asociación del evento 'preeclampsia' con las distintas variables predictivas.

COMPLICACIONES PUERPERALES GRAVES					
		NO	SÍ	Total	
Peso fetal estimado < p3	NO	77 (95,1%)	4 (4,9%)	81	Chi2 = 0,869 p = 0,351
	SÍ	86 (91,5%)	8 (8,5%)	94	
	Total	163 (93,1%)	12 (6,9%)	175	
Doppler patológico	NO	60 (95,2%)	3 (4,8%)	63	Chi2 = 0,137 p = 0,711
	SÍ	44 (93,6%)	3 (6,4%)	47	
	Total	104 (94,5%)	6 (5,5%)	110	
Ratio angiogénicos > 38	NO	34 (94,4%)	2 (5,6%)	36	Chi2: 0,292 p: 0,589
	SÍ	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5	
	Total	39 (95,1%)	2 (4,9%)	41	
Primoinfección CMV	NO	154 (93,9%)	10 (6,1%)	164	Chi2: 2,357 p: 0,125
	SÍ	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11	
	Total	163 (93,1%)	12 (6,9%)	175	

Tabla 16: Asociación del evento 'complicaciones puerperales graves' con las distintas variables predictivas.

INGRESO MATERNO EN UCI					
		NO	SÍ	Total	
Peso fetal estimado < p3	NO	80 (98,8%)	1 (1,2%)	81	Chi2 = 0,011 p = 0,916
	SÍ	93 (98,9%)	1 (1,1%)	94	
	Total	173 (98,9%)	2 (1,1%)	175	
Doppler patológico	NO	63 (100,0%)	0 (0,0%)	63	Chi2 = 2,730 p = 0,098
	SÍ	45 (95,7%)	2 (4,3%)	47	
	Total	108 (98,2%)	2 (1,8%)	110	
Ratio angiogénicos > 38	NO	36 (100,0%)	0 (0,0%)	36	NA
	SÍ	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5	
	Total	41 (100,0%)	0 (0,0%)	41	
Primoinfección CMV	NO	163 (99,4%)	1 (0,6%)	164	Chi2: 6,563 p: 0,010
	SÍ	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11	
	Total	173 (98,9%)	2 (1,1%)	175	

Tabla 17: Asociación del evento 'ingreso materno en UCI' con las distintas variables predictivas.

PREMATURIDAD					
		NO	SÍ	Total	
Peso fetal estimado < p3	NO	62 (76,5%)	19 (23,5%)	81	Chi2 = 0,228 p = 0,633
	SÍ	69 (73,4%)	25 (26,6%)	94	
	Total	131 (74,9%)	44 (25,1%)	175	
Doppler patológico	NO	58 (92,1%)	5 (7,9%)	63	Chi2 = 13,411 p < 0,001
	SÍ	30 (63,8%)	17 (36,2%)	47	
	Total	88 (80,0%)	22 (20,0%)	110	
Ratio angiogénicos > 38	NO	29 (80,6%)	7 (19,4%)	36	Chi2: 8,201 p: 0,004
	SÍ	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5	
	Total	30 (73,2%)	11 (26,8%)	41	
Primoinfección CMV	NO	123 (75,0%)	41 (25,0%)	164	Chi2: 0,028 p: 0,866
	SÍ	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11	
	Total	131 (74,9%)	44 (25,1%)	175	

Tabla 18: Asociación del evento 'prematuridad' con las distintas variables predictivas.

NACIDO PEG					
		NO	SÍ	Total	
Peso fetal estimado < p3	NO	48 (59,3%)	33 (40,7%)	81	Chi2 = 14,250 p < 0,001
	SÍ	29 (30,9%)	65 (69,1%)	94	
	Total	77 (44,0%)	98 (56,0%)	175	
Doppler patológico	NO	28 (44,4%)	35 (55,6%)	63	Chi2 = 1,214 p = 0,271
	SÍ	16 (34,0%)	31 (66,0%)	47	
	Total	44 (40,0%)	66 (60,0%)	110	
Ratio angiogénicos > 38	NO	15 (41,7%)	21 (58,3%)	36	Chi2: 0,005 p: 0,943
	SÍ	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5	
	Total	17 (41,5%)	24 (58,5%)	41	
Primoinfección CMV	NO	71 (43,3%)	93 (56,7%)	164	Chi2: 0,530 p: 0,467
	SÍ	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11	
	Total	77 (44,0%)	98 (56,0%)	175	

Tabla 19: Asociación del evento 'nacido PEG' con las distintas variables predictivas. (CMV: citomegalovirus; PEG: Pequeño para Edad Gestacional)

ACIDOSIS NEONATAL					
		NO	SÍ	Total	
Peso fetal estimado < p3	NO	79 (97,5%)	2 (2,5%)	81	Chi2 = 2,210 p = 0,137
	SÍ	87 (92,6%)	7 (7,4%)	94	
	Total	166 (94,9%)	9 (5,1%)	175	
Doppler patológico	NO	60 (95,2%)	3 (4,8%)	63	Chi2 = 0,635 p = 0,426
	SÍ	43 (91,5%)	4 (8,5%)	47	
	Total	103 (93,6%)	7 (6,4%)	110	
Ratio angiogénicos > 38	NO	36 (100,0%)	0 (0,0%)	36	Chi2: 7,380 p: 0,007
	SÍ	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5	
	Total	40 (97,6%)	1 (2,4%)	41	
Primoinfección CMV	NO	155 (94,5%)	9 (5,5%)	164	Chi2: 0,636 p: 0,425
	SÍ	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11	
	Total	166 (94,9%)	9 (5,1%)	175	

Tabla 20: Asociación del evento 'acidosis neonatal' con las distintas variables predictivas.

INGRESO NEONATAL					
		NO	SÍ	Total	
Peso fetal estimado < p3	NO	54 (66,7%)	27 (33,3%)	81	Chi2 = 2,793 p = 0,095
	SÍ	51 (54,3%)	43 (45,7%)	94	
	Total	105 (60,0%)	70 (40,0%)	175	
		NO	SÍ	Total	
Doppler patológico	NO	47 (74,6%)	16 (25,4%)	63	Chi2 = 6,518 p = 0,011
	SÍ	24 (51,1%)	23 (48,9%)	47	
	Total	71 (64,5%)	39 (35,5%)	110	
		NO	SÍ	Total	
Ratio angiogénicos > 38	NO	23 (63,9%)	13 (36,1%)	36	Chi2: 7,276 p: 0,007
	SÍ	0 (0,0%)	5 (100,0%)	5	
	Total	23 (56,1%)	18 (43,9%)	41	
		NO	SÍ	Total	
Primoinfección CMV	NO	100 (61,0%)	64 (39,0%)	164	Chi2: 1,035 p: 0,309
	SÍ	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11	
	Total	105 (60,0%)	70 (40,0%)	175	

Tabla 21: Asociación del evento 'ingreso neonatal' con las distintas variables predictivas.

MUERTE INTRAUTERINA					
		NO	SÍ	Total	
Peso fetal estimado < p3	NO	77 (95,1%)	4 (4,9%)	81	Chi2 = 1,038 p = 0,318
	SÍ	92 (97,9%)	2 (2,1%)	94	
	Total	169 (96,6%)	6 (3,4%)	175	
		NO	SÍ	Total	
Doppler patológico	NO	62 (98,4%)	1 (1,6%)	63	Chi2 = 0,722 p = 0,395
	SÍ	45 (95,7%)	2 (4,3%)	47	
	Total	107 (97,3%)	3 (2,7%)	110	
		NO	SÍ	Total	
Ratio angiogénicos > 38	NO	36 (100,0%)	0 (0,0%)	36	NA
	SÍ	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5	
	Total	41 (100,0%)	0 (0,0%)	41	
		NO	SÍ	Total	
Primoinfección CMV	NO	158 (96,3%)	6 (3,7%)	164	Chi2: 0,417 p: 0,519
	SÍ	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11	
	Total	169 (96,6%)	6 (3,4%)	175	

Tabla 22: Asociación del evento 'muerte intrauterina' con las distintas variables predictivas. NA: no aplica.

## Resultados de la regresión logística

Variable predictiva	Evento	OR	IC95%	p
Doppler patológico	Preeclampsia	4,6	1,4 - 15,7	<b>0,014</b>
Primoinfección CMV	Ingreso materno en UCI	16,5	1,0 - 283,6	0,053
Ratio angiogénicos > 38	Prematuridad	13,3	1,2 - 143,2	<b>0,032</b>
Peso fetal estimado < p3	Nacido PEG	3,3	1,8 - 6,1	<b>&lt; 0,001</b>
Ratio angiogénicos > 38	Acidosis neonatal	4,0 x 10 <sup>8</sup>	0,0 - ...	0,998
Ratio angiogénicos > 38	Ingreso neonatal	3,6 x 10 <sup>9</sup>	0,0 - ...	0,999

Tabla 23: Análisis de regresión logística de variables predictivas y eventos finales. (CMV: citomegalovirus; PEG: Pequeño para Edad Gestacional; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

## Resultados del rendimiento diagnóstico

PREECLAMPSIA				
Estimador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Peso fetal estimado < p3	48,0	45,3	12,8	84,0
Doppler patológico	73,3	62,1	23,4	93,7
Ratio angiogénicos > 38	28,6	91,2	40,0	86,1
Primoinfección CMV	8,0	94,0	18,2	86,0

Tabla 24: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'preeclampsia'. (CMV: citomegalovirus)

COMPLICACIONES PUERPERALES GRAVES				
Estimador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Peso fetal estimado < p3	66,7	47,2	8,5	95,1
Doppler patológico	50,0	57,7	6,4	95,2
Ratio angiogénicos > 38	0,0	87,2	0,0	94,4
Primoinfección CMV	16,7	94,5	18,2	93,9

Tabla 25: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'complicaciones puerperales graves'. (CMV: citomegalovirus)

INGRESO MATERNO EN UCI				
Estimador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Peso fetal estimado < p3	50,0	46,2	1,1	98,8
Doppler patológico	100,0	58,3	4,3	100,0
Ratio angiogénicos > 38	NA	87,8	0,0	100,0
Primoinfección CMV	50,0	94,2	9,1	99,4

Tabla 26: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'ingreso materno en UCI'. NA: no aplica. (CMV: citomegalovirus; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

PREMATURIDAD				
Estimador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Peso fetal estimado < p3	56,8	47,3	26,6	76,5
Doppler patológico	77,3	65,9	36,2	92,1
Ratio angiogénicos > 38	36,4	96,7	80,0	80,6
Primoinfección CMV	6,8	93,9	27,3	75,0

Tabla 27: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'prematuridad'. (CMV: citomegalovirus)

NACIDO PEG				
Estimador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Peso fetal estimado < p3	66,3	62,3	69,1	59,3
Doppler patológico	47,0	63,6	66,0	44,4
Ratio angiogénicos > 38	12,5	88,2	60,0	41,7
Primoinfección CMV	5,1	92,2	45,5	43,3

Tabla 28: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'nacido PEG'. (CMV: citomegalovirus; PEG: Pequeño para Edad Gestacional)

ACIDOSIS NEONATAL				
Estimador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Peso fetal estimado < p3	77,8	47,6	7,4	97,5
Doppler patológico	57,1	58,3	8,5	95,2
Ratio angiogénicos > 38	100,0	90,0	20,0	100,0
Primoinfección CMV	0,0	93,4	0,0	94,5

Tabla 29: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'acidosis neonatal'. (CMV: citomegalovirus)

INGRESO NEONATAL				
Estimador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Peso fetal estimado < p3	61,4	51,4	45,7	66,7
Doppler patológico	59,0	66,2	48,9	74,6
Ratio angiogénicos > 38	27,8	100,0	100,0	63,9
Primoinfección CMV	8,6	95,2	54,5	61,0

Tabla 30: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'ingreso neonatal'. (CMV: citomegalovirus)

MUERTE INTRAUTERINA				
Estimador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Peso fetal estimado < p3	33,3	45,6	2,1	95,1
Doppler patológico	66,7	57,9	4,3	98,4
Ratio angiogénicos > 38	NA	87,8	0,0	100,0
Primoinfección CMV	0,0	93,5	0,0	96,3

Tabla 31: Rendimiento diagnóstico de las distintas variables pronósticas para la predicción de 'muerte intrauterina'. (CMV: citomegalovirus; NA: no aplica)

## Anexo II: Autorización Dirección Médica

1182



**GOBIERNO DE ARAGÓN**  
Departamento de Sanidad



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

### 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.

<b>Título del Proyecto:</b> Rentabilidad de las pruebas de cribado etiológico al diagnóstico de Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) precoz			
<b>Nombre del Responsable:</b> Jorge Borque Lou		<b>Categoría profesional:</b> Estudiante	
<b>Dirección:</b> Juan Carlos I	<b>Teléfono de contacto:</b> 616612323	<b>E-mail de contacto:</b> danoros@gmail.com	
<b>Tutor del Proyecto:</b> (Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja) Daniel Oros López, FEA Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.			
<b>Tipo de Proyecto:</b>			
<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: Proyecto becado por ASPANOA	
<b>Resumen:</b> (máximo 300 palabras)			
<p><b>1.- Justificación:</b> La patología CIR tiene un impacto considerable en términos de salud global, suponiendo uno de los principales determinantes de mortalidad neonatal, sobre todo en países en vías de desarrollo, y morbilidad perinatal en relación fundamentalmente a la prematuridad, pero también por alteraciones cardiovasculares, metabólicas y neurológicas en los niños nacidos en esta situación. Además del impacto perinatal significativo, el CIR se relaciona a su vez con el desarrollo de síndrome metabólico, así como de enfermedades cardiovasculares y endocrinas en la edad adulta, por lo que también tiene implicaciones en la salud a largo plazo. Someter los protocolos existentes de prevención, diagnóstico, cribado y manejo de esta patología a revisión, puede resultar eficaz de cara a evaluar la rentabilidad de los mismos, permitiendo así un mejor manejo de los recursos de los que disponen los sistemas sanitarios y exponiendo los aspectos en los que más se necesita profundizar en investigación.</p>			
<p><b>2.- Objetivos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esclarecer la rentabilidad de las pruebas de cribado etiológico solicitadas al diagnóstico de CIR precoz</li> <li>2. Describir la prevalencia de cada una de las distintas etiologías conocidas para la patología de CIR precoz, entre los individuos de la población a estudio: sector Zaragoza III, Aragón, España.</li> <li>3. Describir del resultado perinatal, en cuanto a prevalencia de fetos muertos, edad gestacional al parto, peso al nacer, ingreso en UCI, vía de parto, inducción, etc.</li> </ol>			
<p><b>3.- Metodología:</b> Estudio observacional retrospectivo. Datos pseudonimizadas.</p>			
<p><b>4.- Aspectos Éticos (Requiere la valoración por CEICA): SI</b> Solicitado</p>			
<p><b>5.- Conflicto de Intereses: NINGUNO</b></p>			

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

Recursos solicitados:			
<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input type="checkbox"/>	Uso de bases de datos
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	* Otros

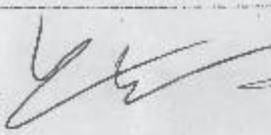
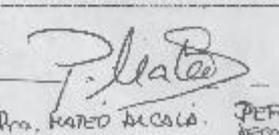
\*Nota: describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.

**Duración y cronograma de actividades:**

- Revisión de la bibliografía
- Análisis de datos: abril 2024
- Redacción del trabajo: mayo 2024
- Elaboración de la presentación del trabajo: junio 2024
- Defensa: junio 2024

**Análisis de costes:** (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)

**NINGUN COSTE**

Firma del Solicitante:	Firma del Tutor:	Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:
		 Dra. KAREO ACOSTA. PEFE. DECOLOM

**Lugar y Fecha**

En, Zaragoza, a 27 de ~~Febrero~~ **ABRIL** de 2024.

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

**RESOLUCIÓN DIRECCIÓN**

FAVORABLE

NO FAVORABLE

Fdo. Director/a **EL DIRECTOR DEL HOSPITAL**

Fdo.: Diego Rodríguez Méndez

**salud**  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESÀ"  
50009 ZARAGOZA

Fecha:

**Anexo I:** PE-03-1\_Z1(X)\_Rev.D\_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

## Anexo III: Dictamen CEICA



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI24/207

30 de abril de 2024

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

### **CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 30/04/2024, Acta Nº 09/2024 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Cribado etiológico de CIR precoz.**

**Alumno: Jorge Borque Lou**

**Tutor: Daniel Orós López**

**Versión protocolo: Versión 5 (v5) - 26/04/2024**

**Se acepta la exención del consentimiento para la recogida de datos retrospectivos siempre que se cedan al alumno debidamente seudonimizados**

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 oportunos para su acceso, 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 proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

# Anexo IV: Acuerdo de Confidencialidad

1182



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

D/ Dña: Jorge Barque Lav, con DNI 73026607-C, domiciliado en Zaragoza, dependiente de la Institución Universidad de Zaragoza, con título de proyecto Universidad de Zaragoza, 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.

Rentabilidad de los pruebas de cribado etológico al diagnóstico de CreCIMiento. Intrauterina Restringido (CITE) p. 2022

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 24 de Abril de 2024

Firma de la Dirección:

**EL DIRECTOR DEL HOSPITAL**

Fdo.:

Fdo. Diego Rodríguez Mena

Firma del Solicitante:

**salud**  
servicio aragonés de salud

HOSPITAL CLINICO  
UNIVERSITARIO 'LOZANO BLESAS'

Fdo.:

Anexo III: PE-03 1\_Z3(X)\_Rev.C\_Acuerdo de Confidencialidad.

## Anexo V: Agradecimientos

A mi tutor, Daniel, por su cercanía y por su motivación que sin duda me ha transmitido para ahondar en este mundo de la investigación en salud.

Al servicio de Obstetricia y Ginecología del hospital *CHU Sud de La Réunion*, por formarme y despertar mi gran interés por esta especialidad.

A mis padres, por guiarme en el camino y servirme de inspiración en el ejercicio de esta profesión con humildad y responsabilidad.

A mis hermanos, por hacerme reír cada día cada momento, sin importar las circunstancias.

A mis abuelos y abuelas, los que están, y los que en paz descansan, por su apoyo incondicional.

A mis compañeros de la carrera y profundas amistades que la universidad me ha brindado estos seis años.

GRACIAS.