

Laura Cotaina Gracia

Curvas de peso fetales del  
Hospital Universitario Miguel  
Servet y estudio de sus factores  
influyentes en gestaciones únicas

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
SAVIRON CORNUDELLA, RICARDO  
MARIANO  
CASTÁN MATEO, SERGIO

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial –  
SinObraDerivada (by-nc-nd): No se  
permite un uso comercial de la obra  
original ni la generación de obras  
derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

## Tesis Doctoral

# CURVAS DE PESO FETALES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET Y ESTUDIO DE SUS FACTORES INFLUYENTES EN GESTACIONES ÚNICAS

Autor

**Laura Cotaina Gracia**

Director/es

**SAVIRON CORNUDELLA, RICARDO MARIANO  
CASTÁN MATEO, SERGIO**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

**2018**





**Universidad**  
Zaragoza

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**“Curvas de peso fetales del Hospital  
Universitario Miguel Servet y estudio de sus  
factores influyentes en gestaciones únicas”**

**TESIS DOCTORAL**

Laura Cotaina Gracia

Zaragoza, 2018



“Curvas de peso fetales del Hospital Universitario Miguel Servet  
y estudio de sus factores influyentes en gestaciones únicas”

---

**MEMORIA PRESENTADA POR**

**LAURA COTAINA GRACIA**

Para optar al grado de Doctor en Medicina  
por la Universidad de Zaragoza

**DIRIGIDA POR**

**Dr. SERGIO CASTÁN MATEO  
Dr. RICARDO SAVIRÓN CORNUDELLA**

---



## **AGRADECIMIENTOS**



Quisiera agradecer a todas las personas que, de una forma u otra, me han ayudado tanto en el ámbito profesional como el personal en el desarrollo de este trabajo. Estas palabras se quedan cortas para agradecer todo el tiempo que han dedicado:

En primer lugar, mi agradecimiento al Dr. D. Sergio Castán Mateo por su disposición a dirigir esta tesis doctoral desde el primer día. Gracias por la confianza y el apoyo recibido. Por el buen criterio a la hora de enfocar y presentar el trabajo y por el impulso necesario para completar el proyecto.

Al Dr. D. Ricardo Savirón Cornudella, director de esta tesis y pilar fundamental de este trabajo. Gracias por brindarme la oportunidad de formar parte de este proyecto. Gracias por tu paciencia infinita, tu buena disposición para ayudarme en todos los obstáculos que han ido surgiendo. Has sido el impulso necesario para llevar a buen puerto este trabajo. Esta tesis es tanto tuya como mía.

Al Prof. D. Luis Mariano Esteban Escaño, por tu gran trabajo en la confección de la parte estadística de esta tesis. Gracias por compartir tus extensos conocimientos en este campo y ayudarme a comprender el trabajo realizado en este proyecto.

A mis compañeros del Servicio de Obstetricia y Ginecología del HUMS, por acompañarme a lo largo de estos años en este camino, en ocasiones difícil, para convertirme en mejor profesional. Gracias por todos vuestros consejos y muestras de cariño en todo este tiempo. Es un orgullo formar parte de esta gran familia.

A mi familia, en especial a mis padres, José Luis y M<sup>a</sup> José, y mi hermana Andrea. Por vuestro apoyo incondicional. Porque lo que soy es gracias a vosotros. Gracias por los principios y valores que me habéis inculcado, sois mi ejemplo a seguir. Os quiero

A mi marido, Guillermo. Gracias por estar siempre que te he necesitado, por tus consejos, tu paciencia infinita, en definitiva, por ser el mejor compañero de vida que podría haber elegido.

A todos, MUCHAS GRACIAS



*Daría todo lo que sé,  
por la mitad de lo que ignoro*  
René Descartes (1596 - 1650)

*Elige un trabajo que te guste,  
y no tendrás que trabajar ni un día de tu vida.*  
Confucio (551 AC-479 AC))



## **INDICE DE CONTENIDOS**



---

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>21</b>
1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO. ETIOLOGIA.....	23
1.2. FISIOPATOLOGÍA CIR .....	27
1.3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS PEG/CIR.....	30
1.4. CRIBADO DE LOS PEG/CIR.....	32
1.5. DIAGNÓSTICO DE FETOS CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO .....	34
1.6. MANEJO ANTENATAL DE LOS PEG/CIR .....	43
1.7. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN EN FETOS CON PERCENTIL <10 .....	48
1.8. MODELOS DE CRECIMIENTO FETAL.....	50
1.8.1. Ventajas e inconvenientes de modelos ajustados o "customizados" .....	54
1.8.2. Hadlock.....	56
1.8.3. Tablas de Carrascosa .....	59
1.8.4. Gardosi .....	61
1.8.5. Figueras .....	65
1.8.6. Intergrowth 21.....	66
1.8.7. Modelo OMS .....	69
1.9. CONTROL DEL BIENESTAR FETAL INTRAPARTO .....	73
1.9.1. Historia de la monitorización fetal intraparto .....	73
1.9.2. Registro cardiotocográfico.....	74
1.9.3. Medidas de segundo nivel: pH de calota.....	79
1.9.4. Protocolo de actuación en HUMS .....	81
1.10. RESULTADOS NEONATALES ADVERSOS .....	83
1.10.1. Asfixia fetal .....	83
1.10.2. Resultados neonatales adversos en fetos con percentil menor de 10.....	88
2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS .....	95
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	97
2.2. OBJETIVOS .....	98
2.2.1. Objetivo principal.....	98
2.2.2. Objetivos secundarios .....	98
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	99
3.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL.....	101
3.2. HIPÓTESIS OPERATIVA.....	101
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	103

---

---

<b>4.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>105</b>
4.1.1. Ámbito de estudio.....	105
4.1.2. Criterios de selección .....	106
<b>4.2. DESCRIPCIÓN DE TÉCNICAS Y PROTOCOLOS .....</b>	<b>107</b>
4.2.1. Control de la gestación.....	107
4.2.2. Finalización de la gestación y asistencia al parto en HUMS .....	110
<b>4.3. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>111</b>
4.3.1. Diseño y fases del estudio .....	111
4.3.2. Fuentes de datos empleadas .....	112
4.3.3. Variables del estudio .....	113
4.3.4. Elaboración del modelo de crecimiento fetal del HUMS .....	115
4.3.5. Estudio comparativo de modelos de crecimiento fetal españoles e internacionales.....	118
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>121</b>
<b>5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.....</b>	<b>123</b>
<b>5.2. CREACIÓN DEL MODELO DE CRECIMIENTO DEL HUMS.....</b>	<b>125</b>
<b>5.3. COMPARACIÓN DE FETOS PEG DEL MODELO DEL HUMS CON OTROS MODELOS DE CRECIMIENTO .....</b>	<b>132</b>
<b>5.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN FETOS PEG.137</b>	
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>145</b>
<b>6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>147</b>
6.1.1. Características de la muestra de estudio .....	148
6.1.2. Métodos para controlar los posibles sesgos.....	149
<b>6.2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA CIENTÍFICA.....</b>	<b>151</b>
6.2.1. Importancia del diagnóstico precoz de fetos PEG. .....	151
6.2.2. Errores de la ecografía del tercer trimestre en el diagnóstico de PEG .....	155
6.2.3. Modelos de crecimiento ajustados .....	159
6.2.4. Comparación de fetos PEG del modelo del HUMS con otros modelos de crecimiento .....	178
<b>6.3. RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS .....</b>	<b>180</b>
6.4.1. Apgar <7 a los 5 minutos .....	183
6.4.2. Cesáreas o partos instrumentales por RPBF.....	185
6.4.3. Mortalidad fetal .....	188

---

<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>191</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>195</b>
<b>9. ABREVIATURAS .....</b>	<b>221</b>



# **1. INTRODUCCIÓN**



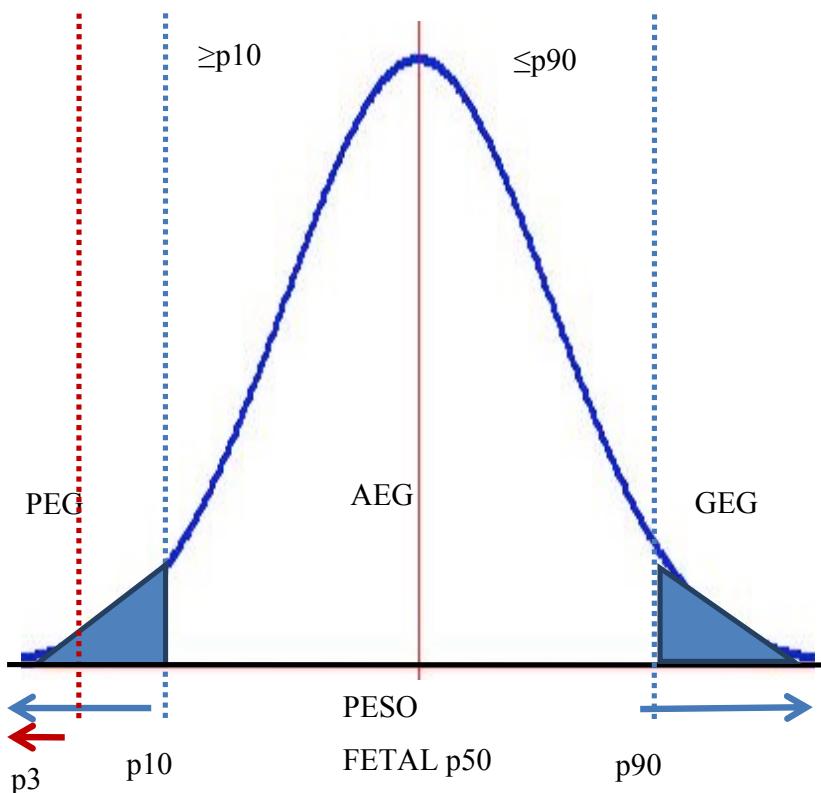
## **1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO. ETIOLOGIA**

El diagnóstico de las alteraciones del crecimiento fetal es uno de los principales problemas a los que se enfrentan los obstetras en su práctica clínica diaria. La velocidad de crecimiento fetal es uno de los indicadores fundamentales de bienestar fetal intrauterino, por ello, desviaciones anormales respecto a los parámetros establecidos, pueden comportar actuaciones obstétricas que impliquen toma de decisiones importantes, incluyendo la finalización de la gestación o actuaciones específicas sobre el neonato. El método ideal para estimar el peso fetal es la realización ecográfica de una biometría.<sup>1-4</sup>

Mediante la curva de Gauss se distribuyen los pesos de los fetos para una determinada edad gestacional (EG) (Figura 1). De esta manera se puede clasificar el crecimiento fetal en:<sup>5</sup>

- Adecuado para la edad gestacional (AEG). Un crecimiento fetal adecuado es aquel que se encuentra entre un percentil 10 y 90. Cualquier desviación de estos valores supone una alteración del crecimiento y por lo tanto implica un factor de riesgo añadido para estos fetos.
- Grande para la edad gestacional (GEG) o macrosoma. Son aquellos fetos que se encuentran por encima del percentil 90. Representan el 10% de los fetos. Es importante el diagnóstico de estas gestantes, ya que se asocian con mayor morbilidad materna y neonatal, incluyendo trabajo de parto prolongado, parto instrumental, distocia de hombros y lesión del plexo braquial.<sup>6</sup>
- Pequeño para la edad gestacional (PEG). Fetus que se encuentran por debajo del percentil 10. Esta entidad afecta al 10% de todas las gestaciones.<sup>3,7,8</sup> Se trata de un grupo muy heterogéneo que incluye dos tipos de fetos con etiología, pronóstico y manejo diferente:
  - PEG anormal: Son aquellos fetos con PFE por debajo del percentil 10 en los que se detecta una causa infecciosa o genética.

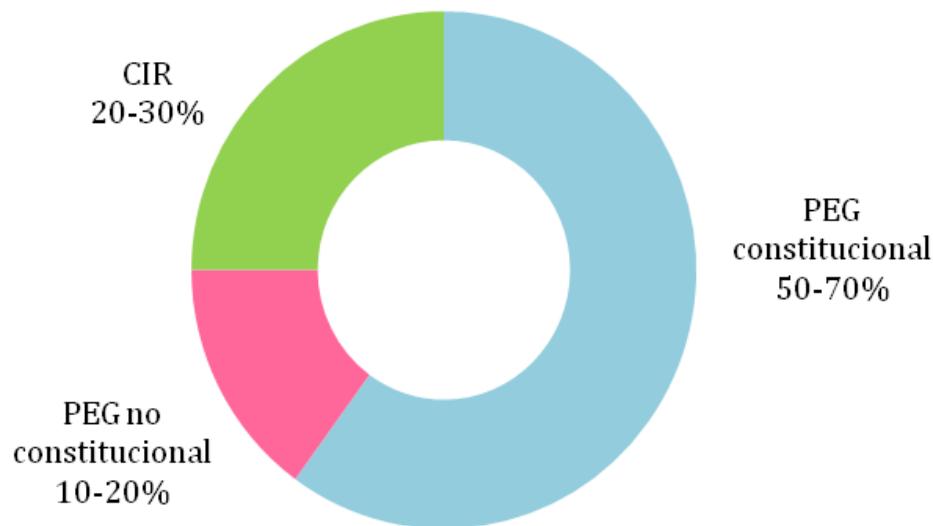
- PEG constitucional: Son aquellos fetos que se encuentran con un PFE entre los percentiles 3 y 10 con Doppler normal y con una valoración anatómica dentro de los límites de la normalidad. Son fetos pequeños por una patología extrínseca a la placenta. Se trata de fetos sanos cuyo potencial de crecimiento no se encuentra alterado.<sup>9,10</sup>
- Crecimiento intrauterino retardado (CIR): Es el término empleado para designar a los fetos que no han alcanzado su potencial de crecimiento. En este grupo existe una insuficiencia placentaria. Por definición, los fetos CIR pueden ser aquellos que presenten:<sup>11</sup>
  - PFE menor al percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas.
  - PFE inferior al percentil 3 independientemente del Doppler.



**Figura 1.** Curva de Gauss que permite distribuir el peso fetal para una edad gestacional en AEG, PEG o GEG.

Los fetos que se encuentran por debajo del percentil 10 requieren controles muy estrictos, debido a la mayor morbilidad que presentan, incluyendo cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal, baja puntuación de Apgar a los 5 minutos, mayor necesidad de reanimación neonatal, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal, mala evolución neurológica y mortalidad neonatal.<sup>3,12-16</sup>

En el 50-70% de las ocasiones los PEG son constitucionales, seguidos de fetos CIR (20-30%) y PEG no constitucionales (10-20%). En la Figura 2 se muestra representado de forma gráfica cómo se distribuyen.<sup>17</sup>



**Figura 2.** Distribución fetos con percentil <10

La etiología de los fetos que se encuentran por debajo del percentil 10, muchas veces no llega a conocerse, pero suele deberse a factores maternos, fetales o placentarios. Aunque los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son distintos, con frecuencia, desembocan en un nexo común: una alteración del flujo útero-placentario y una nutrición fetal subóptima. En la Tabla 1, se resumen las causas más frecuentes de alteraciones del crecimiento.<sup>17</sup> Como resumen, la etiología de los PEG es:

- CIR (20-30%). La causa suele ser una alteración intrínseca a la placenta que impiden un crecimiento fetal adecuado. Destacando las trombofilias o vasculopatías como la preeclampsia.<sup>17</sup>

- PEG no constitucionales (10-20%). La causa es extrínseca a la placenta, pudiendo tratarse de causa infecciosa (Citomegalovirus, Rubeola, Herpes virus), alteraciones genéticas, cromosómicas (trisomía 18, triploidia, delección del brazo corto del cromosoma 4, mosaicismo placentario), hábitos tóxicos durante el embarazo (alcohol, hábito tabáquico, cocaína), fármacos como la hidantoína o los dicumarínicos.<sup>17</sup>

**Tabla 1. Causas más frecuentes de alteración del crecimiento fetal.**<sup>17</sup>

Fetos pequeños para edad gestacional normal (50-70%)
• Constitucional
Crecimiento intrauterino restringido (20-30%)
• Primario
• Secundario
– Trombofilias
– Vasculopatías (Preeclampsia)
Fetos pequeños para edad gestacional anormal (10-20%)
• Causa infecciosa:
– Citomegalovirus
– Rubeola
– Herpes virus
• Síndromes genéticos
• Malformaciones congénitas
– Fetales
– Placentarias: síndrome de transfusión feto-fetal
• Síndromes cromosómicos
– Trisomía 18
– Triploidía
– Delección brazo corto cromosoma 4
– Mosaicismo placentario
• Disomía monoparental
• Tóxicos
– Alcohol
– Tabaco
– Cocaína
• Fármacos
– Hidantoína, Dicumarínicos

## **1.2. FISIOPATOLOGÍA CIR**

La fisiopatología del CIR más aceptada en la actualidad para explicar la insuficiencia placentaria es la vasoconstricción crónica de las vellosidades terciarias, originada por una invasión trofoblástica inadecuada de las arterias espirales maternas.<sup>18</sup> Cuando la función placentaria está deteriorada, se produce un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo en las vellosidades terciarias.

La disfunción crónica placentaria tiene un carácter progresivo, de forma que la afectación del estado fetal es gradual y su severidad es proporcional al porcentaje de territorio placentario afectado. Cuando el feto ve disminuida la aportación de nutrientes y oxígeno pone en marcha mecanismos adaptativos frente a esta situación de hipoxia y desnutrición.<sup>19</sup> Los fetos CIR pueden clasificarse en precoces y tardíos según el momento en el que se produce su diagnóstico.

En las fases iniciales, el feto utiliza como mecanismo adaptativo una disminución de su velocidad de crecimiento y captura de manera más eficiente el oxígeno. Si la situación se mantiene, el feto entra en una fase de hipoxemia que se puede prolongar durante varias semanas, hasta alcanzar cierto umbral de saturación de oxígeno por debajo del cual tienen lugar una serie de cambios hemodinámicos.

Estos cambios hemodinámicos tienen como principal objetivo preservar el aporte de oxígeno a los órganos nobles (corazón, coronarias y suprarrenal), es la llamada centralización. Para ello, se redistribuye el gasto cardíaco, de forma que se produce vasodilatación de aquellos territorios en los que se quiere preservar el flujo sanguíneo a expensas de la vasoconstricción de territorios secundarios.<sup>17</sup>

A nivel ecográfico se pueden objetivar estas manifestaciones con el Doppler. Dentro de los cambios incluidos en la centralización nos encontramos con:<sup>20,21</sup>

- Aumento de la pulsatilidad de la arteria umbilical, aumentando sus resistencias (IPAU > p95).

- Vasodilatación cerebral en el sistema nervioso central. A nivel del estudio Doppler se manifiesta como una disminución de la resistencia de la arteria cerebral media (IPACM < p5).
- Aumento de flujo hacia las glándulas adrenales.
- Disminución de líquido amniótico (LA). Este mecanismo sería explicado en parte por la disminución de la perfusión renal como consecuencia de la centralización. Esta disminución se produce de forma progresiva en los fetos CIR, llegando en los casos más extremos al oligoamnios.
- La redistribución cardiaca. El corazón fetal izquierdo irriga un territorio de baja resistencia, el cerebro; mientras que el corazón derecho irriga un territorio de alta resistencia, la placenta. En algunos fetos se puede observar la vasodilatación de las arterias coronarias, como consecuencia de la mayor demanda de oxígeno por parte del miocardio. Se identifica éste como signo de descompensación tardía y mal pronóstico, asociado a una mortalidad del 50%.

Si la situación persiste, el feto inicia la obtención de energía utilizando la vía anaeróbica a partir de la glucosa, produciendo hidrogeniones que acidifican el medio, es la fase de acidosis, que implica el fracaso de los mecanismos de compensación. Uno de los órganos más afectados por esta acidemia es el corazón. Las fibras miocárdicas sufren fenómenos de necrosis y son sustituidas por tejido fibroso, produciéndose una alteración de la función diastólica.<sup>17</sup>

Esta se hace patente por la alteración de los flujos venosos en el Doppler, se produce una disminución de las velocidades durante la contracción atrial y un aumento de los índices de pulsatilidad. La alteración del ductus venoso y de la vena umbilical (VU), se produce en las últimas fases del deterioro fetal. Estos cambios se encuentran relacionados con aumento de la postcarga del ventrículo derecho y fallo cardiaco derecho por hipoxia del miocardio. Si esta situación persiste, la muerte fetal acontece en horas.<sup>22,23</sup>

Es importante diferenciar entre CIR de inicio precoz y CIR de inicio tardío ya que se trata de dos entidades muy diferentes en cuanto a la historia natural del deterioro fetal, su gravedad y manejo.

La edad gestacional para diferenciar entre CIR precoz y CIR tardío es arbitraria. Se considera un CIR de inicio precoz cuando el diagnóstico se produce antes de las 32-34 semanas de gestación o cuando el parto se produce antes de las 37 semanas. Si el diagnóstico o el parto se produce por encima de este periodo se consideraría un CIR tardío.<sup>24,25</sup>

El CIR de inicio precoz, representa el 20-30% de los fetos CIR,<sup>26</sup> se asocia con preeclampsia hasta en el 50% de los casos.<sup>26</sup> Estos fetos se encuentran en una situación de insuficiencia placentaria e hipoxia fetal crónica, esto explicaría que el Doppler de la arteria umbilical (AU) se encuentre alterado en un porcentaje importante de las pacientes.<sup>27</sup> La insuficiencia placentaria se asocia con signos histológicos de implantación placentaria anormal.<sup>28</sup> Se produce una disminución de la superficie vellositaria funcional.<sup>25</sup>

El deterioro fetal severo es individual para cada gestación, suele producirse de forma progresiva pudiendo durar varias semanas.<sup>29</sup> Las alteraciones del Doppler permiten conocer el estado de deterioro fetal. Inicialmente, se altera el Doppler de la AU y arteria cerebral media (ACM), seguido de alteraciones venosas, principalmente el ductus venoso.<sup>29</sup> Sin embargo, el momento de la extracción fetal sigue siendo un reto, siendo muy importante encontrar un equilibrio entre los riesgos que entraña la prematuridad y los riesgos de mantener al feto intraútero en una situación de hipoxia.<sup>25</sup>

El CIR de inicio tardío representa el 70-80% de los fetos CIR. Su asociación con preeclampsia es baja, aproximadamente el 10% de los casos.<sup>26</sup> La fisiopatología se produce por una afectación placentaria, por alteraciones en la implantación o por un daño placentario producido en la segunda mitad del embarazo.<sup>25</sup> El resultado final es un desequilibrio entre la oferta y la demanda de inicio tardío que produce una vasodilatación cerebral que ocasiona alteraciones en el Doppler de la ACM, con  $IP < p5$ .<sup>30</sup> En situaciones de deterioro fetal avanzado no suele acarrear alteraciones del ductus venoso.

La cascada del deterioro fetal descrita en el CIR precoz no suele observarse en el CIR tardío.<sup>25</sup> Las alteraciones del Doppler del CIR tardío no siguen un deterioro progresivo, por ello puede producirse un deterioro más agudo que produzca secuelas importantes o incluso la muerte fetal. Esto podría explicarse por una peor tolerancia de los fetos a término a una situación de hipoxia en comparación con el prematuro. Estas gestaciones no deberían suponer un problema en el manejo, ya que la finalización no entraña el riesgo de la prematuridad. Sin embargo, el problema de estas gestaciones se encuentra en el diagnóstico ya que muchas de ellas pasan desapercibidas.

En la Tabla 2 se muestran a modo de resumen las diferencias más importantes entre estas dos entidades. Esta tesis doctoral se centra en el PEG de inicio tardío con el fin de mejorar sus tasas de detección y objetivar si un modelo específico de crecimiento mejoraría los resultados perinatales.

**Tabla 2.** Diferencias entre CIR de inicio precoz y CIR de inicio tardío<sup>31</sup>

CIR PRECOZ	CIR TARDÍO
20-30%	70-80%
Preeclampsia 50%	Preeclampsia 10%
Alteración del Doppler AU	Alteración del Doppler Arteria Cerebral Media
Alteración del Doppler secuencial	No
Deterioro fetal lento	Deterioro fetal agudo
Problema con el manejo obstétrico	Problemas con el diagnóstico
Insuficiencia placentaria severa	Insuficiencia placentaria moderada
Hipoxia severa: adaptación CV	Hipoxia moderada: No adaptación CV
Manifestaciones fetales importantes	Manifestaciones fetales sutiles
Adaptación fetal fácil (Feto pequeño)	Adaptación fetal difícil (Feto grande)
Alta mortalidad y morbilidad	Baja mortalidad y morbilidad

### **1.3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS PEG/CIR**

La identificación de los fetos PEG y en especial de los CIR es importante ya que en este grupo de fetos es donde se encuentra la mayor prevalencia de morbi-mortalidad perinatal.

La restricción del crecimiento fetal condiciona un aumento del riesgo de muerte fetal intraútero y morbi-mortalidad neonatal, incrementándose este riesgo en aquellos fetos con pesos estimados por debajo del percentil 3.<sup>32</sup>

Gardosi et al.<sup>33</sup> en un artículo publicado en 2014 observaron cómo la mayoría de las muertes fetales se encontraban asociadas a algún factor de riesgo, por este motivo si se pudieran identificar esos factores de riesgo, la mayoría de las muertes serían potencialmente evitables. Por este motivo, una mejora en el diagnóstico supondría una mejora en los resultados perinatales adversos inherentes a estas gestaciones.

El grupo de fetos CIR, a pesar de que sólo representa un 20-30% del total de fetos con peso por debajo del percentil 10, es uno de los grandes contribuyentes a los resultados perinatales adversos. Supone un aumento del riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto y de acidosis metabólica, dos situaciones asociadas con el posterior desarrollo de encefalopatía hipóxica, parálisis cerebral y desarrollo psicomotor anormal.<sup>34</sup>

Se asocia a un incremento de morbilidad neonatal significativa, incluyendo enterocolitis necrotizante, síndrome de distréss respiratorio, hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia y aumento de la mortalidad. Esta patología es más prevalente en el grupo de los fetos pretérmino, llegando a aparecer hasta en el 50% de los casos frente al 20% cuando se trata de fetos a término.<sup>35,36</sup> El CIR es el principal factor de riesgo independiente para parto prematuro en nulíparas, responsable de un 23% del riesgo y uno de los principales factores en multíparas.<sup>37</sup>

Al comparar la tasa de mortalidad entre fetos con crecimiento normal y fetos con restricción del crecimiento, la tasa de mortalidad es 6-10 veces superior en este segundo grupo.<sup>38</sup> Está asociada con el 20% de la mortalidad de los fetos a término y hasta con el 50% de los fetos pretérmino.<sup>39</sup>

Pese a que un número significativo de fetos con moderada restricción del crecimiento llegan a alcanzar el crecimiento adecuado, basándose en la altura y el peso a los 18 años de edad, los fetos que están por debajo del percentil 3 de peso al nacer tienen mayor dificultad para lograrlo, y tienden a presentar menor peso y estatura que sus equivalentes en edad gestacional a lo largo de la infancia y adolescencia.<sup>40</sup>

Esta patología también es importante en la vida adulta, la falta de nutrientes durante el desarrollo intrauterino, condiciona una serie de cambios en el metabolismo lipídico y en los factores hemostáticos de forma permanente, que “programan” al neonato para un riesgo incrementado de hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo II, accidente vascular cerebral y muerte por enfermedad coronaria.<sup>41,42</sup>

Diversos estudios observaron que estos fetos no experimentaban una mayor tasa de distrés respiratorio, acidosis metabólica o parálisis cerebral. Sin embargo, sí encontraron una mayor prevalencia para desarrollar enfermedades cardiovasculares o alteraciones metabólicas como la diabetes en la edad adulta.<sup>43,44</sup>

El grupo de fetos PEG, a pesar de no presentar tantas complicaciones como el grupo de fetos CIR, sí que ha demostrado tener peores resultados perinatales y un peor desarrollo neurológico a largo plazo que los fetos con un crecimiento fetal adecuado.<sup>4</sup> En el caso de los PEG normales, la importancia clínica residirá en la patología subyacente y no en el grado de restricción que presenten.

## **1.4. CRIBADO DE LOS PEG/CIR**

Globalmente, la sensibilidad para la detección de un CIR es baja, alrededor del 15%.<sup>45</sup> Sin embargo, si consideramos los CIR que terminan en un parto prematuro, la sensibilidad es cercana al 90% para CIR asociado a preeclampsia y de un 60% para el CIR sin preeclampsia asociada.<sup>45</sup>

En general, el estudio de las ondas de velocidad de flujo de las arterias uterinas, detecta mejor los casos de peor resultado que requieren una finalización más precoz del embarazo.<sup>17</sup>

Debido a que la etiopatogenia de la preeclampsia y del CIR asienta en un defecto placentario, consecuencia de una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales, el estudio Eco-Doppler de las arterias uterinas es uno de los métodos de cribado más utilizado.<sup>45</sup>

Al inicio de la gestación, la presencia de “notch” o muesca diastólica en la onda de flujo de la arteria uterina (AUt), junto con un flujo diastólico bajo, refleja una alta resistencia vascular. La resistencia de la AU disminuye conforme avanza la edad gestacional debido a una expansión del territorio fetoplacentario.<sup>46</sup>

Los primeras manifestaciones de una alteración placentaria pueden detectarse mediante la presencia de “notch” en las arterias uterinas en las semanas 12-14 de gestación, y en caso de persistir más allá de la semana 24, es indicador de resistencia placentaria anómala.<sup>47,48</sup> En la Figura 3, se puede advertir la presencia de “notch” o muesca diastólica en la onda de flujo de la arteria uterina.

En los últimos años, diferentes estudios han analizado la posibilidad de mejorar el poder predictivo de aquellas gestantes susceptibles de desarrollar preeclampsia y fetos con restricciones del crecimiento, mediante la combinación de factores de riesgo, estudio Doppler de las arterias uterinas y marcadores bioquímicos. Esta asociación, permitiría una mejora de la sensibilidad. No obstante, serían necesarias series prospectivas para establecer la validez de estos estudios y no se pueden recomendar de forma rutinaria.<sup>17</sup>

Litwińska et al.<sup>49</sup> publicaron un estudio cuyo objetivo fue establecer algoritmos diagnósticos para el diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino y de preeclampsia. Demostraron que el modelo de cribado más eficaz para la predicción de restricción de crecimiento se basaba en un análisis combinado de factores de riesgo materno, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina y la concentración de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPPA-A), mostrando una sensibilidad del 91% y una especificidad del 83%.

Concluyeron, que el modelo establecido en este estudio podría ser un método valioso para identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y complicaciones relacionadas. La capacidad de predecir la aparición de preeclampsia en el embarazo precoz permitiría reducir la morbilidad materna y fetal mediante la introducción de una estricta vigilancia obstétrica.



*Figura 3. Doppler de la Arteria uterina: notch*

## **1.5. DIAGNÓSTICO DE FETOS CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO**

El diagnóstico de las alteraciones del crecimiento es un desafío para todos los profesionales de la atención médica materna, en particular en los embarazos de bajo riesgo, su cribado es complejo y requiere de mayor atención desde la primera consulta, con una correcta anamnesis para poder identificar aquellas gestantes susceptibles o en riesgo de tener fetos con alteraciones del crecimiento. Esta atención se deberá de mantener hasta el final de la gestación.

El mejor método para estimar el peso fetal es mediante el uso de ecografía. Sovio et al.<sup>50</sup> recomendaron la realización de screening universal para mejorar la detección de fetos PEG.

Con los métodos actuales de evaluación clínica no se diagnostican a un porcentaje importante de fetos PEG, perdiéndose hasta un 50% de fetos con un percentil <10.<sup>51</sup> Estudios de investigación anteriores apuntaban que con los métodos habituales de atención prenatal solo se conseguía detectar el 16% de los fetos PEG.<sup>52</sup> Previamente, Hepburn et al.<sup>53</sup> en 1986 observaron que en tan solo el 26% de los fetos PEG se tuvo sospecha diagnóstica antes del nacimiento, por lo tanto, el 74% de estos fetos PEG no fueron diagnosticados durante la gestación.

Los métodos de los que disponemos actualmente para el diagnóstico de restricciones del crecimiento intrauterino incluirían una detallada anamnesis con el fin de identificar factores de riesgo, posteriormente la medición de altura de fondo uterina y la ecografía.

➤ Anamnesis:

En la primera consulta se debería realizar una correcta anamnesis para seleccionar las gestantes más susceptibles de desarrollar alteraciones del crecimiento y que se beneficiarían de un control del crecimiento fetal más estricto.

Los factores de riesgo antenatal para la aparición de alteraciones del crecimiento son múltiples y no siempre se encuentran bien definidos, en la Tabla 3 se muestran algunos de ellos.

**Tabla 3. Factores de riesgo para las alteraciones del crecimiento fetal.**<sup>17</sup>

• Historia previa de alteración de crecimiento o muerte perinatal (incrementa por 4-5)
• Factores maternos (incrementan el riesgo por 2):
- Edad materna $\geq$ 35 años
- IMC $<$ 20
- Nuliparidad
- Intervalo entre gestaciones $<$ 6 meses
- Alcohol, tabaco y otras drogas
• Infecciones
• Enfermedades maternas (incrementa el riesgo por 3):
– Trombofilias
– Enfermedades renales y vasculares
– Obesidad
– Diabetes
– Hipertensión arterial

➤ Altura de fondo uterina (AFU):

A partir de la semana 26, se debería realizar la medición de la altura uterina de forma rutinaria en cada visita prenatal.<sup>11,54</sup> Debe realizarse con la gestante en decúbito supino, midiendo la distancia en centímetros desde el “fundus” uterino a pubis.

Meler et al.<sup>55</sup> en 2005 calcularon la AFU y la correlacionaron con percentiles. La AFU que se relacionaba con un PFE menor a un percentil 10 en función de la EG, la observaron con las siguientes medidas (26 EG- 24,7 cm; 28 EG- 25,8 cm; 30 EG- 26,9 cm; 32 EG- 28 cm; 34 EG – 29,1 cm; 36 EG- 30,2 cm; 28 EG – 31,3 cm; 40 EG – 32,4 cm). En la Tabla 4 se muestran la media y los percentiles 10 y 90 de la altura uterina para cada EG en el intervalo estudiado.

**Tabla 4.** Altura uterina: curvas de normalidad y valor diagnóstico para bajo peso neonatal.<sup>55</sup>

Media y percentiles 10 y 90 de la altura uterina (cm) para cada semana de EG			
EG	p10	p50	p90
24	23,6	25,3	27
25	24,1	26	27,8
26	24,7	26,6	28,6
27	25,2	27,3	29,4
28	25,8	28	30,2
29	26,3	28,7	31
30	26,9	29,4	31,8
31	27,4	30	32,6
32	28	30,7	33,5
33	28,5	31,4	34,3
34	29,1	32,1	35,1
35	29,6	32,8	35,9
36	30,2	33,4	36,7
37	30,8	34,1	37,5
38	31,3	34,8	38,3
39	31,9	35,5	39,1
40	32,4	36,2	39,9
41	33	36,8	40,7
42	33,5	37,5	41,5

EG: Edad Gestacional; p10: percentil 10; p50: percentil 50; p90: percentil 90.

La medición de la AFU es el método más habitual de despistaje de alteraciones del crecimiento debido a su sencillez, bajo coste y reproductibilidad. Sin embargo, en poblaciones de bajo riesgo tiene una tasa de detección baja;<sup>52</sup> siendo esta sensibilidad todavía menor entre las gestantes con mayor Índice de Masa Corporal (IMC).<sup>56,57</sup>

La importancia del diagnóstico de alteraciones del crecimiento fetal hace necesaria la utilización de métodos más sofisticados que la medición de la altura de fondo uterino.

➤ Ecografía:

Actualmente, el método utilizado para el diagnóstico de fetos con restricción de crecimiento es la biometría por ecografía y la exploración Doppler de la AU y cerebral, en búsqueda de la presencia de redistribución arterial como signo Doppler más sensible de insuficiencia placentaria.<sup>22</sup> La utilización de Doppler debería reservarse para aquellas gestaciones con una enfermedad materna o fetal susceptibles de afectar al crecimiento intrauterino, o ante la sospecha clínica o ecográfica de bajo peso.

Para la correcta estimación del peso fetal por ecografía se deben tener en cuenta:

1. Correcta datación de la gestación en la ecografía de primer trimestre:

- Si la longitud cráneo-caudal (LCC) < 84 mm, la datación se realizará midiendo el diámetro cráneo-caudal (CRL), utilizando el método propuesto por Robinson et al.<sup>58</sup>
- Si LCC  $\geq$  84 mm la datación se realizará midiendo el diámetro biparietal (DBP). Segundo método propuesto por Mul et al.<sup>59</sup>

El cálculo de la edad gestacional utilizando la fecha de última regla (FUR), en muchas ocasiones, sobreestima la duración de la gestación, pues hasta un 20% de las mujeres con reglas regulares presentan ovulaciones tardías.<sup>60</sup>

Dado que la realización de la ecografía del primer trimestre es universal en nuestro medio, será sencillo corregir la edad gestacional por CRL.

## 2. Cálculo de peso fetal estimado según Hadlock:

Debemos tener en cuenta que la ecografía no es una báscula que nos proporcione el peso exacto del recién nacido. Existen diferentes fórmulas para la estimación del peso fetal, de todas ellas, la propuestas por Hadlock et al.<sup>1</sup> es la más utilizada.

Las fórmulas para el cálculo del PFE han sido múltiples y han ido cambiando a lo largo del tiempo. Inicialmente Willocks et al.<sup>61</sup> en 1964 utilizaron el diámetro biparietal (DBP) como parámetro indicador. Fue el primer dato cuantificable relacionado con el peso fetal. En años posteriores, Campbell et al.<sup>62</sup> propusieron un nuevo modelo matemático para el cálculo del peso fetal a partir de la medida de la circunferencia abdominal (CA).

Posteriormente, se observó que era preferible la combinación de varios parámetros fetales para la estimación del peso fetal. De esta forma se obtenía una mayor precisión, y la posibilidad de calcular el peso, aunque no se hubiera podido efectuar una biometría completa; en ocasiones, era difícil la obtención de algunos parámetros biométricos, por ello de esta forma se facilitaba la medición.

Hadlock et al.<sup>2</sup> propusieron diferentes fórmulas para el cálculo del PFE, de ellas la más utilizada era la que incluía como variables el DBP o la circunferencia cefálica (CC), CA y la longitud del fémur (LF). El empleo de estos tres parámetros proporcionó una mejor aproximación en la estimación del peso.

Actualmente, la fórmula de Hadlock et al.<sup>1,2</sup> es el método más utilizado para el cálculo del PFE, ya que a través de datos biométricos de la cabeza, el abdomen y el fémur tiene una capacidad de predicción del 95%.

La exactitud en la estimación del peso fetal depende de la edad gestacional, el tamaño y posición del feto, las condiciones maternas, así como la experiencia del obstetra. Estas variables producen una variación intra e interobservador en las distintas mediciones. La diferencia media entre el peso estimado ecográficamente y el peso real en el momento del nacimiento puede oscilar entre el 6% y el 15%.<sup>63</sup>

Las mediciones de controles del PFE se harán en intervalos no inferiores a dos semanas, puesto que evaluaciones más frecuentes generan un alto número de falsos positivos.<sup>64</sup>

### 3. *Estimación del percentil del peso fetal*

Una vez calculado el PFE, se puede comparar el peso predefinido dentro de los estándares de población escogidos, y clasificarlo en un percentil determinado. Este dato mostrará una instantánea de la situación fetal.

Para detectar si un feto tiene un crecimiento adecuado, se debería comparar su peso con las tablas de crecimiento poblacional descritas para una determinada edad gestacional. De esta forma, obtendríamos el percentil en el que se situaría el feto en función del cálculo de su PFE obtenido por ecografía.

Clásicamente, se han utilizado curvas de pesos neonatales, sin embargo, actualmente han surgido trabajos que apoyan la utilización de curvas de peso fetal.<sup>1,65</sup>

La elección de una curva u otra, influirá en el resultado del percentil, ya que, al comparar diferentes curvas, se puede observar como para un mismo PFE el percentil obtenido es diferente.

#### ➤ Estudio Doppler

La ecografía Doppler permite la evaluación *in vivo* de la circulación feto-placentaria. Los vasos más comúnmente estudiados en el contexto de CIR son la AU, la ACM y el ductus venoso.

La resistencia al flujo sanguíneo a través de la placenta, disminuye conforme avanza la gestación, y se refleja con alteraciones en los flujos diastólico de las arterias estudiadas. Cuando existe una restricción al flujo, el componente diastólico tiende a reducirse, resultando en un aumento del índice de pulsatilidad (IP).

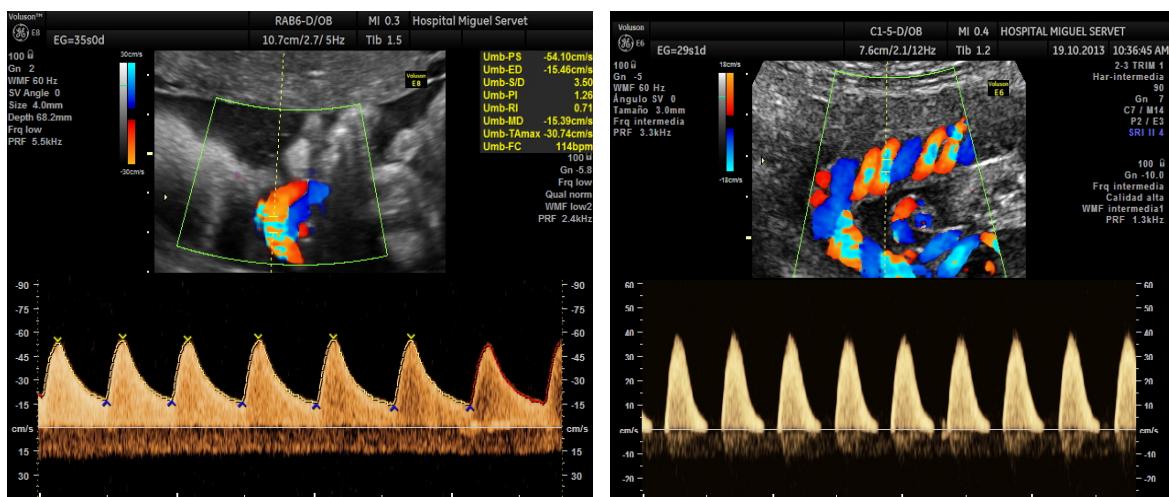
El aumento de la resistencia vascular provoca alteraciones en el componente diastólico. En las fases iniciales se produce una disminución del flujo diastólico, pudiendo llegar en los casos de mayor afectación a flujo diastólico ausente y en el caso más severo, flujo reverso, lo que impediría un adecuado intercambio de gases y substratos a través de la placenta.<sup>66</sup>

- Doppler de la Arteria Umbilical (AU)

El Doppler de la AU proporciona información diagnóstica y pronostica para el manejo del CIR. Por un lado, el aumento del IP del Doppler de la AU tiene un gran valor clínico para la identificación del CIR, solo o combinado con el ICP.

Por otro lado, la progresión de los patrones Doppler de la AU con flujo diastólico final ausente o reverso se correlaciona con riesgo de muerte inminente.

En la Figura 4 se pueden observar dos imágenes de estudio Doppler de la arteria umbilical. En la primera de ellas (Figura 4a) se trata de un estudio compatible con la normalidad, la onda diastólica tiene unas características normales. Sin embargo, en la Figura 4b se puede observar cómo existe ausencia de flujo diastólico.



**Figura 4.** 4a) Doppler de arteria umbilical normal. 4b) Doppler de arteria uterina patológico. Obsérvese la ausencia de flujo diastólico.

- Doppler de la Arteria Cerebral Media (ACM)

La ACM informa de la existencia de la vasodilatación cerebral y se trata, por tanto, de un marcador de hipoxia. Existe una asociación entre el IP-ACM anormal y un resultado perinatal y neurológico adverso, aunque no está claro si el parto pretérmino podría añadir algún beneficio.<sup>66</sup>

- Índice Cerebro-placentario (ICP)

Durante casi 20 años, la AU ha sido ampliamente aceptada como el estándar para identificar los fetos CIR. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que no se trata del único parámetro para diferenciar el CIR del PEG. El mejor parámetro individual, especialmente en los CIR tardíos, es el ICP.<sup>67</sup> Este se calcula dividiendo el IP-ACM entre IP-AU.

Este índice refleja de una manera combinada aumentos leves de la resistencia placentaria con leves reducciones de la resistencia vascular cerebral fetal. Gramellini et al.<sup>88</sup> y Baschat et al.<sup>89</sup> demostraron que el ICP era un método más sensible para detección de hipoxia que los componentes que lo integran de manera individual y se correlacionaba mejor con resultados adversos.

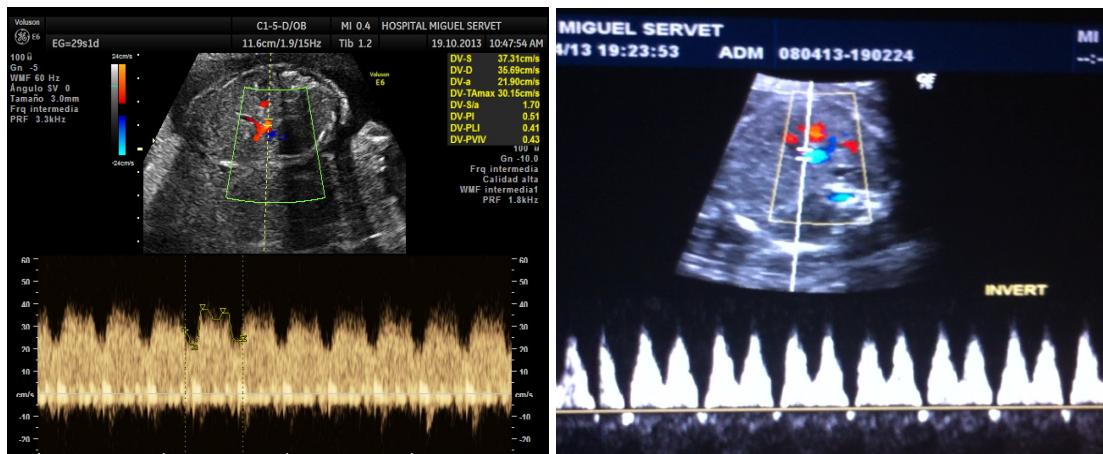
- Doppler del Ductus Venoso

El ductus venoso es el parámetro Doppler más determinante para predecir el riesgo a corto plazo de muerte fetal en el CIR de inicio temprano.<sup>29,70-72</sup>

Diferentes estudios longitudinales han demostrado que, en etapas avanzadas del compromiso fetal, la forma de ondas de flujo del ductus venoso se vuelve anómala, por lo tanto, existe una buena correlación entre la forma alterada de la onda del ductus venoso y la acidemia.<sup>29,70-72</sup>

Por lo tanto, el Doppler del ductus venoso se considera una herramienta muy útil ya que su alteración precede a otras pruebas utilizadas para valorar el bienestar fetal.

En la Figura 5, se pueden observar dos imágenes de estudio Doppler del ductus venoso. En la primera de ellas (Fig. 5a) se trata de un estudio compatible con la normalidad. La onda tiene unas características normales. Sin embargo, en la imagen (Fig. 5b) se puede observar una onda patológica.



**Figura 5.** 5a) Ductus venoso normal. 5b) Ductus venoso patológico

- Doppler de la Arteria Uterina (IP AUt)

Se calcula con el promedio del Doppler de las arterias uterinas, independientemente de si tienen notch. Sus valores son estables en el tercer trimestre.

El IP AU puede estar alterado en fetos pequeños en los que el Doppler AU sea normal. Por lo tanto, predice resultados adversos de forma más precoz.<sup>73-75</sup> Un IP AU patológico es capaz de predecir hasta el 70% de cesáreas urgentes y el 65% de los ingresos neonatales.<sup>73,75</sup>

Cuando se establece la existencia de un feto con un percentil < 10 lo primero que se debe plantear es valorar el Doppler con el fin de poder clasificarlo entre PEG o CIR. Además, en el caso de los fetos CIR los cambios en la ecografía Doppler y el registro cardiotocográfico (RCTG) se utilizan para definir las etapas del deterioro:<sup>11</sup>

- Estadio I: Para que el feto sea clasificado en este grupo debe cumplir algunos de los siguientes criterios:

- PFE <p3
  - Índice cerebro-placentario (ICP) <p5. Medición realizada en 2 ocasiones con un periodo de tiempo mayor a 12 horas.
  - IP Arteria cerebral media (IPACM) <p5. Medición realizada en 2 ocasiones con un periodo de tiempo mayor a 12 horas.
  - IP AUt > p95
- Estadio II: PFE <p10 con IP AU con flujo diastólico ausente en más del 50% de los ciclos, en las 2 arterias. La medición debe realizarse al menos en 2 ocasiones con una diferencia de tiempo mayor a 12 horas.
  - Estadio III: PFE <p10 con alguno de los siguientes criterios:
    - Arterial: IPAU con flujo diastólico reverso en más del 50% de los ciclos, en ambas arterias uterinas. La medición debe repetirse en al menos dos ocasiones con un intervalo de tiempo mayor a 6-12 horas.
    - Venoso: IP ductus venoso (DV) >p95 o flujo diastólico ausente o pulsaciones venosas de manera dicrota y persistente en al menos 2 ocasiones, separadas con un intervalo de tiempo mayor a 6-12 horas.
  - Estadio IV: PFE <p10 con alguno de los siguientes criterios:
    - Registro cardiotocográfico patológico, con variabilidad <5 en ausencia de medicación sedante y/o patrón decelerativo.
    - Flujo diastólico reverso en el DV. Medición realizada en al menos dos ocasiones con un intervalo de tiempo mayor a 6-12 horas.

## **1.6. MANEJO ANTENATAL DE LOS PEG/CIR**

Las gestaciones con fetos CIR presentan mayor riesgo de complicaciones que las gestaciones con crecimiento fetal adecuado. Sin embargo, los fetos PEG constitucionales no presentan estos riesgos, ya que en estas gestaciones no existe ningún mecanismo adaptativo a su entorno.<sup>66</sup> Esta diferenciación es clave para comprender el manejo de estas gestaciones ya que su seguimiento también es diferente.

Diversas sociedades internacionales han elaborado guías de práctica clínica para el manejo de fetos con alteraciones del crecimiento.

Entre las distintas sociedades, destacan la guía de práctica clínica número 31 de la Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), cuya última actualización fue realizada en el año 2013,<sup>76</sup> la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y nuestra Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en 2009.<sup>77</sup> Además, se dispone del protocolo del Hospital Clinic de Barcelona que es muy utilizado en la práctica clínica, siendo su última actualización en el año 2017.<sup>11</sup>

En el grupo de fetos PEG se recomienda conducta expectante hasta la semana 40-41. En fetos PEG con Doppler umbilical normal, el control se realiza de forma ambulatoria con control ecográfico cada dos-tres semanas.<sup>78</sup> La evidencia disponible aconseja un intento de parto vaginal con monitorización continua.<sup>10</sup>

En el caso de fetos CIR, el control dependerá del grado de severidad, por lo que estará condicionado por el grado de alteración del Doppler. Aunque no hay consenso de cuál es el mejor método para el control de los fetos CIR, ni hay protocolos estrictos establecidos, actualmente, la mayoría de los autores plantean un esquema de seguimiento con test basal no estresante (NST) y Eco-Doppler. Ante la presencia de IPAU >P95 con diástole presente se recomienda control ecográfico cada 2-3 días. Sin embargo, en pacientes con flujo diastólico ausente o reverso, el control debería ser diario.<sup>79</sup>

Los medios disponibles para el control de bienestar anteparto son múltiples, de ellos destaca el registro RCTG y la evaluación ecográfica para analizar parámetros que puedan indicarnos descompensación fetal, como son el Doppler y la cuantificación de LA.

- Registro Cardiotocográfico

A pesar de su alta implantación en todos los protocolos clínicos de control, la realización del RCTG no ha demostrado reducir la mortalidad en gestaciones de alto riesgo, dada su elevada variabilidad inter e intraobservador en la interpretación.<sup>80</sup>

El análisis computarizado de la variabilidad en la frecuencia cardíaca fetal parece ser un buen predictor tanto de acidosis como de mortalidad neonatal, sin embargo en nuestra práctica clínica no lo utilizamos.<sup>81</sup>

Pattison et al.<sup>82</sup> realizaron una revisión Cochrane en el año 2000 en embarazos de alto riesgo y no lograron demostrar ningún beneficio en la reducción de la mortalidad perinatal.

A pesar de que el RCTG deja de ser reactivo ya en fases muy iniciales del proceso de deterioro de los fetos CIR, la pérdida de la variabilidad ocurre sólo unos días antes de la descompensación fetal, coincidiendo con la alteración de los flujos venosos, sugiriendo que refleja los cambios más agudos en el estado fetal que ocurren al final del proceso de deterioro. La disminución de la variabilidad no puede detectarse de forma precisa mediante evaluación visual del registro y precisa de un análisis computarizado del mismo.<sup>66</sup>

Otra limitación principal de los RCTG es la interpretación subjetiva, la valoración es extremadamente difícil en fetos prematuros con una variabilidad fisiológica disminuida.

No hay evidencia que apoye el uso del RCTG en fetos CIR. Sin embargo, un patrón silente o la presencia de deceleraciones espontáneas, representan un evento tardío que precede a la muerte fetal.<sup>17</sup> Esta prueba es útil para diagnosticar fetos comprometidos que puedan precisar una actuación o toma de decisión inmediata.

- Índice de Líquido Amniótico (ILA).

El ILA se considera un parámetro de bienestar fetal crónico. La medición de esta variable permite conocer la situación fisiológica en la que se encuentra el feto.

Eixarch et al.<sup>83</sup> elaboraron un protocolo en el Hospital Clinic de Barcelona, y definieron oligohidramnios como la presencia de una VMLA < 2 cm, siendo considerado como oligoanhidramnios severo/anhidramnios cuando era inferior o igual a 1 cm, o un ILA menor a 5 .

La ventana máxima de líquido amniótico (VMLA) es más específica, sin embargo el ILA tiene una mayor sensibilidad para identificar la reducción de LA sin mejorar los resultados en la población general. Por lo tanto, en las gestaciones de bajo riesgo la medición del LA se realizará utilizando la VMLA como herramienta de screening. Reservaremos el uso del ILA para las gestaciones con patología asociada como la restricción de crecimiento o hiperdatia.<sup>83</sup>

Un meta-análisis llevado a cabo en 1999 por Chauhan et al.<sup>84</sup> demostraron que un ILA reducido se asociaba con una puntuación de Apgar baja a los 5 minutos, pero no detectaron asociación con acidosis o muerte perinatal en PEG (RR 1,6; IC 95%: 0,9-2,6). Una semana antes del deterioro agudo, el 20-30% de los casos tenían oligoamnios.<sup>71</sup>

- Estudio Doppler

Hay que tener en cuenta que algunos fetos considerados por los antecedentes obstétricos como de bajo riesgo, al analizar el Doppler, pueden pasar a gestaciones con riesgo alto para desarrollar eventos adversos intraparto. Se trata de una herramienta muy útil en el manejo de las gestaciones con restricción de crecimiento.

Prior et al.<sup>85-87</sup> en estudios realizados en 2014 y 2015 detectaron que las alteraciones del Doppler de la AU, ACM, disminución del flujo umbilical, alteraciones del índice cerebro placentario (ICP) al inicio del parto eran buenos predictores de compromiso fetal intraparto.

- Doppler de la AU

Tras analizar la secuencia de afectación del Doppler, se observó que el patrón de flujo diastólico ausente o invertido aparece como término medio una semana antes de producirse el deterioro agudo.<sup>70</sup> Sin embargo, existe una asociación entre el flujo diastólico final invertido de la AU y el resultado perinatal adverso, con una sensibilidad y especificidad cercana al 60% que parece ser independiente de la prematuridad.

Después de las 30 semanas de gestación, el riesgo de muerte fetal de un feto con flujo diastólico reverso en la AU supera los riesgos de la prematuridad y por lo tanto finalizar la gestación a partir de estas semanas estaría justificado.<sup>71,88-90</sup>

Una revisión Cochrane<sup>91</sup> publicada en el año 2009 demostró que la utilización del Doppler de AU en embarazos de alto riesgo mejoraba los resultados perinatales con una reducción del 29% (2%-48%) en las muertes perinatales, ya que permitía mejorar el diagnóstico de aquellos fetos que se encontraban en situación de riesgo.

- Doppler de la ACM

La valoración de la ACM es muy útil para identificar y predecir resultados adversos en el CIR tardío, independientemente del resultado del Doppler de la AU, que a menudo es normal en estos fetos.<sup>30,92,93</sup>

Cruz-Martínez et al.<sup>94</sup> observaron que los fetos con IP-ACM alterada tenían un riesgo 6 veces mayor de cesárea urgente por perdida del bienestar fetal, que los fetos con IP-ACM normal.

- Ductus venoso

Velocidades de flujo ausentes o reversas durante la contracción auricular se asocian con mortalidad perinatal independientemente de la edad gestacional. Por lo tanto, estos signos se consideran suficientes para recomendar finalizar la gestación previa maduración pulmonar (en el caso de gestaciones con una EG < 34+6 semanas).<sup>95</sup>

Morris et al.<sup>95</sup> en el año 2010 realizaron una revisión sistemática que incluía 18 estudios observacionales. Objetivaron que el Doppler del ductus venoso tiene capacidad predictiva para la mortalidad perinatal. En aproximadamente el 50% de los casos del DV anormal, éste precede a la pérdida de variabilidad en el NST y, en aproximadamente el 90% de los casos es anormal 48-72 horas antes que el perfil biofísico fetal (PBF).

El manejo y control anteparto de estas gestaciones varía según el tipo de restricción de crecimiento:

- PEG: Una vez excluidas las causas infecciosas y genéticas, los resultados perinatales son buenos. La evaluación cada dos semanas del crecimiento y el Doppler es la práctica habitual, ya que el seguimiento cada 2-3 semanas es seguro.<sup>78</sup>
- CIR tipo I (severamente pequeño o insuficiencia placentaria leve): Alteración del Doppler de la AU, ACM o ICP. Se recomienda seguimiento cada 1-2 semanas. En ausencia de otras anomalías, la evidencia sugiere un bajo riesgo de deterioro fetal antes del término.
- CIR tipo II (insuficiencia placentaria severa): Se recomienda el seguimiento cada 2-4 días.
- CIR tipo III (deterioro fetal avanzado, con baja sospecha de acidosis fetal): Este grupo presenta mayor riesgo de muerte fetal y de resultado neurológico adverso. Se recomienda, su control cada 24-48 horas.
- CIR tipo IV (alta sospecha de acidosis fetal y alto riesgo de muerte fetal): El seguimiento se recomienda cada 12-48 horas.

## **1.7. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN EN FETOS**

### **CON PERCENTIL <10**

Actualmente, ningún tratamiento ha demostrado ser beneficioso en la restricción del crecimiento fetal. La evaluación del bienestar fetal y la indicación de finalizar la gestación en el momento oportuno siguen siendo una de las principales estrategias de manejo.<sup>96</sup>

La dificultad en el manejo de estas gestaciones reside en conseguir el correcto equilibrio entre la prematuridad y los riesgos de mantener la gestación en fetos comprometidos con mayor riesgo de tener un resultado adverso.

A esta complejidad hay que añadir el aumento de morbilidad perinatal y las secuelas a largo plazo, en aquellas gestaciones con CIR en las que el parto se produce a término.<sup>97</sup>

Sólo disponemos de un ensayo clínico que haya evaluado el momento de inducción en fetos PEG con arteria umbilical normal.<sup>98</sup> En este grupo de fetos, no se obtuvo beneficio en la inducción a las 40 semanas frente a un manejo similar al de las gestaciones de bajo riesgo. No obstante, el ensayo adolece de información sobre el estado de redistribución cerebral.

Por ello, no queda establecido si se debe considerar la finalización de la gestación en torno a las 40 semanas de gestación y por lo general se establece que la finalización del embarazo de forma electiva antes de llegar a término no ofrece ningún beneficio.

En gestaciones pretérmino es recomendable la asistencia al parto en un centro terciario con UCI. Siempre que el feto sea un prematuro extremo (< 26 semanas) el asesoramiento por parte del neonatólogo exponiendo los riesgos de la prematuridad es una práctica clínica aconsejable.<sup>10,17</sup>

Mientras no exista una buena evidencia para apoyar recomendaciones firmes sobre el momento del parto en los fetos CIR, un protocolo que integre la mejor evidencia disponible puede ayudar a reducir la variabilidad de la práctica clínica. Así, en base a la evidencia existente, parece útil clasificar en varias etapas o grupos pronósticos que definen diferentes estrategias de tratamiento.<sup>99</sup>

- PEG: La inducción del parto se debe recomendar a partir de la semana 40 de gestación.<sup>79,98</sup> No está contraindicado el intento de parto vaginal.
- CIR tipo I (severamente pequeño o insuficiencia placentaria leve): Se recomienda finalizar la gestación en la semana 37 ya que prolongar más el embarazo aumenta la morbilidad. La inducción se debe realizar con dispositivo de liberación lenta de prostaglandinas E2 o inducción oxitócica en función de las condiciones cervicales. Se puede iniciar la maduración directamente con prostaglandinas. No está contraindicado el parto vaginal si se puede asegurar un buen control del bienestar fetal intraparto.

- CIR tipo II (insuficiencia placentaria severa): El parto debe recomendarse después de las 34 semanas de gestación. El riesgo de cesárea urgente durante la inducción es alto, por lo tanto, una cesárea electiva parece una opción razonable con maduración pulmonar completa.
- CIR tipo III (deterioro fetal avanzado, con baja sospecha de acidosis fetal): Se recomienda finalizar la gestación mediante cesárea electiva después de las 30 semanas de gestación previa maduración pulmonar.
- CIR tipo IV (alta sospecha de acidosis fetal y alto riesgo de muerte fetal): Se aconseja finalizar a partir de las 26 semanas de gestación mediante cesárea electiva, previa maduración pulmonar con corticoides. Las deceleraciones espontáneas son un signo ominoso. En el caso de persistir pueden justificar una cesárea urgente.

## **1.8. MODELOS DE CRECIMIENTO FETAL**

Existen diferentes modelos de crecimiento que nos van a permitir calcular el percentil de peso en el que se encuentra un feto para una edad gestacional determinada mediante unas curvas de peso, permitiendo de este modo seleccionar los fetos con percentil < 10. Estos modelos de crecimiento se pueden englobar en 2 tipos:

- Modelos neonatales o transversales: las tablas son elaboradas con datos de recién nacidos.
- Modelos intraútero: elaboradas con datos obtenidos por ecografía a lo largo de la gestación. Estos últimos se pueden subdividir en:
  - Modelos de crecimiento poblacional / no ajustados: No se encuentran ajustados a las características maternas o paternas que pueden influir en el crecimiento fetal. Estas tablas se encuentran elaboradas en función de las semanas de edad gestacional y del sexo fetal.

- Modelos de crecimiento ajustados / “customizados”: Son modelos de crecimiento ajustados a características fetales, maternas y paternas que han demostrado su importancia en el potencial de crecimiento de cada feto. El pionero en introducir este concepto fue Gardosi et al.<sup>65</sup>

En la Tabla 5 queda expresada esta clasificación con los principales autores que han contribuido a la creación de estos modelos de crecimiento.

Uno de los primeros trabajos que hacen referencia a estos modelos de crecimiento fueron las tablas de Lubchenco en 1963.<sup>100</sup> Éstas fueron elaboradas en Denver (EEUU), generalizándose su uso en otros países.

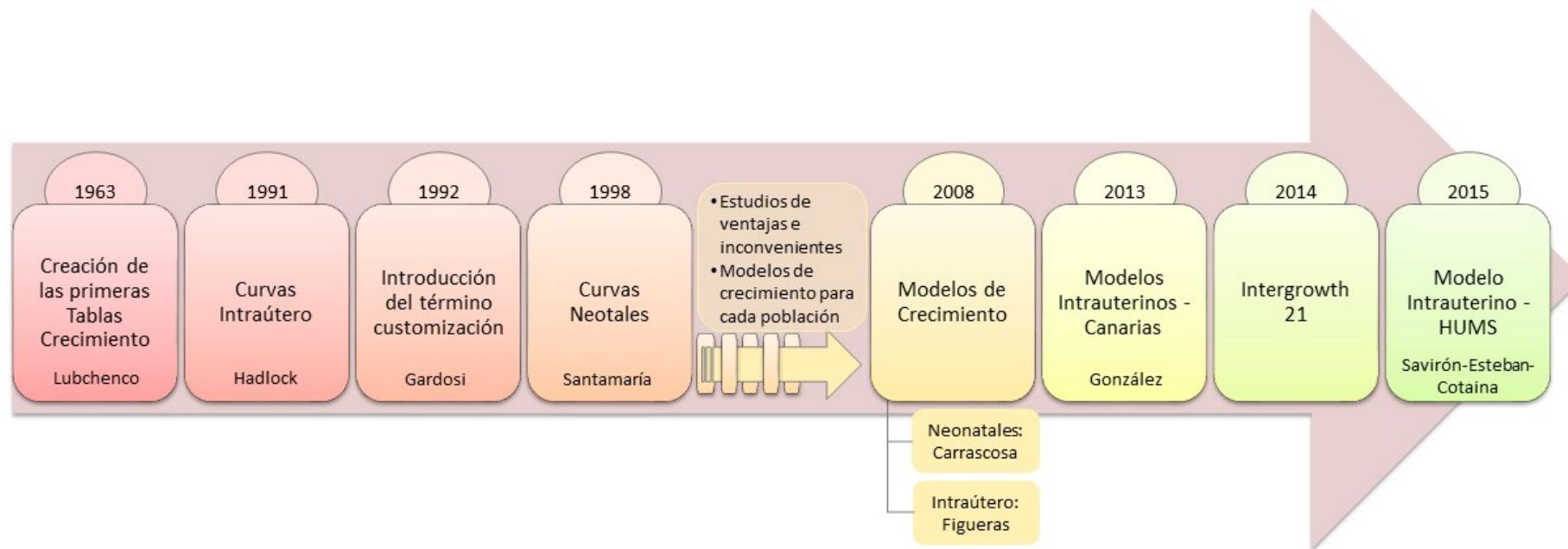
Sin embargo, estudios posteriores realizados en Canadá, EEUU, Europa y España han demostrado que estas tablas no eran extrapolables a otras poblaciones y señalaron la importancia de que cada comunidad debería disponer de sus propios modelos de crecimiento y actualizarlos de forma periódica.<sup>1,4,65,101,102</sup>

**Tabla 5. Clasificación de los diferentes modelos de crecimiento transversales e intraútero con sus principales autores/ investigadores.**

Modelos de crecimiento					
Transversales (Neonatales)			Intraútero (por peso fetal estimado por ecografía)		
Carrascosa <sup>103</sup>	España	2008	Hadlock <sup>1</sup>	EEUU	1991
Intergrowth21 <sup>104</sup>	Internacional	2014	Gardosi <sup>65,101</sup>	UK	1992
			Figueras <sup>102</sup>	España	2008
			González <sup>105</sup>	España	2013
			Kiserud <sup>4</sup>	Internacional	2017

En la Figura 6 se expone la línea del tiempo en la que se puede ver por orden cronológico los diferentes autores que han contribuido en mayor o menor medida a la creación de modelos de crecimiento. De ellos cabe destacar:

- Lubchenco et al.<sup>100</sup> es uno de los primeros autores para la creación modelos de crecimiento. Fue un trabajo realizado en Denver (EEUU) en 1963.
- Hadlock et al.<sup>1</sup> fueron los primeros en definir y realizar curvas intraútero; posteriormente las comparó con curvas neonatales en 1991.
- Gardosi et al.<sup>65</sup> llevaron a cabo un análisis multivariante en el que se describieron los coeficientes de ajuste para cada una de las variables “no patológicas”. Posteriormente, en 1995 desarrollaron una fórmula, basada en la de Hadlock et al.<sup>101</sup> para el cálculo del peso estimado a las 40 semanas según las variables y un software para calcular los percentiles en las diferentes semanas de gestación.
- Carrascosa et al.<sup>103</sup> crearon un modelo español multicéntrico transversal de neonatos, solamente ajustado al sexo del recién nacido, entre las 26 y 42 semanas.
- Figueras et al.<sup>102</sup> desarrollaron un modelo de crecimiento para la población española en el Hospital Clinic (Barcelona). Es un modelo intrauterino y “customizado” elaborado para calcular el peso intraútero entre las 28 y 42 de gestación.
- El proyecto INTERGROWTH-21 fue desarrollado con los datos recogidos de gestantes de 8 poblaciones geográficamente diferentes entre los años 2009 y 2014, con el objetivo de elaborar unos estándares internacionales de crecimiento intrauterino y neonatal.<sup>104</sup>
- En Enero de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró las gráficas de crecimiento fetal para PFE y biometrías para uso internacional.<sup>4</sup>



*Figura 6. Orden cronológico de los diferentes modelos de crecimiento fetal desde 1963 hasta la actualidad (2017)*

### **1.8.1. Ventajas e inconvenientes de modelos ajustados o "customizados"**

La variabilidad que muestran los parámetros antropométricos neonatales en relación con factores raciales, genéticos, sociales, ambientales y estilos de vida maternos, implican que sea aconsejable que cada comunidad disponga de sus propias tablas de crecimiento intrauterino.<sup>10,65,101</sup>

Por este motivo, han surgido numerosos trabajos sobre la elaboración de tablas de crecimiento, que permitan la creación de estándares adecuados para mejorar el diagnóstico de gestaciones en las que el tamaño fetal está fuera de la normalidad para una determinada edad gestacional, sexo del feto y número de fetos.

Tras la propuesta realizada por Gardosi et al.<sup>65,101</sup> para crear modelos de crecimiento ajustados, fueron múltiples los estudios que surgieron donde se analizaban las ventajas e inconvenientes de estos modelos de crecimiento.

Mongelli et al.<sup>106</sup> llevaron a cabo un estudio en el que observaron cómo los modelos ajustados permiten reducir los falsos positivos en fetos con retraso del crecimiento.

Además, estos modelos permitían una mejor predicción en el diagnóstico de retrasos de crecimiento mejorando la predicción de la mortalidad fetal, al observar que el 60% de las muertes que inicialmente se clasificaron como de causa inexplicable, en realidad se trataba de fetos con un retraso de crecimiento.<sup>107</sup>

Clausson et al.<sup>108</sup> en 2001, llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue determinar si el peso al nacimiento con modelos ajustados mejoraba la definición de los PEG y su asociación con resultados perinatales adversos, como son la muerte fetal o baja puntuación de Apgar. Observando que los modelos ajustados mejoraban la identificación de fetos con restricción del crecimiento, en riesgo de muerte fetal, muerte neonatal y que puedan presentar una puntuación de Apgar por debajo de 4 a los 5 minutos.

La “customización” se utiliza desde 1990. Estos modelos se han generalizado y algunos autores recomiendan que cada población cree sus propias tablas ajustadas a sus características poblacionales.<sup>109</sup>

En otros estudios, De Jong et al.<sup>110</sup> y Gardosi et al.<sup>111</sup> afirmaron que el ajuste de tablas es un factor predictivo de eventos adversos perinatales.

La RCOG en su guía clínica nº 31 recomienda la creación de modelos de crecimientos ajustados a cada población, así como la revisión periódica de los mismos, ya que con el paso de los años las características basales de la población cambian, al ser un proceso dinámico.<sup>76</sup>

Por ello, múltiples países han participado y fomentado los estudios en los que se han presentado y desarrollado sus modelos poblacionales:

- Estados Unidos<sup>54</sup>
- Reino Unido<sup>12</sup>
- Francia<sup>112</sup>
- Australia<sup>113</sup>
- Nueva Zelanda<sup>114</sup>
- España: Barcelona<sup>102</sup>
- España: Zaragoza. Esta es una de las partes importantes de este estudio doctoral. Se han elaborado tablas propias de crecimiento en base a las características poblacionales de las gestantes asistidas en nuestro hospital.

Entre las ventajas que podemos encontrar con la utilización de modelos ajustados, destaca la mejora del diagnóstico de los fetos PEG, ya que reduce los falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN); y se obtiene una mejor predicción de los fetos PEG que van a tener resultados adversos (muerte fetal intrauterina, muerte neonatal, morbilidad neonatal, parálisis cerebral, anomalías en el desarrollo neurológico a largo plazo y anomalías metabólicas).<sup>106,115</sup>

## 1.8.2. Hadlock

Hadlock et al.<sup>1</sup> en 1991 publicaron un estudio cuyo objetivo fue desarrollar un estándar de crecimiento fetal intraútero nacional para los Estados Unidos.

Para ello, consiguió una muestra de 392 gestaciones de clase media con FUR conocida y cuyo control se realizó entre las semanas 10-41 de gestación. Los criterios de inclusión que seleccionaron fueron:

- Gestación única
- FUR conocida y confirmada clínica o ecográficamente
- Gestación comprendida entre 10-41 semanas de gestación
- Ausencia de enfermedades maternas que pudieran afectar al crecimiento fetal
- Ausencia de alteraciones congénitas fetales
- Ciclos menstruales regulares
- No antecedentes de toma de anticonceptivos hormonales orales en los tres meses previos a la realización de la ecografía

A cada feto le realizaron una sola ecografía durante toda la gestación, dónde se practicaba una biometría con la medición del DBP, CC, CA, LF para conseguir una estimación del PFE según el modelo propuesto por Hadlock et al.<sup>2</sup>

En este estudio, se observó que el porcentaje de error era pequeño, aproximadamente un 7,4%. Se utilizó un análisis de regresión para establecer una relación entre el peso (medido en gramos) y la edad gestacional (establecida por semanas).

Hadlock et al.<sup>1</sup> propusieron en su modelo la siguiente ecuación para calcular PFE en gramos (MA: edad gestacional (Mensual Age)):

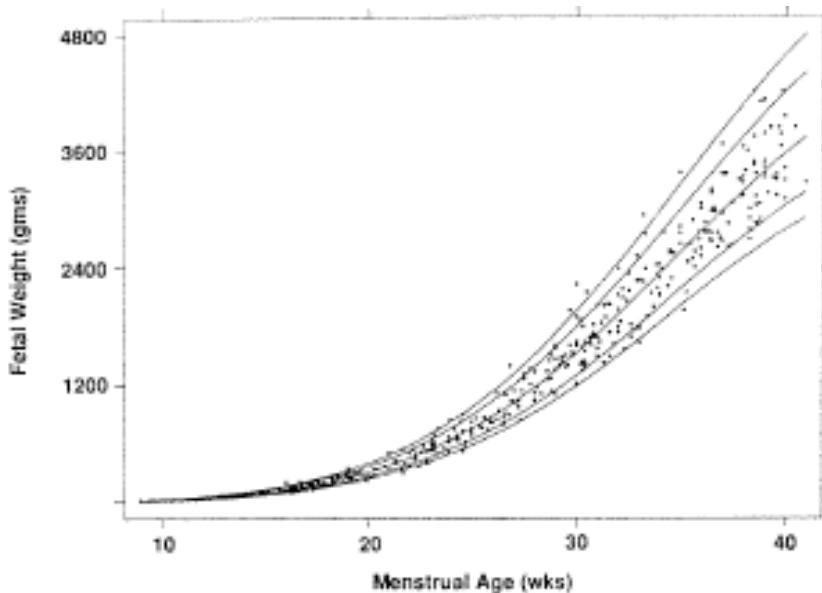
$$\text{Log } n \text{ peso (g)} = 0,578 + 0,332 \text{ MA} - 0,0054 \text{ MA}^2 \quad (\text{Ecuación 1})$$

En la Tabla 6 se muestra la distribución diferenciando en percentiles 3,10, 50, 90, 97 de la población sometida a estudio.

Estos datos pueden verse representados de forma gráfica en la Figura 7, en la que se demuestra la distribución de los datos en bruto de los valores previstos (N= 392) superpuestos en la curva de peso fetal desarrollado a partir de estos fetos. Los puntos representan los pesos fetales de las gestantes incluidas en el estudio.

**Tabla 6.** Representa los percentiles 3, 10, 50, 90 y 97 de la semana 10-40 de edad gestacional sin diferenciar por sexo para una población de US.<sup>1</sup>

Semana de Gestación	Percentiles				
	3rd	10th	50th	90th	97th
10	26	29	35	41	44
11	34	37	45	53	56
12	43	48	58	68	73
13	55	61	73	85	91
14	70	77	93	109	116
15	88	97	117	137	146
16	110	121	146	171	183
17	136	150	181	212	226
18	167	185	223	261	279
19	205	227	273	319	341
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1824	1649
31	1310	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2595	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4524



**Figura 7.** Representación gráfica de los datos que aparecen en la Tabla 6.<sup>1</sup>

Con este modelo de crecimiento fetal, era posible realizar una predicción desde la semana 10 a la 41 de edad gestacional. Aunque para ver la exactitud de los valores extremos de la curva se realizaban otras dos mediciones que permitían calcular mejor los pesos fetales intraútero de la población americana:

- Límite inferior (14-21 semanas de gestación): Se utilizaron datos de 1771 gestantes a las que se les realizó una amniocentesis cuyo resultado fue normal. Se calculó el PFE y a partir de ahí se calcularon valores medios de cada edad gestacional. A partir de este grupo, se compararon con el percentil 50 de la población a estudio.
- Límite superior (38-42 semanas de gestación): Para obtener estos datos, se recuperaron los pesos al nacimiento de aquellos fetos cuya ecografía se realizó antes de la semana 35 y que, por tanto, no tenían ninguna influencia directa en los valores para predecir la curva. Este análisis se llevó a cabo cuando el parto se produjo entre las 38-42 semanas de gestación.

### 1.8.3. Tablas de Carrascosa

Carrascosa et al.<sup>103</sup> en el año 2008 establecieron un modelo transversal de neonatos para una población española. El periodo de su estudio y recopilación de los datos abarcó desde 1990-2002. Los datos fueron recogidos en las poblaciones españolas de Zaragoza (Hospital Universitario Miguel Servet) y de Barcelona (Hospital Vall d'Hebrón). La muestra se obtuvo de gestaciones únicas entre la semana 26-42 y cuyos progenitores eran de raza caucásica.

Entre los criterios de exclusión destacaron: gestantes afectas de enfermedades crónicas, fumadoras y consumidoras de droga, gestaciones con patología asociada como diabetes, hipertensión, eclampsia, fetos muertos ante o intraparto y aquellos recién nacidos vivos con algún tipo de malformación congénita y/o cromosómica. La muestra final analizada fue de 9362 recién nacidos, de ellos 4884 varones y 4478 hembras.

Carrascosa extrapoló el peso y la longitud del recién nacido para valorar el crecimiento fetal. Estas mediciones y su relación con la edad gestacional les permitieron clasificar a los recién nacidos en:

- Prematuros, término y postérmino
- Con peso adecuado, con peso bajo o con peso elevado para su edad gestacional
- Con crecimiento fetal normal y con retraso de crecimiento intrauterino

La diferenciación de los recién nacidos en base a las 3 variables previas fue útil porque permitió identificar no sólo a aquellos recién nacidos que pueden presentar mayores tasas de morbilidad y mortalidad en el período neonatal,<sup>38,116</sup> sino también, a aquellos recién nacidos con riesgo de desarrollar trastornos del crecimiento<sup>103,116,117</sup> y enfermedades metabólicas y cardiovasculares en edades medias de la vida.<sup>116-118</sup>

En este sentido, y sin que existiera un amplio consenso con relación a la selección de los recién nacidos que se debían de incluir en la elaboración de estos estándares antropométricos neonatales, decidieron que parecía razonable incluir únicamente:

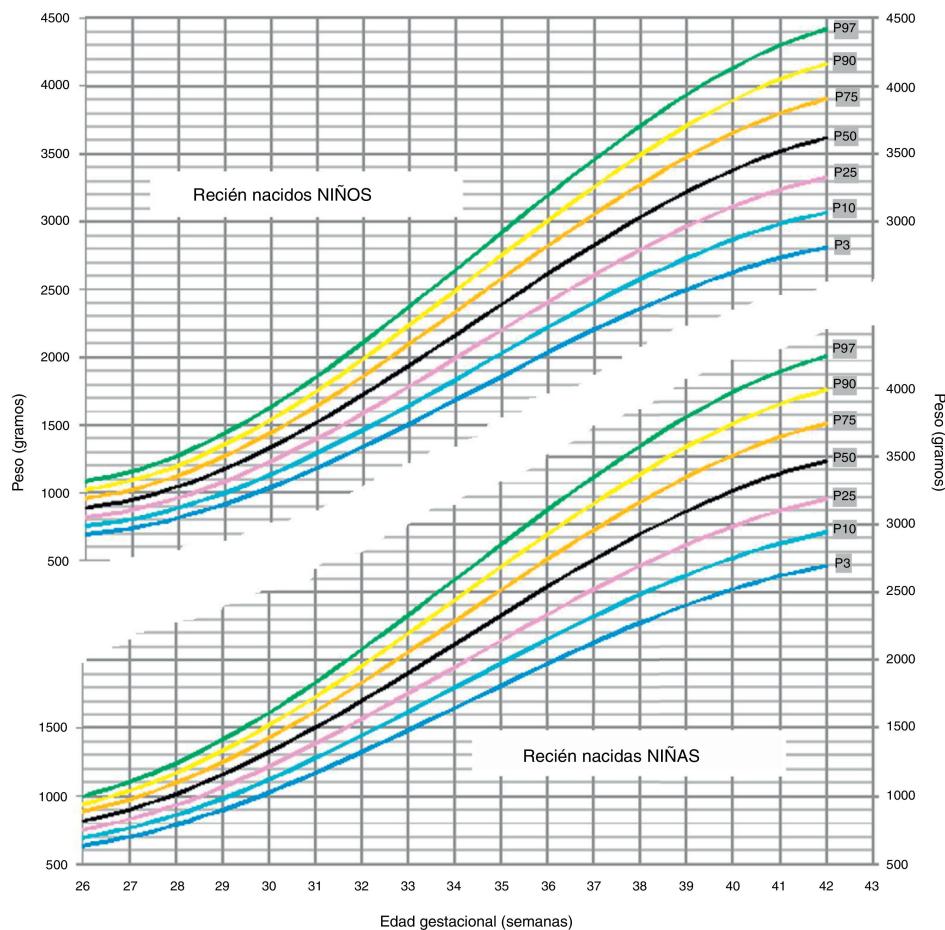
- Recién nacidos de una misma raza
- Ausencia de malformaciones congénitas mayores o cromosomopatías
- Gestaciones únicas
- Gestaciones sin complicaciones
- Gestantes sin enfermedades crónicas
- Gestantes no expuestas a tóxicos en el transcurso del embarazo
- Gestaciones en las que se pudiera establecer con total exactitud la edad gestacional
- Gestaciones en las que se pudiera expresar los resultados de forma independiente para cada sexo y para cada etnia<sup>119-122</sup>

En resumen, el modelo de Carrascosa utiliza patrones de crecimiento neonatales de los recién nacidos de padres caucásicos españoles, nacidos entre las 26 y 42 semanas de gestación.

Los datos analizados mostraban un dimorfismo sexual y una aceleración secular respecto a estudios españoles anteriores, es decir, un aumento de peso en los recién nacidos con respecto a generaciones previas.

En la Figura 8 quedan reflejadas las tablas de Carrascosa. En ellas, se establece una línea de crecimiento que permite el cálculo del percentil entre las semanas 26-42 de gestación, además muestra las líneas de crecimiento para el percentil 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 97 en función del sexo fetal y el peso para cada edad gestacional.

Para ello, ajusta los pesos fetales en función de la edad gestacional y sexo fetal. En la parte inferior se divide por días de gestación y no solo por semanas para poder ajustar con mayor exactitud y conocer el percentil en cada momento del embarazo en función de la biometría obtenida mediante ecografía.<sup>103</sup>



**Figura 8.** Tablas de pesos fetales en percentiles ajustadas por edad gestacional y en función de si el feto es niño o niña elaborada por Carrascosa.<sup>103</sup>

### 1.8.4. Gardosi

Gardosi es uno de los autores más importantes que han contribuido al desarrollo de modelos de crecimiento ajustados. Fue el primer autor que ajustó el perentil del peso a características fisiológicas maternas y fetales.<sup>65,101</sup>

Gardosi et al.<sup>65</sup> reflejaron en su estudio como el potencial de crecimiento de cada feto dependía de múltiples factores. La epigenética de cada gestación, hace que cada gestación sea única y por lo tanto su potencial de crecimiento también. Analizaron los factores que influían de forma positiva o negativa en el crecimiento fetal, entre ellos destacan:

- Factores maternos
  - Edad
  - Peso al inicio de la gestación

- Talla
- Etnia
- Historia reproductiva, entre ellos uno de los más importantes es la paridad
- Hábito tabáquico
- Factores fetales
  - Sexo
  - Edad gestacional

La metodología para el cálculo de los percentiles ajustados utilizada por Gardosi et al.<sup>123</sup> fue descrita previamente por Hadlock et al.<sup>2</sup> Como hemos comentado previamente Hadlock et al.<sup>1</sup> desarrollaron una fórmula que predecía el peso óptimo (TOW) en el momento del nacimiento referido como una proporción del peso óptimo a los 280 días.

Posteriormente, Gardosi et al.<sup>123</sup> en un artículo publicado en 2004 establecieron los estándares necesarios a tener en cuenta para elaborar un modelo de crecimiento ajustado:

- **Datación correcta de la gestación.**

Ésta debe establecerse mediante la FUR y de manera mucho más fiable mediante la ecografía de primer trimestre, con la medida del CRL. En el caso de existir una diferencia mayor a 7 días entre la FUR referida y la FUR calculada por ecografía, prevalecerá la calculada por ecografía.

Un error en la datación de la gestación haría que se estimasen pesos que en realidad corresponden a gestaciones más avanzadas, en consecuencia, esto produciría un aplanamiento artificial de la curva de crecimiento y un aumento de los fetos post-término.<sup>106,124</sup>

- **Ajustar individualmente los estándares de crecimiento a aquellos factores fisiológicos que influyen en el peso fetal estimado y el crecimiento fetal.**

Gardosi et al.<sup>65,101</sup> en publicaciones previas de 1992-1995 afirmaban que la talla materna, el peso materno al inicio de la gestación, la paridad, la etnia materna y el sexo fetal influían significativamente en el crecimiento fetal. El coeficiente de variación para ajustar estas variables se obtenía de un análisis multivariante.

Existen múltiples combinaciones para estas variables y pueden ser calculadas por ordenador dando un ajuste individualizado del peso óptimo para cada gestación, lo que se conoce con el término “The Term Optimal Weight” (TOW), es decir, peso óptimo a los 280 días. El ajuste del peso fetal a estas variables permite obtener una estimación del mismo, más exacta.

- **Gestaciones sin patología asociada.**

Para crear modelos de crecimiento ajustado, no se debe utilizar una muestra basada en gestaciones con patología asociada. Factores de riesgo existentes como la diabetes pregestacional o gestacional, hemorragia anteparto, trastornos hipertensivos o el hábito tabáquico deben ser identificados, pero no incluidos en la muestra para elaborar modelos de crecimiento ajustados ya que originarían curvas de crecimiento que no reflejarían un crecimiento fetal normal.

Las curvas de crecimiento intraútero se pueden obtener una vez conocido el TOW. Esta curva representa una ecuación logarítmica polinómica que deriva del peso intraútero (transformado a porcentaje de peso) para cualquier edad gestacional siguiendo el estándar de pesos fetales de Hadlock, basado en una población normal.<sup>1</sup> El resultado, es una curva proporcional que representa una ecuación normal de crecimiento, que es similar entre poblaciones de diferentes países.

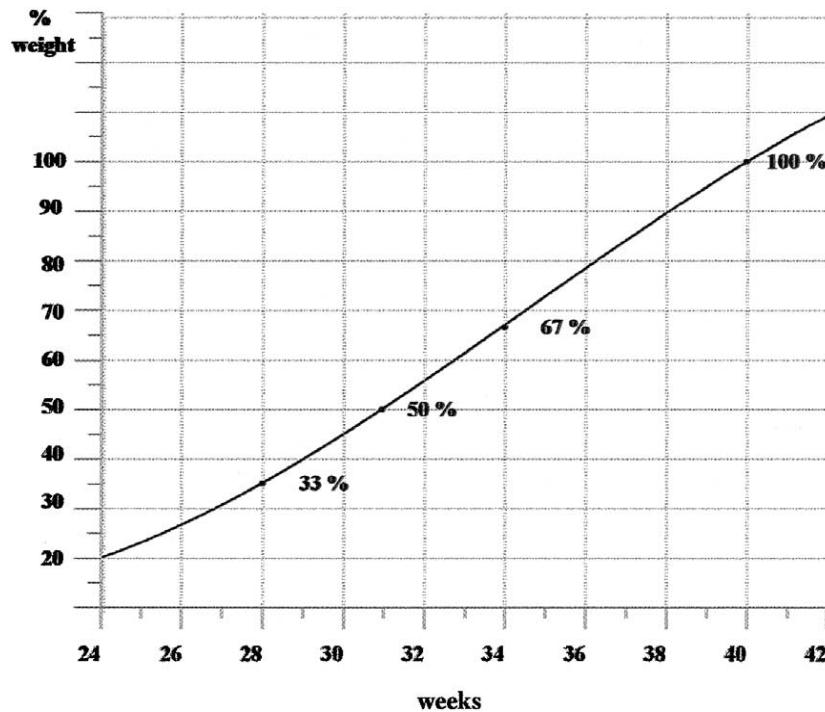
Las curvas de crecimiento están relacionadas con el TOW, por lo tanto, la velocidad de crecimiento para una gestación normal podría ser predecible y por lo tanto detectar si ese feto sigue su línea de crecimiento óptima.<sup>123</sup>

La curva de crecimiento fetal propuesta por Gardosi et al.<sup>123</sup> puede verse en la Figura 9.

Esta curva representa una ecuación derivada de una curva de peso intraútero, que se transforma en un porcentaje de peso frente a la curva de gestación de cualquier peso a término predicho.

$$\% \text{ peso} = 299,1 - 31,85 \text{ GA} - 1,094 \text{ GA}^2 - 0,01055 \text{ GA}^3 \quad (\text{Ecuación 2})$$

GA: Edad Gestacional (Gestational Age)



**Figura 9.** Curva de crecimiento fetal de "proporcionalidad". La línea representa una ecuación derivada de una curva de peso intraútero, se transforma en un porcentaje de peso frente a la curva de gestación de cualquier peso a término predicho (280 días)<sup>123</sup>

El intervalo normal de la curva media fue calculado mediante el uso del coeficiente de variación del peso del nacimiento a término = 11%.<sup>123</sup> Por lo tanto, las líneas de percentil 10 y 90 presentan una oscilación de  $\pm 1,28 \times 11\% = 14\%$ , que es igual al 14% del valor del peso óptimo.

Gardosi et al.<sup>123</sup> proponen la utilización de un software de crecimiento a partir de la semana 24 de gestación. Utilizando la FUR calculada ecográficamente y las variables fisiológicas que han demostrado influir en el crecimiento fetal, crearon un programa, GROW (Gestation Related Optimal Weight), que permite calcular el peso óptimo fetal.<sup>123</sup> Este programa se encuentra disponible en la página web: [www.gestation.net](http://www.gestation.net)

### 1.8.5. Figueras

Figueras et al.<sup>102</sup> en 2008, analizaron los factores que influyen en el peso fetal en el momento del nacimiento, con el fin de establecer los coeficientes de variación para una población española.

El estudio se realizó en un Hospital Universitario de referencia en Barcelona que cubría un área del centro de la ciudad y atendía a 1 millón de habitantes. La muestra se obtuvo desde el 1 enero de 2001 hasta el 30 de junio de 2005. Inicialmente analizaron 16.825 partos, pero tras aplicar los criterios de exclusión la muestra final se quedó en 11.197 partos.

Los criterios de exclusión fueron: gestación múltiple; presencia de patología materna como son la diabetes pregestacional o gestacional y/o preeclampsia, definida como una tensión arterial (TA) mayor 140/90 en al menos dos ocasiones separadas por más de 4 horas y 0,3g de proteinuria en orina de 24 horas; mortalidad fetal, presencia de alteraciones congénitas; parto por debajo de 259 días de gestación o por encima de los 293 días de gestación.

Entre las variables analizadas por Figueras et al.<sup>102</sup> destacan:

- Etnia materna. Se trata del primer estudio que la analiza. En Europa conviven múltiples etnias y, además, es una variable que influye de manera importante en el crecimiento fetal. Diferenciando entre, Blanca europea, Marroquí, Centro-Africana, Este de Asia (China, Japón, Corea del Norte y Corea del Sur)
- Talla materna
- Peso materno al inicio de la gestación
- Sexo fetal
- Fumadora. Diferenciaba entre; no fumadora, fumadora de 1-10 cigarrillos día, fumadora de 11-20 cigarrillos día, fumadora de > 20 cigarrillos día
- Paridad: se cuantificaron únicamente los partos que se produjeron por encima de la semana 22

- Edad gestacional: correctamente datada por ecografía que se realizó entre la semana 11-13 de gestación

Figueras en el modelo de crecimiento asume como gestación estándar, y que, por tanto, debe ser utilizada de referencia para el cálculo del PFE, aquella que reúne las siguientes condiciones: mujer europea, primípara, con un peso de 59 Kg y estatura de 161 cm, no fumadora, en la que se produjo el parto a los 280 días de gestacional.

Cuando en la gestación se reunían esas 6 condiciones se presuponía que el peso estimado al nacimiento era de 3269,47 gramos. Tomando como base esa gestación “ideal” se podrían ajustar en función de las características de cada gestación, de tal forma, que se modifican en función de cada coeficiente de variación propio de la gestación a estudio.

En el supuesto de que la gestante no fuera primípara, la paridad se modificaría utilizando el coeficiente de variación que corresponde, según el número de gestaciones de la embarazada. Si el peso de la gestante fuera diferente a 59 Kg, se debería de modificar con la ecuación 3:

$$\begin{aligned} \text{Peso esperado al nacimiento} = & \text{Peso base esperado} + ((\text{Peso gestante} - \text{Peso base}) \times 6,9) \\ & - ((\text{Peso gestante} - \text{Peso base})^2 \times 0,12) + ((\text{Peso gestante} - \text{Peso base})^3 \times 0,001) \end{aligned} \quad (\text{Ecuación 3})$$

Actualmente, se puede realizar el cálculo del PFE en una calculadora informática alojada en esta página web:

<http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>

### 1.8.6. Intergrowth 21

En 1994, un comité de expertos de la OMS recomendó la utilización de estándares de crecimiento internacionales para evaluar las medidas antropométricas.<sup>125,126</sup> Para aplicar estas recomendaciones, la OMS inició el estudio MGRS (Multicentre Growth Reference Study),<sup>127</sup> que permitió en 2006 la publicación de estándares de crecimiento para niños menores de 5 años.<sup>128,129</sup>

Con el objetivo de complementar el estudio MGRS, en 2008 surgió el “International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century” (INTERGROWTH-21ST), un proyecto multinacional para la elaboración de estándares de crecimiento de fetos, recién nacidos y de crecimiento postnatal en fetos nacidos pretérmino.

El proyecto INTERGROWTH-21 (IG-21) tiene como objetivo principal el desarrollo de nuevos estándares internacionales que describan el crecimiento normal del feto, el crecimiento del neonato prematuro y el estado nutricional del recién nacido en 8 poblaciones geográficamente diversas.

Para ello, analizaron el crecimiento, salud, nutrición y neuro-desarrollo desde las 14 semanas de gestación hasta los 2 años de vida, siguiendo la misma sistemática que el MGRS de la OMS.<sup>130</sup> Posteriormente desarrollaron estándares de crecimiento, uno nuevo para la restricción de crecimiento intraútero y otro para prematuros. El uso de estas nuevas tablas en todo el mundo mejoraría la salud y el estado nutricional de los neonatos.

Este estudio se realizó entre abril de 2009 y marzo de 2014, seleccionando gestantes sanas de 8 países diferentes; Reino Unido (Oxford), Italia (Turín), Estados Unidos (Seattle), Brasil (Pelotas), Kenia (Nairobi), Omán (Muscat), China (Beijing), India (Nagpur).<sup>131</sup>

Inicialmente se seleccionaron 13.108 gestantes, de las que se excluyeron aquellas que requirieron ingreso hospitalario por preeclampsia o eclampsia, y las que no cumplieran los criterios de selección, quedando una muestra final de 4.321 gestantes.<sup>131</sup>

Se seleccionaron mujeres de zonas geográficas con una altitud superior a 1600 metros, con ausencia de contaminación ambiental o doméstica (humo de tabaco, cocaína), radiación y/o de cualquier otra sustancia tóxica. El parto tenía que producirse en el hospital de la misma área geográfica.

En la Tabla 7, queda patente el peso al nacimiento en kilogramos (kg), cuando el parto se produjo entre la semana 33-42, diferenciando entre percentiles 3, 10, 50 90 y 97 y por sexo fetal. Además del peso al nacimiento Villar et al.<sup>104</sup> en 2014 también establecieron los percentiles de las CC y longitud al nacimiento.

**Tabla 7. Modelo de crecimiento Intergrowth-21: peso al nacimiento entre la semana 33-42 EG diferenciado por sexo fetal.**<sup>104</sup>

EG	Nº de casos	Niños				
		P3	P10	P50	P90	P97
33	34	1,18	1,43	1,95	2,52	2,82
34	48	1,45	1,71	2,22	2,79	3,08
35	128	1,7	1,95	2,47	3,03	3,32
36	323	1,93	2,18	2,69	3,25	3,54
37	857	2,13	2,38	2,89	3,45	3,74
38	2045	2,32	2,57	3,07	3,63	3,92
39	3009	2,49	2,73	3,24	3,79	4,08
40	2568	2,63	2,88	3,38	3,94	4,22
41	1179	2,76	3,01	3,51	4,06	4,35
42	206	2,88	3,12	3,62	4,17	4,46

EG	Nº de casos	Niñas				
		P3	P10	P50	P90	P97
33	17	1,2	1,41	1,86	2,35	2,61
34	65	1,47	1,68	2,13	2,64	2,9
35	114	1,71	1,92	2,38	2,89	3,16
36	293	1,92	2,14	2,6	3,12	3,39
37	803	2,11	2,33	2,8	3,32	3,6
38	1802	2,28	2,5	2,97	3,51	3,78
39	2869	2,42	2,65	3,13	3,66	3,94
40	2523	2,55	2,78	3,26	3,8	4,08
41	1195	2,265	2,89	3,37	3,92	4,2
42	224	2,74	2,98	3,46	4,01	4,3

La gestante debía presentar unas condiciones óptimas de salud, nutrición, educación y estatus socioeconómico adecuado para poder formar parte del estudio, y además debía cumplir las siguientes condiciones para su inclusión: edad entre 18-35 años, altura superior a 153 cm, con un IMC entre 18,5-30 kg/m<sup>2</sup>, no debían ser fumadoras, tener una hemoglobina superior a 11 g/dL., y entre los antecedentes obstétricos no debían haber presentado gestaciones previas con un recién nacido con peso menor a 2,5 kg o mayor a 4,5 kg, no tener antecedentes obstétricos de más de 2 abortos espontáneos seguidos, muerte fetal o neonatal y ausencia de malformaciones congénitas.

En esta tesis doctoral, para el estudio comparativo de los fetos PEG, se utilizó el modelo de prematuros, ya que cuando iniciamos nuestro trabajo todavía no había salido publicado el modelo intrauterino de fetos a término. Sin embargo, para el estudio comparativo de los efectos adversos se utilizó el modelo de neonatos.

### **1.8.7. Modelo OMS**

En una reunión de expertos convocada por la OMS en 2002, se propuso la necesidad de desarrollar tablas de crecimiento internacionales.<sup>132</sup> Por ello, en 2006, la OMS publicó un estándar de crecimiento fetal multicéntrico bajo condiciones socioeconómicas y nutricionales óptimas.<sup>133</sup>

El estudio afirma que los niños siguen estándares de crecimiento independientes de su origen étnico. Estos datos se apoyaban en estudios previos de Bhandari y Owusu.<sup>134,135</sup>

En enero de 2017, la OMS realizó un estudio<sup>4</sup> cuyo objetivo era la creación de tablas de crecimiento fetal que pudieran ser utilizadas en todo el mundo. Por ello, se elaboró un estudio observacional multicéntrico.

El protocolo del estudio fue publicado de manera más detallada en el año 2014.<sup>136</sup> El trabajo incluyó 10 países: Argentina, Brasil, El Congo, Dinamarca, Egipto, Francia, Alemania, India, Noruega y Tailandia.

La selección de gestantes y recopilación de datos se llevó a cabo desde octubre de 2009 hasta abril de 2015. Obteniendo una muestra final de las 1.362 gestantes.

Los criterios de inclusión fueron: inicio del estudio con una edad gestacional entre 8<sup>+0</sup> y 12<sup>+6</sup> para poder hacer una datación correcta de la gestación, gestación única, edad materna entre 18-40 años, IMC materno entre 18 y 30 (Kg/m<sup>2</sup>), ausencia materna de enfermedades crónicas ni toma de medicación crónica, incluida la utilizada para técnicas de reproducción asistida.

Además, las gestantes no debían tener restricciones ambientales o económicas que pudieran influir en el crecimiento fetal (entre ellos se encuentra vivir en una altitud <1500 metros), domicilio cercano del hospital de estudio para garantizar el cumplimiento en el seguimiento, no fumar durante la gestación ni haberlo hecho en los 6 meses previos, ausencia de abortos recurrentes y partos prematuros por debajo de 37 semanas o con peso al nacimiento <2500 gramos en las gestaciones anteriores, no presentar enfermedades congénitas o anomalías estructurales conocidas en el momento del inicio del estudio.

A todas ellas se les realizaron biometrías mensuales en las que se analizaba el DBP, CC, CA, LF, longitud humero (LH). El inicio de las biometrías se llevó a cabo en 1º trimestre de gestación y generalmente se repitió en semanas 14, 18, 24, 28, 32 y 40 de gestación.

Todas las mediciones fueron realizadas por obstetras especializados, con un periodo de formación previo para mejorar la homogeneidad de las mediciones entre todos los hospitales. En cada visita se realizaban 3 mediciones y se obtenía el valor de la mediana, mediante la fórmula de Hadlock valorándose el PFE.<sup>2</sup>

El estudio morfológico se realizó según los protocolos de cada hospital entre la semana 18 y las 24. En caso de alteraciones, todas las ecografías extras que se realizaron se añadieron al estudio.

Se analizaron las dietas de las gestantes en 3 momentos de la gestación (previo al inicio del estudio, en semana 28 y en la 36. Un nutricionista analizó la dieta de la gestante durante 24 horas.

Con todos los datos, elaboraron las gráficas de crecimiento fetal de la OMS para PFE y biometrías de uso internacional. En la Tabla 8 y 9 se pueden observar las tablas de crecimiento fetal, con cálculo del PFE entre la semana 14 a 40 de gestación, diferenciando por sexo fetal y por percentiles (5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95).

Además, en la Tabla 10 se puede constatar el peso fetal al nacimiento, entre la semana 37 y 42 de gestación, diferenciando por sexo fetal y percentiles (5, 25, 50, 75, 90, 95).

En esta revisión científica podemos encontrar también las gráficas de biométrías de DBP,CC, CA, LF, LH,LF/CC, LF/DBP; en todas ellas no diferencian por sexo fetal, pero si muestran los percentiles (2,5, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97,5) entre la semana 14 y 40 de gestación.<sup>4</sup>

**Tabla 8.** Tabla PFE de la OMS para fetos mujer.<sup>4</sup>

EG (semanas)	Peso fetal estimado por percentil para mujeres (g)						
	5	10	25	50	75	90	95
14	73	77	81	89	96	102	107
15	92	97	104	113	121	129	135
16	116	122	131	141	152	162	170
17	145	152	164	176	189	202	211
18	180	188	202	217	233	248	261
19	221	231	248	266	285	304	319
20	269	281	302	322	346	369	387
21	324	339	364	388	417	444	466
22	388	405	435	464	499	530	557
23	461	481	516	551	592	629	660
24	542	567	608	649	697	740	776
25	634	663	710	758	815	865	907
26	735	769	823	880	946	1003	1051
27	846	886	948	1014	1090	1156	1210
28	967	1013	1083	1160	1247	1323	1383
29	1096	1150	1230	1319	1418	1505	1570
30	1234	1296	1386	1489	1601	1699	1770
31	1379	1451	1553	1670	1796	1907	1984
32	1530	1614	1728	1861	2002	2127	2209
33	1687	1783	1911	2060	2217	2358	2445
34	1847	1957	2101	2268	2440	2598	2690
35	2008	2135	2296	2481	2669	2846	2943
36	2169	2314	2494	2698	2902	3099	3201
37	2329	2493	2695	2917	3138	3357	3462
38	2484	2670	2896	3136	3373	3616	3725
39	2633	2843	3096	3354	3605	3875	3988
40	2775	3010	3294	3567	3832	4131	4247

**Tabla 9.** Tabla PFE de la OMS para fetos varones.<sup>4</sup>

EG (semanas)	Peso fetal estimado por percentil para varones (g)						
	5	10	25	50	75	90	95
14	75	79	84	92	99	105	109
15	96	100	107	116	126	134	139
16	121	127	136	146	158	169	175
17	152	158	170	183	197	210	219
18	188	196	210	226	243	260	271
19	232	241	258	277	398	320	333
20	282	293	314	337	362	389	405
21	341	354	380	407	436	469	489
22	408	424	454	487	522	561	586
23	484	503	539	578	619	666	696
24	570	592	635	681	730	785	818
25	666	692	742	795	853	917	956
26	772	803	860	923	990	1063	1109
27	888	924	989	1063	1141	1224	1276
28	1014	1055	1129	1215	1305	1399	1458
29	1149	1197	1281	1379	1482	1587	1654
30	1293	1349	1442	1555	1672	1788	1863
31	1445	1509	1613	1741	1874	2000	2085
32	1605	1677	1793	1937	2085	2224	2319
33	1770	1862	1980	2140	2306	2456	2562
34	1941	2032	2174	2350	2534	2694	2814
35	2114	2217	2372	2565	2767	2938	3072
36	2290	2404	2574	2783	3002	3186	3334
37	2466	2591	2777	3001	3238	3432	3598
38	2641	2778	2981	3218	3472	3676	3863
39	2813	2962	3183	3432	3701	3916	4125
40	2981	3142	3382	3639	3823	4149	4383

**Tabla 10.** Tabla pesos fetales al nacimiento de la OMS, según sexo fetal.<sup>4</sup>

Percentil	Peso al nacimiento (g) en función de la edad gestacional (semana)												
	Mujeres						Hombres						
	37	38	39	40	41	42		37	38	39	40	41	42
5	1968	2315	2575	2748	2835	2834	2062	2451	2723	2880	2921	2845	
25	2493	2698	2891	3072	3241	3398	2705	2890	3061	3218	3362	3491	
50	2786	2990	3173	3336	3479	3601	2919	3153	3354	3519	3650	3747	
75	2951	3217	3443	3631	3779	3888	3143	3387	3608	3806	3982	4134	
90	3181	3451	3682	3871	4021	4130	3450	3666	3871	4067	4253	4428	
95	3238	3593	3867	4060	4171	4200	3584	3813	4036	4251	4459	4659	

Como conclusión, podemos establecer que las tablas propuestas por la OMS facilitan su extrapolación y utilización internacional al ser elaborado con una muestra poblacional obtenida de 10 países diferentes. Aunque revelan la gran variación de crecimiento fetal entre los diferentes países del mundo, que se confirman con los diferentes pesos al nacimiento entre países.

## **1.9. CONTROL DEL BIENESTAR FETAL INTRAPARTO**

El método ideal de control del bienestar fetal en el momento del parto debería de ser seguro, directo, fácil, sin efectos secundarios, continuo, no invasivo, con una sensibilidad y especificidad aceptables y coste efectivo.

El cumplimiento de estas características dista de cualquier medio actual de control fetal, máxime cuando sería ideal disponer de la posibilidad de poder medir la tensión arterial fetal intraparto, así como la parte metabólica de la acidosis de forma continua.

Actualmente el método más utilizado es la monitorización de la frecuencia cardiaca fetal intraparto.

### **1.9.1. Historia de la monitorización fetal intraparto**

A mitad del siglo pasado, una vez que la mortalidad materna había descendido hasta unos niveles aceptables, se observó un aumento progresivo del interés por los resultados fetales. En esta época los métodos diagnósticos eran escasos y poco eficaces.

En el siglo XIX el Dr. Adolphe Pinard, obstetra francés pionero en la atención prenatal y de la vigilancia de la salud fetal, diseñó el estetoscopio de Pinard.<sup>137,138</sup> El estetoscopio es un método que permite valorar la frecuencia cardiaca fetal (FCF) a través de la pared abdominal materna. Aunque el inconveniente principal de este método es el corto periodo de tiempo que permite analizar la frecuencia, perdiendo mucha información (Figura 10).



*Figura 10.- Adolphe Pinard junto al estetoscopio que inventó y llevó su nombre*

Poco tiempo después de que Einthoven describiera la posibilidad de obtener ECG en los adultos. Cremer et al.<sup>139</sup> en 1906 obtuvieron por primera vez un electrocardiograma (ECG) fetal. La señal obtenida era tan débil y las dificultades técnicas de la época no permitían utilizarla para registrar correctamente la FCF fetal. Por ello, se utilizaba únicamente para confirmar vitalidad fetal y diagnosticar embarazos múltiples.

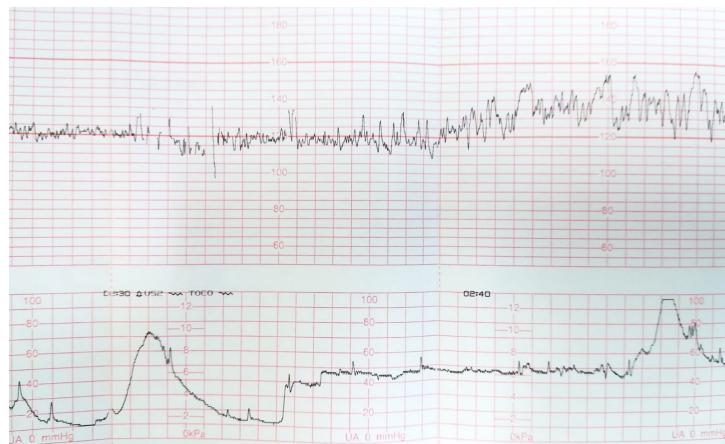
Fueron muchos los intentos hasta que se consiguió llegar a los actuales métodos de RCTG. En 1958, Caldeyro-Barcia y colaboradores implantaron un electrodo subcutáneo al feto por punción transabdominal. Así se obtuvo el primer registro continuo. Sin embargo, este método no era práctico.

Por ello, en 1963, Hon et al.<sup>139</sup> diseñaron un clip que se colocaba en el cuero cabelludo fetal y de este modo se obtenía una buena señal de la FCF. Tras múltiples mejoras y cambios, ésta es la base del actual sistema de monitorización interna fetal.

### **1.9.2. Registro cardiotocográfico**

Debido a la importancia de valorar la FCF fetal junto con las contracciones uterinas, se desarrollaron unos aparatos de registro simultáneo de la FCF y la actividad uterina. Esto supuso un avance muy importante para conocer la vitalidad del feto durante el parto (Figura 11).

Inicialmente, la monitorización fetal sólo se realizaba en unos pocos centros y en gestaciones de mayor riesgo, sin embargo, con el paso del tiempo se utilizó de manera sistemática.



*Figura 11. Registro cardiotocográfico fetal normal*

La monitorización fetal se puede clasificar en interna y externa. La monitorización externa se realiza a través del abdomen materno, respeta la integridad materno-fetal, pero permite una peor calidad de los resultados. La interna es de mayor fiabilidad, pero requiere rotura de bolsa amniótica, bien de forma espontánea o artificial al necesitar la aplicación de un electrodo en el tejido subcutáneo de la cabeza fetal. Por este motivo, este tipo de monitorización está contraindicado en caso de madres afectas de alguna enfermedad que se transmite por vía hemática como son la hepatitis B, hepatitis C y Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Las sociedades científicas, amparadas en los resultados de la medicina basada en la evidencia, recomiendan el uso de monitorización intermitente en gestaciones de bajo riesgo. Se podrá continuar con este tipo de monitorización siempre y cuando los parámetros de valoración de los trazados se encuentren dentro de la absoluta normalidad.

El cambio en alguno de estos parámetros supondrá el paso a una monitorización continua para tener un mejor control fetal. Los beneficios del control continuo de la FCF son muy importantes ya que han conseguido disminuir la incidencia de parálisis cerebral.<sup>140</sup>

La interpretación de los RCTG, en muchas ocasiones es compleja, excepto en los casos extremos de normalidad y de severa anormalidad. Sin embargo, hasta un tercio de los registros tienen patrones intermedios, que en muchas ocasiones pueden ser difíciles de interpretar. Se tratan de patrones no tranquilizadores que podrían ser la señal de alarma de una situación de estrés fetal.

A estos inconvenientes hay que añadir la dificultad de interpretación de los RCTG, que se traduce en una gran variabilidad intraobservador e interobservador, lo cual dificulta más los resultados.<sup>141</sup> Por ello, en muchas ocasiones se incrementan los falsos positivos,<sup>142</sup> ya que se actúa ante RCTG que visualmente se interpretan como patológicos pero en realidad no se traducen en situaciones de estrés fetal.

La guía clínica de Reino Unido emitida por el instituto para la salud y excelencia clínica en 2007 no aconseja el uso de la monitorización continua en gestaciones de bajo riesgo ya que aumenta la tasa de falsos positivos.

Los parámetros a tener en cuenta para una correcta interpretación de un RCTG serían la línea de base, variabilidad y la presencia de aceleraciones o deceleraciones:<sup>139</sup>

- Línea de base: es uno de los parámetros a valorar que mejor predice el bienestar fetal. La ausencia de determinación de la FCF basal en un registro, así como su inestabilidad entre las deceleraciones y la tendencia al ascenso en latidos por minuto (lpm), se asocian a situaciones de riesgo fetal.
- Normal: debe oscilar entre 110-160 latidos por minuto (lpm).
- Bradicardia: FCF basal <110 lpm durante más de 10 minutos. Suele ocurrir durante el trabajo de parto y normalmente va precedida de una línea de base normal.
  - Bradicardia moderada: FCF entre 100-110 lpm durante más de 10 minutos. Debe ser valorada como riesgo de acidosis si se asocia a patrones mixtos con anomalías de la variabilidad y deceleraciones.
  - Bradicardia severa: FCF basal <100 lpm. Se asocia con acidosis fetal en el 78% de los casos.

- Bradicardia súbita: FCF basal < 60-70 lpm. Se asocia en la mayoría de los casos con un accidente brusco y agudo que se denomina evento hipóxico-centinela, como son el prolapo de cordón, desprendimiento prematuro de placenta, rotura uterina, hiperdinamia o hemorragia fetal.
- Taquicardia: FCF basal > 160 lpm durante más de 10 minutos. Si se encuentra de manera aislada, es un pobre marcador de acidosis. Sin embargo, debe tenerse muy en cuenta cuando se encuentra asociada a otras alteraciones como la ausencia de variabilidad, presencia de deceleraciones recurrentes, ausencia de aceleraciones. Ante la presencia de taquicardia siempre debe descartarse la presencia de fiebre. En caso de estar presente realizar medidas antitérmicas y en caso de cumplir criterios, administrar antibioterapia intravenosa.
- Variabilidad. Definida como las fluctuaciones irregulares en amplitud y frecuencia en la línea de base. Uno de los principales parámetros a valorar.
  - Normalidad: amplitud entre 6 y 25 lpm. Es un indicador de correcta homeostasis fetal.
  - Mínima: amplitud detectable menor o igual a 5 lpm
  - Ausente: amplitud indetectable menor o igual a 3 lpm
  - Marcada (patrón saltatorio): amplitud mayor a 25 lpm
- Aceleraciones. Definido como el incremento de pendiente abrupta de la FCF con una amplitud > 15 lpm y una duración comprendida entre los 15 segundos y 2 minutos. La presencia de aceleraciones son un indicador de bienestar fetal. Cuando tras la estimulación de la calota fetal durante 15-20 segundos se produce una aceleración, se correlaciona con un correcto equilibrio acido-base fetal y se correlaciona con un pH > 7,20, sin embargo, la ausencia de respuesta no confirma compromiso fetal.

- Deceleraciones. Episodios de disminución de la FCF por debajo de la línea de base de amplitud mayor a 15 lpm y duración entre 15 segundos y 2 minutos.
- Con la finalidad de facilitar el diagnóstico de las situaciones de hipoxia intraútero, se puede establecer el patrón de deceleración de manera global sin necesidad de especificar el tipo de deceleración. Las características ligadas al compromiso fetal que integran una deceleración:
  - Caída brusca de la rama descendente
  - Recuperación brusca
  - Caída  $> 70$  lpm
  - Duración mayor de 1 minuto
  - Alta repetitividad, 1 deceleración cada 2 minutos
  - Aceleración postdeceleración breve con caída a la línea de base de manera rápida
  - Inestabilidad de la línea de base intercontráctil
- Existen una serie de características que hacen que la deceleración variable se considere atípica, a mayor número de estas características mayor probabilidad de hipoxia fetal:
  - Perdida de la aceleración inicial y/o secundaria
  - Aceleración secundaria prolongada ( $>20$  lpm y duración  $> 20$  segundos)
  - Taquicardia tras la deceleración
  - Retorno lento a la línea de base
  - Aspecto bifásico (forma de W)
  - Retorno a una FCF de base inferior a la previa
  - Variabilidad ausente. Según la SEGO la perdida de variabilidad durante la deceleración es signo de peor pronóstico

### 1.9.3. Medidas de segundo nivel: pH de calota

Ante alteraciones de la monitorización cardiaca fetal durante el trabajo de parto es recomendable realizar maniobras de resucitación fetal. El objetivo de estas medidas es optimizar la situación fetal intraútero para poder continuar el trabajo de parto con seguridad, o bien para mejorar la situación fetal hasta el parto instrumental si este fuera necesario.

Son medidas para aplicar a la madre en trabajo activo de parto con la intención de mejorar la oxigenación del feto comprometido. Son medidas de fácil aplicación, estandarizadas y que pueden mejorar el bienestar fetal de manera significativa. Las maniobras de reanimación fetal intraútero:

- Posición materna en decúbito lateral izquierdo.
- Oxigenación materna: Flujo de 7-10 l/min al 27-31% durante 10 minutos con mascarilla. No recomendable la utilización de gafas nasales.
- Sueroterapia adecuada: Recomendable administrar 500-1000 cc de suero salino o Ringer en 10-15 minutos.
- Tocolisis: Suspender la oxitocina. En caso de no ser suficiente administrar atosiban a la dosis de 6,75 mg disueltos de 0,9 ml de suero fisiológico a pasar en 1 minuto vía IV.
- Amnioinfusión: Estaría indicado en caso de deceleraciones variables por compresión de cordón. Se realiza introduciendo un catéter intrauterino y a través del mismo se procede a irrigar con 250 ml de suero fisiológico en 15-20 minutos. Se continua hasta completar 500 ml a una velocidad de infusión de 10-20ml/minuto o hasta la resolución de las deceleraciones.

Si estas no se resuelven se puede seguir incrementando hasta un volumen de 800-1000ml. Alcanzado este volumen, si no ha sido eficaz, se consideraría que la técnica ha sido fallida. Durante estas maniobras hay que controlar el tono uterino, debiendo suspenderse la amnioinfusión si el tono se eleva de forma persistente. El suero debe introducirse a temperatura ambiente.

- Situaciones especiales:
  - Oligoamnios: Recomendable hacer de forma profiláctica amnioinfusión, la dosis recomendable serían 250 ml.
  - Presencia de meconio: No está justificada su utilización para reducir el riesgo de aspiración meconial o mejorar el pronóstico neonatal.

A pesar de la importancia de aplicar estas medidas de resucitación fetal, según Chauhan et al.<sup>143</sup> en el año 2003, estas medidas de reanimación, en concreto la tocolisis, solo se aplican en el 16% de las ocasiones.

Si a pesar de realizar unas correctas medidas de reanimación, se mantiene un patrón de RCTG sospechoso, el siguiente paso sería realizar una prueba de segundo nivel; se debe plantear la realización de un pH de calota fetal que se erige en el “Gold–Standard” para conocer el estado fetal.

El estudio del equilibrio ácido-base fetal en sangre de calota reduce las intervenciones obstétricas y mide de manera objetiva el entorno metabólico del feto ante posibles agresiones hipóxicas. Se indicará ante trazados anómalos de FCF recogidos en la monitorización electrónica fetal y pulsioximetría fetal <30%. Será útil en gestaciones >34 semanas de gestación.

La realización de un pH de calota está contraindicada en: antecedentes de hemofilia, trastornos hemorrágicos fetales, trombopenias, presentación de cara, serologías positivas para VIH, hepatitis, herpes y sepsis intrauterina.

Algunas de los inconvenientes o limitaciones de la técnica son la necesidad de formación adecuada y experiencia del personal que la realiza. Puede producir desconfort en la gestante y es necesaria una dilatación cervical suficiente para realizarla.

La prueba nos da información del estado metabólico fetal es un momento puntual. Se trata de un método bioquímico discontinuo, por lo tanto, puede ser necesario repetir la prueba ante persistencia de un trazado anómalo.

La medición del pH de calota mejora la especificidad de la monitorización de FCF y presenta una tasa baja de falsos positivos. Es un método invasivo y cruento, pero, gracias a él, podemos valorar otros parámetros además del pH, tales como la  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , láctico, hematocrito y exceso de bases.

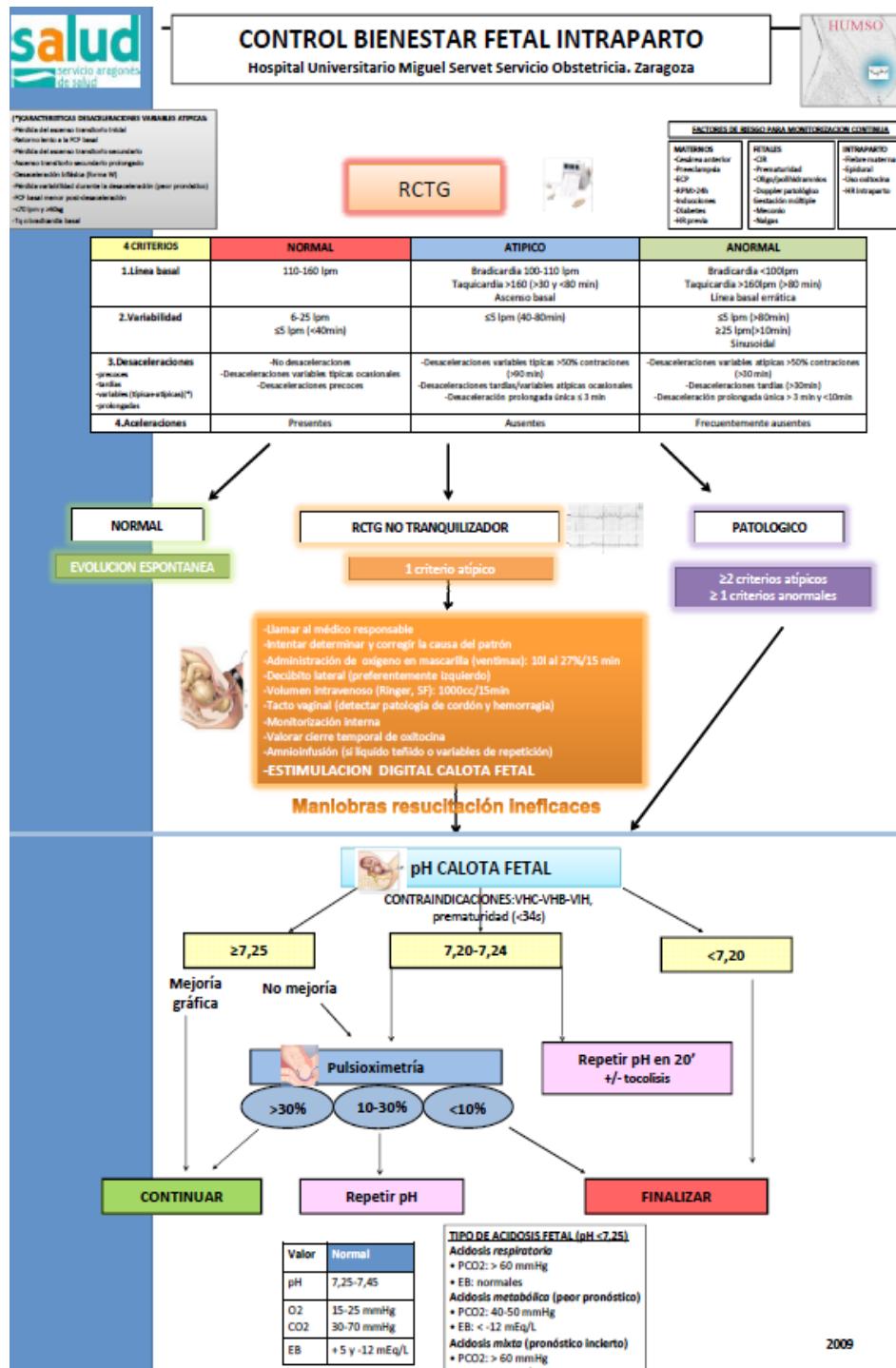
La realización sistemática de pH de calota fetal ante registros anómalos de FCF permite evaluar la parte metabólica de la acidosis, ocupando un lugar central en la toma de decisiones obstétricas ante un compromiso de bienestar fetal.

La microtoma se realiza con una lanceta sobre el cuero cabelludo del feto, obteniéndose una gota de sangre capilar que a continuación es introducida en el aparato de medida para realizar una gasometría y de este modo poder valorar las reservas fetales.

#### **1.9.4. Protocolo de actuación en HUMS**

En la Figura 12 se puede observar de forma gráfica el algoritmo que se utiliza en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) ante RCTG no tranquilizadores. En caso de ser necesario realizar un pH de calota los posibles resultados de gasometría que podemos obtener y los pasos a seguir serían los siguientes:

- $pH < 7,20$ : implica riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) y por lo tanto hay que finalizar el parto por la vía más rápida posible
- $pH > 7,25$ : permite continuar de forma segura con el parto, ya que valores por encima de este valor reflejan bienestar fetal, ante persistencia del mismo patrón en el registro, existe la posibilidad de realizar pulsioximetría, aunque esta técnica no se realiza actualmente en nuestro centro al caer en desuso:
  - Pulsioximetría  $>30\%$ : Continuar
  - Pulsioximetría  $10\%-30\%$ : recomendable repetir el pH
  - Pulsioximetría  $<10\%$ : Finalización



**Figura 12.** Algoritmo diagnóstico protocolizado en el HUMS para el control intraparto del bienestar fetal.

- pH 7,20-7,24: Ante un resultado que se encuentre entre estos valores, el algoritmo muestra que se pueden llevar a cabo 2 opciones, sin embargo, en nuestro centro realizamos la primera opción:
  - Repetir pH ante persistencia de la gráfica anómala
  - Pulsioximetría y actuación en función de su resultado

## **1.10. RESULTADOS NEONATALES ADVERSOS**

### **1.10.1. Asfixia fetal**

La asfixia se trata de una situación en la que el feto o el recién nacido, reciben una menor perfusión de oxígeno a diferentes órganos.<sup>144</sup> La asfixia fetal sería una situación que englobaría hipoxia, hipercapnia y acidosis metabólica.

Según la OMS, de 4 a 9 millones de recién nacidos sufren asfixia cada año. Se producen 4 millones de muertes al año por este motivo y esto supone el 38% de todas las muertes en niños menores de 5 años. En países subdesarrollados el 23% de la mortalidad neonatal ocurre por asfixia.<sup>145</sup>

Una encuesta realizada por la OMS en el año 2005, revela que la asfixia es la causa más frecuente de mortalidad en la primera semana de vida.<sup>146</sup> Además, se encuentra en 1,1 millones de los mortinatos y es responsable de importantes complicaciones neurológicas como epilepsia, parálisis cerebral, retraso del desarrollo y discapacidad que se mantienen a largo plazo.<sup>147,148</sup>

Se considera que un feto ha estado sometido a una situación de asfixia cuando el Apgar al primer minuto es <7. La OMS clasifica la asfixia como severa cuando el Apgar al primer minuto se encuentra con una puntuación entre 0-3, y asfixia media o moderada cuando esta puntuación es de 4-7.<sup>149</sup> Esta clasificación la podemos observar en la Tabla 11 y en su web: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/P21>.

Existen diferentes situaciones que pueden acontecer anteparto o intraparto y favorecer una situación de asfixia fetal. De estos factores de riesgo hay que destacar: edad materna extrema, ruptura prematura de membranas prolongada, presencia de meconio, gestación múltiple, ausencia de una unidad de neonatos en lugar del parto, bajo peso del feto, altas dosis de oxitocina, malposición fetal, hemorragia materna anteparto o intraparto, preeclampsia o eclampsia y anemia materna anteparto o intraparto.<sup>150,151</sup>

**Tabla 11.** Clasificación de la asfixia al nacimiento (WHO, 2016) (Excluye anoxia e hipoxia intraútero).<sup>152</sup>

ASFIXIA AL NACIMIENTO (P21)	
Severa/Asfixia Blanca	Media-Moderada/Asfixia Blanca
Pulso menor a 100 lpm	Pulso mayor a 100 lpm
Respiración ausente o jadeante	Respiración normal no se establece hasta pasado el primer minuto
Ausencia de tono	Tono muscular presente tras estímulo
Apgar al minuto de 0-3	Apgar al minuto de 4-7

La hipoxemia es una situación en la que existe menor concentración de oxígeno ( $O_2$ ) en sangre. Cuando la situación persiste y esa concentración de oxígeno disminuye en los tejidos decimos que existe hipoxia.

El término de acidemia hace referencia a una mayor concentración de hidrogeniones en sangre. Cuando la situación empeora y esos hidrogeniones se acumulan en los tejidos el término adecuado sería acidosis.

El pronóstico y la gravedad de los fetos con asfixia dependerá de la causa que la ha ocasionado y del manejo obstétrico. Los fetos que sobreviven a una situación de asfixia pueden tener un mayor número de complicaciones a largo plazo, entre las que destacan epilepsia, parálisis cerebral y retraso del desarrollo.<sup>147</sup> Según un estudio realizado en Pakistán en 2007 por Rahim et al.<sup>153</sup> la asfixia al nacimiento supuso el 16,52% de los ingresos y el 21% de las muertes infantiles.

### 1.10.1.1. Parálisis Cerebral

La asfixia se produce por una alteración en el intercambio de los gases que termina produciendo una situación de falta de oxígeno (hipoxemia) y aumento de la concentración de dióxido de carbono (hipercapnia).

Esta situación produce una serie de cambios bioquímicos que conducen a una muerte neuronal y lesiones en el cerebro. La asfixia al nacimiento es un problema muy importante a nivel mundial ya que influye en la morbimortalidad fetal.<sup>149</sup>

Para poder establecer una relación causal entre una parálisis cerebral, como consecuencia de una asfixia perinatal, existen una serie de criterios esenciales que deben aparecer en todos los casos, además existen unos criterios sugerentes, pero no específicos que también podrían estar presentes:

- CRITERIOS ESENCIALES<sup>154</sup>
  - Evidencia de acidosis metabólica en sangre arterial de cordón umbilical obtenida tras el parto ( $\text{pH} < 7,0$  y/o déficit de bases (BD)  $\geq 12 \text{ mmol/L}$ )
  - Inicio precoz de encefalopatía neonatal moderada o severa en un recién nacido de  $\geq 34$  semanas de gestación
  - Parálisis cerebral de tipo discinético o cuadraplejía espástica
- CRITERIOS SUGERENTES, NO ESPECIFICOS<sup>154</sup>
  - Evento hipóxico centinela que ocurre inmediatamente antes o durante el parto como la rotura uterina, prolapsio de cordón, desprendimiento de placenta, paro cardíaco materno, embolismo de líquido amniótico o hemorragia feto-materna masiva
  - Bradicardia severa y repentina con ausencia de variabilidad, junto a deceleraciones tardías o variables persistentes, generalmente tras el evento centinela
  - Test de Apgar entre 0-6 a los 5 minutos de vida
  - Inicio de afectación multisistémica en las primeras 72 horas de vida
  - Estudio de imagen que demuestre alteración cerebral aguda no focal

### **1.10.1.2. *Hipoxia fetal***

La hipoxia fetal es una situación caracterizada por falta de oxígeno a nivel tisular. En algunas ocasiones la causa es aguda, como ocurre tras un prolapsio de cordón, un desprendimiento de placenta o una rotura uterina.

Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones el desarrollo de la hipoxia se produce de forma gradual, debido a la incapacidad del feto para tolerar el estrés que le ocasiona el parto. Esto se manifiesta de forma más precoz en fetos con una reducción de la reserva feto-placentaria previa al parto.

Algunos fetos son más propensos a tener un evento hipóxico intraútero, sin embargo, esta susceptibilidad en algunos fetos no está del todo claro. Lo que si se ha confirmado es que los fetos con una alteración del crecimiento son más propensos a desarrollarlo.<sup>155</sup>

En la Tabla 12, se recogen los factores más destacados que pueden desencadenar y estar detrás de un compromiso hipóxico.<sup>156</sup>

**Tabla 12. Factores que influyen en el desarrollo del compromiso hipóxico.**<sup>156</sup>

<b>Factores Maternos</b>	Alteraciones en la oxigenación arterial (trastornos respiratorios, hipoventilación, tabaco)
	Alteración de la capacidad de transporte de O <sub>2</sub> (anemia severa, aumento de la carboxihemoglobina, como ocurre en las fumadoras)
	Disminución del flujo sanguíneo uterino (hipotensión por sangrado o sepsis, analgesia neuroaxial, decúbito supino)
	Patología crónica (vasculopatías como LES, diabetes tipo I, HTA crónica, síndrome antifosfolípido)
<b>Factores Útero-Placentarios</b>	Exceso de actividad uterina espontánea o secundaria a oxitocina o prostaglandinas (taquisistolia, hipersistolia, hipertensión)
	Abruptio
	CIR, anomalías en el Doppler
	Oligohidramnios
<b>Factores Fetales y Funiculares</b>	Embarazo cronológicamente prolongado
	Corioamnionitis.
	Compresión de cordón, como ocurre en el oligoamnios.
	Anomalías de posición.
	Circulares de cordón, procúbito, prolапso, nudos verdaderos.
	Macrosomía.
	Edades gestacionales extremas, prematuridad o post-término. La tolerancia fetal al descenso de O <sub>2</sub> es peor a menor edad gestacional.
	Capacidad fetal restringida para el transporte de O <sub>2</sub> (anemia, hemorragias como vasa previa).

Sin embargo, el diagnóstico de los fetos que se encuentran en riesgo de hipoxia intraútero es un desafío, ya que hasta en el 63 % de los casos no existían factores de riesgo aparentes.<sup>157</sup>

Ante una sospecha de hipoxia fetal hay que extraer inmediatamente al feto ya que la consecuencia final podría ser una encefalopatía hipóxica, siendo ésta la causa más frecuente de parálisis cerebral en el recién nacido a término.<sup>158</sup>

La encefalopatía hipóxico-isquémica es un síndrome clínico transitorio que aparece inmediatamente después del parto tras un episodio de asfixia perinatal. Se caracteriza por dificultad para iniciar o mantener la respiración, deterioro de la alerta y de la capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular, de las respuestas motoras y de los reflejos, y a veces, convulsiones. Este cuadro produce graves complicaciones a corto y largo plazo que pueden ir desde la letargia, hiperexcitabilidad, estupor, hemorragias, infarto cerebral, trastornos del aprendizaje y del comportamiento y en casos más severos parálisis cerebral.<sup>159</sup>

### ***1.10.1.3. Acidosis fetal***

La acidosis es un trastorno que se produce por una presencia excesiva de ácido en los tejidos y en la sangre. Puede clasificarse de tres maneras diferentes y es importante diferenciarlas porque la causa que las produce y el pronóstico son muy diferentes:<sup>156</sup>

- ***Acidosis respiratoria***; la causa suele ser aguda y, por lo tanto, el desarrollo y la resolución suele ser rápida, sin producir secuelas en el recién nacido. Presenta una gasometría con una pCO<sub>2</sub> aumentada (CO<sub>2</sub> > 60 mmHg) y exceso de bases dentro de límites normales.
- ***Acidosis metabólica***; el agente lesivo que la produce ha estado presente durante un periodo prolongado. El desarrollo y su resolución es lenta y generalmente su pronóstico es peor, presentando en muchos casos secuelas en el recién nacido. Presenta una gasometría con una pCO<sub>2</sub> entre 40 - 50 mmHg y un exceso de bases disminuido, suele presentar valores negativos por debajo de menos 12 mE/L.

- **Acidosis mixta**; este tipo de acidosis suele tener un pronóstico incierto. Presenta gasometría: con una  $p\text{CO}_2 > 60$  mmHg y un exceso de bases por debajo de  $<12$  mE/L.

## 1.10.2. Resultados neonatales adversos en fetos con percentil menor de 10

Los fetos con un percentil inferior a 10 ( $p<10$ ) tienen mayor número de eventos neonatales adversos que los fetos que se encuentran por encima de este percentil.<sup>35,160</sup>

Este riesgo de sufrir eventos neonatales adversos es mucho mayor en el grupo de los fetos CIR, al ser éste el grupo donde se produce la mayor morbimortalidad fetal y neonatal. Kady et al.<sup>39</sup> llegaron a concluir que hasta el 20% de las muertes en gestaciones a término estaban relacionadas con esta patología.

Los fetos con restricción del crecimiento, ante una situación de estrés como son la presencia de contracciones, ponen en marcha de forma más precoz mecanismos adaptativos que conllevan a una situación de redistribución cerebral aguda.<sup>161,162</sup>

El parto es uno de los momentos de la gestación en la que más eventos adversos se pueden producir, con las secuelas que a largo plazo presuponen.

Debido al riesgo intrínseco que supone el parto y a las consecuencias médico legales derivadas, el parto se convierte en un momento decisivo, que requiere mantener una situación de alerta constante para evitar complicaciones. La consecuencia final se puede traducir en un aumento de la instrumentación e intervención obstétrica.

### 1.10.2.1. Test de Apgar

El test de Apgar es un examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto, en donde el pediatra, matrona o enfermera realiza una prueba en la que se valoran cinco parámetros para obtener una primera valoración simple, y clínica sobre el estado general del neonato después del parto.

Fue descrito en 1953 por la Dra Virginia Apgar, profesora de Anestesiología en la Universidad de Columbia, en Nueva York como medio para evaluar el estado del recién nacido después del parto.<sup>163</sup>

Existen dos teorías acerca de su origen, la historia dice que, la idea inicial llegó a ella en 1949, cuando un estudiante de medicina mencionó casualmente en la cafetería del hospital la necesidad de un sistema de evaluación a los recién nacidos. Mientras que la otra versión más creíble es la del Dr William Silverman, profesor de Pediatría en la Universidad de Columbia que falleció en 2004. Afirma que la puntuación Apgar no surgió en un breve periodo de tiempo, sino que tardó varios años, entre 1949-1952.

En este periodo la Dra Apgar quedó consternada por la alta prevalencia de recién nacidos en situación de asfixia, pequeños para la edad gestacional, malformados y recién nacidos muertos. Por ello, comenzó con medidas de reanimación y de esta manera desarrolló un sistema de puntuación que garantizaba la observación y documentación de la verdadera condición del recién nacido durante el primer minuto de vida.<sup>164</sup>

El recién nacido es evaluado de acuerdo a cinco parámetros fisio-anatómicos simples, a cada parámetro se le asigna una puntuación entre 0 y 2, sumando las cinco puntuaciones se obtiene el resultado del test, con una puntuación máxima de 10:<sup>163</sup>

- Frecuencia cardíaca: parámetro más importante en el pronóstico del neonato. La Dra Apgar recomienda su determinación a nivel del cordón umbilical ya que es el método más rápido para su valoración. Una frecuencia cardíaca de 100-140 lpm le otorgaría una puntuación de 2. Por debajo 100 lpm obtendría 1 punto y en caso de estar ausente 0 puntos.
- Esfuerzo respiratorio: Se analiza según el tipo de respiración e intensidad del llanto que presenta el recién nacido a los 60 segundos del nacimiento. Otorgando una puntuación de 0 si se encuentra en apnea, una puntuación de 2 en niños con llanto vigoroso y 1 punto en el resto de situaciones.

- Respuesta al estímulo: Este parámetro se valora introduciendo una sonda de aspiración nasal y orofaríngea, una buena respuesta sería tos, estornudos o pataleo ante la introducción de la sonda, puntuando con 2 puntos. Si produce mueca o llanto débil sería 1 punto y en caso de no producirse respuesta 0 puntos.
- Tono muscular: Es signo fácilmente valorable. Si existe flacidez completa se le darían 0 puntos. En caso de tener buen tono 1 puntos, cuando el recién nacido flexiona de forma espontánea brazos y piernas ofreciendo resistencia a la extensión obtiene la puntuación máxima. La Dra Apgar estaba de acuerdo con el Dr Flagg en que la presencia de espasticidad en el recién nacido se relacionaba con una situación de asfixia.<sup>165</sup>
- Color de la piel: Es el parámetro menos objetivo y que más discusión produce inter-observadores. Todos los niños nacen con algo de cianosis, su desaparición va a depender de 2 signos previamente valorados, la frecuencia cardiaca y respiratoria. Por causas que se desconocen, hay niños que a pesar de tener una correcta frecuencia respiratoria y cardiaca presentan cianosis en manos y pies. La puntuación de 2 se otorga cuando el recién nacido está completamente rosa. Puntuación de 1 cuando la cianosis persiste en extremidades y el tronco tiene una buena coloración, y si la cianosis es global, 0 puntos.

El test se realiza al minuto y a los cinco minutos. Si la puntuación a los 5 minutos es inferior a 7 se repite cada 5 minutos hasta los 20 minutos siempre y cuando la puntuación no mejore. La puntuación al primer minuto evalúa el nivel de tolerancia del recién nacido al proceso del nacimiento y su posible sufrimiento. Mientras que, la puntuación obtenida a los cinco minutos evalúa el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su capacidad de recuperación.

Gracias a este método, y durante los más de 50 años que lleva aplicándose, se ha logrado reducir las tasas de mortalidad y morbilidad, al evaluar el estado del bebé inmediatamente después de nacer. Según la Dra Apgar la supervivencia neonatal hasta los 28 días de vida se relacionaba con el estado del recién nacido en el momento del parto; por este motivo el objetivo de este test es predecir la supervivencia global del recién nacido.<sup>163</sup>

Las variables propuestas por la Dra Apgar, así como las puntuaciones que se otorgan a cada variable analizada, se resumen en la Tabla 13.

**Tabla 13.** Puntuación Apgar.<sup>163</sup>

	0 puntos	1 punto	2 puntos	
<b>Color de piel</b>	Cianosis/palidez	Acrociánosis y tronco rosado	Rosado	<b>Apariencia</b>
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Ausente	< 100 lpm	100-140 lpm	<b>Pulso</b>
<b>Respuesta a estímulos</b>	Sin respuesta	Mueca / llanto débil al ser estimulado	Estornudos / tos / pataleo al ser estimulado	<b>Gesto</b>
<b>Tono muscular</b>	Flácido	EEII flexionadas	Movimientos Activos	<b>Actividad</b>
<b>Respiración</b>	Ausente	Débil o irregular	Llanto vigoroso	<b>Respiración</b>

Este test sigue vigente en la práctica diaria como un test rápido, sencillo y preciso para evaluar la vitalidad del recién nacido. Tiene también cierta capacidad de predicción del pronóstico y la supervivencia.<sup>164,166</sup> Según Drage et al.<sup>167</sup> el test el Apgar a los 5 minutos es el mejor predictor de supervivencia en el recién nacido.

Si el recién nacido está en buenas condiciones obtendrá una puntuación de 7 a 10 puntos.<sup>166</sup> Si obtiene de 4 a 6 puntos su condición fisiológica no está respondiendo adecuadamente y el neonato requiere una valoración clínica y recuperación inmediata. Si es igual o menor a 3, necesita atención de emergencia como medicamentos intravenosos, y respiración asistida.

Si la puntuación es 0, es muy probable que tras estudio cuidadoso se le dictamine exitus. Una puntuación de Apgar a los 5 minutos < 6 es un factor de riesgo significativo e independiente para la progresión de la retinopatía del prematuro a etapas más avanzadas que requieren tratamiento.<sup>168</sup> En esta tesis hemos considerado como patológico el Apgar <7 a los 5 minutos de vida.

El Apgar no debería ser utilizado como diagnóstico de asfixia fetal ni predictor de resultados neurológicos ya que existen situaciones como alteraciones cromosómicas, prematuridad, uso materno de drogas o anestesia general que pueden dar valores bajos de Apgar sin ser reflejo de una situación de asfixia fetal.<sup>169</sup>

Se publicaron diversos artículos comparando el Apgar con otros métodos de evaluación del recién nacido. Entre ellos, uno publicado en el 2001 en el New England Journal of Medicine,<sup>166</sup> donde se comparó la puntuación Apgar con el estado ácido base de la arteria umbilical como predictor de muerte neonatal en 145.000 recién nacidos (9% de pre-termino y 91% de término). La combinación de un Apgar entre 0-3 a los 5 minutos y valores de pH menores o iguales a 7 incrementaban el riesgo relativo de mortalidad fetal tanto en fetos pre-termino como en gestaciones a término.

Llegaron a la conclusión de que el test de Apgar a pesar de llevar utilizándose durante más de 50 años seguía siendo un buen predictor de complicaciones y supervivencia neonatal.

#### ***1.10.2.2. Cesárea o parto instrumental por Riesgo de Pérdida de Bienestar Fetal (RPBF)***

La indicación de finalizar un parto es una situación de extrema gravedad que requiere un trabajo multidisciplinar para conseguir la extracción fetal en el menor tiempo posible. Las causas para tener que terminar una gestación de forma urgente pueden ser variadas, destacando entre ellas:

- Rotura uterina
- Fetos con restricción del crecimiento con alteraciones del Doppler que precisen finalizar la gestación
- Situación materna grave que comprometa su vida, como es el caso de una preeclampsia grave-eclampsia, embolia de líquido amniótico
- Hemorragia intensa, por placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta
- Prolapso de cordón

- Perdida de bienestar fetal intraparto como son RCTG anormales, bradicardias que no recuperan tras medidas de reanimación o resultado patológico de un pH de calota fetal

La indicación de una cesárea por RPBF está influenciada por múltiples factores como son la hora del día y el día de la semana, el sexo fetal, si el manejo es por matronas u obstetras, estado del líquido amniótico, experiencia del obstetra, existencia previa de eventos adversos.<sup>84,170</sup>

La ACOG en su boletín nº36 de anestesia recomienda conocer y tener en cuenta aquellas gestantes que están en riesgo de terminar en cesárea por RPBF para poder utilizar todos los recursos necesarios y finalizar la gestación en un centro de tercer nivel que cuente con una unidad de neonatología -UCI neonatal.<sup>171</sup>

### ***1.10.2.3. Mortalidad fetal y neonatal***

La mortalidad fetal y neonatal supone una pérdida importante para los padres, familiares y la sociedad en general. A todo ello hay que añadir la carga psicológica que implican estas pérdidas. Por todo ello, es importante tomar medidas para evitarlas.

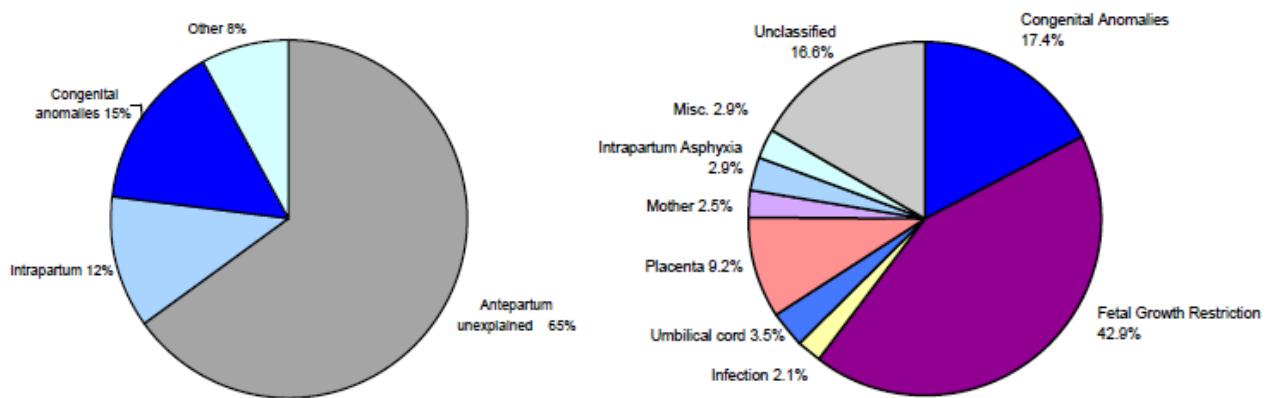
En muchas ocasiones se encuentra asociada con cambios sociales y de salud pública como la obesidad materna, el tabaquismo, factores étnicos y desigualdades sociales.<sup>33</sup> La mortalidad fetal y neonatal es un reto para la salud pública y los obstetras. En varias revisiones se ha observado que la mayoría de estas muertes habrían sido evitables.<sup>33,172</sup>

La mayoría de las muertes están asociadas con factores de riesgo, de ahí que sea importante crear estrategias que puedan ayudar a prevenirlas; sería recomendable concienciar a la población sobre hábitos que implican un mayor deterioro fetal como son el hábito tabáquico o la obesidad.

Alfirevic et al.<sup>173</sup> en 1995, realizaron una revisión sistemática en la que observaron que la realización de Doppler durante la gestación disminuía la tasa de mortalidad. Con el estudio Doppler identificaba a fetos que requerían terminar la gestación por encontrarse en ambiente intrauterino adverso, evitando así eventos adversos posteriores.

En 2005, Gardosi et al.<sup>37</sup> propusieron una nueva clasificación para las muertes fetales que sustituiría a la clasificación de Wigglesworth utilizada durante las últimas 2 décadas, y con la cual hasta dos tercios de las muertes eran de origen inexplicable.<sup>174</sup> La nueva clasificación ReCoDe, propuesta por Gardosi et al. permitió disminuir el porcentaje de muertes inexplicables e identificó la restricción del crecimiento como la causa más importante de mortalidad.

En la Figura 13 se objetiva mediante un gráfico las causas de mortalidad fetal y neonatal. El primero de ellos hace referencia a la clasificación antigua; con ella, en el 65% de los casos la etiología era de causa desconocida. Sin embargo, con el nuevo modelo tan solo en el 16,6% la etiología era desconocida y casi el 43% de los casos eran fetos con restricción del crecimiento.



**Figura 13.** Porcentaje de mortalidad fetal y neonatal. Primer modelo con clasificación de Wigglesworth. Segundo modelo con la nueva clasificación ReCoDe.<sup>33</sup>

Es muy importante conocer la causa de estas muertes ya que sólo así podrían ser evitadas. De estas muertes, casi en la mitad de los casos, la restricción del crecimiento se encuentra detrás de las mismas.<sup>33</sup> Por esta razón, es prioritario mejorar el diagnóstico de estas gestaciones para poder evitar la mortalidad que de ellas derivaría.

## **2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS**



## **2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Las gestaciones con restricción del crecimiento presentan mayor número de complicaciones que las gestaciones con un crecimiento fetal adecuado, siendo el correcto control y manejo del crecimiento fetal un reto para los obstetras.

A pesar de los avances en el campo del Diagnóstico Prenatal, todavía existe un porcentaje elevado de fetos con restricción del crecimiento que pasan desapercibidos y se diagnostican de forma postnatal. Esta situación hace que sea preciso mejorar la tasa de detección de fetos con restricción del crecimiento, ya que, al mejorar su diagnóstico, de forma secundaria mejorarán también sus resultados perinatales.

Son varios los autores que afirman que los modelos ajustados mejoran la tasa de detección de los fetos con restricción del crecimiento que se encuentran en riesgo de tener eventos neonatales adversos,<sup>7,108,113,123</sup> de ahí, que haya surgido la necesidad de elaborar un modelo de crecimiento ajustado a la población específica de Zaragoza.

Un mayor conocimiento en este campo de la Obstetricia, posiblemente permita un mejor conocimiento y manejo de eventos obstétricos tan presentes en nuestra práctica clínica diaria.

La mejora en el diagnóstico de estas gestaciones supondría un control más apropiado de las mismas, con una mejor evolución y previsión de efectos adversos neonatales y fetales inherentes a estas gestaciones.

Múltiples estudios han surgido recientemente comparando los diferentes modelos de crecimiento y analizando aquel que predice mejor los eventos neonatales adversos. Por este motivo, queremos analizar si el modelo derivado de este estudio permite predecir mejor los eventos neonatales adversos que otros modelos de crecimiento que se usan actualmente.

## **2.2. OBJETIVOS**

### **2.2.1. Objetivo principal**

Este trabajo es un estudio que pretende la creación de un modelo propio de crecimiento fetal, ajustado a las características maternas, paternas y fetales que han demostrado su influencia en el potencial de crecimiento fetal.

### **2.2.2. Objetivos secundarios**

- Elaborar un nomograma para analizar cómo influyen las variables estudiadas en el peso fetal. De esta manera se facilita la visualización de forma gráfica y rápida, sin necesidad de utilizar un programa informático.
- Diseñar una calculadora obstétrica para establecer los percentiles de pesos de manera personalizada, teniendo en cuenta factores fisiológicos, prenatales y fetales.
- Realizar un estudio comparativo de los resultados perinatales adversos en fetos PEG diagnosticados con distintos modelos, de neonatos e intraútero:
  - Tablas de Carrascosa<sup>103</sup>
  - Modelo Figueras (Hospital Clinic)<sup>102</sup>
  - Modelo Intergrowth-21st<sup>104</sup>
  - Tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>4</sup>
  - Nuestro propio modelo del Hospital Miguel Servet de Zaragoza

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**



### **3.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL**

Este estudio pretende evaluar de forma pormenorizada si la creación del modelo de crecimiento del HUMS mejora la tasa de detección de los fetos con restricciones de crecimiento.

En primer lugar, hemos desarrollado unas tablas de crecimiento fetal ajustadas a las características de nuestra población a estudio, Zaragoza.

En un segundo tiempo hemos analizado si el modelo de crecimiento del HUMS mejora la detección de eventos adversos intraútero e intraparto de los PEG, comparándolos con otros modelos de crecimiento utilizados actualmente en otros centros.

Toda la información que ha sido necesaria para la creación de nuestras tablas de crecimiento y posteriormente para el análisis de los eventos adversos se ha podido obtener mediante el estudio minucioso de la historia clínica, de los informes de alta y de nuestro programa HP doctor utilizado a diario en el servicio de ecografías para elaborar los informes pertinentes de cada ecografía. De esta manera hemos podido completar la base de datos que sustenta el presente trabajo.

### **3.2. HIPÓTESIS OPERATIVA**

Los fetos PEG se asocian con mayor tasa de resultados neonatales adversos, por ello una mayor precisión en su diagnóstico permitiría un mejor control gestacional y en consecuencia una mejora en la prevención y tratamiento de estas complicaciones.

En este trabajo el diagnóstico de PEG se circunscribe a dos contextos clínicos bien diferenciados:

- Fetos diagnosticados de PEG con el modelo de crecimiento del HUMS. Es decir, tablas de crecimiento ajustadas a variables que influyen en el crecimiento fetal (PEG-ajustado).

- PEG que han sido diagnosticado con otros modelos de crecimiento.

Este estudio pretende establecer si existen diferencias en el diagnóstico de estas gestaciones al utilizar el modelo de crecimiento del HUMS. Para ello, se han considerado dos hipótesis:

- **Hipótesis nula ( $H_0$ )**: establece que no existen diferencias o si existen, éstas puedes ser atribuidas al azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos entre ambos grupos, para el diagnóstico de estas gestaciones y en la predicción de los resultados neonatales como son: la mortalidad neonatal, Apgar a los 5 minutos menor a 7 y tasa de cesáreas y/o partos instrumentales por RPBF.
- **Hipótesis alternativa ( $H_1$ )**: Establece que sí existen diferencias estadísticamente significativas que no pueden ser atribuidas a azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos entre ambos grupos, para el diagnóstico de estas gestaciones y en la predicción de los resultados neonatales estudiados como son la mortalidad neonatal, Apgar a los 5 minutos menor a 7 y tasa de cesáreas y/o partos instrumentales por RPBF.

Estas hipótesis son mutuamente excluyentes. Solo existen dos decisiones posibles: rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ), aceptando la hipótesis alternativa ( $H_1$ ); o bien no rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ) y sí rehusar la hipótesis alternativa ( $H_1$ )

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **4.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Este estudio tiene dos partes bien diferenciadas. En primer lugar, se ha elaborado un modelo específico de crecimiento fetal intraútero ajustado a las características maternas, paternas y fetales de nuestra población a estudio en el HUMS de Zaragoza. En un segundo tiempo se ha realizado un análisis comparativo de este modelo, con otros modelos de crecimiento de uso habitual en la clínica diaria, con el objetivo de detectar cuál de ellos es capaz de predecir mejor los resultados perinatales adversos en una población de fetos PEG.

### **4.1.1. Ámbito de estudio**

Nuestro centro hospitalario se encuentra ubicado en la ciudad de Zaragoza, que constituye la ciudad más poblada de Aragón y la quinta de toda España con 661.108 habitantes según los últimos datos del padrón municipal a enero de 2016 del Instituto Nacional de Estadística.<sup>175</sup>

El Hospital Universitario Miguel Servet es un Hospital de tercer nivel, siendo hospital de referencia de Neonatología y Cirugía Pediátrica de la Comunidad Autónoma de Aragón, La Rioja y Soria. Dependiendo del mismo centro hospitalario, existen 3 Centros Médicos de Especialidades (CME): CME San José, CME Ramón y Cajal y CME Grande Covián.

Todos ellos realizan atención especializada de Ginecología y Obstetricia. Los CME son el lugar donde se controlan las gestaciones de bajo riesgo de nuestra población. En caso de gestantes con factores de riesgo o alteraciones del curso gestacional son remitidas para continuar el control gestacional a nuestra unidad de alto riesgo obstétrico ubicada en el propio hospital.

El periodo de recogida de datos se sitúa entre los meses de marzo de 2012 y abril de 2014. En este periodo no se han producido cambios en los protocolos y la plantilla de Obstetras ha permanecido estable, lo que condiciona una mayor homogeneidad en las decisiones clínicas y, por tanto, mayor validez interna del trabajo. El número de partos y características de los mismos se han reflejado en la Tabla 14.

**Tabla 14.-** Partos asistidos en el HUMS durante el periodo de estudio, tasa de cesáreas y partos instrumentales.

Año	PV Espontáneos	P. Instrumentales	Cesáreas	Total
2012	2796 (68,58%)	680 (16,68%)	601 (14,74%)	4077
2013	2645 (66,02%)	702 (17,51%)	660 (16,47%)	4007
2014	2797 (67,84%)	687 (16,65%)	640 (15,51%)	4124

#### 4.1.2. Criterios de selección

Para la elaboración del modelo de crecimiento del HUMS, tras la aceptación del estudio por parte del comité de ética, se recogieron retrospectivamente datos de 5.243 mujeres embarazadas, entre los meses de marzo de 2012 y abril de 2014. Para incluir gestantes en este estudio y poder desarrollar un modelo específico de crecimiento, debían cumplir los siguientes criterios de inclusión (Tabla 15).

**Tabla 15.-** Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Gestaciones únicas	Gestaciones múltiples
Controladas en nuestro hospital desde el inicio del embarazo	Muerte fetal intraútero
Datación correcta de la edad gestacional	Alteraciones cromosómicas
Realización de las ecografías de 1º, 2º y 3er trimestre	Malformaciones congénitas mayores
Parto por encima de las 24 semanas	Diabetes pregestacional
Feto vivo	Preeclampsia o eclampsia severa
Datos maternos, paternos, y gestaciones completas	Falta o errores en los datos o control gestacional irregular

Tras aplicar los criterios de exclusión el análisis se llevó a cabo con 4.577 casos. Con esta muestra final de gestantes elaboramos un modelo de crecimiento.

La datación correcta de la edad gestacional se calculó con la fecha de última regla de la embarazada en base a la ecografía del primer trimestre. En caso de discordancia mayor a 7 días, prevalecía el cálculo de la FUR por ecografía.

En la segunda parte de este estudio, se realiza un estudio comparativo del modelo del HUMS con otros modelos de crecimiento para ver cuál predecía mejor los resultados perinatales adversos en fetos PEG diagnosticados por ecografía y por peso al nacimiento.

Para ello, tomando la base de datos inicial de 5243 gestaciones, se seleccionaron:

- Resultados del peso fetal estimado de todas las ecografías realizadas en tercer trimestre, entre la semana 33 y 37 de gestación.
- El peso en el momento del nacimiento. Se analizaron los partos que se produjeron entre la semana 33 y 42 de gestación.
- Resultados perinatales adversos en toda la población a estudio:
  - Cesáreas o partos instrumentales por RPBF.
  - Puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos de vida.
  - Mortalidad neonatal.

Con estos criterios, se obtuvieron 4.886 gestaciones. Se analizó si los fetos PEG diagnosticados por ecografía y en el momento del parto tenían mayor prevalencia de eventos adversos.

## **4.2. DESCRIPCIÓN DE TÉCNICAS Y PROTOCOLOS**

### **4.2.1. Control de la gestación**

Todas las gestantes incluidas en el presente estudio, siguieron un control gestacional correcto en el tocólogo de área o en las consultas de alto riesgo obstétrico en caso de presentar algún factor de riesgo que condicionase una atención específica.

En todas ellas se siguió el protocolo asistencial existente en el HUMS, respetuoso con los protocolos y directrices de la SEGO.

Una vez establecido el diagnóstico de gestación, la embarazada era remitida a su tocólogo de área desde su centro de atención primaria. La primera visita con el obstetra tenía lugar entre las semanas sexta y décima de embarazo.

En la primera visita, se cumplimentaba la cartilla de embarazo con datos obstétricos, antecedentes personales, familiares y presencia de hábitos tóxicos. Si la gestante conocía su FUR, se programaba una ecografía en la semana 12 de gestación. En caso de desconocer FUR, se solicitaba ecografía para calcular FUR y poder realizar ecografía a la semana 12 de gestación.

En caso de discordancia mayor a 7 días entre la FUR y la datación ecográfica calculada por CRL, prevalece la datación realizada por ecografía.

La periodicidad de las consultas posteriores venía determinada por las necesidades individuales de la gestación. En gestaciones de bajo riesgo el control hasta la semana 36 se realizaba de manera mensual. A partir de este momento los controles pasaban a ser cada 2 semanas.

Las ecografías se realizaron en nuestro hospital en la sección de Ecografía y Diagnóstico Prenatal. En gestaciones sin factores de riesgo se realizaron 3 ecografías a lo largo del embarazo, en semana 12, 20 y 35 de gestación.

En la primera ecografía se recogían datos maternos (edad, talla, peso al inicio de la gestación, etnia, paridad) y datos paternos (talla). Todos los datos se introducían en el programa HP doctor y tras la realización de la ecografía, se genera de forma automática un informe con los datos de la exploración. Todos los datos quedaban registrados.

Ante una sospecha de alteración del crecimiento diagnosticada desde el centro médico de especialidades (CME) o desde nuestras urgencias, la embarazada era remitida a la unidad de ecografías para realizar una biometría y conocer el PFE y percentil exacto.

Cuando un feto era diagnosticado de percentil menor o igual a 10 se remitía a la sección de Medicina Materno Fetal (MMF) para continuar controles desde la misma. El control de estas gestaciones era el siguiente:

- Fetos PEG (percentil 3-10, con Doppler normal)

- La primera visita en unidad de MMF se realiza a la semana del diagnóstico de  $p<10$ 
  - Se repetía Doppler y cuantificación del líquido amniótico a la semana de la 1<sup>a</sup> biometría
  - Se realizaba test basal
- La periodicidad de los controles a partir de este momento era cada 2 semanas, repitiendo en cada una de ellas biometría, Doppler y medición de líquido amniótico
- Fetos CIR (percentil < 3 o  $p <10$  con Doppler patológico). La primera visita se realizaba en la unidad de MMF el mismo día tras el diagnóstico de CIR, salvo que el diagnóstico se produjera en horario de tarde, en cuyo caso, la visita se realizaba a la mañana siguiente. El manejo de estas gestaciones se realizaba según el protocolo establecido en la unidad:
  - Los controles se realizan de forma semanal, salvo que existieran alteraciones del Doppler que requirieran controles más estrictos o ingreso en planta para control de bienestar fetal o valorar finalización.
  - Analítica completa con perfil hepático, renal, proteinuria. Realización de serologías: Rubeola, en caso de ser desconocida o no inmune en primer trimestre, Citomegalovirus (IgG, IgM), en caso de inmunoglobulinas positivas se realizaba PCR en líquido amniótico independientemente de la IgM.
  - Realización de Ecocardiograma fetal si: CIR segundo trimestre(<24s) o CIR severo(<p3) y precoz(<28s).
  - Diagnóstico prenatal invasivo, mediante amniocentesis en caso de: asociación de alguna malformación, CIR de segundo trimestre(<24s) o CIR severo y precoz si no se dispone de riesgo de primer trimestre o el riesgo es <1/1000.

#### **4.2.2. Finalización de la gestación y asistencia al parto en HUMS**

En el caso de fetos CIR, la decisión de la finalización era tomada de manera individualizada. Como norma general, la finalización se realizaba a partir de las 37 semanas de gestación o antes si las condiciones individuales así lo requerían, por alteraciones del Doppler o alteraciones en el registro cardiotocográfico que implicaban RPBF.

El método de preinducción utilizado para los fetos CIR fue la sonda de doble balón (SDB). Este dispositivo produce dilatación mecánica del cérvix, consiguiendo una mejor tolerancia fetal al no utilizar prostaglandinas. Existen situaciones como la prematuridad o compromiso fetal importante donde la finalización es mediante cesárea electiva o urgente.

Todos los datos referentes a la evolución clínica hospitalaria y los tratamientos aplicados eran consignados en las hojas destinadas a tal efecto. Cuando la gestante pasaba a la sala de dilatación, el partograma era la herramienta utilizada; muestra la progresión del parto en la sala de dilatación (altura de la presentación y dilatación cervical), la hora de la rotura de bolsa y estado del líquido amniótico, la intensidad y frecuencia de las contracciones, constantes maternas (TA, pulso, temperatura y diuresis) y la medicación administrada.

Además, en el partograma se incluye el tipo de parto, la indicación de tocurgia, sexo del recién nacido, la puntuación del test de Apgar, el tipo de reanimación neonatal, peso del recién nacido y edad gestacional en el momento del parto. Igualmente, aparecen reflejadas las incidencias sucedidas en el puerperio inmediato.

El informe hospitalario es cumplimentado por los facultativos que dan de alta a la paciente. Se trata de un documento informatizado, disponible a través de Intranet, siendo de este documento de donde hemos obtenido los datos relativos a la gestación y el parto.

#### ***4.2.2.1. Situaciones que requieren finalización por RPBF***

En nuestro hospital, el intento de parto vaginal es la norma, siempre que las condiciones obstétricas y maternas lo permitan. Utilizando esta vía frente a la cesárea, se consiguen menor número de complicaciones, mejor recuperación materna y menores riesgos en su futuro reproductivo.

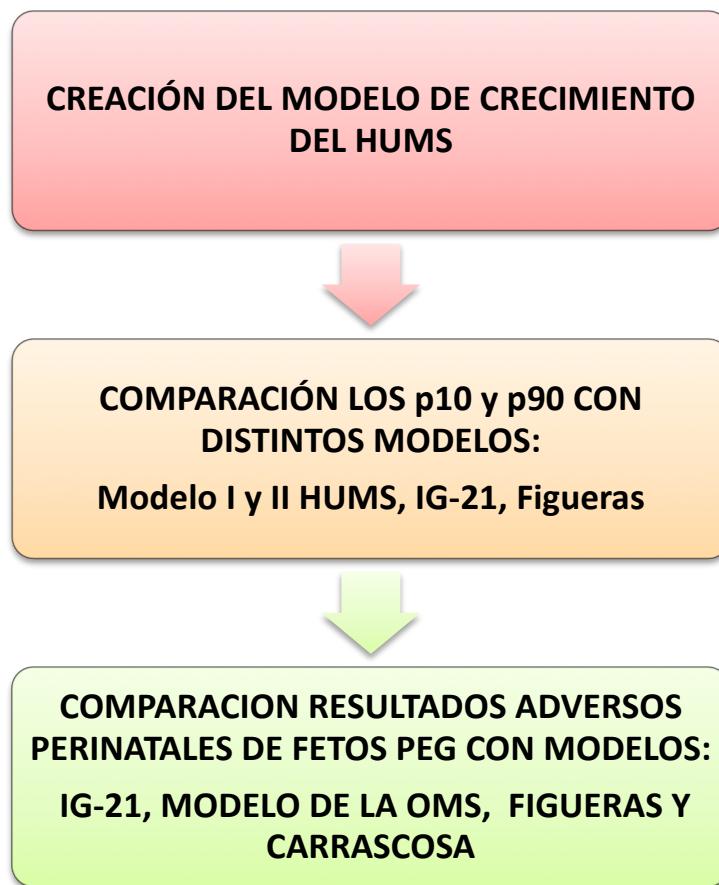
Sin embargo, existen situaciones por las que debemos finalizar la gestación de forma urgente, la elección de la vía vaginal o abdominal, dependerá de aquella que permita la extracción fetal de la manera más rápida con la máxima seguridad. En este estudio, las situaciones que han supuesto un RPBF son:

- Feto CIR que presenta test basal patológico (patrón saltatorio, sinusoidal, patrón decelerativo recurrente, bradicardia que no mejora con medidas de reanimación).  
En estos casos la indicación sería una cesárea urgente.
- Eventos intraparto: la elección de la vía dependerá como hemos dicho previamente de aquella que permita la extracción fetal de manera más precoz:
  - Evento hipóxico centinela: ruptura uterina, prolapso de cordón, abruptio.
  - RCTG patológico
  - Resultado de pH de calota  $< 7,20$

### **4.3. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **4.3.1. Diseño y fases del estudio**

La metodología y fases del estudio referidos en esta tesis doctoral se han realizado siguiendo el esquema de la Figura 14.



*Figura 14. Esquema de las tres etapas de nuestra tesis doctoral.*

#### 4.3.2. Fuentes de datos empleadas

Los datos recopilados fueron obtenidos a través de nuestro programa HP doctor, la base de datos del programa Prisca y mediante la revisión de historias clínicas.

Se solicitaron al Servicio de Archivos del Hospital Universitario Miguel Servet las historias de los fetos diagnosticados de PEG que nacieron entre marzo de 2012 y abril de 2014, ambos meses incluidos. De este modo, se pudieron recoger en la base de datos diseñada para la presente tesis, todas las variables a estudio.

La revisión meticulosa e individualizada de las historias, permitió obtener la información necesaria para realizar el posterior análisis estadístico. Las variables analizadas en esta tesis doctoral se resumen a continuación.

### 4.3.3. Variables del estudio

#### 4.3.3.1. Variables socio-demográficas

En este grupo se incluyen aquellas que informan de los datos epidemiológicos básicos de la paciente y los antecedentes médicos de interés, incluyendo su pasado reproductivo. Las principales variables recogidas en este grupo fueron:

- Peso materno al inicio de la gestación, medido en kilogramos (kg) (*variable cuantitativa discreta*.)
- Talla materna (*variable cuantitativa*).
- Talla paterna (*variable cuantitativa*.)
- Antecedentes personales y obstétricos ginecológicos de interés (*variable cualitativa nominal no dicotómica*).
- Número de gestaciones previas (*variable cuantitativa discreta*).
- Etnia materna, diferenciando entre: europea, africana, América Central, América del Sur y Asia (*variable cualitativa nominal policotómica*).
- Hábito tabáquico (*variable cualitativa dicotómica*).

#### 4.3.3.2. Variables de Curso gestacional

- Feto con restricción del crecimiento, definido como aquel con percentil < 10 (*variable cualitativa dicotómica*).
- Peso fetal estimado por ecografía (*variable cuantitativa*.)
- Peso al nacimiento (*variable cuantitativa*).
- Edad gestacional en días en el momento de la realización de las ecografías (*variable cuantitativa*).
- Valor de la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) (*variable cuantitativa*).
- Presencia de arteria umbilical única (AUU) (*variable cualitativa dicotómica*).
- Valor de la hormona beta gonadotropina coriónica humana libre (B-HCG) (*variable cuantitativa*).

#### **4.3.3.3. Variables Relacionadas con el Parto**

- Edad gestacional en días en el momento del parto (*variable cuantitativa*).
- Tipo de parto: parto eutócico, parto instrumental, cesárea (*variable cualitativa nominal policotómica*).
- Indicación de finalizar la gestación por RPBF (*variable cualitativa dicotómica*)
  - Los fetos CIR que fueron programados para cesárea se incluyeron en el grupo de cesárea por RPBF ya que se asumió que la indicación de la cesárea fue por una situación obstétrica, habitualmente alteraciones en el Doppler que impedían continuar con la gestación.
- Realización de pH de calota fetal intraparto y valores obtenidos (*variable cuantitativa*).
- Presencia de registro cardiotocográfico intraparto no tranquilizador, definido como la presencia de una monitorización fetal que conlleva la realización de una prueba complementaria de bienestar fetal (pH de calota) o bien la finalización inmediata del parto por RPBF (*variable cualitativa dicotómica*).

#### **4.3.3.4. Variables de Evolución Neonatal**

- Sexo fetal (*variable cualitativa dicotómica*).
- Peso del recién nacido (*variable cuantitativa*).
- Puntuación del test de Apgar al quinto minuto de vida (*variable cuantitativa*).
- Mortalidad fetal y neonatal (*variable cualitativa dicotómica*)

#### **4.3.3.5. Variables Relacionadas con Resultado Neonatal Adverso**

- Puntuación de Apgar < 7 a los 5 minutos de vida (*variable cuantitativa*).
- Tasa de cesáreas o partos instrumentales por RPBF (*variable cualitativa nominal no dicotómica*.)
- Mortalidad fetal y neonatal (*variable cualitativa dicotómica*)

#### 4.3.4. Elaboración del modelo de crecimiento fetal del HUMS

Para poder desarrollar las tablas de crecimiento personalizadas y crear modelos específicos de crecimiento con coeficientes de estimación ajustados a nuestra población, en primer lugar, se investigó la relación entre la edad gestacional y el peso de los 4.577 fetos y recién nacidos entre las 18 y 42 semanas de gestación.

Para obtener un buen ajuste de los datos y siguiendo la propuesta de ecuación descrita por Hadlock (Ecuación 4), se elaboraron las curvas de crecimiento en función del sexo fetal.<sup>1</sup>

$$\text{El peso fetal (g)} = \exp (a_{1i} + a_{2i} \times GA + a_{3i} \times GA^2) \quad (\text{Ecuación 4 de Hadlock})$$

i = varón, mujer

Donde GA se refiere a la edad gestacional en semanas (18-42), y  $a_{1i}$ ,  $a_{2i}$ ,  $a_{3i}$  son cada uno de los parámetros a estimar para cada uno de los modelos. Los coeficientes de  $a_{ji}$  se han estimado utilizando el Modelo Generalizado de Aditivos (GAM).<sup>176</sup> Para mejorar la precisión del modelo, se exploró el ajuste de los datos en función de la dependencia polinomio cúbico entre el peso fetal y la edad gestacional (GA). Además, se analizó la dependencia no lineal mediante un ajuste de regresión polinomial local, aunque en ninguno de los casos se observó mejoría en la capacidad predictiva del modelo.

El peso fetal estimado por ecografía se calculó utilizando la ecuación de Hadlock et al.<sup>2</sup> que tienen en cuenta el DBP, CC, CA y LF. El peso del recién nacido se obtuvo en el mismo momento del parto en la sala de partos.

Para el desarrollo del modelo de crecimiento personalizado en función del peso al nacimiento (40-41 semanas) se aplicaron cada uno de los modelos, previamente clasificados en función del sexo, tal y como describe Gardosi.<sup>65</sup> Además, para poder predecir el peso fetal en diferentes edades gestacionales, fue necesario el diseño de un modelo multivariante, y, además, la aplicación del modelo de la curva de crecimiento descrita en la ecuación 4.

Inicialmente, nos basamos en los resultados proporcionados por Hadlock <sup>1</sup> con el fin de estimar cada una de las tablas de percentiles de peso. Estos autores, concluyen que, la fracción obtenida dividiendo la desviación estándar y los pesos fetales medios es constante a lo largo de las semanas de gestación.

Sin embargo, se verificaron ligeras diferencias entre el coeficiente de variación (CV) de los pesos al nacimiento y los pesos intrauterinos. Dando como resultado, una vez verificadas la mejora en las predicciones de peso, la utilización de diferentes CV en función de los intervalos de edad gestacional 18-22, 23-33, 34-36 y 37-42 semanas de gestación.

Para el modelo multivariante de peso al nacimiento, las variables predictoras analizadas fueron edad gestacional (37-42 semanas), edad materna, índice de masa corporal materno, altura materna, peso materno, sexo fetal, paridad, origen étnico, altura paterna, diabetes, hábito de fumar, la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), la presencia arteria umbilical única (AUU), la concentración de la hormona beta gonadotropina coriónica humana libre (FBHCG) e hipertensión.

Además, se investigaron las dependencias lineales y no lineales, cuadráticas, y cúbicas, entre las variables predictoras y el peso al nacimiento. El valor *p* umbral se fijó en 0,05.

Por razones clínicas, teniendo en cuenta el costo económico y la disponibilidad de las medidas, los dos modelos fueron considerados para el estudio, utilizando el primero de ellos sólo para las características maternas y paternas (modelo II) y el segundo incluyendo también los predictores patológicos (modelo I).

Con el fin de analizar el rendimiento de los modelos construidos, se proporcionó una validación interna siguiendo el procedimiento descrito por Harrell usando 1000 remuestreos.<sup>177,178</sup>

Además, en los dos modelos predictivos de peso al nacimiento, para poder representar la capacidad predictiva de las variables se construyeron dos nomogramas, y se proporcionaron aplicaciones para crear las tablas de crecimiento y las tablas de percentil personalizadas en función de cada una de las variables predictoras.

Esta aplicación permitió obtener los gráficos de crecimiento y percentiles 1, 3, 5, 25, 50, 75, 90, 95, 97 y 99 para las diferentes edades gestacionales comprendidas entre la semana 18 y 42. Además, se mostraron los percentiles correspondientes a los pesos fetales medidos por ecografía en una edad gestacional concreta o en el momento del nacimiento.

Finalmente, para comprobar el ajuste de nuestros modelos, se realizó una comparación con dos modelos de crecimiento, Figueras (modelo español intraútero),<sup>102</sup> y con el modelo internacional InterGrowth 21<sup>st</sup>.<sup>179</sup>

Utilizando los cuatro modelos de crecimiento, el percentil de peso al nacimiento fue estimado para los 4.886 pacientes incluidos en el estudio, excluyendo solamente los datos de embarazos gemelares. Se estimó y comparó la tasa porcentual de niños pequeños para la edad gestacional (PEG) para nuestra población, diferenciando entre P1, P3, P5, P10.

Por lo tanto, se calculó el porcentaje real de PEG proporcionados por los modelos. También, se analizó la concordancia de Kappa de Cohen y el porcentaje de casos coincidentes para estudiar la relación entre los casos de SGA proporcionados por los modelos.<sup>180</sup>

Todos los análisis se realizaron utilizando la programación de lenguaje R v.3.1.0. (“R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria”).

El modelo del HUMS se trata por tanto de un modelo de crecimiento intraútero ajustado a características maternas, paternas y fetales: edad gestacional, sexo fetal, peso materno al inicio de la gestación, talla materna, talla paterna y etnia.

Estas tablas de crecimiento actualmente se están utilizando en nuestro hospital desde septiembre de 2015 en la práctica diaria. Se encuentran disponibles a través de la página web:

<https://curvascrecimientohums.shinyapps.io/HUMSGrowthChartsII>

### **4.3.5. Estudio comparativo de modelos de crecimiento fetal españoles e internacionales**

Una vez elaborado nuestro propio modelo de crecimiento, el siguiente paso fue comparar los resultados perinatales de los fetos diagnosticados de PEG utilizando diferentes modelos de crecimiento y analizar si el modelo del HUMS permitía mejorar la predicción de eventos neonatales adversos.

Para la comparación de los distintos modelos de crecimiento, se ha trabajado con la población de 4.886 gestantes, que fueron asistidas desde el inicio de la gestación en el HUMS de Zaragoza entre marzo de 2012 y abril de 2014, con gestación única, con partos por encima de la semana 24 y sin anomalías cromosómicas.

En esta población se han detectado los PEG diagnosticados para cada uno de los modelos en dos momentos de la gestación, el primero fue en la ecografía del tercer trimestre y el segundo, durante el parto.

Los modelos que se han estudiado han sido:

1. Modelo propio “customizado” del HUMS. Es un modelo construido con población española (Zaragoza) de los denominados intrauterinos ya que está realizado con pesos por ecografía, según la metodología de Hadlock y Gardosi. Válido entre las 20 y 42 semanas ajustado a las variables fisiológicas maternas y fetales, siendo el único modelo ajustado también a la talla paterna (Modelo II).<sup>181</sup>
2. Modelo Figueras (Hospital Clinic), es un modelo de población española (Barcelona) también intrauterino y “customizado”, entre las 28 y 42 semanas.<sup>102</sup>
3. Modelo Carrascosa. Es un modelo español multicéntrico de neonatos transversal con el único ajuste del sexo del recién nacido, entre las 26 y 42 semanas.<sup>103</sup>

4. Modelo Intergrowth-21st, es un modelo realizado a nivel internacional cuya característica principal es que solo incluye gestantes sin patología. Tiene descritos los modelos de biometrías (DBP, CC, CA y LF) por ecografía. También tiene publicado el modelo de neonatos entre las 33-42 semanas diferenciado por sexo fetal, que es el que compararíamos con el modelo del HUMS.<sup>104</sup>

En la primera parte del trabajo, en el estudio comparativo de fetos PEG, utilizamos el modelo de prematuros. En la segunda parte, para el estudio comparativo de eventos adversos utilizamos el modelo de neonatos.

5. Recientemente, la OMS ha publicado su modelo siendo internacional realizado por ecografías diferenciado por sexo fetal.<sup>4</sup>

Para cada uno de los PEG pronosticados por estos cinco modelos, se estudiaron los efectos adversos perinatales entre las semanas 33 y 42 (en el modelo de la OMS hasta las 40 semanas). Este estudio también se llevó a cabo para los PEG predefinidos por ecografía (realizada entre las 34 y 37 semanas).

En cada uno de los modelos, se han valorado y comparado los siguientes efectos adversos perinatales:

- Cesárea y partos instrumentales por riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF)
- Puntuación de Apgar a los 5 minutos <7
- Mortalidad uterina sin causa conocida

Además, para cada modelo se ha calculado la correlación de los PEG predichos por ecografía y en el momento del parto, mediante el coeficiente de Correlación de Cohen-Kappa.

Se tomaron como valores estadísticamente significativos aquellos con  $p<0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron con el lenguaje de programación R v.3.3.2 (“R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria”).



## **5. RESULTADOS**



## **5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA**

En el período de estudio comprendido entre el 1 de marzo de 2012 y 30 de abril de 2014 se obtuvo una muestra de 5.243 gestantes. Las características descriptivas de la muestra de 4.886 pacientes se pueden observar en la Tabla 16. Se produjeron 4.769 partos entre las 33 y 42 semanas y se recogieron 4.372 pesos por ecografía del tercer trimestre entre las 34 y 37 semanas.

La mediana de la edad de las gestantes incluidas en nuestra muestra fue de 33 años con un rango intercuartílico de 6 años. Para la mayoría de las mujeres incluidas en nuestro estudio fue su primer embarazo (56,3%). La mediana del peso materno al inicio de la gestación tuvo un valor de 62,4 Kg con un rango intercuartílico (IQR) de 14,4 kg. La mediana de altura materna y paterna fueron 163 cm y 176 cm, con IQR 9 y 11, respectivamente.

Respecto al origen étnico de las pacientes incluidas, observamos que la mayoría de la muestra eran de origen caucásico, llegando al 96,5% de la muestra frente al 1,5% de raza asiática y un 2% procedían de África.

La edad gestacional media en días en el momento del parto fue de 279 días con una desviación estándar de 7,7. La mediana del peso de los recién nacidos fue de 3.280 gramos con un IQR de 598 gramos. El 51,4% de los recién nacidos fueron varones con un peso medio al nacimiento de 3.356 gramos con una desviación estándar de 444 gramos frente al 48,6% de hembras con un peso medio de 3.248 gramos con una desviación estándar de 407.

Con la prueba de Wilcoxon se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el peso fetal medio al nacimiento entre ambos sexos, 3.248 g para hembras y 3.356 para varones ( $p <0.0001$ ).

Durante el embarazo, el 82,7% de las mujeres no fumaron. El 1,1% de los fetos tuvieron arteria umbilical única (AUU). Se diagnosticó de enfermedad hipertensiva del embarazo al 2,8% de las gestantes, el 0,8% preeclampsia e hipertensión crónica el 0,3%. El 8% de las pacientes tuvo diabetes gestacional.

**Tabla 16.** Características descriptivas de la población.

Variable	Categoría	N (%)	Mediana (rango intercuartílico)
<b>Edad materna</b>			33,2 (29,9-35,9)
<b>Peso materno</b>			62,4 (56-70,4)
<b>Talla materna</b>			1,63 (1,59-1,68)
<b>Talla paterna</b>			1,76 (1,72-1,81)
<b>IMC materno</b>			23,26 (21,09-26,29)
<b>Edad gestacional</b>			279,8 (273-289,8)
<b>Peso al parto</b>			3280 (2980-3578)
<b>Sexo</b>	Femenino	2355 (48,2%)	
	Masculino	2531 (51,8%)	
<b>Apgar 5'</b>	1-7	39 (0,8%)	
	>7	4839 (99,2%)	
<b>Muerte fetal</b>	SI	8 (0,2%)	
	NO	4878 (99,8%)	
<b>Tipo parto</b>	Eutócico	3400 (69,5%)	
	Instrumental	850 (17,39%)	
	<i>otra causa</i>	759 (15,5%)	
	<i>por RPBF</i>	91 (1,9%)	
	Cesárea	636 (13,02%)	
	<i>por desproporción</i>	68 (1,4%)	
	<i>por no progresión</i>	206 (4,2%)	
<b>Paridad</b>	<i>fracaso inducción</i>	27 (0,6%)	
	<i>electiva</i>	158 (3,2%)	
	<i>por RPBF</i>	177 (3,6%)	
	1	2750 (56,3%)	
	2	1752 (35,9%)	
<b>Raza</b>	3	309 (6,3%)	
	$\geq 4$	75 (1,5%)	
	Caucásica	4717 (96,5%)	
<b>Fumadora</b>	Asiática	73 (1,5%)	
	Africana	96 (2%)	
Si	847 (17,3%)		
	No	4039 (82,7%)	

## **5.2. CREACIÓN DEL MODELO DE CRECIMIENTO DEL HUMS**

Para la creación del modelo de crecimiento del HUMS, en primer lugar, realizamos un modelo predictivo no ajustado de peso fetal entre las 18 y 42 semanas de gestación. En la siguiente Tabla 17, podemos observar este modelo de los pesos fetales según la edad gestacional dividiendo entre sexo fetal masculino y femenino.

Los valores de  $p$  de todas las variables fueron menores de 0,0001, mostrando por tanto significación estadística y los valores del coeficiente de determinación ( $R^2$  de Nagelkerke) fueron 0,9871 y 0,9866 para los modelos de sexo femenino y masculino, respectivamente. Al dividir los resultados en los dos sexos fetales mejora el valor de  $R^2$  con respecto a la no diferenciación por sexo fetal.

El valor de  $R^2$  utilizando modelo predictivo sin ajuste por sexo, como el modelo de Hadlock, que es el más utilizado en los modelos ajustados es de 0,9502. Cuanto más se acerque el valor de  $R^2$  a la unidad, se puede decir que el modelo predictivo es mejor.

**Tabla 17.** *Modelo predictivo de peso fetal en niños y niñas entre 18 y 42 semanas de gestación*

Modelo	Variable	Coeficiente	95% C.I.	P-valor
<b>Sexo = femenino</b>	Constante del modelo	0,3590	(0,3021, 0,4159)	<,0001
	EG	0,0496	(0,0490, 0,0502)	<,0001
	EG <sup>2</sup>	-7,852* 10 <sup>-5</sup>	(-8,0* 10 <sup>-5</sup> , -7,7* 10 <sup>-5</sup> )	<,0001
<b>Sexo = masculino</b>	Constante del modelo	0,5217	(0,4647, 0,5786)	<,0001
	EG	0,0481	(0,0475, 0,0487)	<,0001
	EG <sup>2</sup>	-7,495* 10 <sup>-5</sup>	(-7,6* 10 <sup>-5</sup> , -7,3* 10 <sup>-5</sup> )	<,0001

*Edad Gestacional (semanas 18-42); 95% CI, 95% intervalos de confianza*

Con esta Tabla, podemos afirmar que la edad gestacional y el sexo fetal son variables significativas sobre el peso fetal. Por otro lado, al utilizar un modelo en el que se divide en sexo fetal masculino y femenino mejoramos la predicción del peso fetal entre las 18 y 42 semanas de gestación.

Para desarrollar las curvas de crecimiento diferenciando entre los percentiles 3, 5, 10, 90, 95 y 97, se estimó el coeficiente de variación de Pearson (CV) de la cohorte utilizando 4 grupos:

- El peso al nacimiento en la semana 40 (37-42 semanas)
- Peso fetal intrauterino calculado por ecografía a las semanas:
  - 20 (18-22)
  - 28 (23-33)
  - 32 (34-36)

Con este supuesto, el CV fue 11,126% y 11,846% a la 40<sup>a</sup> semana para la población femenina y masculina y fue de (10,554%; 10,963%), (9,877%, 10,459%), (9,810%; 10,042%) en las semanas 32, 28 y 20 para la población femenina y masculina respectivamente. Los datos pueden verse resumidos en la Tabla 18.

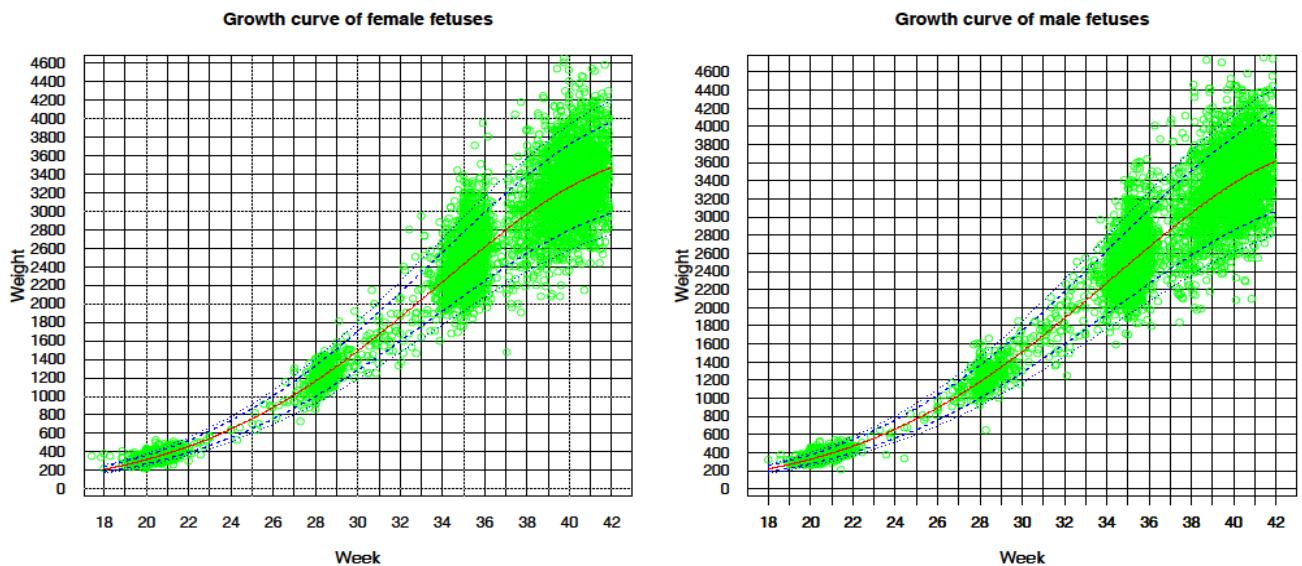
**Tabla 18.** Coeficiente de variación de Pearson (cv) para los 4 grupos en función de la semana de gestación.

Coeficiente de variación de Pearson según la semana de gestación				
Sexo	40	32	28	20
<b>Femenino</b>	11,123%	10,554%	9,877%	9,810%
<b>Masculino</b>	11,846%	10,963%	10,459%	10,042%

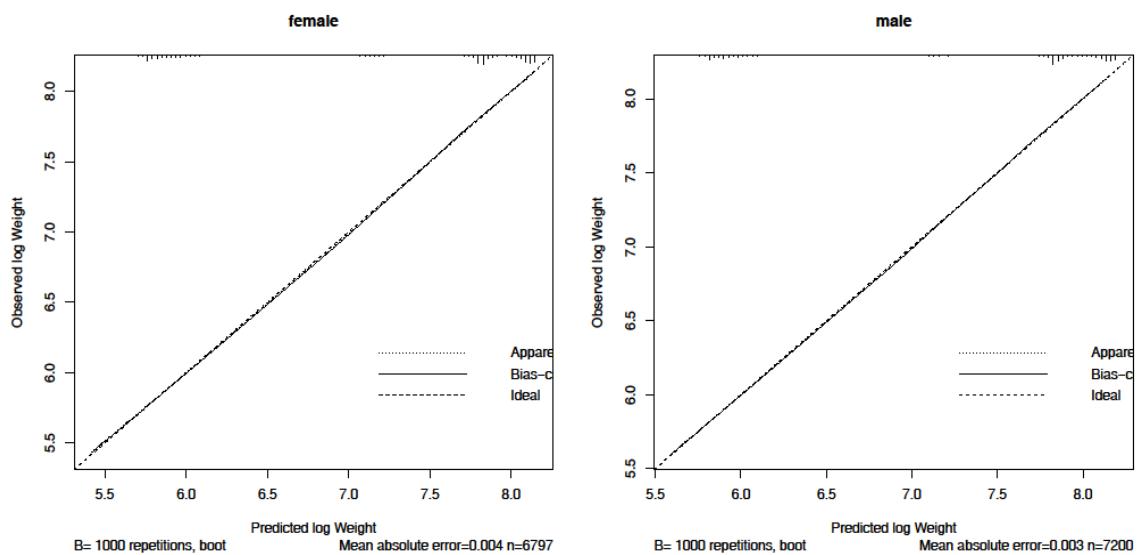
En la Figura 15, puede observarse una buena concordancia entre los pesos predichos y los pesos reales en diferentes edades gestacionales. En la gráfica se puede observar una nube de puntos verdes (pesos predichos) que muestra claramente diferenciados los 4 grupos descritos anteriormente para el cálculo del CV. Además, se puede observar la curva de crecimiento (pesos reales) para el percentil 3, 10, 50, 90 y 97.

Existe un gran porcentaje de valores de la nube de puntos que se superponen dentro de los intervalos de confianza que corresponden a las curvas de percentil. Asimismo, la curva de calibración de la Figura 16 confirma esta afirmación, los valores previstos y los observados coinciden ya que la curva muestra una diagonal que se traduce en una buena precisión del modelo.

Para explorar la exactitud de las gráficas de crecimiento, se realizó un proceso de validación interna de ambos modelos utilizando 1000 muestras de bootstrap.



**Figura 15.** Representación de la curva de crecimiento fetal en función del sexo (Femenino: izquierda; Masculino: Derecha)



**Figura 16.** Representación de la curva de calibración fetal en función del sexo (Femenino: izquierda; Masculino: Derecha)

Una vez que se estimó el mejor modelo de crecimiento para ambos sexos, se realizó un modelo predictivo multivariante de peso al nacimiento a las 40 semanas para construir las tablas de crecimiento personalizadas (Modelo I). Analizando las variables que más influían en el crecimiento fetal. Para ello, analizamos las variables utilizadas en nuestros dos modelos de crecimiento.

En la Tabla 19 se recogen las variables utilizadas en cada uno de los modelos y su significación estadística. La edad gestacional, la paridad, la altura paterna, la edad materna, el IMC materno, la altura materna, el hábito tabáquico, la diabetes, la presencia de AUU, los valores de la B-HCG y de la PAPP-A son variables estadísticamente significativas en el modelo predictivo del peso al nacimiento a las 40 semanas.

Cabe destacar que existe una relación no lineal estadísticamente significativa entre el peso al nacimiento y las variables edad gestacional (semanas 37-42), IMC materno y PAPP-A. Este modelo tenía un valor  $R^2$  de 0,275.

Aunque el modelo I descrito tuvo la mayor precisión para la estimación del peso al nacimiento, se desarrolló un modelo más simple para la práctica clínica, Modelo II. En este modelo se utilizaron como variables predictoras sólo la edad gestacional, la paridad, la altura paterna, la edad materna, el IMC materno y la altura materna (variables fisiológicas). Los parámetros del modelo también se muestran en la Tabla 19 (Modelo II). El valor de  $R^2$  fue 0,242.

La validación interna basada en 1000 muestras de bootstrap mostró valores  $R^2$  muy similares para ambos modelos. El  $R^2$  fue 0,267 y 0,237 para el Modelo I y el Modelo II respectivamente.

El modelo del HUMS para PEG predichos en la ecografía del tercer trimestre, mostró una sensibilidad del 46,43%, una especificidad del 94,05%, valor predictivo positivo del 39,39%, valor predictivo negativo del 95,47% y una exactitud (verdaderos positivos + verdaderos negativos) del 90,39% para la predicción de fetos PEG al parto.

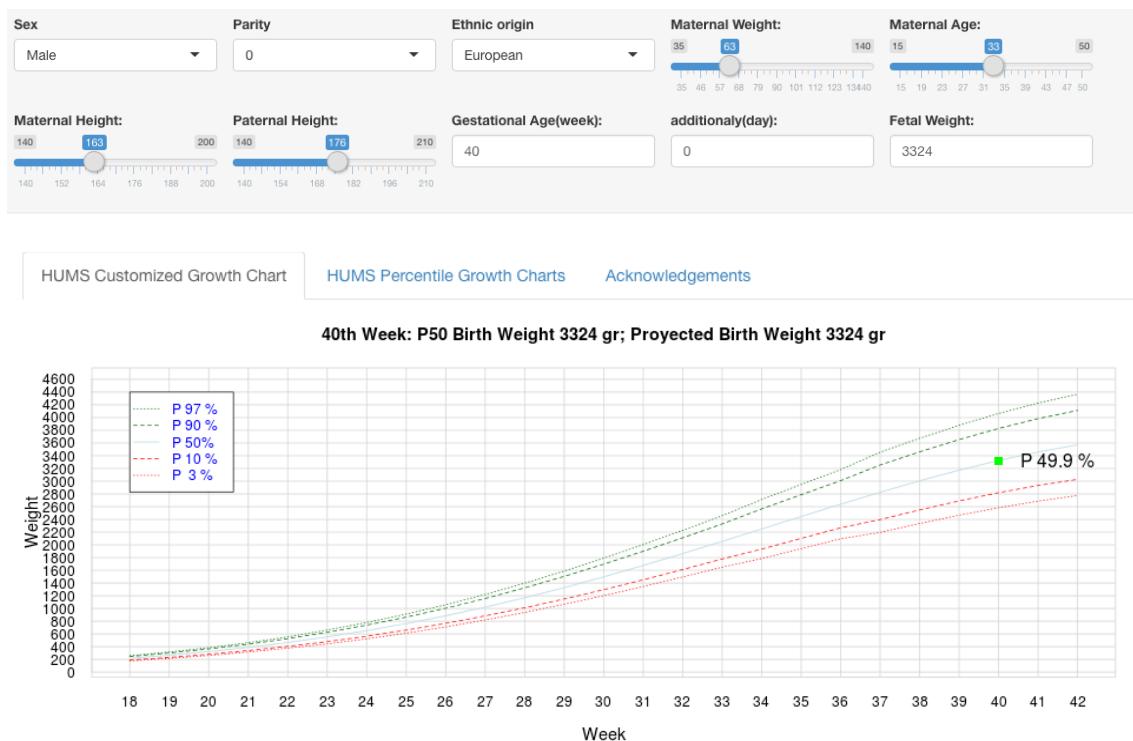
Además, para facilitar el uso de nuestras curvas de crecimiento personalizadas y tablas de percentil en la práctica diaria se desarrolló una aplicación web que permite el cálculo del peso fetal introduciendo las variables específicas para cada gestación (Figura 17). Se encuentra disponible a través del siguiente enlace:

<https://curvascrecimientohums.shinyapps.io/HUMSGrowthCharts>

**Tabla 19.** *Modelo predictivo para el cálculo del peso al nacimiento. Utilizando variables predictoras patológicas (Modelo I) y sin utilizar variables patológicas (Modelo II)*

Variable	Modelo I			Modelo II		
	Coeficiente	S.D.	P-valor	Coeficiente	S.D.	P-valor
<b>Constante del modelo</b>	-28204,29	5907,90	<,0001	-28337,82	6012,59	<,0001
<b>EG (semanas)</b>						
Lineal	179,24	42,55	<,0001	181,03	43,30	<,0001
Cuadrática	-0,29	0,08	0,0002	-0,29	0,08	0,0002
<b>Edad Maternal</b>						
Lineal	-7,23	1,25	<,0001	-5,11	1,26	0,0002
<b>IMC Maternal</b>						
Linear	25,55	3,69	<,0001	26,21	3,76	<,0001
Non linear	-17,28	4,99	0,0005	-18,06	5,09	0,0004
<b>Altura Maternal</b>						
Lineal	12,29	0,92	<,0001	12,32	0,94	<,0001
<b>Altura Paternal</b>						
Lineal	5,82	0,82	<,0001	6,29	0,83	<,0001
<b>Paridad</b>						
1 vs. 0	111,70	12,13	<,0001	108,44	12,35	<,0001
≥2 vs. 0	197,27	21,76	<,0001	188,33	22,12	<,0001
<b>Sexo:</b>						
Masculino vs. Femenino	137,63	11,16	<,0001	127,49	11,20	<,0001
<b>Origen Étnico</b>						
Africano vs. Caucásico	-147,80	47,55	0,0019	-123,51	48,43	0,0108
Asiático vs. Caucásico	208,63	47,70	<,0001	236,37	48,57	<,0001
América Central vs. Caucásico	111,38	28,19	0,0001	134,92	28,63	<,0001
América del Sur vs. Caucásico	168,68	31,94	<,0001	182,56	32,54	<,0001
<b>FBHCG</b>						
Lineal	16,53	6,64	0,0128			
<b>Fumador</b>						
Si vs. No	-142,76	14,69	<,0001			
<b>PAPP-A</b>						
Lineal	173,33	26,83	<,0001			
No Lineal	-155,81	35,54	<,0001			
<b>Diabetes</b>						
Pregestacional vs. No	288,94	75,97	0,0001			
Gestacional vs. No	42,02	20,79	0,0433			
IGT vs. No	84,82	39,41	0,0314			
<b>AUU</b>						
No vs. Si	136,22	52,39	0,0094			
<b>HTA</b>				0,20		

EG: Edad Gestacional (semana 18-42), AUU: Arteria Umbilical única, FBHCG: Fracción libre de B-HCG, PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo; S.D.: Desviación Estándar; R<sup>2</sup>: 0,267, MSE: 135670,9106.

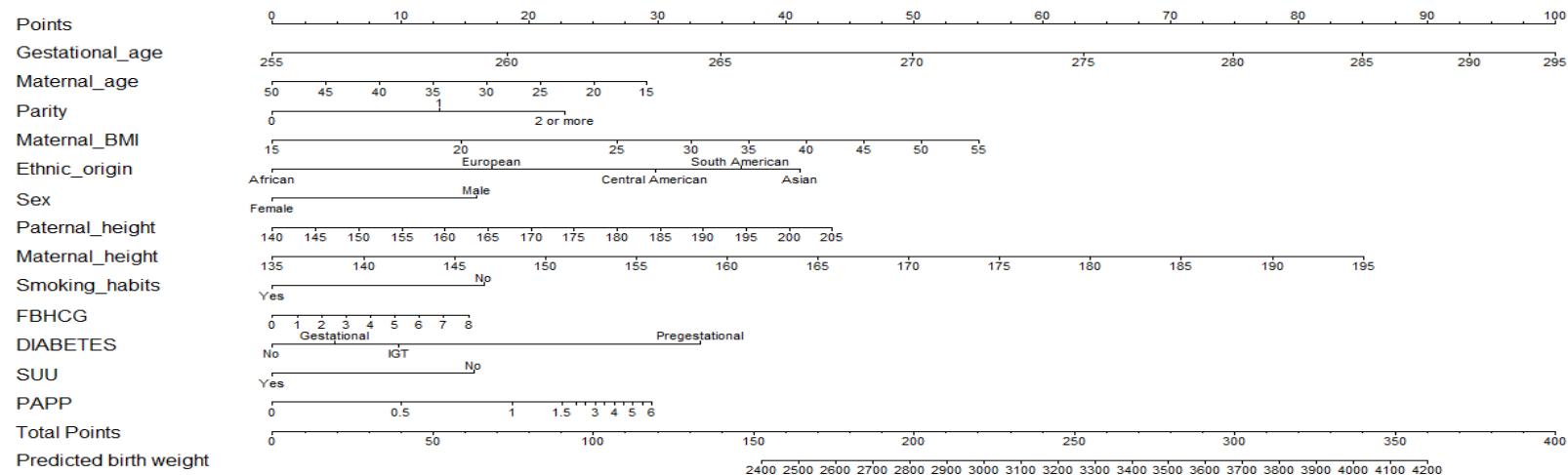


**Figura 17.** Aplicación práctica para cálculo de peso estimado (Modelo II)

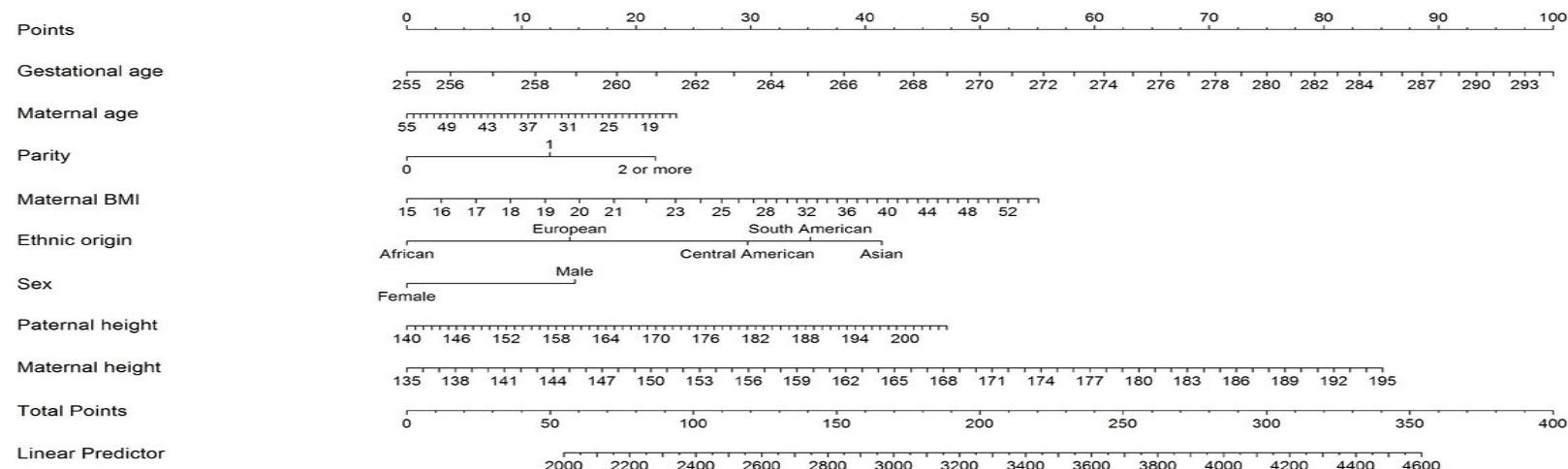
Para una mejor comprensión de los modelos, en la Figura 18 y 19 presentamos un nomograma para cada uno de los modelos, modelo I (Figura 18) y modelo II (Figura 19). Los nomogramas muestran el papel de cada variable predictora y la relación no lineal entre las variables y el peso al nacimiento. De esta manera podemos estimar el peso fetal en el momento del parto según la edad gestacional y las variables parenterales y fetales. Este cálculo se puede realizar de manera directa, sin necesidad de utilizar ninguna ecuación, únicamente utilizando los valores que aparecen en la gráfica.

Nosotros nos hemos centrado en el nomograma del modelo simple, ya que es el que hemos utilizado para nuestra tesis. Cada variable específica para la gestación otorga una serie de puntos, se suman el total de puntos de cada variable y eso nos estimaría el peso fetal al nacimiento para cada gestación.

El nomograma nos muestra que las variables que más influyen en el peso fetal son, la edad gestacional y la talla materna.



**Figura 18.** Nomograma modelo I; predictor del peso fetal al nacimiento



**Figura 19.** Nomograma modelo II: predictor del peso fetal al nacimiento

### **5.3. COMPARACIÓN DE FETOS PEG DEL MODELO DEL HUMS CON OTROS MODELOS DE CRECIMIENTO**

En la Tabla 20, se describen los casos de PEG comparando nuestros modelos con los de Carrascosa y Figueras, diferenciando entre sexo femenino y masculino y sin diferenciación de sexo fetal. Los datos obtenidos muestran el porcentaje de fetos PEG al nacimiento para los diferentes modelos, siendo un 9,4% en el modelo del HUMS I, un 9,7% de PEG con el modelo II, un 6% para el modelo de Carrascosa y del 7,1% con el de Figueras.

Además del porcentaje real de fetos PEG al nacimiento, se realiza la estimación del porcentaje de fetos PEG predichos por ecografía realizadas entre las semanas 20-21, 24-33 y 34-36.

El mejor rendimiento global corresponde al modelo más simple de HUMS (modelo II) con un porcentaje estimado del 9,7% para SGA. El porcentaje de PEG estuvo muy cerca del 10% teórico, mostrando así una muy buena precisión.

Finalmente, en la Tabla 21 se puede observar la concordancia entre los casos de PEG proporcionados por los modelos. La primera parte corresponde al análisis de los pesos al nacimiento y la segunda a las relaciones con pesos por ecografía. Nuestros resultados muestran un alto grado de concordancia entre los modelos HUMS I y II y el modelo Figueras al nacimiento. Por otra parte, puede verse que el acuerdo de PEG, AEG entre los modelos HUMS y los otros es menor para los pesos por ecografía.

También hay que destacar que los porcentajes de coincidencia de SGA es de aproximadamente el 50% para la comparación con los modelos anteriores. Por lo tanto, existe una clara diferencia entre los casos de SGA predichos por los modelos desarrollados en este trabajo y los que corresponden a los modelos de Intergrowth 21st.

**Tabla 20.** Estimación de PEG en los diferentes modelos, diferenciando por peso al nacimiento y por ecografía.

Modelo	HUMS modelo I			HUMS modelo II			Carrascosa			Figueras		
	Femenino	Masculino	Total	Femenino	Masculino	Total	Femenino	Masculino	Total	Femenino	Masculino	Total
<b>PEG al nacimiento</b>	221 (9,4%)	224 (8,9%)	445 (9,1%)	254 (10,8%)	241 (9,5%)	495 (10,1%)	256 (10,7%)	258 (10,9%)	536 (10,8%)	244 (10,2%)	250 (9,8%)	494 (10,0%)
<b>PEG por ecografía EG: 34-36</b>	176 (8,2%)	180 (7,7%)	356 (8,0%)	183 (8,5%)	174 (7,5%)	358 (8,0%)	52 (2,4%)	73 (3,1%)	125 (2,8%)	84 (3,9%)	108 (4,6%)	192 (4,2%)
<b>PEG por ecografía EG: 24-33</b>	89 (17,0%)	57 (10,7%)	146 (13,8%)	89 (17,0%)	57 (10,7%)	146 (13,8%)	9 * (1,8%)	6* (1,2%)	15* (1,5%)	33* (6,4%)	25* (4,8%)	58* (5,6%)
<b>PEG por ecografía EG: 20-21</b>	211 (9,9%)	238 (10,2%)	449 (10,1%)	211 (9,8%)	237 (10,2%)	448 (10,0%)	NApp	NApp	NApp	NApp	NApp	NApp
<b>PEG 10% Total</b>	697 (9,7%)	699 (9,0%)	1396 (9,4%)	737 (10,2%)	709 (9,2%)	1446 (9,7%)	317 (5,9%)	359 (6,2%)	676 (6,0%)	361 (7,1%)	383 (7,0%)	744 (7,1%)

\* Calculados entre las 26 y 33 semanas de gestación. NApp: Modelo no valido para esas semanas.

Al comparar la concordancia entre modelos cuando se utilizaron los PFE por ecografía, se puede observar una menor de coincidencia entre los casos de PEG de nuestros modelos HUMS comparando con el resto de los modelos. Además, los coeficientes Kappa de Cohen fueron más bajos.

La Tabla 22 recoge el análisis de los resultados obtenidos en el cálculo de la estimación de los casos de PEG al nacimiento para el modelo internacional Intergrowth 21<sup>st</sup>, Figueras y nuestros dos modelos elaborados en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, (Modelo HUMS I y II).

**Tabla 21.** Concordancia del PEG y GEG entre los modelos al utilizar los pesos al nacimiento y por ecografía.

Modelo	Peso al Nacimiento	HUMS Modelo II			Intergrowth 21st			Figueras		
		SGA	AGA	LGA	SGA	AGA	LGA	SGA	AGA	LGA
HUMS Modelo I	PEG	401	41	0	241	200	1	387	55	0
	AE	85	3827	81	131	3637	226	104	3815	74
	GEG	0	66	385	0	194	256	0	107	344
	Coef. Cohen									
	Kappa (95% C.I.)	0,83 (0,81-0,85)			0,50 (0,47-0,53)			0,78 (0,76-0,80)		
	Porcentaje de casos coincidentes	(76%,72%)			(42%, 38%)			(71%, 66%)		
HUMS Modelo II	PEG				263	223	1	401	85	0
	AEG				109	3621	204	90	3778	66
	GEG				0,50 (0,47- 0,53)	187	278	0	114	352
	Coef. Cohen									
	Kappa (95% C.I.)				0,51 (0,54-0,56)			0,78 (0,76-0,80)		
	Porcentaje de casos coincidentes				(44%,42%)			(71%, 66%)		
Intergrowth 21st	PEG							268	104	0
	AEG							223	3669	140
	GEG							0	205	277
	Coef. Cohen									
	Kappa (95% C.I.)							0,53 (0,56-0,69)		
	Porcentaje de casos coincidentes							(54%, 45%)		

Modelo	Peso por <u>Ecografía</u>	HUMS Modelo II			Intergrowth 21st			Figueras		
		SGA	AGA	LGA	SGA	AGA	LGA	SGA	AGA	LGA
<b>HUMS Modelo I</b>	PEG	419	82	0	36	428	37	248	253	0
	AEG	70	4286	100	0	2947	1509	8	4214	234
	GEG	0	69	506	0	47	528	0	38	537
	Coef. Cohen Kappa (95% C.I.)	0,83 (0,81-0,84)			0,21 (0,19-0,23)			0,70 (0,68-0,73)		
	Porcentaje de casos coincidentes	(73%, 75%)			(8%, 25%)			(49%, 66%)		
<b>HUMS Modelo II</b>	PEG				36	423	30	247	242	0
	AEG				0	2955	1481	9	4517	211
	GEG				0	43	564	0	46	560
	Coef. Cohen Kappa (95% C.I.)				0,31 (0,21-0,25)			0,72 (0,70-0,74)		
	Porcentaje de casos coincidentes				(8%-27%)			(50%, 69%)		
<b>Intergrowth 21st</b>	PEG						36	0	0	
	AEG						213	3136	65	
	GEG						0	1368	707	
	Coef. Cohen Kappa (95% C.I.)							0,33 (0,31-0,35)		
	Porcentaje de casos coincidentes							(14%, 33%)		

**Tabla 22.** Estimación de los casos de PEG (P1, P3, P5, P10) pronosticados al nacer utilizando pesos de nacimiento.

	HUMS Modelo II	Intergrowth 21 <sup>st</sup>	Figueras	HUMS Modelo I
<b>PEG (1%)</b>	71 (1,4%)	47 (1,0%)	60 (1,2%)	67 (1,4%)
<b>PEG (3%)</b>	144 (2,9%)	122 (2,5%)	138 (2,8%)	142 (2,9%)
<b>PEG (5%)</b>	231 (4,7%)	185 (3,8%)	245 (5,0%)	223 (4,6%)
<b>PEG (10%)</b>	486 (9,9%)	372 (7,6%)	491 (10,0%)	442 (9,0%)

Se observa como el mejor rendimiento global en la estimación de los casos PEG al nacimiento corresponden a los modelos del HUMS y Figueras. Este mejor rendimiento se produce porque en estos modelos existen menores diferencias entre el valor estimado y el real, ya que el porcentaje de casos de PEG se aproxima estrechamente al 1%, 3%, 5% y 10%.

Estos modelos de crecimiento (HUMS I, HUMS II y Figueras) se han desarrollado a partir de una población española, y, por lo tanto, muestran una muy buena precisión. En el caso del modelo Intergrowth 21<sup>st</sup>, se observa que para la población española infraestima los valores estimados para los PEG al nacimiento (P3, P5 y P10).

Además del cálculo de los casos PEG al nacimiento para los diferentes modelos de crecimiento, (Intergrowth 21<sup>st</sup>, Figueras y Modelo HUMS I y II), también se han calculado las estimaciones de los casos PEG por ecografía entre la semana 18 y 36 (Tabla 23).

**Tabla 23.** *Estimación de PEG (P1, P3, P5, P10) para los casos que se predijeron entre las semanas 18 y 36 usando los pesos fetales medidos por ultrasonido.*

	HUMS Modelo II * Intergrowth21st †	Figueras †	HUMS Modelo I *
<b>SGA (1%)</b>	102 (1,0 %)	7 (0,1%)	32 (0,6 %)
<b>SGA (3%)</b>	246 (2,5 %)	14 (0,3 %)	74 (1,3 %)
<b>SGA (5%)</b>	443 (4,4 %)	23 (0,4 %)	117 (2,1 %)
<b>SGA (10%)</b>	922 (9,2 %)	36 (0,8%)	256 (4,6 %)
			941 (9,4 %)

\* Se aplica desde el 18<sup>a</sup> semana de edad gestacional

† Se aplica desde el 26<sup>a</sup> semana de edad gestacional

En esta Tabla se puede observar cómo hay una disminución en la precisión del ajuste en el cálculo de los casos de PEG por ecografía predichas en todos los modelos. Esta disminución es menor al 1% en los modelos HUMS I y II (diferencia entre la estimación real y teórica), mientras que en el resto de los modelos esta diferencia es mayor al 1%, alcanzando diferencias superiores al 8%, como se observa con el modelo IG-21 en el P10.

Por lo tanto, el mejor rendimiento global en la estimación de los casos PEG por ecografía corresponden a nuestros modelos del HUMS, ya que los modelos de Figueras e IG-21 presentan predicciones reales más alejadas de las teóricas para los percentiles P1, P3, P5, P10.

## **5.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE RESULTADOS**

### **PERINATALES ADVERSOS EN FETOS PEG.**

En la segunda parte de nuestro trabajo, hemos realizado un estudio comparativo de los resultados perinatales adversos en los fetos PEG. Para realizar este estudio comparativo hemos utilizado el modelo simple del HUMS (Modelo II), ya que este utiliza variables fisiológicas. Hemos descartado el modelo avanzado puesto que al utilizar variables patológicas podrían alterarse los resultados.

La muestra final fue de 4.886 gestantes, las características descriptivas se pueden observar en la Tabla 16. Se produjeron 4.769 partos entre las 33 y 42 semanas de gestación y se obtuvieron datos de 4.372 pesos por ecografía del tercer trimestre entre las 34 y 37 semanas.

La edad media materna fue de 33 años, con un peso materno al inicio de la gestación de 62 kg. La edad gestacional en el momento del parto se expresó en días, siendo la media de 280 días con un peso de 3.280 g con un rango intercuartílico entre 2.980 y 3.578 g. El sexo fetal fue muy similar entre ambos con un pequeño porcentaje mayor de recién nacidos varones, 51,8% frente a 48,2% de mujeres.

El 99,2% de los recién nacidos obtuvieron una puntuación de Apgar a los 5 minutos superior a 7. Tan solo hubo 39 casos (0,8%) con un Apgar menor a 7 a los 5 minutos de vida. Se produjeron 8 casos de mortalidad fetal (0,2%). Casi hasta en el 70% de los casos el parto fue eutóxico, en el 17% de la muestra la finalización fue mediante parto instrumental, de ellos tan solo en el 1,9% de los casos la indicación fue por RPBF.

El porcentaje global de cesáreas fue de un 13%, de ellas la indicación más frecuente fue la no progresión de parto (4,2%), seguida en hasta el 3,6% de los casos por la cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Respecto a la paridad, el 56,3% de nuestras pacientes eran primíparas y en el 36% de los casos se trataba de su segunda, tercera o cuarta gestación.

En la Tabla 24 se puede observar el porcentaje de PEG que ha detectado cada modelo en el momento del parto y en la ecografía del tercer trimestre, incluyendo el Coeficiente de correlación Kappa entre ellos. Con el coeficiente de correlación Cohen-Kappa pretendemos relacionar cuantos fetos PEG diagnosticados por ecografía, lo son realmente en el momento del parto.

**Tabla 24.** Porcentaje de PEG detectado por cada modelo tanto al parto y ecografía del tercer trimestre y su correlación.

	PEG al parto (semanas 33-42)	PEG por ecografía (semanas 34-37)	Coeficiente de correlación Cohen-Kappa
<b>HUMS</b>	454 (9,5%)	336 (7,7%)	0,37 (0,33-0,42)
<b>Figueras</b>	460 (9,6%)	182 (4,2%)	0,31 (0,26-0,36)
<b>Intergrowth 21st</b>	442 (9,3%)	82 (1,9%)	0,24 (0,19-0,29)
<b>OMS (hasta sem.40)</b>	592 (23,3%)	537 (12,3%)	0,34 (0,31-0,37)
<b>Carrascosa</b>	503 (10,5%)	113 (2,6%)	0,25 (0,21-0,30)

Se puede observar que no existe una buena correlación con los modelos (porcentaje de PEG al parto y por ecografía), para todos los modelos el coeficiente de correlación Cohen-Kappa es inferior a 0,7. Por ello ninguno de los modelos muestra una buena concordancia, sin embargo, de todos ellos el modelo del HUMS sería el mejor ya que es el que tiene el coeficiente más alto (0,37).

En nuestro medio, el HUMS, el porcentaje de fetos PEG en el momento del parto fue del 9,5%. Utilizando el modelo de crecimiento del HUMS ajustado a las características de nuestra población en la ecografía de 3º trimestre, realizada entre las 34 y las 37 semanas de gestación, se diagnosticaron un 7,7% de fetos con un peso fetal estimado por debajo del percentil 10.

Esta diferencia supone que un porcentaje de fetos con un percentil menor al 10 no se esté diagnosticando y por lo tanto sean considerados como fetos con un crecimiento adecuado. Con el modelo del HUMS (Tabla 25) esa diferencia es de tan solo el 1,8% de los fetos.

**Tabla 25.** Discordancia de fetos diagnosticados de PEG por ecografía en el momento del parto y por ecografía de tercer trimestre (34-37 semanas)

	PEG al parto (semanas 33-42)	Porcentaje discordancia entre ambos modelos	PEG por ecografía (semanas 34-37)
<b>HUMS</b>	454 (9,5%)	1,8%	336 (7,7%)
<b>Figueras</b>	460 (9,6%)	5,4%	182 (4,2%)
<b>Intergrowth 21st</b>	442 (9,3%)	7,4%	82 (1,9%)
<b>OMS (hasta sem.40)</b>	592 (23,3%)	11%	537 (12,3%)
<b>Carrascosa</b>	503 (10,5%)	7,9%	113 (2,6%)

En la Tabla 26 y en la Tabla 27 se puede observar el estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión (“accuracy”) de los efectos adversos perinatales al parto y los predichos por la ecografía del tercer trimestre para los PEG de cada modelo. Las sensibilidades para el diagnóstico de eventos adversos de cada uno de los modelos se muestran resumidos en las Figuras 20 y 21.

En la Tabla 26, se muestran los resultados perinatales adversos para los fetos PEG al parto; El modelo de la OMS es el que mejores sensibilidades tiene en todos los eventos adversos estudiados.

El modelo del HUMS muestra una sensibilidad baja para la detección de Apgar menor a 7 a los 5 minutos de vida (18,75%) y para el parto instrumental por RPBF (19,77%). Los datos para estos eventos son similares a los observados en modelo de Figueras, Intergrowth 21 y Carrascosa. En el caso de la sensibilidad para cesárea por RPBF o la mortalidad neonatal esta sensibilidad mejora, siendo de un 29,94% y de un 33,33% respectivamente.

Al analizar la especificidad de los distintos modelos, observamos como el modelo de la OMS es el que peores resultados tiene al comparar con el resto de modelos. El modelo del HUMS tiene una buena especificidad para el Apgar (90,58%), parto instrumental por RPBF (90,68%), cesárea por RPBF (91,18%) y mortalidad fetal (90,52%).

**Tabla 26.** Resultados perinatales adversos de los PEG al parto según los distintos modelos de crecimiento.

		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Accuracy
<b>Apgar 5' 1-7</b>	<b>HUMS</b>	18,75%	90,58%	1,33%	99,40%	90,10%
	<b>Figueras</b>	18,75%	90,47%	1,31%	99,40%	89,99%
	<b>Intergrowth21st</b>	18,75%	90,85%	1,37%	99,40%	90,37%
	<b>OMS*</b>	46,67%	76,72%	1,23%	99,62%	76,53%
	<b>Carrascosa</b>	21,87%	89,56%	1,40%	99,41%	89,11%
<b>Instrumental</b>	<b>HUMS</b>	19,77%	90,68%	3,75%	98,40%	89,40%
	<b>Figueras</b>	19,77%	90,57%	3,71%	98,40%	89,29%
	<b>Intergrowth21st</b>	23,26%	91,00%	4,54%	98,47%	89,77%
	<b>OMS*</b>	45,83%	76,71%	1,92%	99,30%	76,40%
	<b>Carrascosa</b>	20,93%	89,64%	3,59%	98,40%	88,40%
<b>Cesárea RP</b>	<b>HUMS</b>	29,94%	91,18%	10,37%	97,45%	89,16%
	<b>Figueras</b>	32,48%	91,16%	11,14%	97,54%	89,23%
	<b>Intergrowth21st</b>	33,12%	91,55%	11,79%	97,57%	89,63%
	<b>OMS*</b>	58,23%	77,65%	8,07%	98,22%	77,02%
	<b>Carrascosa</b>	32,48%	90,21%	10,16%	97,51%	88,30%
<b>Muerte</b>	<b>HUMS</b>	33,33%	90,52%	0,44%	99,91%	90,44%
	<b>Figueras</b>	33,33%	90,41%	0,44%	99,91%	90,34%
	<b>Intergrowth21st</b>	50,00%	90,80%	0,68%	99,93%	90,73%
	<b>OMS*</b>	75,00%	76,57%	0,52%	99,95%	76,57%
	<b>Carrascosa</b>	33,33%	89,49%	0,40%	99,95%	89,42%

El valor predictivo positivo (VPP) tiene valores muy bajos en todos los modelos, sin embargo, el valor predictivo negativo (VPN) para todos los modelos muestra valores muy buenos. El modelo del HUMS para el Apgar (99,40%), instrumental por RPBF (98,40%), cesárea por RPBF (97,45%) y para mortalidad fetal (99,91%).

En la Tabla 27, de igual forma que en la Tabla 26, se analizan los eventos adversos en los fetos PEG diagnosticados por ecografía de tercer trimestre.

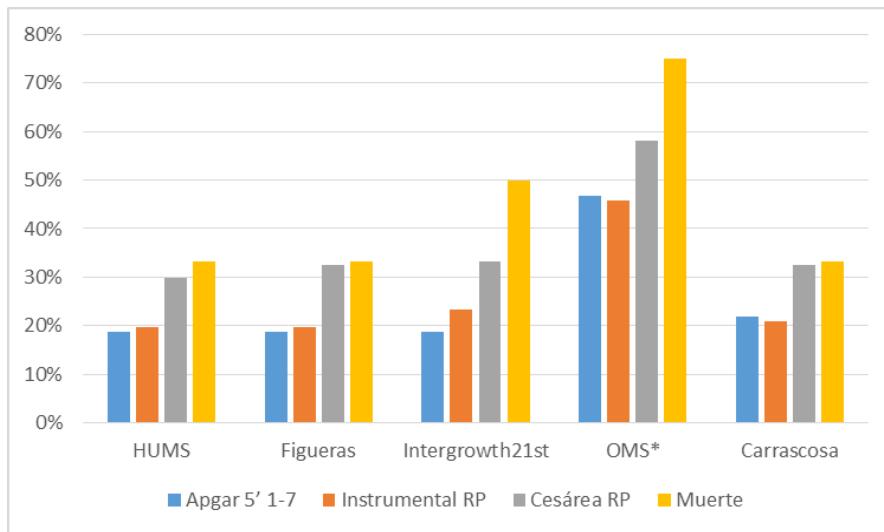
**Tabla 27.** Resultados adversos perinatales de los PEG predichos en la ecografía del tercer trimestre según los distintos modelos de crecimiento.

		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Accuracy
<b>Apgar 5' 1-7</b>	<b>HUMS</b>	3,57%	92,39%	0,30%	99,33%	91,83%
	<b>Figueras</b>	3,57%	95,87%	0,56%	99,36%	95,28%
	<b>Intergrowth21st</b>	3,57%	98,16%	1,23%	99,37%	97,55%
	<b>OMS</b>	14,29%	87,76%	0,75%	99,37%	87,29%
	<b>Carrascosa</b>	3,57%	97,44%	0,89%	99,37%	96,84%
<b>Instrumental RP</b>	<b>HUMS</b>	8,14%	92,32%	2,08%	98,04%	90,67%
	<b>Figueras</b>	4,65%	95,85%	2,20%	98,04%	94,05%
	<b>Intergrowth21st</b>	3,49%	98,16%	3,66%	98,07%	96,29%
	<b>OMS</b>	11,63%	87,70%	1,86%	98,02%	86,21%
	<b>Carrascosa</b>	3,49%	97,43%	2,65%	98,05%	95,59%
<b>Cesárea RP</b>	<b>HUMS</b>	14,19%	92,54%	6,25%	96,85%	89,89%
	<b>Figueras</b>	10,81%	96,07%	8,79%	96,85%	93,18%
	<b>Intergrowth21st</b>	6,76%	98,30%	12,20%	96,78%	95,20%
	<b>OMS</b>	19,59%	87,97%	5,40%	96,90%	85,66%
	<b>Carrascosa</b>	9,46%	97,65%	12,39%	96,85%	94,67%
<b>Muerte</b>	<b>HUMS</b>	40,00%	92,49%	0,60%	99,93%	92,36%
	<b>Figueras</b>	40,00%	95,88%	1,10%	99,93%	95,81%
	<b>Intergrowth21st</b>	20,00%	98,15%	1,22%	99,91%	98,06%
	<b>OMS</b>	40,00%	87,75%	0,37%	99,92%	87,69%
	<b>Carrascosa</b>	20,00%	97,44%	0,88%	99,91%	97,35%

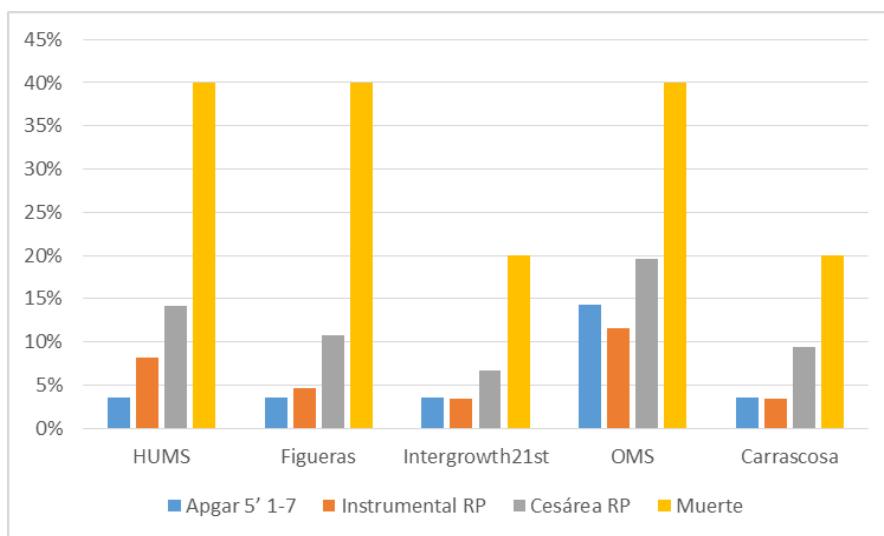
La sensibilidad y el VPP muestra valores muy bajos. Sin embargo, la especificidad y el VPN tiene valores mejores que en el caso de los PEG en el momento del parto. El modelo del HUMS muestra una especificidad entorno al 92% para todos los eventos adversos y un VPN del 99,3% para el Apgar del 98,04% para el parto instrumental por RPBF, 96,85% en las cesáreas por RPBF y de casi el 100% para la mortalidad fetal.

En la Figura 20 y 21 se muestra de forma gráfica, la sensibilidad para el diagnóstico de los eventos adversos de los fetos PEG en el momento del parto y los predichos por ecografía. Se han calculado también los odds ratio (OR) y las áreas bajo la curva (AUC) de los efectos adversos perinatales al parto y por ecografía del tercer trimestre según el modelo utilizado.

Para todos los modelos se observa que el hecho de ser PEG aumenta el riesgo de eventos adversos, estos son mayores en los fetos PEG en el momento del parto, ya que tienen una OR mayor que la de los fetos PEG diagnosticados por ecografía. El AUC para todos los modelos muestra valores  $<0,74$ , por ello podemos decir que ninguno de los modelos estudiados serviría para predecir eventos adversos en esta población de fetos PEG (Tabla 28).



**Figura 20.** Sensibilidad de detección al parto de efectos adversos perinatales según los PEG de los modelos.



**Figura 21.** Sensibilidad para predicción en la ecografía del tercer trimestre de efectos adversos perinatales según los PEG de los modelos.

**Tabla 28.** OR y AUC de los efectos adversos perinatales al parto y por ecografía del tercer trimestre según el modelo utilizado.

	Apgar 5' 1-7			Instrumental riesgo			Cesárea riesgo			Muerte fetal		
SGA Parto	O.R. (95% C.I.)	p- valor	AUC	O.R. (95% C.I.)	p- valor	AUC	O.R. (95% C.I.)	p- valor	AUC	O.R. (95% C.I.)	p- valor	AUC
<b>HUMS</b>	3,17 (1,53-6,54)	0,002	0,579	2,27 (1,35-3,84)	0,002	0,550	5,29 (3,82-7,33)	<,001	0,627	2,83 (0,56-14,22)	0,206	0,572
<b>Figueras</b>	2,70 (1,27-5,72)	0,009	0,565	2,39 (1,43-4,00)	<,001	0,555	5,62 (4,07-7,76)	<,001	0,635	2,93 (0,58-14,68)	0,192	0,574
<b>Intergrowth21<sup>st</sup></b>	2,15 (0,95-4,91)	0,068	0,544	3,01 (1,83-4,95)	<,001	0,570	4,84 (3,47-6,77)	<,001	0,613	5,57 (1,38-23,64)	0,020	0,639
<b>OMS</b>	2,54 (1,35-4,78)	0,004	0,608	2,31 (1,53-3,51)	<,001	0,596	3,39 (2,50-4,59)	<,001	0,642	1,53 (0,36-6,43)	0,564	0,546
<b>Carrascosa</b>	2,90 (1,41-5,99)	0,004	0,575	2,23 (1,34-3,73)	0,002	0,552	4,54 (3,28-6,30)	<,001	0,617	2,69 (0,54-13,49)	0,229	0,570
<b>Suma</b>	1,30 (1,10-1,52)	0,002	0,616	1,26 (1,13-1,41)	<,001	0,602	1,49 (1,38-1,60)	<,001	0,666	1,31 (0,92-1,85)	0,132	0,572
<b>Suma sin OMS</b>	3,27 (1,46-7,33)	0,004	0,586	2,90 (1,67-5,04)	<,001	0,566	6,72 (4,73-9,57)	<,001	0,646	4,17 (0,79-22,02)	0,093	0,616
<b>SGA ECO 3T</b>												
<b>HUMS</b>	0,88 (0,21-3,71)	0,861	0,504	1,20 (0,58-2,51)	0,624	0,507	2,10 (1,32-3,35)	0,002	0,536	8,57 (1,41-52,16)	0,019	0,664
<b>Figueras</b>	1,69 (0,40-7,14)	0,478	0,513	1,38 (0,55-3,44)	0,492	0,508	3,05 (1,80-5,17)	<,001	0,537	17,80 (2,88-110,1)	0,002	0,682
<b>Intergrowth21<sup>st</sup></b>	3,71 (0,87-15,84)	0,077	0,525	2,41 (0,86-6,73)	0,093	0,513	4,25 (2,21-8,17)	<,001	0,528	13,19 (1,40-124,3)	0,024	0,591
<b>OMS</b>	1,48 (0,56-3,89)	0,429	0,524	1,02 (0,54-1,93)	0,949	0,500	1,81 (1,20-2,72)	0,005	0,539	5,19 (0,86-31,44)	0,073	0,643
<b>Carrascosa</b>	2,69 (0,63-11,45)	0,180	0,521	1,74 (0,63-4,84)	0,285	0,510	4,38 (2,49-7,72)	<,001	0,538	10,14 (1,09-94,43)	0,132	0,588
<b>Suma</b>	2,11 (0,44-10,25)	0,353	0,500	1,50 (0,54-4,19)	0,435	0,500	3,97 (2,17-7,27)	<,001	0,543	1,31 (0,92-1,85)	0,132	0,572
<b>Suma sin OMS</b>	2,14 (0,40-11,52)	0,377	0,513	1,75 (0,61-5,02)	0,299	0,507	4,42 (2,39-8,19)	<,001	0,540	4,17 (0,79-22,02)	0,093	0,616



## **6. DISCUSIÓN**



## **6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Cuando se realiza un estudio clínico de investigación, la práctica habitual consiste en el análisis de muestras poblacionales en lugar de estudiar al total de la población que se desea analizar, y posteriormente generalizar los resultados a grupos de individuos más amplios. Este hecho puede implicar, que en el proceso de análisis aparezcan errores que dificulten la obtención de resultados con validez.

El primer tipo de errores que podemos encontrar en cualquier estudio es aquel debido al azar, es el llamado error aleatorio. Este tipo de error se considera inherente a la propia variabilidad de los procesos biológicos. El error aleatorio no afecta a la validez interna del estudio y puede intentar controlarse mediante el incremento del tamaño de la muestra, estrategia que en algunas ocasiones no resulta posible.

La precisión de un estudio dependerá de la ausencia del error aleatorio, por lo que, incrementando el tamaño de la muestra, se podrá aumentar la precisión y limitar la variabilidad entre observadores debida al azar.

Existe otro tipo de error que no se relaciona con el tamaño de la muestra y se conoce como sesgo o error sistemático. Este tipo de errores puede clasificarse en 3 grupos:

- Sesgo de selección: Se produce cuando se asigna un sujeto al grupo control que difiere significativamente en alguna característica clave del grupo problema. Puede intentar controlarse mediante los procesos de aleatorización en el momento de la creación de los grupos a estudio.
- Sesgo de información: Se produce debido a la medición inadecuada de alguna variable importante del estudio, pudiendo presentarse de forma heterogénea entre los distintos grupos del estudio. Las técnicas del enmascaramiento permiten controlar el sesgo de información debido al investigador o a los sujetos del estudio.

- Factor de confusión: Se trata de una variable extraña al estudio que modifica potencialmente los resultados del análisis de los datos. Se puede intentar controlar mediante técnicas de aleatorización, apareamiento, restricción, estratificación y análisis multivariante.

Tras estas consideraciones, se realiza un análisis crítico de forma crítica las limitaciones del presente estudio, los posibles sesgos existentes, así como las estrategias que se han realizado para reducirlos y mejorar la validez interna del estudio.

### **6.1.1. Características de la muestra de estudio**

La selección de una muestra representativa de gestantes controladas en nuestro medio, se ha fundamentado con tres objetivos fundamentales:

- Desarrollar un modelo de crecimiento fetal ajustado a las características epidemiológicas de nuestra población, Zaragoza.
- Analizar si este modelo de crecimiento permite una mejora del diagnóstico por ecografía y al parto de fetos PEG, con respecto a otros modelos.
- Estudiar los resultados perinatales adversos en estos fetos y analizar si el modelo permite mejorar la detección de estos eventos adversos.

Las muestras hospitalarias aportan gran fiabilidad respecto a los datos que se manejan, ya que mejoran la validez interna. Cuando los datos proceden de un único centro, como sucede en el presente estudio, implica ciertas limitaciones puesto que el número de casos suele ser más escaso y se puede ver reducida la posibilidad de extrapolación de los resultados.

Si se utilizan por el contrario datos procedentes de diferentes hospitales (estudios multicéntricos), es posible que los instrumentos de medida no sean idénticos y la comparación de pacientes resulte difícil. En general, los estudios multicéntricos van a tener capacidad de reclutar un mayor número de casos para el análisis posterior, sacrificando la homogeneidad de la muestra, incrementando la variabilidad inter-observador y reduciendo la validez interna del trabajo.

Este trabajo, es un estudio basado en gestantes asistidas en nuestro centro hospitalario. La ausencia de datos de otros centros, mejora la validez interna del trabajo al asumir una conducta obstétrica más uniforme, unos mismos observadores y métodos de medición con criterios más uniformes. Sin embargo, este hecho, reduciría la posibilidad de extrapolación de nuestros resultados a los que podrían obtenerse en otros centros.

La validez externa del modelo sería la principal limitación del trabajo. Se ha desarrollado un modelo para la población de Zaragoza, sin embargo, no se ha estudiado si el modelo podría extrapolarse a otras poblaciones. Las características de la población de Zaragoza son similares a las del resto de ciudades de España, por ello sería esperable que el modelo fuese valido en otros ámbitos, sin embargo, para constatar esta premisa serían necesarios nuevos estudios.

### **6.1.2. Métodos para controlar los posibles sesgos**

Los sesgos son errores sistemáticos que pueden afectar a la validez del estudio, ya que pueden sobreestimar o infraestimar los resultados reales. No dependen del tamaño del estudio, por lo que el aumento de la muestra no los evita ni mejora. Si no se controlan de forma adecuada pueden hacer que el estudio sea imposible de interpretar y que no sea posible extraer inferencias válidas, puesto que los resultados obtenidos no serán representativos de la población.

#### ***6.1.2.1. Sesgo de selección***

Las gestantes seleccionadas en este estudio fueron elegidas siguiendo unos estrictos criterios de inclusión. Los criterios de selección de los diversos estudios revisados para la creación de modelos de crecimiento ajustados son bastante uniformes entre sí.

Los criterios de inclusión más ampliamente admitidos fueron: gestación única, FUR conocida y confirmada clínica o ecográficamente, ausencia de patología fetal o materna conocida o evidente, inclusión en el estudio antes de la semana 12 de gestación y finalización de la gestación en el centro o los centros participantes en el estudio.

En la presente investigación se han utilizado criterios de selección muy similares a los recogidos en la literatura, siendo éstos, estrictos y bien definidos, para evitar posibles factores de confusión.

#### ***6.1.2.2. Sesgo de información***

La revisión exhaustiva de la historia clínica de cada una de las gestantes que participan en el estudio se ha realizado por parte de dos investigadores. De este modo, se redujo el riesgo de error en la interpretación de los datos y se pudo obtener la información de forma más homogénea y sistematizada.

La recogida de información mediante anamnesis y exploración fue realizada de forma protocolizada por el personal sanitario del Servicio de Obstetricia del Hospital Miguel Servet. Algunos antecedentes que únicamente pudieron conocerse a través de la gestante se podrían ver influenciados por la subjetividad de ésta, pudiendo no alcanzar el rigor metodológico deseable para este tipo de información.

Un ejemplo lo podrían constituir el valor de la talla materna y paterna, que fue preguntado a las gestantes. Puede dar lugar a una infraestimación o sobrevaloración del índice de masa corporal. A pesar de ello, en caso de duda, se realizaba la medición de peso y talla en la primera consulta.

Afortunadamente, a pesar de estos obstáculos, en la mayoría de las gestantes pudo obtenerse la información precisa con una elevada fiabilidad, contrastando dichos datos con los registrados en la historia clínica.

#### ***6.1.2.3. Sesgo de confusión***

Para intentar conseguir una mayor homogeneidad de la muestra, se establecieron unos criterios de selección estrictos para, de esa forma, controlar factores diversos que pudieran actuar en diferentes ocasiones como importantes fuentes de errores sistemáticos.

De hecho, como ya se había comentado en apartados anteriores, se realizó una exclusión sistemática de las gestantes con determinadas condiciones que pudiesen actuar como sesgos de confusión:

- Se excluyeron las gestantes con embarazo múltiple.
- Las gestaciones con malformación congénita, alteraciones cromosómicas o muerte fetal intraútero
- Se excluyeron las gestantes con patología materna como diabetes pregestacional y los trastornos hipertensivos, seleccionando así una cohorte de mujeres de un riesgo teóricamente bajo para los resultados analizados.
- Gestaciones con control irregular o con falta o errores en la recogida de datos.

## **6.2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA CIENTÍFICA**

En este apartado, se va a realizar un análisis detallado de los resultados obtenidos y se van a contrastar con los analizados en otros estudios publicados en la literatura sobre los modelos de crecimiento ajustados y su relación con los resultados perinatales adversos.

### **6.2.1. Importancia del diagnóstico precoz de fetos PEG.**

El peso en el momento del nacimiento es una de las medidas clave que reflejan el medio ambiente intraútero en el que se ha desarrollado el feto. El grupo de recién nacidos PEG, especialmente aquellos con estudio Doppler alterado, presentan mayor porcentaje de efectos adversos. El manejo de estas gestaciones ha supuesto un reto para los obstetras.

Nuestro objetivo como obstetras debería ser mejorar su diagnóstico de forma prenatal, porque permite una reducción de los resultados perinatales adversos y de muerte fetal,<sup>182,183</sup> sin embargo, un alto porcentaje de estos fetos pasan desapercibidos y el diagnóstico se realiza postparto.<sup>102,184</sup>

Existen estudios que objetivan tasas de detección que oscilan entre el 15-24%.<sup>52,53,185</sup> Si utilizamos parámetros exclusivamente clínicos como la medida del fondo uterino, las tasas de detección son muy bajas, inferiores al 30%.<sup>186,187</sup> La ecografía de tercer trimestre es un herramienta imprescindible en el diagnóstico de fetos PEG, sin embargo, los datos en la literatura siguen siendo pobres con una tasa de detección entorno al 40%.<sup>188,189</sup>

No existe consenso sobre el papel de la ecografía de tercer trimestre como método de screening de fetos PEG. Un metaanálisis Cochrane, que incluía nueve estudios a nivel universal sobre la ecografía en tercer trimestre afirmó que la ecografía rutinaria en la citada edad gestacional no aportaría beneficios a la madre ni al feto en gestaciones de bajo riesgo.<sup>190</sup>

El grupo de Figueras et al.<sup>189</sup> basándose en un estudio prospectivo y randomizado, propusieron retrasar la ecografía a la 36 semana de gestación, en gestaciones de bajo riesgo, demostrando que resulta más efectiva que a la 32 semana. Obtuvieron una mejora de la tasa de detección del 38,8% en semana 36 frente al 22,5% si se realizaba en semana 32.

Lindqvist et al.<sup>182</sup> objetivaron tasas de detección del 54% para fetos con percentil <5, realizando ecografía entre las 32-34 semanas y observaron que estos valores mejoraban al aumentar la gravedad de la restricción, pasando del 44% para restricciones de peso moderadas hasta el 76% en los CIR muy severos.

Muchos datos relacionados con el peso al nacimiento están íntimamente relacionados con la mortalidad perinatal. Por esta razón, se plantea la necesidad de crear un modelo de crecimiento ajustado a nuestra población, Zaragoza, para intentar ajustar mejor el percentil de peso fetal y de esta manera mejorar el diagnóstico de los PEG.

Es importante mejorar la detección de gestaciones con restricción del crecimiento, por ello, Gardosi et al.<sup>33</sup> en 2014 propusieron realizar un programa de entrenamiento para la vigilancia del desarrollo fetal. Para ello, diferenciaron entre gestaciones de bajo y alto riesgo.

Estos autores consideraron gestaciones de alto riesgo aquellas con antecedentes personales de PEG o gestaciones en las que la medida de AFU no era fiable por ser gestantes obesas o embarazos múltiples, se realizaban ecografía 3 veces a la semana, siguiendo las recomendaciones de la RCOG de 2013.<sup>76</sup>

Mediante este sistema, encontraron mejoras en las tasas de detección de PEG y disminución de los falsos positivos, llegando a cifras cercanas al 54%. Observaron una disminución de las tasas de mortalidad, que estaban directamente relacionadas con la mejora en la detección de las gestaciones con restricción del crecimiento.<sup>33</sup>

Sovio et al.<sup>50</sup> en 2015 llevaron a cabo un estudio con el objetivo de comparar la efectividad de la ecografía universal frente a la ecografía selectiva en gestaciones de riesgo como método de screening de fetos PEG. Con estos datos, la ecografía universal mostró una sensibilidad para el diagnóstico de PEG del 57%, una especificidad 90%, VPP 35%, VPN 96%, una tasa de falsos positivos del 10% y 43% de falsos negativos. Estos resultados fueron significativamente mejores a los obtenidos con la ecografía selectiva realizada en gestaciones de riesgo, que mostró una sensibilidad del 20%, una especificidad 98%, VPP 50%, VPN 93%, la tasa de falsos positivos fue del 2% y de falsos negativos 10%.

Con los datos publicados por Sovio et al.<sup>50</sup> parece razonable recomendar la ecografía universal de tercer trimestre en mujeres nulíparas, respecto a la ecografía seleccionada, ya que triplicaba la detección de fetos PEG que pudieran tener una restricción del crecimiento y encontrarse en situación de mayor morbilidad neonatal.

A pesar de estos datos favorables, Romero et al.<sup>191</sup> analizaron el estudio propuesto por Sovio et al.<sup>50</sup> y consideraron que eran necesarios ensayos clínicos aleatorios para investigar si la ecografía universal mejoraba el resultado global de la gestación. La ecografía universal mejoraba el diagnóstico de fetos PEG a expensas de incrementar los FP y este aspecto también debería tenerse en cuenta por las implicaciones médicas y psicológicas que supone.

Callec et al.<sup>192</sup> publicaron un estudio cuyo objetivo fue analizar la ecografía de tercer trimestre, realizada entre las semanas 30-35 de gestación, como método de screening para el diagnóstico de fetos PEG y como predictor de eventos neonatales adversos. La prevalencia de fetos PEG fue del 8,2%. La ecografía realizada en tercer trimestre de gestación mostró una sensibilidad 29%, especificidad 94,2%, VPP 30,8% y un VPN 93,7% en el diagnóstico de fetos PEG. Este estudio, a diferencia del modelo del HUMS, no es un modelo de crecimiento ajustado, únicamente se compara la eficacia de la ecografía como método de diagnóstico de los fetos siendo la tasa de detección baja con una sensibilidad menor al 30%.

Fadigas et al.<sup>188</sup> obtuvieron tasas de detección del 46% en ecografía realizada entre las 35-37 semanas, con una tasa de falsos positivos del 5%. Sin embargo, Bakalis et al.<sup>193</sup> realizaron un estudio con una metodología similar, pero analizaron la tasa de detección de fetos PEG en semana 32. Los resultados fueron peores a los obtenidos por Fadigas et al.<sup>188</sup> con una tasa de detección de 32,3% y 5% de FP. Con estos datos, Fadigas et al.<sup>188</sup> propusieron analizar el riesgo individual de cada gestación para indicar el momento de la realización de la ecografía de tercer trimestre.

En el presente estudio, los resultados del modelo del HUMS muestran una sensibilidad 46,43%, especificidad 94,05%, VPP 39,39%, VPN 95,47% y una exactitud del 90,39% para el diagnóstico de fetos PEG al nacimiento mediante la ecografía de tercer trimestre. Estos datos son muy similares a los obtenidos por Sovio et al.<sup>50</sup> y mejores a los propuestos por Callec et al<sup>192</sup>. En la Tabla 29, se reflejan estos resultados.

Pese a la heterogeneidad de los trabajos científicos revisados, se puede establecer que la tasa de detección de fetos PEG tardíos al parto en la ecografía del tercer trimestre mejora al realizar la ecografía por encima de las 35 semanas. La realización en semana 32-33 tiene unas tasas de detección del 20-30%, sin embargo, cuando la ecografía se realiza a partir de la semana 35 estas tasas pueden llegar hasta el 40-50%.

Sería recomendable valorar el riesgo individual de cada gestación para indicar el momento idóneo para la realización de la ecografía de tercer trimestre. En gestaciones con alto riesgo de CIR debería recomendarse ecografía en semana 32, sin embargo, en gestaciones sin factores de riesgo sería más efectivo realizar ecografía en semana 36.

**Tabla 29.** Comparación de precisión diagnosticó de fetos PEG utilizando modelos ajustados frente a los no ajustados por diferentes autores

		S (%)	E (%)	VPP	VPN	FP	FN
<b>Bakalis</b> <sup>193</sup>	Eco Universal (32 semanas)	32,3%	95%			5%	
<b>Fadigas</b> <sup>188</sup>	Eco Universal (35-37 semanas)	46%	95%				
<b>Figueras</b> <sup>189</sup>	Eco Universal: A las 32 semanas	22,5%	91,8%	25,8%	90%		
	A las 36 semanas	38,8%	93,6%	48,2%	91%		
<b>Callec</b> <sup>192</sup>	Eco Universal (30-35 semanas)	29%	94,2%	30,8%	93,7%		
<b>Sovio</b> <sup>50</sup>	Eco Selectiva	20%	98%	50%	93%	2%	80%
	Eco Universal	57%	90%	35%	96%	10%	43%
<b>HUMS 2017</b>	Eco Universal (34-37 semanas)	46,63%	94,05	39,39%	95,47%		

S: Sensibilidad; E: Especificidad; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos.

## 6.2.2. Errores de la ecografía del tercer trimestre en el diagnóstico de PEG

La predicción de los fetos PEG al parto, con la ecografía del tercer trimestre sigue siendo un reto. Actualmente no existe consenso internacional sobre la realización universal de la ecografía del 3<sup>er</sup> trimestre, incluso sociedades como la RCOG no la recomiendan por su baja sensibilidad a la hora de detectar fetos PEG.<sup>76</sup>

Existen una serie de factores que pueden influir y explicar las limitaciones de la ecografía en el diagnóstico de fetos PEG:

### 1. Fórmulas para estimación biometría.

Existen muchas fórmulas para el cálculo del PFE, este aspecto pone de manifiesto que no existe una fórmula perfecta todavía.<sup>198</sup>

Una de las fórmulas más utilizadas es la propuesta por Hadlock et al.<sup>2</sup> en la que se combinan CC, DBP, CA y LF. Estos autores la recomiendan ya que, al utilizar más parámetros, permite obtener una mayor precisión en la estimación de peso. Sin embargo, han surgido muchos estudios analizando la precisión de estos parámetros.

Otros autores<sup>194,195</sup> afirman que la circunferenciacefálica, es el parámetro aislado más sensible para la detección de fetos con restricción del crecimiento. Si la medición se encuentra por debajo del percentil 2,5, su sensibilidad puede llegar hasta el 95%. Se recomienda la utilización de fórmulas que incorporen medidas de la cabeza y abdomen, ya que su estimación es más precisa que si se utilizaran formulas en las que sólo se utiliza un parámetro.<sup>196</sup>

Diversos autores<sup>197,198</sup> no recomiendan la utilización de fórmulas que incluyan la LF en fetos con restricción de crecimiento grave, ya que la LF es uno de los parámetros que antes se alteran en estas gestaciones y por tanto esta medición no sería apropiada en fetos PEG.

Proctor et al.<sup>199</sup> analizaron las diferentes fórmulas para el cálculo del PFE, y observaron la incorporación de la LF a la biometría en fetos con restricción del crecimiento severo, producía una infraestimación en el cálculo del peso en estas gestaciones.

Con estos datos encontramos como la primera limitación para el diagnóstico de fetos PEG, en que fórmula debemos utilizar para el cálculo de la biometría. Existe controversia sobre la fórmula más fiable para la estimación de peso.

## 2. *Error intrínseco de la ecografía.*

El error sistémico o intrínseco de la ecografía para el cálculo del PFE, es un factor que contribuye a la infraestimación de fetos con restricción del crecimiento.<sup>200</sup>

Este error intrínseco implica una baja sensibilidad de la ecografía para el cálculo del PFE. Varias razones pueden justificarlo, en primer lugar, la alta variabilidad provocada por las múltiples mediciones necesarias para su cálculo. Hadlock et al.<sup>2</sup> y Shepard et al.<sup>196</sup> proponen repetir al menos dos mediciones de cada uno de los cortes a incluir en la biometría para minimizar los errores. Cuantas más mediciones se realicen más variabilidad existirá intra e inter-observador.

En segundo lugar, la correcta medición de la circunferencia abdominal, ya que este parámetro es uno de los que más peso tienen en la realización de una biometría, de ahí la importancia de su correcta medición. Errores en su cálculo, podrían infraestimar el diagnóstico de estas gestaciones. Parece ser que la medición de la CA es la que más influye en los fetos PEG, mucho más que la medición de la cabeza o los huesos.<sup>201</sup>

### *3. Momento de la realización de la ecografía de tercer trimestre*

Otro factor importante es el momento en que se realiza la ecografía en el tercer trimestre. Este aspecto ya se ha analizado en puntos anteriores. Aunque no hay consenso internacional sobre cuál es el momento idóneo para la realización de la ecografía del 3<sup>er</sup> trimestre, sí que parece claro que cuanto más tarde se realice, permitirá el diagnóstico de más recién nacidos PEG al parto.<sup>50</sup>

Por estos motivos, teniendo en cuenta las posibles limitaciones, puede justificarse la baja sensibilidad de la ecografía del tercer trimestre a la hora de detectar efectos adversos perinatales, así como una baja correlación kappa de PEG por eco 3<sup>er</sup> trimestre y PEG al parto en todos los modelos.

Utilizando el percentil de peso por ecografía, en teoría, los PEG deberían suponer un 10%, valor muy próximo al obtenido en el momento del parto en todos los modelos a excepción del modelo de la OMS que ascendió al 23%.

Cuando se utiliza el modelo por ecografía del tercer trimestre los datos son más variables, oscilando desde el 1,9% en el modelo de neonatos de IG-21st, hasta el 12,3% del modelo de la OMS.

En nuestro estudio, se ha obtenido una buena correlación entre los fetos PEG detectados en la ecografía del tercer trimestre entre las 34 y 37 semanas con los fetos PEG al parto.

### ***6.2.2.1. Estrategias en la ecografía del tercer trimestre para mejorar la detección de fetos PEG al parto:***

Además de la utilización del  $p<10$  para la detección de fetos con restricción del crecimiento, se han planteado diferentes estrategias para intentar mejorar el infra diagnóstico de los fetos PEG.

Por un lado, se ha llegado a plantear incorporar el error sistemático en la estimación del peso fetal por ecografía, realizando un control más exhaustivo a los fetos que se encuentren entre el percentil 10-25.<sup>200</sup> De Jong et al.<sup>202</sup> propusieron el punto de corte para predecir eventos adversos en  $p<8$ .

Sin embargo, Downdall et al.<sup>155</sup> realizaron un estudio en 2017 en el que analizaban el punto de corte por debajo del cual los fetos tenían mayor prevalencia de complicaciones perinatales y partos instrumentales por RPBF. Encontraron que los fetos con un  $p<21$  tenían mayor riesgo de padecer eventos adversos, siendo este riesgo mayor en  $p<3$ . Este hallazgo hace plantearnos si el punto de corte  $p<10$  es el adecuado, probablemente aumentando este punto de corte, podríamos mejorar el diagnóstico de fetos con restricción del crecimiento, pero como contrapartida, también realizaríamos controles más exhaustivos que podrían provocar iatrogenia sobre fetos sanos. Por ello, son necesarios más estudios que permitan aclarar este aspecto.

Otra estrategia sería la incorporación de parámetros ecográficos que ayuden a mejorar la detección de fetos PEG. Entre estos parámetros cabe destacar la CA y el índice cerebro-placentario (ICP). Reboul et al.<sup>201</sup> observaron un valor de  $CA<p10$  parece ser mejor método que la biometría completa en el screening de fetos PEG.

Morales-Rosello et al.<sup>67</sup> propusieron la utilización del  $ICP < 0,6765$  como predictor de fetos alteración del potencial de crecimiento. Prior et al.<sup>87</sup> evaluaron si esta nueva definición de fetos PEG permitía predecir aquellos en riesgo de desarrollar eventos adversos intraparto. Observaron que estos fetos tenían mayor riesgo de finalización mediante cesárea por RPBF, mayor número de eventos adversos intraparto y menor probabilidad de tener parto vía vaginal.

Tan importante como la adecuada realización de la ecografía, es la elección del modelo de crecimiento más adecuado para calcular el percentil de peso fetal ya que la utilización de un modelo u otro puede hacer que exista una variabilidad importante en el percentil de peso obtenido.

### **6.2.3. Modelos de crecimiento ajustados**

Una encuesta realizada a nivel nacional por Arenas et al.<sup>203</sup> para la detección de fetos PEG, mostró un consenso en el 85,7% de los casos para el cálculo del PFE utilizando la fórmula de Hadlock.<sup>203</sup>

Sin embargo, a pesar de utilizarse las mismas fórmulas, una vez estimado el peso fetal, el percentil asignado variará según las tablas de peso utilizadas como referencia. Existe una amplia variabilidad según el modelo utilizado, lo cual supone que para un mismo PFE el percentil sea diferente según el modelo utilizado.

En la encuesta publicada por Arenas et al.<sup>203</sup> observaron que el 29% de los encuestados utilizaban las tablas de referencia del “Grupo de Trabajo de Segovia”, más de la mitad de los obstetras encuestados, utilizaban las tablas del Hospital Clinic de Barcelona, propuestas por Figueras et al.<sup>102</sup>

Los modelos “customizados”, parecen los más apropiados, sin embargo, no sabemos cuál es el nivel hasta el que debemos “ajustar” ya que no existen estudios que demuestren si los modelos “customizados” deben ajustarse a nivel de ciudad, provincia, comunidad, país o continente.

Las tablas ajustadas, incorporan factores maternos y fetales que influyen en el crecimiento. El peso óptimo al nacimiento se combina con una curva estándar proporcional de crecimiento que describe cual debería ser el peso fetal estimado para cualquier edad gestacional en una gestación no complicada.<sup>1,101,109,123</sup>

En la presente tesis doctoral se pretende desarrollar un modelo de desarrollo fetal que permita mejorar el diagnóstico de los fetos PEG.

Para ello se elabora un modelo de crecimiento fetal intraútero ajustado a nuestra población. El peso fetal se ajustó a variables fetales y parentales que demostraron influir directamente en el potencial de crecimiento.

#### ***6.2.3.1. Variables a tener en cuenta para la creación de modelos de crecimiento ajustados.***

En el siguiente apartado vamos a analizar qué variables influyen en el peso final del recién nacido. Sciscione et al.<sup>7</sup> en 1996 llevaron a cabo un estudio en el que desarrollaron un modelo de crecimiento ajustado a una serie de características maternas (altura materna, peso al inicio del embarazo, edad, etnia, paridad, sexo fetal) que demostraron tener una fuerte influencia sobre el crecimiento fetal.

En nuestro país, diversos estudios han mostrado incrementos progresivos con el paso del tiempo en los valores de peso y longitud de los recién nacidos pretérmino y a término evaluados entre los períodos de 1970-1984 y 1987-1992.<sup>204-210</sup>

Más recientemente, Carrascosa et al.<sup>103</sup> observaron estos incrementos en la población de Barcelona y Zaragoza, evaluada entre los años 1997 y 2002, respecto a datos previos evaluados en 1984-1986 en Hospitales de Barcelona.<sup>206</sup>

En un artículo publicado en 2008 por Carrascosa et al.<sup>103</sup> reflejaron cómo existe un dimorfismo sexual en el peso de los recién nacidos, es decir, el peso cambia a lo largo del tiempo y varía de una década a otra. Datos publicados por Alonso et al.<sup>210</sup> y en estudios realizados a nivel internacional en Canadá y en Estados Unidos<sup>121,211,212</sup> confirmaron la aceleración secular de peso y longitud.

La aceleración secular y las diferencias existentes entre las distintas sociedades y generaciones, avalan la necesidad de revisar de forma periódica las variables que influyen en el potencial de crecimiento y la creación de modelos de crecimiento ajustados, de ahí que surgiera la necesidad de desarrollar un modelo de crecimiento para nuestra población de Zaragoza.

En nuestro análisis multivariante, se observó que factores fisiológicos como la paridad, edad gestacional, sexo fetal, edad y peso materno al inicio de la gestación, IMC materno y etnia, son variables significativas con importancia en el potencial de crecimiento como en estudios previos. Además, encontramos una mayor tasa de peso neonatal en gestaciones con diabetes, y valores de peso más bajos en gestaciones con AUU.

Sin embargo, los trastornos hipertensivos no fueron significativos, probablemente porque en gran parte de las mujeres embarazadas con preeclampsia, el parto se produjo antes de las 37 semana de gestación y, por lo tanto, fueron excluidas del estudio. Sin embargo, en la mayoría de los casos la diabetes pregestacional sí alcanzó las 37 semana, representando así una variable significativa, probablemente como una enfermedad crónica.

Con respecto a otras variables, como la PAPP-A, se ha encontrado una relación no lineal como predictor del peso fetal, como se ilustra en el nomograma (Figura 18), mostrando datos similares a los de Spencer et al.<sup>213</sup> La FBHCG ha demostrado su influencia en el peso fetal, pero en menor medida que la PAPP-A.

A continuación, vamos a describir aquellas variables que han resultado significativas en el potencial de crecimiento en esta tesis doctoral:

- ETNIA

Nuestros datos reflejan cómo la etnia es una variable estadísticamente significativa que influye en el crecimiento fetal. Comparamos la raza caucásica frente a otras etnias, para el modelo I –II. Las embarazadas de raza africana tuvieron recién nacidos que pesaron 147,8 gramos menos con respecto a las caucásicas al utilizar el modelo I y 123,51 gramos menos con el modelo II. Las mujeres asiáticas tuvieron hijos de mayor peso (208,63 gramos; 236,37 gramos, al utilizar el modelo I y II respectivamente). Las mujeres del continente americano también tuvieron los hijos de mayor tamaño, concretamente, las de América Central (111,38 gramos; 134,92 gramos) y las de América del Sur (168,68 gramos; 182,56 gramos). En todos los casos los datos fueron estadísticamente significativos ( $p<0,05$ ).

En un estudio realizado en 2009 por Gardosi et al.<sup>54</sup> analizaron la influencia de la raza materna sobre el peso fetal. Para ello, realizaron un estudio comparativo de la raza caucásica frente a otras etnias. Las madres de raza Africana Subsahariana tenían recién nacidos que pesaban una media de 218,5 gramos menos, las Hispanas 38,6 gramos menos y las Asiáticas 73,8 gramos menos.<sup>54</sup> (Tabla 31) No encontraron diferencias significativas en la etnia Asiática ni en la Americana nativa. Quizás no se encontraron diferencias porque realmente no existían o porque se trataba de un grupo heterogéneo.<sup>54</sup>

Sin embargo, en un estudio previo publicado en 1995 por Gardosi et al.<sup>101</sup> observaron que las mujeres Pakistaníes tenían fetos que pesaban 187,3 gramos menos. El efecto contrario fue encontrado en Nueva Zelanda, donde las mujeres chinas tenían niños que pesaban una media de 100,9 gramos más<sup>101</sup> y Bukowski et al.<sup>214</sup> apuntaron que las mujeres asiáticas tenían fetos que por término medio pesaban 73,8 gramos menos.

Sciscione et al.<sup>7</sup> observaron que en las mujeres de raza blanca los recién nacidos pesaban un promedio de 970 gramos más que los recién nacidos de raza asiática y 241 gramos más que en la raza negra. Se trata de una diferencia de peso importante y por lo tanto debe ser una variable a tener en cuenta.

El estudio NICHD<sup>215</sup> mostró diferencias entre etnias y estableció la necesidad de elaborar tablas específicas. Consideraron que solo debía tenerse en cuenta cuatro posibles etnias: asiática, hispana, negra y blanca de EEUU.

Estudios recientes publicados por Kiserud et al.<sup>4</sup> y Papageorghiou et al.<sup>131</sup> con el proyecto Intergrowth-21 pusieron en entredicho la importancia de la etnia sobre el crecimiento fetal. Consideran que el crecimiento fetal sigue un estándar de crecimiento independiente del origen étnico y por ello, elaboraron tablas de crecimiento para uso internacional.

Por ello, en base a la literatura publicada, el ajuste del peso fetal a la etnia habría que tomarlo con cautela ya que parece que la influencia de esta variable probablemente se encuentre directamente relacionada con los hábitos y estilo de vida de cada población más que con el peso de la propia raza.

- IMC MATERNO

En la literatura queda reflejada la asociación entre el IMC pregestacional y la ganancia ponderal, combinados o individuales, con el crecimiento fetal.<sup>216,217</sup> Existe una clara asociación entre la obesidad materna y el peso fetal al nacimiento. Sekiya et al.<sup>218</sup> relacionaron el IMC pregestacional ( $r = 0,18$ ,  $p<0,0001$ ) con el peso fetal al nacimiento. El bajo IMC incrementa el riesgo de PEG (OR 1,1; IC 95%: 1,0-1,2).

Vesco et al.<sup>219</sup> y Bodnar et al.<sup>220</sup> realizaron análisis retrospectivos del aumento de peso en mujeres obesas. Ambos llegaron a la conclusión de que el aumento de peso por encima de lo recomendado se asocia con un mayor riesgo de feto grande para la edad gestacional, mientras que una ganancia menor a lo recomendado se asociaba con un mayor riesgo de feto pequeño para la edad gestacional.

Ota et al.<sup>221</sup> en 2011, diseñaron un estudio cuyo objetivo fue analizar la relación entre el aumento ponderal gestacional y el índice de masa corporal en una población de 2.989 mujeres vietnamitas y el riesgo de PEG y GEG. Las conclusiones a las que llegaron fueron que a mayor incremento ponderal aumentaba el riesgo de fetos grandes para su edad gestacional y viceversa, a menor índice de masa corporal o incremento ponderal inferior a 10 kilogramos aumentaba el riesgo de fetos PEG.

Debido a que el IMC ha ido en aumento en muchas sociedades debido a los cambios y hábitos dietéticos, es difícil definir cuál es un IMC normal. Gardosi et al.<sup>54</sup> en el año 2009 analizaron como influía el IMC en el peso fetal. Definieron como normal un IMC entre el percentil 10 y el 90. El IMC  $> p90$  fue definido como mayor a  $31,71 \text{ Kg/m}^2$  y el IMC  $< p10$  fue definido por debajo de  $19,83 \text{ Kg/m}^2$ . Observaron que los valores extremos ejercían un efecto negativo sobre el peso fetal, siendo más marcado cuando el IMC alto.

Las madres con IMC  $> p90$ , tenían recién nacidos más pequeños, con una media de menos 63,4 gramos con respecto a mujeres con IMC normal. Se rompía de esta manera el mito de que las mujeres obesas tienen niños de mayor peso.

En las madres con IMC < p10, en especial si estaban desnutridas se observó que tuvieron hijos más pequeños incluso tras ajustar por talla materna y otras variables analizadas (-20,4 gramos).

En este trabajo, se utiliza la talla, peso materno e IMC para la creación del modelo de crecimiento del HUMS ya que, en base a la literatura publicada, estas variables tienen gran importancia en el potencial de crecimiento fetal.

#### ■ TALLA PATERNA

La talla paterna es una variable que en la mayoría de modelos ajustados no se utiliza, sin embargo, revisando la literatura observamos cómo tiene importancia en el potencial de crecimiento, por ello como novedad decidimos incluirla entre las variables a tener en cuenta para el ajuste del modelo del HUMS.

Wilcox et al.<sup>222</sup> en 1995 observaron que la talla paterna influía en el crecimiento fetal, aunque en menor medida que la talla materna. Si el varón tenía una estatura pequeña (-2 desviaciones estándar) el recién nacido pesaba un promedio de 183 gramos menos que si la estatura era alta (+2 desviaciones estándar). Por ello, recomiendan la incorporación de esta variable en el cálculo del peso fetal.

En 2010 Shah et al.<sup>223</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática en la que analizaron diferentes factores paternos y su influencia sobre el peso del recién nacido. Concluyeron que la altura paterna se relacionaba con bajo peso al nacimiento, entre los recién nacidos de padres con baja talla el peso del recién nacido oscilaba entre 125-150 gramos menos que aquellos con talla normal. No hallaron asociación entre la talla paterna y los resultados adversos en el momento del parto. Sin embargo, el peso y el IMC paterno no demostraron influir en el crecimiento fetal.

En este estudio, como en el análisis previo de Wilcox,<sup>222</sup> la altura paterna, especialmente en valores extremos, ha demostrado ser tan influyente para el crecimiento fetal y neonatal como otros factores clásicos como son la paridad y el sexo fetal.

A modo de ejemplo, utilizando la aplicación del programa informático desarrollado, se muestra la influencia de la estatura paterna sobre el peso fetal. En el caso de una mujer embarazada (33 años, caucásica, IMC 23, altura materna 160 cm, altura paterna 170 cm, sexo fetal masculino), en semana 35 de gestación tendría un PFE de 2.200 g, que corresponde a un percentil 16. Si cambiamos la altura paterna a 190 cm el PFE disminuiría teniendo un percentil 10, por lo tanto, sería un PEG.

A pesar de los datos en la literatura que apoyan la utilización de la talla paterna para el cálculo del crecimiento fetal, no está claro si esta variable permite mejorar la predicción de fetos PEG y sus eventos adversos.

Se puede concluir que la altura paterna debe tenerse en cuenta, especialmente cuando nos encontramos con estaturas paternas que se encuentran en valores extremos ya que pueden implicar un cambio en el percentil.<sup>224</sup>

- SEXO FETAL

Conocer el sexo fetal es importante para calcular el percentil de peso de cada gestación, por ello la mayoría de modelos de crecimiento diferencian entre tablas de varones y hembras.

Sciscione et al.,<sup>7</sup> en un estudio publicado en 1996, observaron que los recién nacidos varones a término para una misma edad gestacional pesaban un promedio de 112 gramos más que las mujeres. Previamente en 1989, Ash et al.<sup>225</sup> encontraron una influencia todavía mayor, llegando a incrementarse esta diferencia en 208 gramos entre ambos sexos.

Otros estudios realizados posteriormente también coinciden en que los recién nacidos a término varones, tiene mayor peso que las mujeres. Gardosi et al.<sup>101</sup> en 1995 objetivaron una diferencia de 48,9 gramos, sin embargo, en su estudio publicado en 2009 esta diferencia fue de 66 gramos,<sup>54</sup> similar a la publicada por Mongelli et al.<sup>113</sup>, 66,9 gramos. Figueras et al.<sup>102</sup> y McCowen et al.<sup>114</sup> encontraron unas diferencias de 51,79 y 57,7 gramos respectivamente (Tablas 29 y 30).

En este estudio los datos muestran diferencias mayores a las descritas en estudios más recientes. Con el modelo avanzado los recién nacidos a término varones pesaron 137,63 gramos más que las mujeres recién nacidas. Sin embargo, con el modelo simple esta diferencia fue menor, 125.49 gramos más en los varones. Además, la variable sexo fetal demostró tener significación estadística en el crecimiento fetal ( $p<0,05$ ).

#### ■ PARIDAD

Ash et al.<sup>225</sup> en 1989 observaron cómo cada gestación anterior añadía por término medio 236 gramos al nacimiento. En un estudio publicado en 1996 por Sciscione et al.<sup>7</sup> detectaron que esta variable ejercía un papel menor, incrementando el peso en tan solo 18 gramos.

En estudios posteriores, Mongelli et al.<sup>113</sup> en 2007 observaron un incremento de 20,4 gramos por cada gestación. Un año después, Figueras et al.<sup>102</sup> publicaron su estudio en el que este incremento era de 29 gramos. Y en el año 2009, Gardosi et al.<sup>54</sup> observaron como por cada gestación previa, se incrementaba 18 gramos al nacimiento.

Sin embargo, hay estudios que no mostraron influencia sobre el crecimiento fetal. McCowen et al.<sup>114</sup> en su análisis publicado en 2004 no detectan diferencias estadísticamente significativas en el peso al nacimiento al analizar esta variable.

Posteriormente Ego et al.<sup>112</sup> en 2006 analizaron cómo influía el uso de tablas ajustadas en el diagnóstico de fetos PEG, y observaron que la paridad no tenía influencia sobre el peso fetal. No encontraron diferencias en porcentaje de mujeres nulíparas con hijos PEG diagnosticadas con modelos ajustados (45%) frente a mujeres nulíparas con hijos con peso normal al nacimiento (46%).

Por tanto, se plantea si esta variable debería excluirse para la creación de los modelos ajustados. Fernández Alba et al.<sup>226</sup> en su modelo publicado en 2016 no incluyeron esta variable.

Sin embargo, con los datos obtenidos en nuestro análisis sí se observa influencia de la paridad sobre el peso fetal al nacimiento, siendo estas diferencias mayores a las encontradas en estudios previos, a excepción del encontrado por Ash et al.<sup>225</sup> En el modelo I se observó un incremento de 85,57 gramos por cada gestación acumulada y en el modelo II, 79,89 gramos al nacimiento. Siendo significativas estas diferencias, consideramos que esta variable sería recomendable tenerla en cuenta en la creación de modelos ajustados.

#### ■ HÁBITO TABÁQUICO

El efecto del tabaco, a pesar de no ser una variable que se debería incluir en el desarrollo de modelos ajustados, sí ha demostrado influir sobre el peso fetal. Tiene un efecto negativo sobre él, además es un factor dosis dependiente.<sup>54</sup>

Gardosi et al.<sup>54</sup> en un artículo publicado en 2009 analizaron el efecto del tabaco sobre el peso fetal. En una gestación a término cuando la madre fumaba de 1-9 cigarrillos al día, el peso del recién nacido en el momento del parto era 99,2 gramos menor, comparado con el de una gestante no fumadora. Si fumaban de 10-19 cigarrillos/día pesaban 174,9 gramos menos y en gestantes que superaban los 20 cigarrillos/día tenían fetos con un peso de 246,3 gramos menos que el de las no fumadoras.

Esta asociación se observó que tenía una relación inversamente proporcional, es decir, a mayor cantidad de tabaco, menor peso al nacimiento. Las madres que fumaban de 10-19 cigarrillos al día, el peso fetal era como término medio de 200,4 gramos menos con respecto a fetos cuyas madres no eran fumadoras. En el caso de gestantes fumadoras de más de 20 cigarrillos al día, el peso fetal era de hasta 248,5 gramos menos que en gestaciones sin este factor de riesgo. Con estos datos parece prudente decir que el hábito tabáquico puede influir de forma negativa en el peso fetal al nacimiento.<sup>123</sup>

A pesar de que el hábito tabáquico influye en el potencial de crecimiento, como demuestra la literatura y nuestro nomograma del modelo I (Figura 18), se utilizó esta variable únicamente para la creación del modelo avanzado.

Como se trata de una variable patológica, no se utilizó en el desarrollo del modelo simple (modelo II), y de la misma forma, tampoco se incluyó dentro del estudio de efectos adversos perinatales con el fin de evitar factores de confusión que pudieran influir en los resultados.

Una vez estudiadas todas las variables con influencia sobre el crecimiento se deben analizar los coeficientes de variación para poder elaborar las curvas de crecimiento ajustadas. En este trabajo, se calcularon los cv para cada variable y su desviación estándar.

En la Tabla 30 se pueden observar las diferentes variables analizadas con sus coeficientes de variación, el error estándar de los dos modelos y los realizados por Gardosi et al.<sup>54</sup> y Figueras et al.<sup>102</sup> El  $R^2$  general del modelo I fue de 0,267, de 0,238 para el modelo II y de 0,27 en el modelo de Gardosi.

Además, en la Tabla 31 se presentan los coeficientes de variación de los modelos I y II frente a otros modelos internacionales para la población de EEUU<sup>54</sup>, Inglaterra<sup>101</sup>, Nueva Zelanda<sup>114</sup> y Australia.<sup>113</sup>

**Tabla 30.** Modelo predictivo para el cálculo del peso al nacimiento según variables utilizadas: Modelo HUMS I-II, Gardosi y Figueras.

Variable	Modelo I				Modelo II				Gardosi <sup>54</sup>				Figueras <sup>123</sup>			
	Coeficiente	S.D.	P-valor	R <sup>2</sup>	Coeficiente	S.D.	P-valor	R <sup>2</sup>	Coeficiente	S.D.	P-valor	R <sup>2</sup>	Coeficiente	S.D.	P-valor	R <sup>2</sup>
Constante del modelo	-28204,29	5907,9	<,0001	0,267	-28337,82	6012,59	<,0001	0,238	3453,4	382,6		0,27	3269,47	8,21		
EG (semanas)																
Lineal	179,24	42,55	<,0001		181,03	43,3	<,0001		22,86	0,45	<,0001		16,66	0,68	<0,001	
Cuadrática	-0,29	0,08	0,0002		-0,29	0,08	0,0002		-0,311	0,026	<,0001					
Edad Maternal																
Lineal	-7,23	1,25	<,0001		-5,11	1,26	0,0002									
IMC Maternal																
Linear	25,55	3,69	<,0001		26,21	3,76	<,0001									
Non linear	-17,28	4,99	0,0005		-18,06	5,09	0,0004									
Altura Maternal																
Lineal	12,29	0,92	<,0001		12,32	0,94	<,0001		6,398	0,434	<,0001		8,768	0,867	<0,001	
Altura Paternal																
Lineal	5,82	0,82	<,0001		6,29	0,83	<,0001									
Paridad																
1 vs. 0	111,7	12,13	<,0001		108,44	12,35	<,0001		96,2	5,2	<,0001		97,93	8,51	<0,001	
≥2 vs. 0	197,27	21,76	<,0001		188,33	22,12	<,0001		121,9	6,9	<,0001		127,02	15,13	<0,001	
Sexo:																
Masculino vs. Femenino	137,63	11,16	<,0001		127,49	11,2	<,0001		66	2,2	<,0001		51,79	7,68	<0,001	
Origen Étnico	frente a raza caucásica															
Africano	-147,8	47,55	0,0019		-123,51	48,43	0,0108						73,83	26,3	0,005	
Asiático	208,63	47,7	<,0001		236,37	48,57	<,0001						83,32	18,46	<0,001	
América Central	111,38	28,19	0,0001		134,92	28,63	<,0001									
América del Sur	168,68	31,94	<,0001		182,56	32,54	<,0001						95,09	10,35	<0,001	

**Tabla 31.** Modelo predictivo para diferentes modelos internacionales: Modelo HUMS I-II, USA, Inglaterra, Nueva Zelanda y Australia

Variable	Modelo I			Modelo II			USA <sup>54</sup>		Inglaterra <sup>101</sup>		Nueva Zelanda <sup>101</sup>		Australia <sup>113</sup>	
	Coeficiente	S.D.	P-valor	Coeficiente	S.D.	P-valor	Coeficiente	S.D.	Coeficiente	S.D.	Coeficiente	S.D.	Coeficiente	S.D.
Constante del modelo	-28204,29	5907,9	<,0001	-28337,82	6012,59	<,0001	3453,4	382,6	3455,6	389	3464,4	420,4	3463,6	410,4
EG (semanas)														
Lineal	179,24	42,55	<,0001	181,03	43,3	<,0001	22,86		20,7		19,5		19,1	
Cuadrática	-0,29	0,08	0,0002	-0,29	0,08	0,0002	-0,311		-0,213		-0,28		-0,34	
Edad Maternal														
Lineal	-7,23	1,25	<,0001	-5,11	1,26	0,0002	-		-		-		-	
IMC Maternal														
Linear	25,55	3,69	<,0001	26,21	3,76	<,0001	-		-		-		-	
Non linear	-17,28	4,99	0,0005	-18,06	5,09	0,0004	-		-		-		-	
Altura Maternal														
Lineal	12,29	0,92	<,0001	12,32	0,94	<,0001	6,4		6,7		9,6		7,8	
Altura Paternal														
Lineal	5,82	0,82	<,0001	6,29	0,83	<,0001								
Paridad														
1 vs. 0	111,7	12,13	<,0001	108,44	12,35	<,0001	96,2		101,9		101,6		94,8	
≥2 vs. 0	197,27	21,76	<,0001	188,33	22,12	<,0001	121,9		133,7		101,8		115,2	
Sexo:														
Masculino vs. Femenino	137,63	11,16	<,0001	127,49	11,2	<,0001	66		48,9		57,7		66,9	
Origen Étnico	frente a raza caucásica													
Africano	-147,8	47,55	0,0019	-123,51	48,43	0,0108	-218,5		-		-		-297,4	
Asiático	208,63	47,7	<,0001	236,37	48,57	<,0001	-73,8-		-89,9		-		-110	
América Central	111,38	28,19	0,0001	134,92	28,63	<,0001	-38,6		-		-		-	
América del Sur	168,68	31,94	<,0001	182,56	32,54	<,0001	-38,6		-		-		-	

### ***6.2.3.2. Datos a favor para la utilización de modelos de crecimiento ajustados***

Los modelos poblacionales no diferencian entre fetos PEG con crecimiento normal y PEG, esto puede llevar a clasificaciones erróneas del crecimiento<sup>123,227</sup> ya que estos modelos son elaborados con una muestra heterogénea y no ajustada a las características individuales.

Con el objetivo de evitar estas limitaciones surgieron los modelos ajustados, los cuales tienen en cuenta las variables que afectan al crecimiento fetal y permiten ver la desviación de un potencial de crecimiento ideal para cada gestación, en lugar de utilizar curvas de crecimiento de una población general.<sup>123</sup>

Diversos estudios sugieren una mejora en el diagnóstico de fetos PEG si se utiliza un modelo de crecimiento intraútero y ajustando a una serie de características que han demostrado influir positiva o negativamente en el crecimiento fetal. De esta forma parece que se consigue una mejora en la predicción y diagnóstico de fetos con restricción del crecimiento.<sup>54,108,109,111-113,228,229</sup>

Ya en el año 1996, Sciscione et al.<sup>7</sup> realizaron un estudio retrospectivo en el que en un primer tiempo elaboraron unas tablas customizadas y posteriormente realizaron un análisis para validarlas. Recopilaron datos de gestaciones que se produjeron entre 1983 y 1985, obteniendo un total de 6.573 y tras excluir todas las gestaciones con algún factor de riesgo quedó una muestra final de 2.947. Observaron cómo al utilizar este modelo la sensibilidad para la detección de mortalidad perinatal se incrementó en un 41%, pasando de un 21,7% al 60,9%. La OR se incrementó del 2,5% al 7,6%; por tanto, si un feto era diagnosticado de PEG utilizando los modelos ajustados tenía un riesgo tres veces mayor de mortalidad que aquellos PEG clasificados con modelos no ajustados. Este estudio apoya la utilización de modelos ajustados ya que mejora el diagnóstico de PEG con mayor riesgo de morbimortalidad.

Gardosi et al.<sup>230</sup> en 1999 evaluaron el uso de curvas de crecimiento fetal ajustadas en el cuidado prenatal y encontraron un aumento significativo de la detección prenatal de fetos con restricción del crecimiento.

Fernández Alba et al.<sup>226</sup> en su estudio publicado en 2014 concluyen que los modelos ajustados parecen superiores a los poblacionales para el diagnóstico de fetos  $p < 10$ . Además, en gestaciones pretérmino la sensibilidad para su diagnóstico fue superior pasando del 17,46% con modelos poblaciones al 55,56%.

Un metaanálisis publicado en 2017 por Chirossi et al.<sup>231</sup> incluyó una revisión sistemática para analizar los modelos ajustados frente a los poblacionales para el diagnóstico de eventos adversos en fetos PEG. Observaron que el grupo de fetos PEG tenían mayor riesgo de sufrir un resultado neonatal adverso. Los modelos ajustados mostraron unas OR mayores que los modelos poblacionales, esto sugiere que los modelos ajustados son capaces de identificar mejor a pacientes en riesgo de padecer resultados adversos, sin embargo, cualquier conclusión de superioridad debe ser tomado con cautela y son necesarios más estudios.

Según varios trabajos revisados, los modelos de crecimiento ajustado frente a los no ajustados ofrecen las siguientes ventajas:

- Identifican aquellos fetos con mayor riesgo de mortalidad fetal, mortalidad neonatal y puntuación baja de Apgar.<sup>54,109</sup>
- Identifican qué características antropométricas se relacionan con disminución del crecimiento fetal.<sup>232</sup>
- Reducen la cantidad de falsos positivos y en consecuencia disminución de la iatrogenia en estas gestaciones con restricción del crecimiento.<sup>60,109,115</sup>
- Estos modelos de crecimiento mejoran el diagnóstico y no clasifican como PEG aquellos que en realidad son PEG constitucionales y por lo tanto fetos sanos.<sup>60,115</sup>

La “Royal College of Obstetricians and Gynaecologists”, recomienda el uso de curvas de peso al nacimiento personalizadas para mejorar la detección de fetos PEG.<sup>76</sup> Una revisión Cochrane del año 2011 recomienda estudios adicionales para recomendar su uso.<sup>3</sup>

### ***6.2.3.3. Modelos ajustados ¿mejora diagnóstica de fetos PEG?***

En los puntos anteriores se ha descrito como algunos autores recomiendan la utilización de modelos de crecimiento ajustados para el diagnóstico de fetos PEG. Éste es todavía un tema controvertido, y aún no se ha podido demostrar la superioridad de los modelos ajustados frente a los poblacionales, por ello en este estudio se pretende analizar si los modelos ajustados son superiores frente a los poblacionales.

Algunos autores como Mongelli et al.<sup>106,115</sup> recomiendan los modelos ajustados ya que permiten disminuir la tasa de falsos positivos, es decir, no diagnosticar como PEG a aquellos fetos que en realidad son constitucionalmente más pequeños pero no tienen una alteración en su potencial de crecimiento, de esta manera, se evitaría iatrogenia de fetos sanos, cuyo potencial de crecimiento no se encuentra alterado y por tanto no serían susceptibles de padecer mayor morbilidad.

Un estudio realizado por Gardosi et al.<sup>65</sup> en 1992 refleja que el 28% de los fetos diagnosticados de PEG y el 22% de los GEG con modelos poblacionales, en realidad tuvieron pesos normales al nacimiento. Por el contrario, el 26% de los fetos diagnosticados como PEG, con percentiles ajustados se "perdieron" cuando se utilizaron modelos poblacionales. Por este motivo, consideran que el ajuste de las variables fisiológicas hace que la evaluación del crecimiento fetal sea más precisa y de esta forma se reduzcan pruebas diagnósticas innecesarias, intervenciones, iatrogenia y la ansiedad de los padres.

Posteriormente, Gardosi et al.<sup>123</sup> en un artículo publicado en 2004 coincidieron con Mongelli et al.<sup>106</sup> en cuanto a la mejora diagnóstica que suponía la utilización de modelos ajustados, ya que permitía disminuir los falsos positivos. Claussen et al.<sup>108</sup> en un estudio publicado en 2001 compararon modelos ajustados frente a modelos poblacionales en la detección de fetos PEG; observaron que tuvieron que reclasificar sólo al 5,4% de la muestra si utilizaban modelos ajustados frente a los poblacionales. Con los datos obtenidos recomiendan la utilización de modelos ajustados ya que mejora el diagnóstico de fetos PEG que se encuentran en riesgo de padecer eventos adversos.

Ego et al.<sup>112</sup> en 2005 realizaron un estudio en el que recopilaron datos de cinco maternidades francesas y analizaron si el uso de tablas ajustadas permitía identificar con mayor exactitud fetos que se encontraban en mayor riesgo de padecer eventos adversos. Realizaron un estudio comparativo entre modelos de crecimiento ajustados y modelos de crecimiento no ajustados utilizando la metodología de Gardosi.<sup>65,101</sup>

En este estudio, Ego et al.<sup>112</sup> observaron que en el 95,5% de los casos, ambos modelos coincidían para el diagnóstico del PEG. Utilizando modelos de crecimiento ajustados, el 1,8% de los fetos diagnosticados de PEG fueron reclasificados como no PEG, es decir fueron falsos positivos. Utilizando modelos poblacionales, el 2,7% de fetos fueron falsos negativos. Por lo tanto, el 4,5% de los fetos fueron reclasificados tras la utilización de modelos de crecimiento ajustados. Recomiendan la utilización de modelos ajustados para el diagnóstico de fetos que se encuentran en riesgo de padecer mayor morbimortalidad, sobre todo para aquellos fetos que aparentemente habían sido diagnosticados como normales con los modelos poblacionales. Por ello los modelos ajustados deberían utilizarse para definir fetos PEG.

Cha et al.<sup>228</sup> en 2012 publicaron un estudio cuyo objetivo fue comparar los resultados perinatales adversos en fetos diagnosticados de PEG con modelos de crecimiento ajustados frente a los PEG diagnosticados con modelos poblacionales. En este estudio, recogieron datos desde enero 2003 hasta marzo del 2010 en el centro médico Samsung, alcanzando una muestra final de 9.052 gestaciones. Los datos fueron ajustados al peso, talla y edad materna en el momento del parto, peso materno al inicio de la gestación, edad gestacional en el momento del parto y etnia.

Ambos modelos coincidían en el 93,6% de los casos y de éstos el 85,9% de la muestra tuvo un crecimiento normal y en el 7,7% de las ocasiones coincidieron en el diagnóstico de PEG. No existió concordancia entre ambos modelos en el 6,4% de la muestra. Los modelos poblacionales tuvieron un 3,6% de falsos positivos frente a un 2,8% en los modelos ajustados. En este estudio no detectaron diferencias entre los PEG clasificados con modelos ajustados o poblacionales, únicamente un ligero aumento de ingresos en UCI entre los PEG diagnosticados con modelos ajustados. Por ello, no consideran que los modelos ajustados mejoren el diagnóstico de fetos PEG en riesgo de mayor morbimortalidad.

McCowan et al.<sup>229</sup> en el año 2005 realizaron un estudio con el objetivo de determinar la proporción de fetos que había que reclasificar tras utilizar modelos de crecimiento ajustados, con modelos poblacionales en una cohorte de fetos PEG y en otra cohorte de fetos con crecimiento normal.

En la población de fetos con alto riesgo de PEG (N= 374), la sensibilidad para su diagnóstico fue similar entre los modelos ajustados (80%) y los modelos poblacionales (81%). Se observó que ambos modelos coincidieron en el diagnóstico en el 72% de los PEG. Sin embargo, no hubo concordancia en el 16% de las gestaciones.<sup>229</sup>

En la población con bajo riesgo de PEG (N= 12.879), observaron que el 88% tuvieron un percentil >10 en ambos modelos. Utilizando modelos ajustados el 10,1% fueron PEG, y el 8,9% fueron clasificados como PEG con los modelos poblacionales. Existió una concordancia entre ambos modelos para el diagnóstico de PEG del 6,7%, en el 5,7% de los casos no existió concordancia y por tanto, se reclasificaron.<sup>229</sup>

Las conclusiones de McCowan et al.<sup>229</sup> demostraron que el uso de percentiles ajustados identifica mejor a los fetos con mayor probabilidad de padecer un evento adverso. La mayor morbilidad se encontró entre los fetos PEG que habían sido clasificados como normales por los modelos poblacionales, es decir los FN.<sup>229</sup>

Anderson et al.<sup>233</sup> observaron que el modelo IG-21 al ser aplicado sobre una población multiétnica como puede ser la de Nueva Zelanda, diagnosticaba menos fetos PEG (4,5%) que los modelos ajustados (11,6%). Por este motivo, el modelo IG-21 perdía el 13% de fetos en riesgo de desarrollar eventos adversos. Con estos datos se debería recomendar una validación local antes de su utilización.

Fernández et al.<sup>226</sup> elaboraron un modelo de crecimiento intraútero ajustado para una población española de Cádiz. Tuvieron en cuenta la edad gestacional, sexo fetal, edad materna en el momento del parto, peso y talla materna previa al embarazo. El objetivo de su estudio fue comparar la predicción de fetos con percentil<10 utilizando su modelo frente a un modelo poblacional. Al comparar su modelo con el poblacional para la predicción por ecografía de fetos PEG, observaron una S: 55% vs 40,96%, E: 90,04% vs 31,23%, VPP: 11,49% vs 9,55% y VPN: 98,84% vs 98,55%.

Con estos datos demostraron que su modelo, tuvo mejores resultados en la detección de fetos PEG que el modelo poblacional. Esta superioridad, era más evidente cuando la altura y peso materno se alejaban de la media y en los casos de prematuridad donde la sensibilidad para el diagnóstico pasaba del 17,46% con el modelo poblacional, al 55,56% al utilizar el modelo ajustado.<sup>226</sup>

En este trabajo no se ha realizado una comparación del modelo del HUMS ajustado con su equivalente no ajustado, actualmente se está desarrollando una línea de trabajo sobre este tema. A pesar de ello, podemos afirmar que el modelo del HUMS, muestra buenos resultados en la predicción de fetos PEG tanto por ecografía de tercer trimestre, como para su detección en el momento del parto acercándose a la detección del 10% teórico de fetos PEG.

Estos estudios abogan por una mejora en el diagnóstico de los fetos PEG, sobre todo de aquellos fetos más susceptibles y con mayor riesgo de morbimortalidad al utilizar tablas ajustadas. Sin embargo, no existe un consenso global que recomiende su utilización, algunos autores no demuestran esta superioridad y por tanto no recomiendan su uso. Sería aconsejable la realización de ensayos clínicos para demostrar si verdaderamente los modelos ajustados son superiores a los poblacionales.

#### ***6.2.3.4. Trabajos que cuestionan la utilidad de modelos de crecimiento ajustados***

Existen algunos estudios que ponen en entredicho la utilización de modelos de pesos ajustados, ya que parece que no disminuirían la morbi-mortalidad perinatal y por lo tanto no recomendarían su uso, ya que no aportaría mejoras frente a los modelos poblacionales intraútero.

Un estudio sueco liderado por Zhang<sup>13</sup> en 2007 puso en duda la utilidad de los modelos ajustados. Afirman que las grandes diferencias entre modelos ajustados y no ajustados se producían principalmente por las diferencias entre las edades gestacionales de ambos grupos. Esta aseveración fue cuestionada por Gardosi et al.<sup>234</sup>

Sin embargo, Zhang et al.<sup>13</sup> en un intento por dilucidar la influencia de la edad gestacional observaron que los modelos ajustados no mejoraban la capacidad de predecir eventos adversos fetales, pero sí mejoraban el cálculo del peso óptimo de crecimiento.

Hutcheon et al.<sup>235</sup> en 2008 desarrollaron un estudio en el que analizaban cómo la predicción de morbimortalidad no mejoraba al ajustar a características maternas, sino que mejoraba por las características intraútero de peso derivadas de la fórmula de Hadlock de gestaciones pretérmino,<sup>1</sup> por tanto, afirmaron que lo que realmente aportaba información era el sexo fetal y la edad gestacional en el momento del nacimiento. Por ello, concluyeron que los modelos ajustados tenían una capacidad de predicción de mortalidad perinatal similar a los modelos de crecimiento intraútero no ajustados y por ello no recomiendan su uso.

Hemming et al.<sup>109</sup> en 2009 realizaron un análisis cuyo objetivo fue evaluar el poder predictivo de los modelos de crecimiento ajustados para fetos pretérmino y a término. Los modelos ajustados no fueron superiores a los modelos poblacionales en gestaciones pretérmino. El valor del coeficiente de variación aumentó al disminuir la edad gestacional, pasando de valores del 30% en gestaciones a término a valores de un 12% en las gestaciones pretérmino. Ésta podría ser la explicación de por qué los modelos customizados no son superiores a los no ajustados en gestaciones pretérmino.

Además, Hemming et al.<sup>109</sup> observaron cómo el riesgo relativo de mortalidad perinatal de neonatos nacidos antes de la semana 34, y definidos como PEG utilizando modelos poblacionales era mayor que en PEG definidos con modelos ajustados. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los modelos ajustados predecían mejor la morbilidad en fetos a término, siendo esta afirmación cuestionable en las gestaciones pretérmino.

Carberry et al.<sup>3</sup> realizaron una revisión sistemática publicada por la Cochrane en 2011 cuyo objetivo fue evaluar el uso de las tablas de crecimiento ajustadas frente a las poblacionales como herramienta para la detección de alteraciones del crecimiento fetal y evaluar así los beneficios y desventajas respecto a los resultados perinatales derivados de la utilización de estos modelos de crecimiento.

Las conclusiones a las que llega esta revisión Cochrane es que a fecha 2011, no existían pruebas suficientes para recomendar de forma rutinaria el uso de tablas de crecimiento ajustadas para mejorar los resultados materno-fetales. Además, serían necesarios más ensayos aleatorios que evaluaran si los modelos ajustados permiten mejorar la detección prenatal, valorando riesgos y beneficios de su utilización.<sup>3</sup>

#### **6.2.4. Comparación de fetos PEG del modelo del HUMS con otros modelos de crecimiento**

En este trabajo se ha realizado un estudio comparativo donde se analiza la concordancia de los modelos HUMS I y II, con el modelo de Figueras (modelo intraútero ajustados)<sup>123</sup> e Intergrowth 21st<sup>179</sup>, todos ellos descritos previamente en la Tabla 21.

En la Tabla 24, se puede observar el porcentaje de PEG que ha detectado cada modelo tanto en el momento del parto como en la ecografía del tercer trimestre, incluyendo el coeficiente de correlación Kappa entre ellos.

Por lo tanto, tras observar que hay un cierto porcentaje de PEG que no se diagnostican correctamente, nos planteamos una hipótesis, quizás, si aumentáramos el punto de corte del percentil, se ajustarían mejor los fetos PEG, y se infra diagnosticarían menos en el momento del parto. Sin embargo, este cambio supondría un aumento importante de los costes, por lo que serían necesarios estudios de coste-efectividad.

El modelo de González et al.<sup>105</sup> presenta la mejor R<sup>2</sup> con un valor de 0,454. Esta mejora en el valor de R<sup>2</sup> podría justificarse ya que para la creación de su modelo utilizaron una población de estudio con un periodo gestacional más prolongado, de las 26-43 semanas de gestación, y por la introducción de la corrección temporal en el modelo en sí, en lugar de hacerlo después de ajustar los embarazos a término.<sup>105</sup> Para realizar una comparación real entre modelos, los valores R<sup>2</sup> deberían corresponder al mismo rango de edad gestacional, cosa que no ocurre con el modelo de González.

Gardosi et al.<sup>54</sup> tras realizar un análisis múltiple de regresión para la elaboración de su modelo, utilizando variables no patológicas para ajustar el peso, obtuvo una R<sup>2</sup>= 0,27.

Este valor, es ligeramente inferior al obtenido para el modelo I del HUMS, pero supuso una mejora de un 68% de su modelo de ajuste, ya que el valor inicial era de  $R^2= 0,16$  si se ajustaba únicamente a la edad gestacional y de 0,18 si se ajustaba a la edad gestacional y sexo fetal.

El Modelo avanzado del HUMS (Modelo I) presenta un valor  $R^2$  de 0,275 y de 0,242 con el Modelo simple del HUMS (Modelo II). Estos resultados son superiores a los obtenidos en otros modelos predictivos desarrollados para la población española ( $R^2$ : 0,237),<sup>123</sup> a excepción de los obtenidos por González.<sup>105</sup> Por lo tanto, los modelos del HUMS son capaces de replicar mejor los resultados que los de otros modelos estudiados y utilizados actualmente.

Con estos datos, podemos decir que el modelo del HUMS mejora el diagnóstico por ecografía de tercer trimestre de los fetos PEG tardíos, ya que nos acercamos al 10% teórico. Sin embargo, consideramos que esta mejora en el diagnóstico se produce porque con este modelo conseguimos un mejor ajuste, ya que hemos calculado los coeficientes de variación para todas las edades gestacionales. A pesar de ello, no podemos afirmar que esta mejora sea por tratarse de un modelo customizado.

Finalmente, en la Tabla 32 se presentan los valores obtenidos para el análisis del coeficiente de determinación ( $R^2$ ) para cada uno de los modelos de crecimiento ajustados analizados.

**Tabla 32.** Valores de  $R^2$  en diferentes modelos de crecimiento ajustados

Fernández Alba <sup>226</sup>	0,104
Figueras <sup>123</sup>	0,237
Modelo HUMS II	0,242
Gardosi <sup>54</sup>	0,270
Modelo HUMS I	0,275
González <sup>105</sup>	0,454

### **6.3. RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS**

Los fetos CIR se asocian a un mayor RPBF intraparto y de acidosis metabólica, al ser dos situaciones de mayor riesgo con el posterior desarrollo de encefalopatía hipóxica, parálisis cerebral y desarrollo psicomotor anormal.<sup>17,44</sup>

Además, el CIR es uno de los principales factores asociados a la morbilidad neonatal, como la enterocolitis necrotizante o el síndrome de distrés respiratorio. Estos fetos también presentan mayor mortalidad fetal, siendo responsable de 50% de las muertes de fetos pretérmino y del 20% de fetos a término.<sup>236</sup> Asimismo, estos fetos han demostrado tener mayor susceptibilidad a padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus en la vida adulta.<sup>12</sup>

Existe evidencia, que los fetos con restricción del crecimiento debido a su disfunción placentaria tienen mayor riesgo de compromiso intraparto.<sup>67,85</sup> Varios estudios muestran como la tasa de mortalidad también es mayor en los neonatos que nacen con un bajo peso.<sup>237,238</sup>

Además, existe poca información que muestre la asociación entre el percentil al nacimiento por debajo del cual se relaciona con mayor riesgo de compromiso fetal intraparto, mayor tasa de intervenciones obstétricas y de complicaciones perinatales.

Un estudio publicado en 2015 por Vasaks et al.<sup>215</sup> estableció los percentiles y su relación con el riesgo de mortalidad perinatal. Observaron que las tasas más altas de mortalidad se produjeron en recién nacidos con p <2,3. Por el contrario, la mortalidad más baja se produjo entre los recién nacidos con p80-84. Las tasas de mortalidad anteparto fueron menores dentro el p90-95.

Sin embargo, algunos autores consideran que las tablas ajustadas comparadas con las no ajustadas, identifican de manera más exacta los fetos con mayor riesgo de mortalidad fetal, mortalidad neonatal y Apgar bajo.<sup>108,111,232,239</sup>

El estudio realizado en Suecia por De Jong et al.<sup>111</sup> observaron que los fetos diagnosticados de PEG utilizando tablas ajustadas tenían mayor probabilidad de mortalidad fetal, mortalidad neonatal y Apgar bajo a los 5 minutos que aquellos fetos clasificados como PEG utilizando las tablas no ajustadas.<sup>111</sup>

Estudios posteriores confirmaron los resultados, Claussen et al.<sup>108</sup> en 2001 diseñaron un estudio en pacientes con gestaciones con alto riesgo de tener un PEG, clasificando hasta un tercio como PEG con las tablas ajustadas. Estos fetos tuvieron una mayor tasa de RPBF, distrés respiratorio, mayor probabilidad de ingreso en neonatos y de ventilación mecánica.<sup>108</sup>

Estos resultados son similares a los obtenidos en esta tesis, donde se ha observado como los fetos PEG clasificados mediante el modelo ajustado tuvieron una mayor incidencia y tasa de eventos adversos perinatales, de ellos, los PEG al parto presentaron mayor tasa de eventos adversos que los PEG predichos por ecografía; presentando OR con valores hasta 2-3 veces superiores. En el caso del Apgar <7, la OR mejoró de OR: 0,88 entre los PEG predichos por ecografía a OR: 3,17 entre los PEG al parto.

Datos similares se observaron en la cesárea por RPBF donde pasan de OR:2,10 a OR: 5,29. La mortalidad fetal fue mayor entre los PEG predichos por ecografía con una OR 8,57 (95% IC 1,41-52,16) respecto a los PEG al parto. Con los datos obtenidos en este trabajo se puede observar como los fetos PEG tuvieron un mayor riesgo de presentar eventos adversos durante el parto.

Ego et al.<sup>112</sup> observaron cómo los fetos diagnosticados de PEG al parto sin serlo, es decir, los falsos positivos no tuvieron un mayor número de complicaciones neonatales que los fetos con crecimiento normal, al no observar un aumento de partos instrumentales o cesáreas por RPBF, Apgar bajo, necesidad de ingreso en UCI, ni aumento de la mortalidad perinatal. Sin embargo, en el caso de fetos PEG que no fueron diagnosticados, falsos negativos, presentaron una mayor tasa de eventos adversos, así como la finalización mediante cesárea, necesidad de ingreso en UCI y una mortalidad fetal cuatro veces mayor que los fetos con un crecimiento normal.

Anderson et al.<sup>233</sup> desarrollaron en 2016 un estudio donde comparaban los modelos IG-21 con modelos ajustados, y analizaban cuál de ellos era superior en la detección de eventos adversos en una población de fetos PEG diagnosticados por ambos modelos. El modelo IG-21 mostró una S: 14,3%, E: 96,1%, VPP: 16,3% y un VPN: 95,5% para diagnosticar complicaciones neonatales. Mientras que los modelos ajustados mejoraron la precisión en la predicción de eventos adversos, con una S: 26,6%, E: 89,2%, VPP: 11,6% y VPN: 95,8%.

La Royal College of Obstetricians and Gynaecologists<sup>10,76</sup> en su guía clínica nº31 asegura que existe evidencia de que los fetos diagnosticados de PEG utilizando tablas ajustadas presentan mayor compromiso que aquellos fetos diagnosticados de PEG utilizando tablas no ajustadas, por tanto, recomiendan su utilización.

Resultados similares fueron obtenidos por Anderson et al.<sup>233</sup>, ya que al aplicar los modelos ajustados eran capaces de identificar mejor los fetos en riesgo de PEG que mediante el modelo IG-21 en la población de Nueva Zelanda, que subestimada a los fetos de mayor talla y peso y sobreestimaba a los de menor talla y peso.<sup>233</sup>

En nuestros resultados, podemos observar que tanto los modelos intraútero ajustados (HUMS y Figueras), los intraútero no ajustados (OMS) y los poblacionales (Carrascosa e IG-21st), aumentan la probabilidad en los fetos PEG de tener un evento adverso al parto. Estos resultados son estadísticamente significativos ( $p<0,05$ ) y las OR como se ha descrito previamente son superiores a la unidad. Sin embargo, todos los modelos muestra valores  $AUC< 0,74$ , por ello podemos decir que ninguno de los modelos estudiados serviría para predecir eventos adversos en esta población de fetos.

El presente estudio muestra unas sensibilidades medias de diagnóstico de eventos adversos que oscilan entre el 20% y el 40%. Llama la atención el diagnóstico de eventos adversos en el momento del parto con el modelo de la OMS ya que tiene unas sensibilidades de detección de efectos adversos superiores al 45% pero a costa de disminuir las especificidades (que son de un 90% en el resto de modelos) y con un 23% de PEG, prácticamente el doble que el resto de los modelos.

La predicción de efectos adversos al parto en la ecografía del tercer trimestre entre las 34 y 37 semanas disminuye sustancialmente sus sensibilidades respecto al parto, aunque se siguen manteniendo especificidades altas, alrededor del 90%.

Una de las razones que podría explicar los peores resultados en la detección de la ecografía de tercer trimestre respecto a la detección de fetos PEG en el momento del parto, es que no existe una correlación alta en las predicciones de fetos PEG en el último trimestre, esto podría deberse a que la ecografía se realiza unas semanas antes del parto y además es una técnica personal-dependiente que tiene errores inherentes en su realización. No se trata de una báscula que nos proporciona el peso exacto del feto, sino que como hemos comentado anteriormente, su cálculo se basa en fórmulas matemáticas que requieren diferentes mediciones y por ello pueden estar sujetas a un mayor margen de error.

#### **6.4.1. Apgar <7 a los 5 minutos**

Roy et al.<sup>240</sup> en un estudio realizado en 2008 observaron que el 15,2% de los fetos PEG obtuvo un Apgar <7 a los 5 minutos de vida. Estos datos son muy superiores a los publicados en 2016 por Anderson et al.<sup>233</sup> que analizaron la morbilidad en fetos PEG comparando los resultados perinatales adversos al utilizar tablas ajustadas frente al modelo IG-21.

Un Apgar <7 a los 5 minutos se observó en el 1% de los fetos con crecimiento normal, el 1,5% entre los PEG diagnosticados con modelos ajustados y el 0,6% en los fetos PEG del modelo I-21. La prevalencia global en nuestro estudio fue del 0,8%, valor similar al descrito por Anderson et al.<sup>233</sup> pero muy inferior al obtenido por Roy et al.<sup>240</sup> Los datos publicados por Anderson et al.<sup>233</sup> no demostraron mayor prevalencia de Apgar bajo entre fetos PEG.

Clausson et al.<sup>108</sup> compararon los resultados perinatales entre fetos PEG diagnosticados con modelos ajustados y poblacionales. Consideraron Apgar patológico cuando se obtuvo una puntuación menor a 4 a los 7 minutos de vida. Este dato difiere con nuestro trabajo, en el que definimos Apgar patológico como aquel menor a 7 a los 5 minutos.

La utilización de un criterio más restrictivo para definir Apgar patológico, podría implicar que los resultados no sean concluyentes, ya que esta diferencia de puntuación implica mayor gravedad en el recién nacido.

Clausson et al.<sup>108</sup> obtuvieron un valor de OR de 2,2 (95% IC 1,9-2,7), inferior al obtenido en nuestro trabajo, donde la OR 3,17 (95% IC 1,53-6,54). Esta diferencia podría explicarse ya que el estudio de Clausson et al.<sup>108</sup> utilizaron un criterio más estricto para definir el Apgar como patológico y por ello, el número de casos obtenidos serían menor.

Al igual que en los resultados del presente estudio, Sovio et al.<sup>50</sup> observaron que los fetos PEG tuvieron mayor riesgo de tener un Apgar bajo a los 5 minutos de vida, con un RR 2,3 (95% IC 1,1-4,8) al utilizar modelo poblacional y RR 1,7 (95% IC 0,7-4,2) con los modelos ajustados. Con estos resultados, no encontraron diferencia entre modelos ajustados y poblacionales, sin embargo, observaron que la ecografía universal de tercer trimestre permitía detectar fetos PEG en riesgo de padecer eventos adversos.

En la Tabla 33 se reflejan los datos resumidos de Apgar <7 a los 5 minutos; comparando el modelo del HUMS con los datos de Figueras,<sup>102</sup> Intergrowth 21,<sup>104</sup> OMS,<sup>4</sup> Carrascosa,<sup>103</sup> Sciscione,<sup>7</sup> Ego<sup>112</sup> y Clausson.<sup>108</sup> Todos ellos se analizaron en el momento del parto.

El modelo del HUMS tiene una sensibilidad del 18,75% y una especificidad del 90,58%, valores muy similares a la de otros modelos como el de Figueras, IG-21, Carrascosa. El modelo de Sciscione ajustado, es el que mejor sensibilidad presenta para su detección, seguido del modelo de la OMS, este último con una especificidad menor. A pesar de ello, los valores son bajos y, por tanto, se puede afirmar que ninguno de los modelos presentados es un buen predictor de Apgar bajo en estas gestaciones.

Las OR de todos los modelos son superiores a la unidad, por lo tanto, ser PEG es un factor de riesgo para obtener un Apgar <7 a los 5 minutos de vida. A pesar de ello, no podemos concluir que tener una gestación PEG implique obtener un Apgar bajo. Esta conclusión difiere en el estudio de Ego, donde no permite realizar esta conclusión ya que sus intervalos de confianza incluyen la unidad.

**Tabla 33.** Apgar menor a 7 a los 5 minutos de vida de los PEG en el momento del parto según los distintos modelos de crecimiento

APGAR <7 a 5min	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	OR	IC
<b>Modelo HUMS al parto</b>	18,75%	90,58%	3,17	1,53-6,54
<b>Figueras<sup>102</sup></b>	18,75%	90,47%	2,7	1,27-5,72
<b>Intergrowth 21<sup>104</sup></b>	18,75%	90,85%	2,15	0,95-4,91
<b>OMS<sup>4</sup></b>	46,67%	76,72%	2,54	1,35-4,78
<b>Carrascosa<sup>103</sup></b>	21,87%	89,56%	2,9	1,41-5,99
<b>Sciscione:<sup>7</sup></b>				
<b>-Modelos poblacional</b>	18,90%	90,60%	2,2	1,8-3,2
<b>-Modelos ajustado</b>	50,90%	83,50%	5,2	4,1-6,6
<b>Ego:<sup>112</sup></b>				
<b>-Modelo poblacional</b>			1,62	0,91-2,83
<b>-Modelo ajustado</b>			1,51	0,92-2,45
<b>Clausson*<sup>108</sup></b>			2,2	1,9-2,7

\* Apgar <4 a los 7 minutos de vida

#### 6.4.2. Cesáreas o partos instrumentales por RPBF

La tasa real de cesáreas por RPBF varía mucho de un estudio a otro. Además, en muchos estudios no especifican la causa exacta de la alteración del RCTG.

La prevalencia de distrés fetal en EEUU disminuyó un 9,5% en 7 años, pasando de una prevalencia del 4,3% en 1996 al 3,8% en el año 2002, según datos facilitados por el departamento de la salud de EEUU.<sup>241</sup> Este descenso podría explicarse por una mayor tasa de cesáreas electivas y mayores medidas de reanimación intraútero previa a la extracción fetal.

Según los resultados del trabajo de Ego et al.<sup>112</sup> el porcentaje de cesáreas previas al inicio del parto fue de un 11%, con una OR: 1,32 (95% IC 1,11-1,58). Este riesgo fue mayor frente al observado en fetos PEG diagnosticados utilizando modelos poblacionales OR: 0,92 (95% IC 0,72-1,17).

En el estudio de Ego et al.<sup>112</sup> los fetos PEG diagnosticados con modelos ajustados tuvieron mayor riesgo de tener una cesárea previa al inicio del parto. Estas cesáreas fueron consideradas como un evento adverso no deseado. Esta premisa implica una limitación ya que este grupo englobaría cesáreas electivas en las que a priori no existe RPBF, por ello estos resultados deberían tomarse con cautela.

Roy et al.<sup>240</sup> en 2007 realizaron un estudio prospectivo observacional. La tasa global de cesáreas fue del 16,2%. Las cesáreas por RPBF ocurrieron en el 6,8% de las gestaciones; la bradicardia fue la indicación más frecuente, presente el 48,8% de los casos, seguida en el 17,5% de deceleraciones tardías y por disminución de la variabilidad en el 7,8%.<sup>240</sup>

La tasa global de cesáreas en nuestro hospital fue de un 13%, inferior a la documentada por Roy et al. y de ellas la causa más frecuente fue la no progresión de parto, presente en el 4,2% de los casos, seguida en el 3,6% de los casos por RPBF. Nuestros datos muestran una menor tasa de cesáreas por RPBF, esto podría explicarse quizás porque las medidas de reanimación y los criterios para indicarla sean más uniformes.

En las Tabla 34 y 35 podemos observar los datos resumidos para la predicción en el momento del parto de cesárea y parto instrumental por RPBF; comparando el modelo del HUMS con los datos de Figueras,<sup>102</sup> Intergrowth 21,<sup>104</sup> OMS,<sup>4</sup> Carrascosa<sup>103</sup> y Ego.<sup>112</sup>

**Tabla 34.** Cesáreas por RPBF de los PEG en el momento del parto según los distintos modelos de crecimiento

Cesárea RPBF	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	OR	IC
<b>Modelo HUMS al parto</b>	29,94%	91,18%	5,29	3,82-7,33
<b>Figueras<sup>102</sup></b>	32,48%	91,16%	5,62	4,07-7,76
<b>Intergrowth 21<sup>104</sup></b>	33,12%	91,55%	4,84	3,47-6-77
<b>OMS<sup>4</sup></b>	58,23%	77,65%	3,39	2,50-4,59
<b>Carrascosa<sup>103</sup></b>	32,48%	90,21%	4,54	3,28-6,30
<b>Ego: <sup>112</sup></b>				
- <b>Modelo poblacional</b>			0,92	0,72-1,17
- <b>Modelo ajustado</b>			1,32	1,11-1-58

**Tabla 35.** Partos instrumentales por RPBF de los PEG en el momento del parto según los distintos modelos de crecimiento

Instrumental RPBF	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	OR	IC
<b>Modelo HUMS al parto</b>	19,77%	90,68%	2,27	1,35-3,84
<b>Figueras<sup>102</sup></b>	19,77%	90,57%	2,39	1,43-4,00
<b>Intergrowth 21<sup>104</sup></b>	23,26%	91,00%	3,01	1,83-4,95
<b>OMS<sup>4</sup></b>	45,83%	76,71%	2,31	1,53-3,51
<b>Carrascosa<sup>103</sup></b>	20,93%	89,64%	2,23	1,34-3,73

El modelo del HUMS tiene una sensibilidad para la predicción de cesárea por RPBF de 29,94% y una especificidad del 91,18%, datos inferiores a los detectados por el resto de modelos. A pesar de ello, se encuentra próximo a los modelos de Figueras, Carrascosa e IG-21.

El modelo de la OMS presenta la mejor sensibilidad, alcanzando un valor del 58%. Al analizar la capacidad de predicción de partos instrumentales por RPBF, el modelo del HUMS junto con el de Figueras, muestran la sensibilidad más baja, con valores del 19,77%, similares a los obtenidos por Carrascosa e IG-21. El modelo de la OMS, al igual que en la predicción de cesáreas también obtiene los mejores resultados, con una sensibilidad del 45,83%. Aunque el modelo del HUMS no tiene unas sensibilidades altas, la especificidad para la predicción de cesáreas y partos instrumentales por RPBF en el momento del parto son muy altas, superiores al 90%.

Esta diferencia tan importante con respecto a los otros modelos podría justificarse porque el modelo de la OMS engloba al 23% de los PEG al parto (Tabla 25), este porcentaje difiere del 10% teórico y podría aumentar la sensibilidad en la detección de mortalidad. El resto de modelos tienen una sensibilidad menor, sin embargo, si se acercan al 10% teórico de PEG en el momento del parto.

Observamos que con todos los modelos la OR es superior a 1 y por tanto podemos decir que, ser un PEG es un factor de riesgo para tener una cesárea urgente y partos instrumentales por RPBF. Sin embargo, no podemos concluir que ser un PEG sea determinante para desarrollar eventos adversos ya que ninguno de los modelos es un buen predictor de RPBF.

### 6.4.3. Mortalidad fetal

Según la OMS, la mortalidad neonatal en los primeros 28 días de vida ha disminuido un 47% en el periodo comprendido entre 1990-2015, pasando de 5 a 2,6 millones de muertes/año.<sup>242,243</sup> A pesar de ello, persisten las desigualdades entre países, produciéndose el 98% de las muertes en países con ingresos bajos y medios.<sup>242</sup>

En más del 60% de los casos, la causa de mortalidad neonatal es el bajo peso al nacimiento por CIR y/o parto prematuro.<sup>244,245</sup> Por ello, la ecografía, incluso en países en vías de desarrollo es la herramienta esencial para una correcta detección y evaluación del crecimiento fetal.

Los fetos CIR asocian un aumento del riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto y de acidosis metabólica. Se ha descrito como responsable de la mortalidad en el 50% de los fetos pretérmino y en el 20% de los fetos a término.<sup>236</sup>

La restricción del crecimiento se asocia con un aumento de la mortalidad y morbilidad como son la parálisis cerebral y enfermedades a largo plazo.<sup>38,246-249</sup> El diagnóstico precoz puede ayudar a prevenir mejor y a indicar el parto en el momento adecuado. De hecho, se ha demostrado que la mayoría de las muertes fetales que asocian alteraciones del crecimiento serían potencialmente evitables, si se realiza una correcta evaluación de los factores de riesgo y realizando una vigilancia exhaustiva del crecimiento fetal en el embarazo.<sup>172,183</sup>

Sciscione et al.<sup>7</sup> en 1996 compararon la morbimortalidad en PEG diagnosticados con modelos poblacionales frente a aquellos PEG diagnosticados con tablas ajustadas. Observaron que la mortalidad y morbilidad perinatal era más frecuente en fetos PEG frente a aquellos con un crecimiento normal ( $p<0,001$ ). Si un feto era diagnosticado de PEG con los modelos ajustados tenía una probabilidad de mortalidad tres veces superior a la que presentaban aquellos fetos PEG que fueron diagnosticados con los modelos no ajustados.

En el caso de la mortalidad, Sciscione et al.<sup>7</sup> observaron que los modelos ajustados tenían una mayor sensibilidad, al aumentar del 20,8% al 60,9%, asumiendo una pequeña disminución de la especificidad, que pasaba del 90,4% al 83%. La OR también mejoró, siendo de 2,5 para los modelos poblacionales hasta un 7,6 en los modelos ajustados. La detección de mortalidad perinatal se incrementó un 41% utilizando los modelos ajustados. Este estudio concluyó como los modelos ajustados permitían detectar mejor a aquellos fetos en riesgo de mortalidad.

Clausson et al.<sup>108</sup> en 2001 observaron mayor riesgo de mortalidad en los fetos PEG con una OR: 6,1 (95% IC 5,9-7,5)<sup>108</sup>. Datos similares fueron observados por Ego et al.<sup>112</sup> en 2006 al comparar los resultados perinatales de fetos PEG frente a aquellos con un crecimiento adecuado. Las tasas de mortalidad fetal fueron mayores en el grupo de PEG, con unas OR: 4,52 (95% IC 2,47-8,94) frente a OR: 1,41 (95% IC 0,36-4,60) en el grupo de fetos PEG diagnosticados utilizando modelos poblacionales.

Gardosi et al.<sup>183</sup> analizaron las tasas de mortalidad en diferentes regiones de Inglaterra, y observaron cómo las regiones que incorporaron modelos de crecimiento ajustado tuvieron una disminución significativa de las tasas de mortalidad, comparando con otras regiones que no los aplicaban. Con estos datos podemos asumir como la mejora diagnóstica de estas gestaciones supone una disminución de la mortalidad.

Un metaanálisis realizado en 2017 por Chiossi et al.,<sup>231</sup> que incluía 20 estudios observacionales con una muestra global de 1.095.589 mujeres, tuvo como objetivo comparar los modelos ajustados frente a los no ajustados y ver cuál de ellos se relacionaba con un mayor número de eventos adversos cuando el peso del recién nacido se desviaba de los valores normales. La OR fue calculada para modelos poblacionales (OR, 3,3; 95%IC, 1,9-5,9) y para modelos ajustados (OR, 7,8; 95% IC, 4,2-12,3). En el caso de la mortalidad neonatal definida por la OMS como aquella que se producía en los primeros 28 días de vida, (OR, 2,9; 95%IC, 1,2-4,5) para modelo poblacional y (OR, 3,5; 95%IC, 1,1-8,0) para el modelo ajustado. Concluyeron que ambos modelos permiten detectar alteraciones del crecimiento que se asocien con eventos adversos.

Sin embargo, este metaanálisis no permitió concluir superioridad de los modelos ajustados para diagnosticar PEG susceptibles de mortalidad perinatal. Serían necesarios ensayos randomizados para determinar si el uso de modelos ajustados realmente mejoraría los resultados.

En la Tabla 36, se muestra la capacidad de detección de mortalidad perinatal en el momento del parto de los diferentes modelos.

El modelo de la OMS, presentó los mejores valores para detectar mortalidad, asumiendo una diminución importante de la Especificidad. El modelo del HUMS tiene una sensibilidad (33%) y especificidad (90,52%), ambos datos muy similares a los obtenidos por en los modelos de Figueras y Carrascosa.

Se ha observado que ser un PEG en el momento del parto tiene una tendencia de ser un factor de riesgo para mortalidad intraútero con todos los modelos estudiados; a pesar de ello, y a excepción del modelo de IG-21st., no se ha podido demostrar asociación entre las variables estudiadas

**Tabla 36.** Mortalidad de los PEG en el momento del parto según los distintos modelos de crecimiento.

Mortalidad	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	OR	IC
<b>Modelo HUMS al parto</b>	33,33%	90,52%	2,83	0,56-14,22
<b>Figueras<sup>102</sup></b>	33,33%	90,41%	2,93	0,58-14,68
<b>Intergrowth 21<sup>104</sup></b>	50,00%	90,80%	5,57	1,38-23,64
<b>OMS<sup>4</sup></b>	75,00%	76,57%	1,53	0,36-6,43
<b>Carrascosa<sup>103</sup></b>	33,33%	89,49%	2,69	0,54-13,49
<b>Sciscione:<sup>7</sup></b>				
- <b>Modelo poblacional</b>	20,80%	90,40%	2,5	1,6-4,4
- <b>Modelo ajustado</b>	60,90%	83%	7,6	5,0-11,6
<b>Ego:<sup>112</sup></b>				
- <b>Modelo poblacional</b>			1,41	0,36-4,60
- <b>Modelo ajustado</b>			4,52	2,47-8,14
<b>Clausson<sup>108</sup></b>			6,1	5,9-7,5

## **7. CONCLUSIONES**



1. En el modelo desarrollado en HUMS, las variables fisiológicas que han demostrado influir en el potencial de crecimiento fetal son: edad, talla y peso materno al inicio de la gestación, sexo fetal, etnia y edad gestacional. La talla paterna ha demostrado una importante influencia, sobre todo, cuando se encuentra en valores extremos.
2. El mejor rendimiento global para el diagnóstico de fetos PEG, a lo largo de todo el embarazo corresponde al modelo del HUMS ajustado por características materno fetales que no incluyó variables patológicas, con un porcentaje estimado de PEG del 9,7%. El modelo Intergrowth 21st, para la población española infraestima los valores estimados para los PEG al nacimiento (P3, P5 y P10)
3. La detección de PEG al parto, definido como aquel que se producía entre la semana 37-42 semanas de gestación, presenta valores cercanos al 10% de todos los recién nacidos en todos los modelos estudiados.
4. La ecografía de tercer trimestre, realizada a las 35 semanas, mostró una precisión en la detección de fetos PEG en el momento del parto más baja que los modelos basados en peso al nacimiento (de neonatos). El modelo que más se acerca al teórico 10% de los PEG en la ecografía, con una tasa del 8%, corresponden al modelo HUMS.
5. Los PEG en el momento del parto y con cualquiera de los modelos estudiados, asocian mayor riesgo de eventos adversos respecto a los fetos con crecimiento normal.
6. Los resultados adversos de los PEG predichos por ecografía del 3ºTrimestre, con el modelo del HUMS, muestran una baja sensibilidad y VPP, sin embargo, la Especificidad y VPN mostró buenos resultados sin encontrarse grandes diferencias entre los modelos estudiados.
7. La sensibilidad en la detección al parto de eventos adversos perinatales en fetos PEG diagnosticados con el modelo HUMS fue baja presentando valores entre el 20-30%. Son valores inferiores a lo deseado pero muy similares a los obtenidos con los modelos de Figueras, IG-21 o Carrascosa.

8. El AUC para todos los modelos, tanto de los PEG al parto como los PEG por ecografía de tercer trimestre muestra valores  $< 0,74$ , por ello ninguno de los modelos estudiados podría ser utilizado para predecir eventos adversos en esta población de fetos PEG.
9. Respecto a los modelos intrauterinos hay pocas diferencias y no podemos establecer la superioridad de unos frente a otros porque todos tienen baja detección de PEG en el momento del parto y de efectos adversos.
10. En cuanto al ajuste o no de los modelos intrauterinos a variables fisiológicas no tenemos datos suficientes para establecer la superioridad de un modelo frente a otro para la detección de fetos PEG. En cualquier caso, parece recomendable una validación de los modelos en la población antes de su aplicación. Se debe valorar la utilización de modelos intrauterino y localmente validado.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**



1. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Obstetrical ultrasound* 1991; 181(1):129-33
2. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements: a prospective study. *AJOG* 1985; 151(3):333-7
3. Carberry AE, Gordon A, Bond DM, Hyett J, Raynes-Greenow CH, Jeffery HE. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; Issue 12. Art. No.: CD008549. DOI: 10.1002/14651858.CD008549.pub2
4. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med* 2017; 14(1):e1002220
5. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37; 403-8
6. Aguirre Unceta-Barrenechea A, Aguirre Conde A, Pérez Legórburu A, Echániz Urcelay I. Recién nacido de peso elevado. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología* 2008; 10:85-90
7. Sciscione AC, Gorman R, Callan NA. Adjustment of birth weight standards for maternal and infant characteristics improves the prediction of outcome in the small-for-gestational-age infant. *AJOG* 1996; 175 (3 Pt 1): 544-7
8. Vayssiére 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 193:10-8
9. Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 93(1):5-12
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Guideline number 31: the investigation and management of small-for-gestational-age fetus. RCOG Green-top Guideline No. 31, RCOG Press: London, 2002

11. F Figueras, L Gómez, E Eixarch, C Paules E Mazarico, M Pérez EG. Protocolo: Defectos del crecimiento fetal. Hosp Clínic- Hosp St Joan Déu- Univ Barcelona 2017; 1-7
12. Sahota D.S, Kagan K.O, Lau T.K, Leung T.Y, Nicolaides K.H. Customized birth weight: Coefficients and validation of models in a UK population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32 (7):884-9
13. Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Joseph KS, Kramer MS. The use of customized versus population-based birthweight standards in predicting perinatal mortality. *BJOG* 2007; 114(4):474-7
14. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(6 Suppl):588S-595S
15. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Consensus statement: management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):804-10
16. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2):320-34
17. Sanz M, Eixarch E, Figueras F. Alteraciones del crecimiento fetal. En: Figueras F, Gratacós E, Puerto B. *Curso intensivo en medicina maternofetal*. Barcelona: Egon 2012; 1-14
18. Sebire NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(5):419-22
19. Rodriguez R. Protocolo “Crecimiento intrauterino retardado”. U.G.C. *Obstetricia y Ginecología*. Servicio Andaluz de Salud 2012
20. Pimiento Infante LM, Beltrán Avendaño MA. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015; 80(6): 493-502
21. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: New concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *AJOG* 2011; 204(4):288-300

22. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005; 24(9):1223-8
23. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde A, Plasencia W, Diesel HF, Eixarch E, et al. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(4):430-6
24. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36(2):99-105
25. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36(2):86-98
26. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. Performance of first-trimester integrated screening for early and late small for gestational age newborns. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(1):34-40
27. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(2):160-7
28. Spinillo A, Gardella B, Bariselli S, Alfei A, Silini E, Dal Bello B. Placental histopathological correlates of umbilical artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2012; 32(13):1263-72
29. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):564-70
30. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(2):191-5
31. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 38:48-58.

32. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, et al. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *AJOG* 2012; 207(4):318. e1-6
  33. Gardosi J, Giddings S, Buller S, Southam M, Williams M. Preventing stillbirths through improved antenatal recognition of pregnancies at risk due to fetal growth restriction. *Public Health* 2014; 128(8):698-702
  34. WHO. Risking death to give life. Geneva: World Health Organization 2005
  35. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *AJOG* 2000; 182(1 Pt 1): 198-206
  36. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49(1):52-8
  37. Gardosi J, Kady S, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331:1113-7
  38. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340(16):1234-8
  39. Kady SM, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(3):397-410
  40. Karlberg J, Albertsson-Wiklund K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38(5):733-9
  41. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *COG* 2006, 49:270-83
  42. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2):257-69
  43. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5 Suppl):1344S-52S
  44. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003; 362(9390):1106-11
-

45. Yu CK, Papageorghiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(6):535-40
46. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S, Hustin J. Doppler ultrasonographic features of the developing placental circulation; correlation with anatomic findings. *AJOG* 1992; 166(2):585-7
47. Cnossen J, Morris R, Riet G, Mol B, Van der Post J, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178(6):701-11
48. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004; 28(1):67-80
49. Litwińska1 E, Litwińska M, Oszukowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26(3):439-48
50. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal Third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386(10008):2089-97
51. Wright J, Morse K, Kady S, Francis A. Audit of fundal height measurement plotted on customised growth charts. *MIDIRS Midwifery Digest* 2006; 16(3):341-5
52. Kean LH, Liu DT. Antenatal care as a screening tool for the detection of small for gestational age babies in the low risk population. *J Obstet Gynaecol* 1996; 16(2):77-82
53. Hepburn M, Rosenberg K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. *BJOG* 1986; 93(3):212-6
54. Gardosi J, Francis A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. *AJOG* 2009; 201(1):25.e1-7

55. Meler E, Peralta S, Figueras F, Eixarch E, Coll O, Puerto B, et al. Altura uterina: Curvas de normalidad y valor diagnóstico para un bajo peso neonatal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2005; 48(10):480-6
56. Jelks A, Cifuentes R, Ross M. Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynecol* 2007; 110(4):892-9
57. Stuart JM, Healy TJ, Sutton M, Swingler GR. Symphysis-fundus measurements in screening for small-for-dates infants: a community based study in Gloucestershire. *J R Coll Gen Pract* 1989; 39(319): 45-8
58. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crownrump length” measurements. *BJOG* 1975; 82(9): 702-10
59. Mul T, Mongelli M, Gardosi J. A comparative analysis of second-trimester ultrasound dating formulae in pregnancies conceived with artificial reproductive techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8(6):397-402
60. Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J. Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. *AJOG* 1996; 174 (1 Pt 1):278-81
61. Willocks J, Donald I, Dugan T, Day N. Foetal cephalometry by ultrasound. *BJOG* 1964;71(1):11–20.
62. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *BJOG* 1975;82(9):689–97.
63. Ben-Haroush A, Yoge Y, Hod M, Bar J. Predictive value of a single early fetal weight estimate in normal pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 130(2):187-92
64. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6):908-12
65. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; 339(8788):283-7
66. Gratacós E, Peguero A, Figueras F. Clasificación del retraso de crecimiento intrauterine. En Gómez L. Documento de Consenso de la SEGO 2014: Defectos del crecimiento fetal. Editado por la SEGO; 2015; 204-6

67. Morales-Rosello J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(3):303-10
68. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79(3):416-20
69. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Dopper ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(2):124-7
70. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(2):140-6
71. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6):1240-5
72. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):571-7
73. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(3): 225-8
74. Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG* 2009; 116(3):424-30
75. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, et al. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *AJOG* 2002; 187(4):932-6
76. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Green-Top Guideline N° 31, Second Edition. The investigation and management of the small-for gestational-age fetus; 2013

77. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [sede Web]. Madrid, [acceso 12 diciembre de 2016]. Crecimiento intrauterino restringido. Disponible en: <http://www.sego.es> 2009; p. 1-16
78. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *AJOG* 2000; 182(1 Pt 1):81-6
79. Oros D. Manejo Obstétrico. En Gómez L. Documento de Consenso de la SEGO 2014: Defectos del crecimiento fetal. Editado por la SEGO 2015; 224-37
80. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12(9):CD007863
81. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of the growth-retarded fetuses. *BJOG* 2008; 115(9):1101-7
82. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001068
83. Eixarch E., Figueras F. Guía Clínica: Oligohidramnios En Gestación Única. Àrea de Medicina Fetal, Servei de Medicina Materno-Fetal. Institut Clínic de Ginecología, Obstetrícia i Neonatología, Hospital Clínic de Barcelona 2014
84. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *AJOG* 1999; 181(6):1473-8
85. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of Fetal Compromise in Labor. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6):1263-71
86. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Umbilical venous flow rate in term fetuses: can variations in flow predict intrapartum compromise? *AJOG* 2014a; 210(1):61.e1-8
87. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(4): 460-4

88. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M, GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9433):513-20
89. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martinez R, Acosta-Rojas R, et al. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32(1-2):116-22
90. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110(1):27-32
91. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GML, Neilson JP. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, 1. Art. No.: CD007529. DOI: 10.1002/14651858. CD007529
92. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old-infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(7):894-9
93. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(3):209-12
94. Cruz- Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetalbrain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117(3):618-26
95. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromiso of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(1):3-12
96. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(5):501-14
97. Jacobsson B, AhlinK, Francias A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-base case-control study. *BJOG* 2008; 115(10):1250-5

98. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, Van Der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341:c7087
99. Peguero A, Parra-Saavedra M, Figueras F, Gratacós E. Retraso de crecimiento intrauterino: nuevos conceptos y propuesta de clasificación. Número monográfico sobre preeclampsia: Actualización en predicción y diagnóstico de la Preeclampsia. Editado por Roche 2015; 22-33
100. Lubchenco LO, Hansaman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live birth-weight data of 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800
101. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(3):168-74
102. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standars for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136(1):20-4
103. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr* 2008; 68(6):544-51
104. Villar J, Cheikh L, Victora C.G, Ohuma E.O, Bertino E, Altman D.G, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384(9946):857-66
105. González NL, González E, Cabrera F, Padrón E, Castro JR, García JA. Customized weight curves for Spanish fetuses and newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(14):1495-9
106. Mongelli M, Gardosi J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards. *Obstet Gynecol* 1996; 88(5):844-8
107. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *BJOG* 1998; 105(5):524-30

108. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* 2001; 108(8):830-4
109. Hemming K, Hutton J.L, Bonellie S. A comparison of customized and population-based birth-weight standards: The influence of gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146(1):41-5
110. De Jong CL, Francis A, VanGeijn HP, Gardosi J. Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(2):86-9
111. De Jong CL, Gardosi J, Dekker GA, Colenbrander GJ, Van Geijn HP. Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population. *BJOG* 1998; 105(5):531-5
112. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M.V, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *AJOG* 2006; 194(4):1042-9
113. Mongelli M, Figueras F, Francis A, Gardosi J. A customised birthweight centile calculator developed for an Australian population. *ANZJOG* 2007; 47(2):128-31
114. McCowan L, Stewart AW, Francis A, Gardosi J. A customised birthweight centile calculator developed for a New Zealand population. *ANZJOG* 2004; 44(5):428-31
115. Mongelli M, Gardosi J. Longitudinal study of fetal growth in subgroups of a low risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(5):340-4
116. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterine. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. *Nutrición en la infancia y adolescencia*. Madrid: Ergón 2006; 1-51
117. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrández-Llongás A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2007; 68:300-9
118. Wilcox AJ. On the importance and the unimportance of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001; 30(6):1233-41
119. Yip R. Altitude and birth weight. *J Pediatr* 1987; 111(6 Pt 1):869-76

120. Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark RH. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. *Pediatrics* 2000; 106(2):E21
121. Karna P, Brooks K, Muttineni J, Karmaus W. Anthropometric measurements for neonates, 23 to 29 weeks gestation, in the 1990s. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19(3):215-26
122. Copil A, Yeste D, Teixidó R, Macià J, Santana S, Almar J, et al. Patrones antropométricos de los recién nacidos a término de grupos étnicos de raza no caucásica procedentes de África subsahariana, Marruecos y Sudamérica nacidos en Cataluña. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(5):454-60
123. Gardosi J. Customised fetal growth standards: Rationale and clinical application. *Semin Perinatol* 2004; 28(1):33-40
124. Gardosi J, Vanner T, Francis A. Gestational age and induction of labour for prolonged pregnancy. *BJOG* 1997; 104(7):792-7
125. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854: 1-452
126. De Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(4):650-8
127. De Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull* 2004; 25(suppl):S15-26
128. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell R. WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr* 2006; 450:1-101
129. De Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr* 2012; 15(9):1603-10
130. Garza C, De Onis M. Rationale for developing a new international growth reference. *Food Nutr Bull* 2004; 25(1 Suppl):S5-14
131. Papageorghiou A.T, Ohuma E.O, Altman D.G, Todros T, Cheikh L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384(9946):869-79

132. Aboderin I, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Yajnik C, Kuh D, Yach D. Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes: the evidence and implications for policy and research. Geneva: World Health Organization 2002
133. WHO Multicenter Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards. Amanzo Intergrowth: Estándar Internacional de Crecimiento Intrauterino y Neonatal 23. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450:5-101.
134. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, de Onis M, Bhan M. Growth performance of affluent Indian children is similar to that in developed countries. WHO 2002; 80(3):189-95
135. Owusu W, Lartey A, de Onis M, Onyango A, Frongillo E. Factors associated with unconstrained growth among affluent Ghanaian children. *Acta Paediatr* 2004; 93(8):1115-9
136. Merialdi M, Widmer M, GuÈlmezoglu A, Abdel-Aleem H, Bega G, Benachi A, et al. WHO multicenter study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:157. doi: 10.1186/1471-2393 14-157 PMID: 24886101
137. Davis-Floyd R, Fishel Sargent C.. *Childbirth and Authoritative Knowledge: Cross-Cultural Perspectives*. University of California Press 1997; p.360. ISBN: 9780520207851
138. Baker, Jeffrey P. *The Machine in the Nursery: Incubator Technology and the Origins of Newborn Intensive Care*. Johns Hopkins University Press 1996; 58
139. Castán S., Tobajas J.J. *Manual de registros cardiotocográficos*. Wolters Kluwer Health Pharma Solutions España, S.A. Madrid 2011
140. Clark SL, Hankins GDV. Temporal and demographic trends in cerebral palsy-fact and fiction. *AJOG* 2003; 188(3):628-33
141. Bernardes J, Costa-Pereira A, Ayres-de-Campos D, Geijn HP, Pereira-Leite L. Evaluation of interobserver agreement of cardiotocograms. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57(1):33-7
142. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 1996; 334(10):613-8.

143. Chauhan SP, Magann EF, Scott JR, Scardo JA, Hendrix NW, Martin JN. Cesarean delivery for fetal distress: rate and risk factors. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(5):337– 50
144. Aslam HM, Saleem S, Afzal R, Iqbal U, Saleem SM, Shaikh MWA, et al. “Risk factors of birth asphyxia”. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; Online press, DOI: 10.1186/s13052-014-0094-2
145. Birth Asphyxia. Summary of the previous meeting and protocol, overview [[http://www.euroservice.com/health\\_professionals/news/pdf/10-09-2007\\_birth\\_asphyxia02.pdf](http://www.euroservice.com/health_professionals/news/pdf/10-09-2007_birth_asphyxia02.pdf)]
146. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365(9465):1147–52
147. Haider BA, Bhutta ZA: Birth asphyxia in developing countries: current status and public health implications. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006; 36(5):178-88
148. Lawn JE, Manandhar A, Haws RA, Darmstadt GL. Reducing one million child deaths from birth asphyxia—a survey of health systems gaps and priorities. *Health Res Policy Syst* 2007; 5:4, 1-10
149. Pitsawong C, Panichkul P. Risk factors associated with birth asphyxia in Phramongkutklao Hospital. *Thai J Obstet Gynaecol* 2012; 19(4):165-71
150. Kaye D. Antenatal and intrapartum risk factors for birth asphyxia among emergency obstetric referrals in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *East Afr Med J* 2003; 80(3):140-3
151. Majeed R, Memon Y, Majeed F, Shaikh NP, Rajar UD: Risk factors of birth asphyxia. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19(3):67-71
152. WHO. Respiratory and cardiovascular disorders specific to the perinatal period. Chapter 16, Certain conditions originating in the perinatal period. *International Statistical classification of diseases and related health problems (10<sup>a</sup> rev)* 2016; 20-9
153. Rahim F, Jan A, Mohummad J, Iqbal H: Pattern and outcome of admissions to neonatal unit of Khyber teaching hospital Peshawar. *Pak J Med Sci* 2007; 23(2):249-53

154. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319(7216):1054-9
155. Dowdall D, Flatley C, Kumar S. Birth weight centiles, risk of intrapartum compromise, and adverse perinatal outcomes in term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(17):2126-32
156. Castán S. Manejo del Riesgo Obstétrico. 2<sup>a</sup> Ed. Editorial Medica Panamericana. Madrid, 2016; 24: 327-54
157. Low JA, Pickersgill H, Killen H, Derrick EJ. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *AJOG* 2001; 184(4):724-30
158. McIntyre S, Taitz D, Keogh J, et al. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(6):499-508
159. García A, Martínez M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. [Internet] Madrid: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología; 2008 [Actualizado 2008; citado 22 Septiembre 2016]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26.pdf>
160. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990; 86(5): 707-13
161. Li H, Gudmundsson S, Olofsson P. Acute centralization of blood flow in compromised human fetuses evoked by uterine contractions. *Early Hum Dev* 2006; 82(11):747-52
162. Fu J, Olofsson P. Intracerebral regional distribution of blood flow in response to uterine contractions in growth-restricted human fetuses. *Early Hum Dev* 2007; 83(9):607-12
163. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 1953; 32(4):260-7
164. Finster M, Wood M. The Apgar score has survived the test of time. *Anesthesiology* 2005; 102(4):855-7

165. Flagg, P. *The Art of Resuscitation*, New York, Reinhold Publishing Co 1944; p. 124
  166. Casey BM, McIntire DD, Leveno J. The continuing value of the apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344(7):467-71
  167. Drage JS, Kennedy C, Schwarz BK. The Apgar score as an index of neonatal mortality: a report from the Collaborative Study of Cerebral Palsy. *Obstet Gynecol* 1964; 24:222-30
  168. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *Folia Med(Plovdiv)* 2017; 59(1):78-83
  169. Gilstrap LC III, Hauth JC, Hankins GDV, Beck AW. Second-stage fetal heart rate abnormalities and type of neonatal academia. *Obstet Gynecol* 1987; 70(2):191-5
  170. Turrentine MA, Ramirez MM. Adverse perinatal events and subsequent cesarean rate. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2):185-8
  171. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric analgesia and anesthesia*. ACOG practice bulletin n°36. Washington 2002
  172. Confidential enquiry into stillbirths with intrauterine growth restriction – WestMidlands Perinatal Institute 2007. [http://www.pi.nhs.uk/rpnm/CE&uscore;SB\\_Final.pdf](http://www.pi.nhs.uk/rpnm/CE&uscore;SB_Final.pdf) [accessed 31 Aug 2013]
  173. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *AJOG* 1995; 172(5):1379-87
  174. Wigglesworth JS. Monitoring perinatal mortality: a pathophysiological approach. *Lancet* 1980; 316(8196):684-7
  175. Cifras de población y censo demográfico año 2016. Instituto Aragonés de Estadística [sede web]. Zaragoza [acceso 3 de abril de 2017]. Disponible en: URL: <http://www.aragon.es/>
  176. Hastie, T. and Tibshirani, R. Generalized Additive Models. *Statistical Science* 1986; 1(3):297-318
  177. Harrell FE. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. Springer 2001
-

178. Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med* 1984; 3(2):143-52
179. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health* 2015; 3(11):e681-91
180. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960; 20(1):37-46
181. Saviron Cornudella R, Cotaina Gracia L, Esteban Escaño LM, De Diego Allué E, Pérez Pérez P, Garrido Fernández P, et al. Nomogram and development of basic and advanced fetal growth customized models. *J. Perinat. Med* 2015; (43) S1 (2015), O-0009 [1 p.]
182. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(3):258-64
183. Gardosi J, Madurasingue V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346:f108
184. Skovron ML, Berkowitz GS, Lapinski RH, Kim JM, Chitkara U. Evaluation of early third-trimester ultrasound screening for intrauterine growth retardation. *J Ultrasound Med* 1991; 10(3):153-9
185. Birmingham fetal growth audit. West Midlands Perinatal Institute, [http://www.pi.nhs.uk/ultrasound/Birmingham\\_FGR\\_Audit\\_-\\_Summary.pdf](http://www.pi.nhs.uk/ultrasound/Birmingham_FGR_Audit_-_Summary.pdf); 2007
186. Lindhard A, Nielsen PV, Mouritsen LA, Zachariassen A, Sørensen HU, Rosenø H. The implications of introducing the symphyseal-fundal height-measurement. A prospective randomized controlled trial. *BJOG* 1990; 97(8):675-80
187. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine retardation by abdominal palpation as screening test in a low-risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116(2):164-9
188. Fadigas C, Saiid Y, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35-37 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5):559-65

189. Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(4):391-7
190. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database of Syst. Rev* 2008, Issue 4. Art. No.: CD001451. DOI: 10.1002/14651858.CD001451.pub3
191. Romero R, Deter R. Should serial fetal biometry be used in all pregnancies? *Lancet* 2015;386:2038-40.
192. Callec R, Lamy C, Perdriolle-Galet E, Patte C, Heude B., Morel O, et al. Impact on obstetric outcome of third-trimester screening for small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(2):216-20
193. Bakalis S, Silva M, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by maternal biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:551-8
194. Brown HL, Miller JM Jr, Gabert HA et al. Ultrasonic recognition of the small-for-gestational-age fetus. *Obstet Gynecol* 1987;69:631-5
195. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Roecker E, Park SK. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length/abdominal circumference ratio. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141(5):979-84
196. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *AJOG* 1982;142(1):47-54
197. Weisz B, David AL, Chitty L, Peebles D, Pandya P, Patel P, et al. Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(5):512-6
198. Papageorghiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(5):507-11
199. Proctor LK, Rushworth V, Shah PS, Keunen J, Windrim R, Ryan G, et al. Incorporation of femur length leads to underestimation of fetal weight in asymmetric preterm growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(4):442-8

200. Lappen JR, Myers SA. The systematic error in the estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction. *AJOG* 2017; 216(5):477-83
201. Reboul Q, Delabaere A, Luo ZC, Nuyt AM, Wu Y, Chauleur C, et al. Prediction of small-for-gestational-age neonate by third-trimester fetal biometry and impact of ultrasound-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(3):372-8
202. De Jong CLD, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(1):36-40
203. 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):306-13
204. Jiménez R, Figueras J, Villanueva C, Botet F. Valoración del crecimiento intrauterino a nivel del mar entre las 25 y 44 semanas de gestación. *Arch Pediatr* 1982; 33:191-3
205. Fuster J, Cos R, Costa J. Crecimiento fetal en la comarca del Vallès. *Prog Obstet Ginecol* 1984; 27(6):395-9
206. Malvehy J, Fontan F, Iglesias J, Perez X, Espigol D, Aragon C, et al. Relación entre el peso de nacimiento y la edad de gestación en una población de recién nacidos del Hospital Maternal “Valle de Hebron”. *An Esp Pediatr* 1988; 28:497-502
207. Pastor E. Curvas de desarrollo peso-talla fetal según la edad gestacional. *Acta Pediatr Esp* 1991; 49:333-7
208. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández- Llebrez L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. *An Esp Pediatr* 1996; 44(1):50-4
209. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández- Llébrez L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro e índice ponderal. *An Esp Ped* 1996; 44:55-9
210. Alonso T. Valoración neonatal del crecimiento fetal. Madrid: Artegraf 2002; 1-176

211. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M. Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108:E35
212. Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 2002; 141:538-42
213. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(1):15-9
214. Bukowski R, Uchida T, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. Individualized norms of optimal fetal growth: fetal growth potential. *Obstet Gynecol* 2008;111(5):1065-76
215. Vasaks B, Koenen V, Koster M, Hukkelhoven C, Franx A, Hanson M, et al. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(2):162-7
216. Deierlein AL, Siega-Riz AM, Adair LS, Herring AH. Effects of prepregnancy body mass index and gestational weight gain on infant anthropometric outcomes. *J Pediatr* 2011; 158(2): 221-6.
217. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* 2013; 36: 56-62
218. Sekiya N, Anai T, Matsubara M, Miyazaki F. Maternal weight gain rate in the second trimester are associated with birth weight and length of gestation. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63:45-8
219. Vesco KK, Sharma AJ, Dietz PM, Rizzo JH, Callaghan WM, England L, et al. Newborn Size Among Obese Women With Weight Gain Outside the 2009 Institute of Medicine Recommendation. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):812-8
220. Bodnar LM, Siega-Riz AM, Simhan HN, Himes KP, Abrams B. Severe obesity, gestational weight gain, and adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(6):1642-8

221. Ota E, Haruna M, Suzuki M, Anh DD, Tho LH, Tam NTT, et al. Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with perinatal outcomes in Viet Nam. *Bull World Health Organ* 2011;89(2):127-36
222. Wilcox MA, Newton CS, Johnson IR: Paternal influences on birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(1):15-8
223. Shah PS, Knowledge Synthesis Group on determinants of preterm/low birthweight births. Paternal factors and low birthweight, preterm, and small for gestational age births: a systematic review. *AJOG* 2010; 202(2):103-23
224. Savirón R, Esteban L.M, Lerma D, Cotaina L, Borque A, Sanz G, et al. Comparison of fetal weight distribution improved by paternal height by Spanish standard versus Intergrowth 21st standard. *J. Perinat. Med* 2017; In press
225. Ash S, Fisher CC, Truswell AS, Allen JR, Erwig L. Maternal weight gains, smoking, and other factors in pregnancy as predictor of infant birth weight in Sydney women. *ANZJOG* 1989; 29(3):212-9
226. Fernández-Alba JJ, González-Macías C, León del Pino R, Prado F, Lagares, C, Moreno-Corral L, et al. Customized versus Population-Based Birth Weight References for Predicting Fetal and Neonatal Undernutrition. *Fetal Diagn Ther* 2016; 39(3):198-208
227. Reeves S, Bernstein I. M. Optimal Growth Modeling. *Seminars in Perinatology* 2008, 32, 148-53
228. Cha HH, Lee SH, Park JS, Woo SH, Kim SW, Choi SL et al. Comparison of perinatal outcomes in small-for-gestational-age infants classified by population-based versus customised birth weight standards. *ANZJOG* 2012; 52(4):348-55
229. McCowan L.M.E, Harding J.E, Stewart A.W. Customised birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005; 112(8):1026-33
230. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *BJOG* 1999; 106(4):309-17
231. Chiossi G, Pedroza C, Costantine MM, Truong VTT, Gargano G, Saade GR. Customized versus population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcomes: a systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(2):156-66

232. Owen P, Farrell T, Hardwick JCR, Khan KS. Relationship between customised birthweight centiles and neonatal anthropometric features of growth restriction. *BJOG* 2002; 109(6):658-62
233. Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LM. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *AJOG* 2016; 214(509):1-7
234. Gardosi J, Claussen B, Francis A. The use of customized versus population based birth-weight standards and predicting perinatal mortality. *BJOG* 2007; 114(10):1301-2
235. Hutcheon J, Zhang X, Cnattingius S, Kramer M, Platt R. Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG* 2008; 115(11):1397-1404
236. Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17(2):180-6
237. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54(4):354-9
238. Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GC. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1):274-83
239. Sanderson DA, Wilcox MA, Johnson IR. The individualized birth weight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. *BJOG* 1994; 101:310-4
240. Roy K.K, Baruah J, Kumar S , Deorari A.K., Sharma J.B, Karmakar D. Cesarean section for suspected fetal distress, continuous fetal heart monitoring and decision to delivery time. *Indian J Pediatr* 2008; 75(12):1249-52
241. Hendrix NM, Chauhan SP. Cesarean delivery for nonreassuring fetal heart rate tracing. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(2):273-86
242. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: neonatal mortality. Geneva: World Health Organization 2016 [cited 2016 Dec 22]. Available from: [http://www.who.int/gho/child\\_health/mortality/neonatal/en/](http://www.who.int/gho/child_health/mortality/neonatal/en/)

243. United Nations Foundation. Every Woman Every Child 2016 [cited 2016 July 5]. Available from: <http://www.everywomaneverychild.org/>
244. Lawn J, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365(9462):891-900
245. Katz J, Lee A, Kozuki N, Lawn J, Cousens S, Blencowe H, et al. Mortality risk in preterm and small-forgestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013; 382(9890):417-25
246. Schoendorf KC, Hogue CJ, Kleinman JC, Rowley D. Mortality among infants of black as compared with white college educated parents. *N Engl J Med* 1992; 326: 1522-6
247. Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Forsen T, Phillips DI, Eriksson JG. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood: a follow-up of 350 000 person-years. *Int J Epidemiol* 2005; 34(3):655-63
248. Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol* 2004; 28(1):81-7
249. Alexander GR, Kogan MD, Himes JH. 1994–1996 U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender. *Matern Child Health J* 1999; 3(4):225–31



## **9. ABREVIATURAS**



- **ACM:** Arteria cerebral media
- **ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists
- **AEG:** Adecuado para edad gestacional
- **AFU:** Altura de fondo uterino
- **ARO:** Alto Riesgo Obstétrico
- **AU:** Arteria umbilical
- **AUC:** Area bajo la curva
- **AUU:** Arteria umbilical única
- **B-HCG:** hormona gonadotropina coriónica humana
- **BD:** Déficit de bases
- **CA:** Circunferencia abdominal
- **CC:** Circunferenciacefálica
- **CIR:** Crecimiento intrauterino restringido
- **CME:** Centro Médico de Especialidades
- **CMV:** Citomegalovirus
- **CRL:** Longitud céfalo-caudal
- **CV:** Coeficientes de variación
- **DBP:** Diámetro biparietal
- **DV:** Ductus venoso
- **E:** Especificidad
- **ECG:** Electrocardiograma
- **EG:** Edad gestacional
- **FCF:** Frecuencia cardiaca fetal
- **FN:** Falsos negativos
- **FP:** Falsos positivos
- **FUR:** Fecha de ultima regla
- **GAM:** Modelo generalizo de aditivos
- **GEG:** Grande para edad gestacional
- **H<sub>0</sub>:** Hipótesis nula
- **H<sub>1</sub>:** Hipótesis alternativa
- **HUMS:** Hospital Universitario Miguel Servet
- **ICP:** Índice cerebro placentario

- **IG-21:** International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21<sup>st</sup> Century(INTERGROWTH-21<sup>ST</sup>)
- **ILA:** Índice de líquido amniótico
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **IP ACM:** Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media
- **IP AU:** Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical
- **IP AUt:** Índice de pulsatilidad de arterias uterinas.
- **IP:** Índice de pulsatilidad.
- **IV:** Intravenosa
- **Kg:** kilogramos
- **LA:** Líquido amniótico
- **LCC:** Longitud cráneo caudal
- **LF:** Longitud femur
- **LH:** Longitud del humero
- **Ipm:** Latidos por minuto
- **MA:** Edad menstrual
- **MGRS:** Multicentre Growth Reference Study
- **MMF:** Medicina materno fetal
- **NST:** Monitorización fetal no estresante
- **O<sub>2</sub>:** Oxígeno
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** Odd Ratio
- **P:** Percentil
- **PAPP-A:** Proteína plasmática asociada al embarazo
- **PBF:** Perfil biofísico fetal.
- **PEG:** Pequeño para edad gestacional
- **PFE:** Peso fetal estimado
- **RCOG:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologist
- **RCP:** Ratio cerebro placentario
- **RCTG:** Registro cardiotocográfico
- **RPBF:** Riesgo de pérdida de bienestar fetal
- **RR:** Riesgo relativo

- **S**: Sensibilidad
- **SD**: Desviación estándar
- **SDB**: Sonda de doble balón
- **SEGO**: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- **TA**: Tension arterial
- **TOW**: The term optimal weight
- **UCI**: Unidad de cuidados intensivos
- **VHB**: Virus de la Hepatitis B
- **VHC**: Virus de la Hepatitis C
- **VIH**: Virus de la Inmunodeficiencia humana adquirida
- **VMLA**: Ventana máxima de líquido amniótico
- **VPN**: Valor predictivo negativo
- **VPP**: Valor predictivo positivo
- **VU**: Vena umbilical

