



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado 3139 Medicina.

Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València.

Titulo

Aportaciones al diagnóstico del crecimiento fetal normal y de sus alteraciones de un modelo integrado con parámetros de su potencial genético, circunstancias ambientales, marcadores de placentación, biometría ecográfica y hemodinámica uterina y fetal.

- Doctoranda: Elena de la Fuente Díez.
- Directores de tesis:
 - Dr. José Juan Santonja Lucas.
 - Dr. Francisco Tomás Bosch.
- Tutor de tesis: Dr. Vicente Serra Serra.

Abril del 2023

Dedicatoria: Para mi familia, para mi tan necesaria como el aire que respiro.

Agradecimientos

Mis más encarecidos agradecimientos a mis directores y tutor de tesis por su gran paciencia, trabajo desinteresado y buen hacer. También quiero expresar mi agradecimiento de todo corazón, a mis compañeros ginecólogos/as y matronas porque gracias a su rigor en la valoración de las pacientes y cumplimentación de datos clínicos he podido recabar la información para el desarrollo de mi tesis doctoral.

Índice

	<u>Pag</u>
Introducción:	28
Genes y crecimiento fetal.	35
La placenta	
Caracteres parenterales, fetales y ambientales:	42
- Etnia materna.	49
- Edad materna.	52
- Tamaño materno: Peso, Talla.	56
- Paridad.	59
- Otros factores maternos.	59
o Nutrición materna.	59
o Influencias sociales.	59
o Alteraciones del sueño	60
o Ejercicio físico.	60
o Influencias ambientales	60
- Sexo fetal.	62
- Marcadores del cribado del primer trimestre:	63
o Ecográficos.	63
o Bioquímicos.	64
Objetivos:	66
Principal.	67
Asociados.	67

Material y Métodos:	68
- Consideraciones éticas.	69
- Material:	69
o Grupo de desarrollo.	69
o Grupo de verificación.	70
- Ecuación de estimación de la edad gestacional.	73
- Modelo de crecimiento poblacional.	73
- Modelos de crecimiento ecográficos.	74
- Modelos customizados clásicos	76
- Modelos customizados ampliados.	78
- Seguimiento y mediciones ecográficas.	81
- Ejemplo de fichas del cuaderno de datos	83
- Informática aplicada.	89
- Análisis estadísticos.	90
Resultados:	92
Una cuestión previa: La estimación de la edad gestacional.	93
Característica de las pacientes:	100
- Grupo de casos; caucásicas.	100
- Grupo de casos; no caucásicas.	104

Ajuste de modelos al Hospital de Sagunto.	108
- Modelo poblacional local.	108
- Modelos ecográficos poblacionales en la población local caucásica.	113
- Modelos customizados clásicos en población local caucásica.	119
Relación entre los errores y las variables de customización.	125
La importancia de la raza.	127
El potencial genético del crecimiento.	132
Desarrollo de modelos customizados propios.	137
- Customización clásica.	137
- Customización ampliada.	146
Desarrollo de modelos de customización ecográfica.	153
Integración de la customización clásica y ecográfica.	161
Integración de la customización ampliada y ecográfica.	169
Customización de ecuaciones ecográficas.	172
Influencia de las variables nutricionales.	178

Validación en el grupo de verificación.	180
I. Modelos clásicos sin edad materna.	181
II. Modelos clásicos con la edad materna.	185
III. Modelos ampliados con el cribado del primer trimestre.	189
IV. Modelos con ecuaciones ecográficas.	193
V. Modelos ecográficos en la 24 a 27 semanas.	197
La referencia del percentil 5	201
I. Modelos clásicos.	205
II. Modelos ampliados.	211
Discusión:	219
Comentario general.	220
Del material y métodos.	227
Modelos evaluados:	230
- Modelos clínicos y poblacionales.	230
- Ecuaciones ecográficas.	234
- Modelos customizados:	238
o Modelos customizados clásicos.	239
o Modelos customizados ampliados.	241
o Customización ecográfica.	243
o Modelos customizados mixtos; clínicos y ecográficos.	245

o Customización de las ecuaciones ecográficas.	245
Comportamiento de los modelos: Síntesis.	247
Fuentes de errores en la customización.	252
La influencia de la etnia.	258
Similitudes y diferencias de los modelos.	260
Los recién nacidos.	261
Modelos clínicos o modelos customizados.	262
Conductas clínicas subsiguientes.	263
Conclusiones.	266
Reflexiones.	269
Bibliografía. (APA Sixth)	270
*** Abreviaturas.	9
*** Índice de figuras y tablas.	13

Abreviaturas

AAS: Ácido acetil salicílico.

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

ADAM: A Disintegrin and Metalloproteinase, Familia de enzimas proteolíticas desintegrinas y metaloproteinasas.

ADCY5: adenylyl cyclase 5, adenilato ciclase 5.

AFP: alfa feto proteína.

AGL: Ácidos grasos libres.

ANOVA: Analysis of variance, análisis de varianza.

Ap5: Abruption placentae.

BMI: Body Mass Index, índice de masa corporal.

CA; PA: Circunferencia abdominal.

CCNL1: gen codificante de la ciclina L1.

CD: Cesárea por distocia.

cf DNA: Circulating free DNA, fragmentos circulantes de ácido desoxirribonucleico fetal en sangre materna.

CF: Cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal.

CIR; RCI; IUGR: Restricción del Crecimiento Intrauterino.

Customización ampliada: Incluye variables maternas (peso, talla, paridad, etnia, a veces edad, y sexo fetal) y variables provenientes del cribado del primer trimestre, segundo trimestre e influencias sociales y ambientales.

Customización clásica: Incluye solo variables maternas (peso, talla, paridad, etnia, a veces edad, y sexo fetal).

CV: Covarianza.

DBP: Diámetro biparietal.

DG d: Diabetes gestacional tratada con dieta.

DG i: Diabetes gestacional tratada con insulina.

DLK-1: gen delta like non-canonical Notch ligand 1= gen delta como ligando de Notch no canónico 1.

DLX: gen distal-less homeobox 1, gen homeobox sin distal 1.

DOF: Diámetro occipito-frontal.

DPP: Desprendimiento prematuro de placenta.

DS: Desviación estándar.

Eco: Ecografía.

EG: Edad gestacional.

Espon: Espontáneo.

ESX1L: Gen extraembryonic, espermatogénesis, homeobox 1 homolog, gen extraembrionario relacionao con la espermatogénesis, homeobox 1 homólogo.

F: estadístico F.

FASTER: First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy.

FCF: Frecuencia cardiaca fetal.

FR: Fuera de rango.

fβhCG: Unidad beta libre de la Gonadotropina Coriónica humana fetal.

g: Gramos.

GEG: Grande para Edad Gestacional.

GH: hormona de crecimiento.

Glucemia f: Glucemia última disponible durante el embarazo.

Glucemia i: Glucemia primera disponible durante el embarazo.

GL: Grados de libertad.

GLUT: Transportador de la glucosa.

GP: Ganancia ponderal.

GWA: Genoma Wide Association.

GWAS: Whole Genome Association study, Estudio de asociación del genoma completo.

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, hiperglucemia y resultado adverso del embarazo.

HNF: hepatocyte nuclear factor, factor nuclear del hepatocito.

HOMEBOX genes: Secuencias de DNA implicadas en la regulación genética durante el desarrollo embrionario.

HipoT: Hipotiroidismo.

HLX1: Gen H2.0 like homeobox 1, gen H2.0 como homeobox-1.

HNF-1b: Hepatocyte Nuclear Factor 1b, Factor nuclear de hepatocitos 1b.

HTA: Hipertensión arterial.

Hto f: Hematocrito último disponible durante el embarazo.

Hto i: Hematocrito primero disponible durante el embarazo.

ICP: Índice cerebro-placentario.

I F/P: Índice fetoplacentario (Peso feto/Peso placenta).

IGF: Insulin Growth Factor, fctor de crecimiento insulínico.

IGFR: Insulin Growth Factor Receptor.

IL: Interleuquina.

IMC: Índice de masa corporal.

INH-A: Inhibina A.

IP: Índice ponderal de recién nacido. $(\text{Peso}/\text{Talla}^3)*100$.

LCN: Longitud Céfalo-Nalga.

Lepori: Labio leporino.

LERK: EPH-related receptor tyrosine kinase ligand 1, Ligando 1 de tirosina quinasa del receptor relacionado con EPH.

LF: FE: Longitud femoral.

M: Media.

N: número de integrantes de la muestra (tamaño muestral).

NE: No evaluación.

OB: Obesidad.

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo

PEG: Pequeños para Edad Gestacional.

Percent pl: Percentil poblacional.

Percent: Percentil.

Peso est: Peso estimado.

PIGF: Factor de crecimiento placentario.

Preecl: Preeclampsia.

Raza: c=caucásica, a= andina; m=magrebí, chi=china.

RCI: Retraso de Crecimiento Intrauterino.

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos.

ROC: Receiver Operating Curve.

sFlt-1: Tirosina quinasa 1 soluble, también conocida como receptor 1 del factor de crecimiento vascular.

SNC: Sistema nervioso central.

SPBF: Sospecha de pérdida de bienestar fetal.

SPSS®: Statistical Package for the Social Sciences, paquete estadístico para ciencias sociales.

β -hCG: unidad beta de la Gonadotropina Coriónica humana.

TAd: Tensión arterial diastólica.

TAM : Tension Arterial Media

TAs: Tensión arterial sistólica.

TN: Traslucencia nual.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

VEGF: Vascular endothelial growth factor (Factor de crecimiento del endotelio vascular).

VK: vakuum.

χ^2 : Chi cuadrado.

Lista de figuras y tablas.

Introducción:	Pag.
-Figuras	
Fig I.1. Evolución del crecimiento intrauterino relativo.	29
Fig I.2. Exigencias nutricionales y respiratorias en la gestación.	31
Fig I. 3. Aumento del gasto materno y de la demanda fetal.	32
Fig I. 4 y 5. Crecimiento fetal y placentario en la gestación.	42
Fig I. 6. Perfusión uterina y crecimiento fetal.	43
Fig I. 7. Maduración de las vellosidades coriales.	43
Fig I. 8. Transporte placentario de nutrientes.	45
Fig I. 9. Transporte placentario de la glucosa.	45
Fig I.10. Modelo de crecimiento de Brenner, 1976.	47
Fig I.11. Nomogramas de Altman y Colles.	48
Fig I.12. Influencias de la etnia en el crecimiento fetal en Noruega.	51
Fig I.13. Mecanismos implicados por la edad materna en el crecimiento fetal.	54
Fig I 14. Mortalidad fetal según la edad gestacional en mujeres menores de 35 años, 35 a 39 años y mayores de 39 años.	55
Fig I. 15. Evolución de la obesidad materna en la población americana.	57
Fig I. 16. Determinaciones analíticas del cribado de aneuploidías y preeclampsia del 1º y 2º trimestre de embarazo y asociación con preeclampsia, bajo peso fetal y mortalidad prenatal.	65
-Tablas	
Tabla I. 1. Genes compartidos y peso fetal.	38
Tabla I. 2. Imprinting genómico y crecimiento fetal.	39

Material y métodos:	Pag.
-Figuras	
Fig. MM. 1. 2. 3. 4. 5 y 6. Fichas de cuaderno de recogida de datos en formato Filemaker®.	81
-Tablas	
Tabla MM. 1. Estimación del peso fetal a partir de las referencias Chitty y Altman con la ecuación de Hadlock.	75
Tabla. MM. 2. Modelos customizados clásicos.	77
Resultados:	
-Figuras	
Fig R. 1. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Ecuación de Chitty y Altman versus poblacional.	118
Fig R. 2. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo de Figueras v poblacional.	124
Fig R. 3. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo de González versus poblacional.	124
Fig R. 4. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo de Figueras con y sin considerar la raza.	131
Fig R. 5 Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 5 versus al poblacional.	142
Fig R. 6. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 6 versus al poblacional.	146
Fig R. 7. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 9 versus poblacional.	151

Fig R. 8. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 10 versus poblacional	152
Fig R. 9. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo ecográfico de la semana 24 versus poblacional.	159
Fig R. 10. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 9 versus poblacional (población con ecografías de la 23 a 27 semanas.	159
Fig R. 11. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Customización de la ecuación de Hadlock versus poblacional.	176
Fig R. 12. . Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Customización de la ecuación de Morales versus poblacional.	177
Fig R. 13. . Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 5 versus poblacional. (verificación)	184
Fig R. 14. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 6 versus poblacional. (verificación)	188
Fig R. 15. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 10 versus poblacional. (verificación)	195
Fig R. 16. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Customización de la ecuación de Hadlock versus customización de la ecuación de Morales (verificación)	196
Fig R. 17. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Customización de la ecuación de Morales versus poblacional. (verificación)	196
Fig R. 18 Verificación. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos por el modelo ecográficos de la 24 a 27 semanas.	200

-Tablas	Pag.
Tabla R. 1. Ecuaciones evaluadas para estimar la edad gestacional.	94
Tabla R. 2. Edad de gestación estimada por las ecuaciones. LCN entre 10 y 50 mm.	95
Tabla R. 3. Edad de gestación estimada por las ecuaciones. LCN entre 50 y 90 mm.	96
Tabla R. 4. Diferencias en la edad gestacional entre la primera y segunda ecografía.	97
Tabla R. 5. Diferencias en la Edad gestacional entre las dos ecografías (continuación), con análisis estadístico comparativo.	98
Tabla R.6. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: Edad.	100
Tabla R. 7. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: Peso	100
Tabla R. 8. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: Talla.	100
Tabla R. 9. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: IMC	100
Tabla R. 10. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: Edad gestacional en el parto.	101
Tabla R. 11. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: Inicio del parto.	101
Tabla R. 12. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: Tipo de parto.	101
Tabla R. 13. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: Pesos recién nacidos.	102
Tabla R. 14. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: IP del recién nacido.	102
Tabla R. 15. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: Índice Feto-Placentario del recién nacido (IFP).	102

Tabla R. 16. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: LCN en el cribado del primer trimestre.	102
Tabla R. 17. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: MoM de la TN.	103
Tabla R. 18. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: MoM PAPP-A.	103
Tabla R. 19. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucasicas: MoM fβhCG.	103
Tabla R.20. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: Edad.	104
Tabla R. 21. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: Peso.	104
Tabla R. 22. Analisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: Talla.	104
Tabla R.23. Análisis comparativo de casos y controles en Gestantes no caucasicas: IMC.	105
Tabla R. 24. Análisis comparativo de casos y controles en Gestantes no caucasicas: Edad gestacional en el parto.	105
Tabla R. 25. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: Inicio del parto.	105
Tabla R. 26. Análisis comparativo de casos y controles en Gestantes no caucasicas: Tipo de parto.	105
Tabla R. 27. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: Peso recién nacidos.	106
Tabla R. 28. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: IP del recién nacido.	106

Tabla R. 29. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: Índice Feto-Placentario del recién nacido (IFP).	106
Tabla R. 30 Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: LCN en el cribado del primer trimestre.	107
Tabla R. 31. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: MoM PAPP-A.	107
Tabla R. 32. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: MoM f β -hCG.	107
Tabla R. 33. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucasicas: MoM TN.	107
Tabla R.34. Estadísticos descriptivos del peso de los recién nacidos en la semana 40.	109
Tabla R. 35. Percentiles poblacionales del peso fetal obtenidos con el modelo global de los 384 recién nacidos en la semana 40.	109
Tabla R. 36. Percentiles poblacionales del peso fetal obtenidos de los 165 recién nacidos varones de EG 40 semanas.	110
Tabla R 37. Percentiles poblacionales del peso fetal obtenidos de los 219 recién nacidos mujeres de EG 40 semanas.	110
Tabla R 38. Valores de los percentiles poblacionales del peso fetal con los recién nacidos de EG de 40 semanas de la población caucàsica.	111
Tabla R. 39. Estadísticos de los recién nacidos de gestantes caucàsicas en la semana 40.	111
Tabla R 40. Diferencias entre los percentiles con el método global y los generados desde los reales en la semana 40 en la población caucàsica.	112

Tabla R. 41. Estadísticos de los pesos fetales a las 40 semanas obtenidos con las ecuaciones de los modelos ecográficos en la población local caucásica.	114
Tabla R. 42. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones ecográficas y los pesos de los recién nacidos, sobre los reales.	115
Tabla R. 43. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones ecográficas y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Tabla R. 44. Distribución de los percentiles de los pesos de los recién nacidos debidos a las ecuaciones ecográficas.	116
Tabla R. 45 .Modelos customizados clásicos ya propuestos en otras poblaciones.	119
Tabla R. 46. Análisis descriptivo de los pesos reales y estimados por los modelos customizados en la semana 40.	220
Tabla R.47. Influencia de las variables de customización clásica de los diferentes modelos customizados en el peso estimado en la semana 40.	220
Tabla R. 48. . Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales.	121
Tabla R. 4 . Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Coeficientes de determinación.	122
Tabla R. 50. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos debida a los modelos customizados.	123

Tabla R. 51. Relaciones entre los errores de estimación y las variables de customización.	125
Tabla R. 52. Analisis estadístico de la Aplicación de los modelos de Figueras et al y González et al en la población no caucásica, considerando o no el factor etnico. Coeficientes de determinación.	128
Tabla R. 53 Análisis estadístico de la Aplicación de los modelos de Figueras et al, González et al e Intergrowth, en el grupo de no caucásicas vs control de caucásicas por caracteres de customización en caucásicas. Coeficientes de determinación.	129
Tabla R. 54. Análisis estadístico de la Aplicacion de los modelos de Figueras et al y González et al e Intergrowth, en el grupo de no caucásicas vs control de caucásicas por edad gestacional. Coeficientes de determinación.	130
Tabla R. 55. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados ampliados y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales. Coeficientes de determinación.	134
Tabla R. 56 Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados ampliados y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Coeficientes de determinación.	135
Tabla R. 57 Distribución de los percentiles de los pesos de los recién nacidos debidos a los modelos ampliados.	136
Tabla R. 58. Modelos clásicos de customización contruidos desde nuestro material.	138
Tabla R. 59. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales. Coeficientes de determinación.	139

Tabla R. 60. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados.	140
Tabla R. 61. Distribución en percentiles de los pesos de los recién nacidos con los modelos customizados clásicos en la población global.	141
Tabla R. 62. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados con la edad en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales. Coeficientes de determinación.	143
Tabla R. 63. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados.	144
Tabla R. 64. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con los modelos customizados con la edad materna.	145
Tabla R. 65. Modelos de customización ampliada construidos desde nuestro material.	147
Tabla R. 66. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados ampliados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales.	148
Tabla R. 67. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados ampliados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Coeficientes de determinación.	149
Tabla R. 68. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con los modelos customizados ampliados.	150
Tabla R. 69. Estadísticos del DBP, CA y LF (semana 15 a la 41) de nuestros fetos con crecimiento óptimo (error $\pm 10\%$) del modelo de González et al.	154

Tabla R. 70. Modelos ecográficos con mediciones entre la 20-23 y 24-27 semanas.	156
Tabla R. 71. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por el modelo ecográfico de la 24-27 semanas modelos customizados ampliados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Coeficientes de determinación.	157
Tabla R. 72. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos del modelo ecográfico de la 24-27 semanas.	158
Tabla R. 73. Modelos ecográficos de más 27 semanas.	160
Tabla R. 74. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 23 semanas y customización clásica sin edad materna.	162
Tabla R. 75. Modelos mixtos con eco entre la 24 y 27 semanas y customización clásica sin edad materna.	163
Tabla R. 76. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 27 semanas y customización clásica sin edad materna.	164
Tabla R. 77. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 23 semanas y customización clásica con la edad materna.	165
Tabla R. 78. Modelos mixtos con eco entre la 24 y 27 semanas y customización clásica con la edad materna.	166
Tabla R. 79. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 27 semanas y customización clásica con la edad materna.	167
Tabla R. 80. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 23 semanas y customización ampliada.	168
Tabla R. 81. Modelos mixtos con eco entre la 24 y 27 semanas y customización clásica.	170
Tabla R. 82. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 27 semanas y customización clásica con la edad materna.	171

Tabla R. 83. Valores de las variables categóricas de la población de Sagunto obtenidas de gestaciones sin patología finalizadas en 40 semanas para aplicar a las ecuaciones ecográficas de Hadlock y Morales.	172
Tabla R. 84. Valores de las variables continuas de la población de Sagunto obtenidas de gestaciones sin patología finalizadas en 40 semanas con una regresión paso a paso a partir de la diferencia del peso del recién nacido con el peso estimado por la ecuación ecográfica corregida ya con los valores de las variables categóricas.	173
Tabla R. 85. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones de Hadlock y de Morales customizadas sobre los pesos reales, con la referencia del Modelo 9 y poblacional. Coeficientes de determinación.	174
Tabla R. 86. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones de Hadlock y Morales customizadas. Referencia del Modelo 10 y poblacional.	175
Tabla R. 87. Valores (media y DS) de las variables nutricionales (ganancia ponderal (GP), glucemia, tensión arterial y hematocrito de la población de Sagunto. En diferentes momentos de la segunda mitad de la gestación.	179
Tabla R. 88. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias Entre los pesos estimados por modelos customizados sin la edad, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.	181
Tabla R. 89. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias Entre los pesos estimados por modelos customizados sin la edad, sobre el peso estimado. Coeficientes de determinación.	182
Tabla R. 90. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones customizadas sin la edad.	183

Tabla R. 91. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados con la edad, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.	185
Tabla R. 92. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados con la edad, sobre el peso estimado. Coeficientes de determinación.	186
Tabla R. 93. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones customizadas con la edad.	187
Tabla R. 94. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados ampliados, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.	180
Tabla R. 95. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados ampliados, sobre el peso estimado.	190
Tabla R. 96. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones customizadas ampliadas.	191
Tabla R. 97. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones customizadas, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.	193
Tabla R. 98. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones customizadas, sobre el peso estimado.	194
Tabla R. 99. Verificación. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones customizadas.	195

Tabla R 100. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por el modelo ecográficos de la 24 a 27 semanas, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.	197
Tabla R 101. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por el modelo ecográficos de la 24 a 27 semanas, sobre el peso estimado.	198
Tabla R. 102. Verificación. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos por el modelo ecográficos de la 24 a 27 semanas.	199
Tabla R. 103. Verificación. Percentiles de los Índices Ponderales (IP) generales y en casos clasificados por los modelos en un percentil menor de 5.	202
Tabla R. 104. Verificación. Percentiles de los Índices Feto-Placentarios (IFP) generales y en casos clasificados por los modelos en un percentil menor de 5.	203
Tabla R. 105. Verificación. Individualización de los casos ubicados en el percentil 5 en los modelos customizados sin y con la edad.	205
Tabla R. 106 y 107. Perfiles clínicos individuales de los 12 casos que todos los modelos clásicos, con y sin la edad, incluyen en el percentil 5.	206
Tabla R. 108. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 de González y Figueras.	208
Tabla R. 109. . Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 del modelo de Sahota 1 y 2.	209
Tabla R. 110. Verificación. Individualización de los casos ubicados en el percentil 5 en los modelos ampliados sin y con la edad.	211

Tabla R. 111. Perfiles clínicos individuales de los 8 casos que todos los modelos ampliados, con y sin la edad, incluyen en el percentil 5.	212
Tabla R. 112. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 de los modelos de Poon y modelo 9.	213
Tabla R. 113 y 114. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 del modelo 9, pero no en el 10.	214
Tabla R. 115 y 116. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 del modelo 10, pero no en el 9.	216
Tabla R. 117. Características clínicas de los casos exclusivos de la ecuación customizadas de Hadlock no incluidos por la ecuación customizada de Morales.	218

Discusión:

-Figuras

Fig D.1. Evolución de la morbimortalidad perinatal entre la semana 28 y 42 por percentil de peso del recién nacido.	221
Fig D. 2. Relación Cerebro-Placentaria y percentil de peso.	222
Fig D. 3. Velocidad del crecimiento del DBP, LF y CA.	223
Fig D. 4. Velocidad del crecimiento del peso fetal según etnia.	223
Fig D. 5. Relación de los MoM de marcadores bioquímicos con el peso del recién nacido en el estudio de Bukowski et al.	241
Fig D. 6. Evolución de los coeficientes de determinación en los cuartiles centrales según las variables que se incluyen en la customización.	256
Fig D.7. Morbimortalidad y percentil del crecimiento según referencia elegida.	263

Fig D. 8. Evolución de la morbimortalidad en Inglaterra según el grado de implementación del programa GAP. 265

-Tablas

Tabla D.1. Mortalidad anteparto por percentil del peso del recién nacido. 221

Tabla D. 2. Comparación del percentil 3 del modelo clínico de Carrascosa et al y el global de Sagunto por sexos. 231

Tabla D. 3. Comparación del percentil 3 del modelo de Carrascosa et al aquí procesado matemáticamente y el global de Sagunto por sexos. 232

Tabla D. 4. Valores que alcanzan los coeficientes de determinación (R^2) en las diferentes poblaciones analizadas, con los modelos aplicados. 247

Tabla D. 5. Valores de los errores de estimación en las diferentes poblaciones analizadas, con los modelos aplicados. 248

Tabla D. 6. Frecuencias en que los modelos catalogan en los percentiles extremos los recién nacidos, en las diferentes poblaciones, con diferencias extremas en la población de verificación. 250

Tabla D. 7. Los dos modelos propuestos por González et al, el general y el construido con gestantes con IMC entre 18,5 y 25. 253

Tabla D. 8. Errores de estimación en las pacientes caucásicas de los dos Modelos customizados propuestos por González y su aplicación exclusiva a una población del IMC entre 18,5 y 25. 254

Tabla D. 9. Distribución de los percentiles de los dos modelos propuestos por González et al, en la población caucàsica. 255

Tabla D.10. Variación de los R^2 de los modelos de customización cuando se aplican a toda la población y en subgrupos de cuartiles, en 520 mujeres caucásicas del grupo de verificación. 256

Introducción

La vida intrauterina es el periodo en el que el crecimiento relativo de un individuo está más acelerado, es mayor.

Tras la implantación del blastocisto, con el desarrollo de la placenta, se ha propuesto que el crecimiento intrauterino se ajusta a una ecuación cúbica en función del tiempo: $\text{Peso} = \mathbf{K} (\mathbf{t} - \mathbf{t}^{\prime})^3$ en la que la constante **K** expresa el ritmo de suministro de nutrientes por unidad de superficie fetal (en la especie humana se propone que **K** es igual a $0,24 * 10^{-6}$), **t** serían el día de gestación desde el primer día de la fecha de la última regla y a **t'** se le asigna el valor 36, al considerar que este es el día en que acaba completar la implantación y comienza a ser funcional el espacio intervelloso. No obstante, hasta ese día 36 desde la fertilización (\approx día 50 después de la última regla), el crecimiento aun es más acelerado, y el peso del embrión aumentaría un millón de veces (Page E. W, 1976).

Lo que se desprende de estas consideraciones es que el tiempo es el factor más importante y necesario para que el crecimiento progrese y, aunque el ritmo de crecimiento disminuye mientras la gestación avanza, continúa siendo la progresión de la edad gestacional, el factor clave para el desarrollo y su valoración.

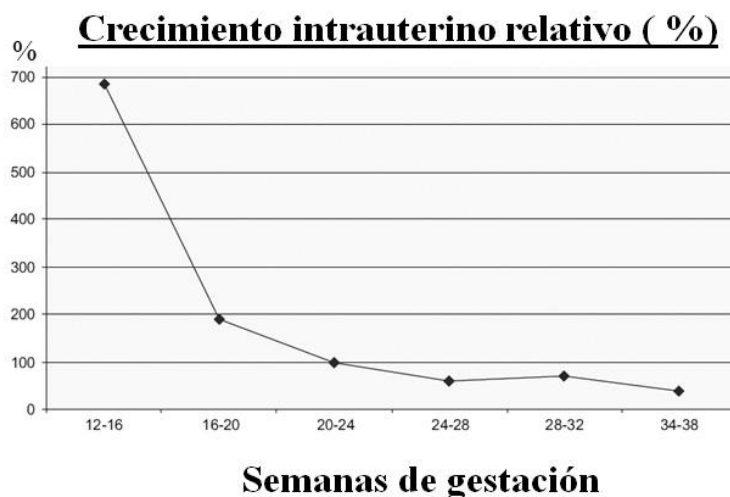


Fig I.1. Evolución del crecimiento intrauterino relativo. Modificado de Cox P, Marton T: Pathological assessment of intrauterine growth restriction.(Cox P, 2009).

El control del crecimiento tiene que ser muy estricto y radica principalmente en los genes: Se controlará el número de mitosis y los momentos y ubicaciones de las diferenciaciones celulares. (Lui J. C, 2011) (Penzo-Méndez A. I, 2015) (Panagopoulos A, 2021).

Desde esta perspectiva, se estima que el recién nacido sería el fruto de 2^{42} divisiones de la célula inicial (Liggins, 1976). El crecimiento postnatal, hasta el tamaño del adulto, apenas necesitaría otras 5 divisiones, en total 2^{47} .

La cuantificación del crecimiento inicial se hace por el contenido de DNA del organismo. Winick (Winick M, 1966) describió tres fases:

- Hiperplasia con aumento proporcional de DNA y proteínas
- Hipertrofia, con escaso aumento del DNA, pero con claro aumento del peso y proteínas
- Hiperplasia e hipertrofia entre estos dos momentos más diferenciados

La gran velocidad de progresión del crecimiento hace al embrión muy sensible a los factores que lo influyan, inicialmente la variabilidad de la constitución genética normal, aún más en sus alteraciones (Meler E, 2019), después las agresiones ambientales. Las consecuencias dependerán de su naturaleza, del momento, de la intensidad y de la duración.

La fase de hiperplasia, sostenida sobre la división celular, regulada por los genes, y la acreción de proteínas puede verse afectada por las limitaciones nutricionales, que disminuirán el ritmo de crecimiento celular. Este efecto, si es prolongado, no se recupera después, por lo que el número de células de los órganos quedará disminuido (Winick, 1971). La regulación de esta fase de hiperplasia, es una función del ciclo celular, repleto de muchas incógnitas, pues son centenares los genes que interactúan en cada división (Harashima H, 2013) (Panagopoulos A, 2021).

La disminución del número de células es más relevante en los órganos que se están desarrollando en el momento en que ocurren las limitaciones, siendo remarcable, por sus efectos a largo plazo, la sensibilidad del cerebro humano en la semana 26 (Dobbing J, 1973) aunque, como el desarrollo cerebral continua durante los primeros años de vida extrauterina, esta disminución puede, en parte, compensarse. Se ha descrito que las medidas fetales en la semana 12 son representativas del posterior crecimiento fetal (Bukowski R S. G.-T., 2007), también el subsiguiente crecimiento en la primera mitad de la gestación (Pedersen N. G, 2008).

En las fases más avanzadas de la gestación el crecimiento es fundamentalmente por hipertrofia, que es especialmente sensible a las limitaciones nutricionales, mientras las dotaciones celulares no se afectan, llevando a una menor acreción proteica y de grasas. El crecimiento de los órganos es más recuperable si se restablece una adecuada nutrición. (Winick M, 1966)

El crecimiento intrauterino tiene una variabilidad amplia, una parte debida al perfil genético, pero las circunstancias ambientales, con la disponibilidad de nutrientes, que se vehiculizan a través de la madre por la placenta, también tendría relevancia, si la constitución genética es normal.

Las exigencias nutritivas y respiratorias tienen una dinámica distinta durante la gestación, tal como se ve en la figura:

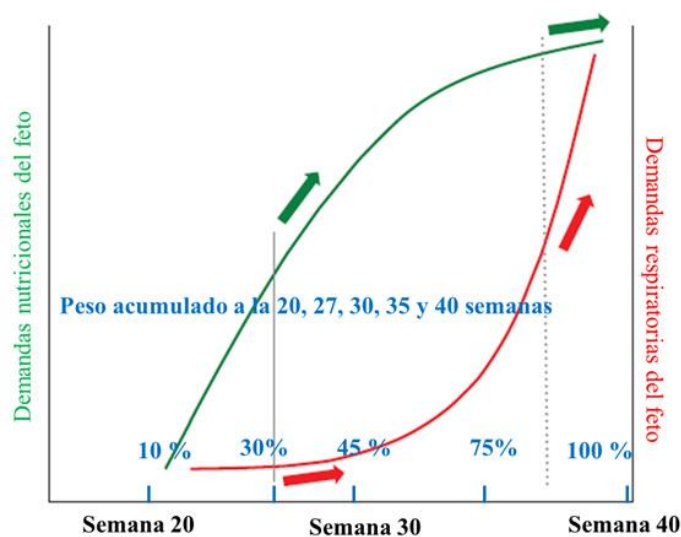


Fig I.2. Exigencias nutricionales y respiratorias en la gestación. Modificada de Dunsworth et al. (Dunsworth, 2006)

Los porcentajes del crecimiento están calculados de la ecuación de crecimiento inverso. Una restricción precoz, línea vertical continua, afectará a los suministros nutricionales; la restricción tardía, línea discontinua, compromete más a la oxigenación

Existen muchos aspectos no aclarados de la regulación del tamaño celular y del tamaño de los órganos (Penzo-Méndez A. I, 2015).

La relación entre el gasto energético materno y las necesidades para el crecimiento fetal de la gestación normal muestra que las limitaciones del crecimiento fetal derivan básicamente de las situaciones sobrevenidas a los suministros maternos. La figura es una modificación de la propuesta de Dunsworth et al, 2012 (Dunsworth H. M, 2012).

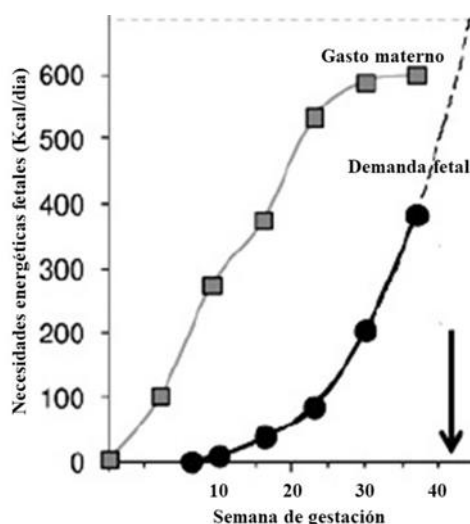


Fig I. 3. Aumento del gasto materno y de la demanda fetal.(Dunsworth H. M, 2012).

La variabilidad de origen genético proviene más de la madre, que es la que aporta también los genes mitocondriales. La dotación genética del feto incorpora la aportación paterna, que explica alrededor del 2 %, una fracción escasa, que varía bastante en estudios posteriores (Clausson B L. P., 2000) (Johnston L. B, 2002).

La variabilidad debida a la disponibilidad de nutrientes puede ser mayor que la genética. Su relación con el crecimiento intrauterino es bastante conocida en la especie humana en situaciones de desnutrición crónica o aguda, en las sociedades marginales o en las sometidas temporalmente a desnutrición en las guerras, pero los mecanismos que vinculan la disponibilidad de nutrientes con el crecimiento de los órganos tiene muchas incógnitas (Zinzalla V, 2008).

Los factores que influirían en el peso del recién nacido los resumió Kramer en 1987 (Kramer, 1987), y han sido recientemente abordados en el ACOG Practice Bulletin 204 (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins of Obstetrics and the

Society for Maternal-Fetal Medicine, 2019). Los factores a los que se hace referencia son:

- A. Factores genéticos y constitucionales:
 - Sexo y origen étnico del feto*.
 - Talla materna*.
 - Peso materno inicial*.
 - Hemodinámica materna.
 - Talla y peso paterno.
 - Otros factores genéticos.
- B. Factores demográficos y psicosociales:
 - Edad materna*.
 - Estado marital*.
 - Situación socioeconómica.
 - Factores psicológicos maternos.
- C. Factores obstétricos:
 - Paridad*.
 - Infertilidad*.
 - Intervalo entre embarazos.
 - Actividad sexual.
 - Crecimiento y duración en gestaciones previas.
 - Abortos previos espontáneos o inducidos*.
 - Muertes fetales o neonatales previas.
 - Exposición al Dietilestilbestrol.
- D. Factores nutricionales:
 - Ganancia ponderal en la gestación.
 - Ingesta calórica.
 - Gasto energético laboral.
 - Ejercicio físico.
 - Ingesta proteica, de vitaminas y minerales: Fe, Zn, Cu, Ph, vitaminas. B12, Ácido fólico, D, B6, otras vitaminas y minerales.
- E. Morbilidad materna en la gestación:
 - Estado general.
 - Enfermedades esporádicas.
 - Malaria.
 - Infecciones urinarias.
 - Infecciones del tracto genital.
- F. Exposición a tóxicos:
 - Tabaco, Alcohol, Caféina.
 - Marihuana, narcóticos, etc...
- G. Cuidados prenatales:
 - Primera visita.
 - Número de visitas.
 - Calidad de los cuidados prenatales.

Se señalan con un asterisco aquellos que suelen ser considerados en los modelos de customización del peso fetal, el resto serian factores que podrían explicar las inexactitudes de sus predicciones, pero que son difíciles de incorporar a la situación clínica habitual. Quizás, aunque no permiten individualizar, los modelos poblacionales de crecimiento incorporarían la influencia de todos estos factores.

La evolución del crecimiento, matizado por alguno de estos factores, ha señalado diferencias curiosas, mayor peso de los fetos varones del 5 % en la semana 20, que disminuye al 3 % a término, mayor peso en gestantes de más de 35 años, el aumento con la talla, mientras que no influirían el peso materno, y la paridad (Johnsen S. L, 2006).

Seguramente el impacto de los factores maternos sobre el crecimiento intrauterino, donde habría que incluir la homeostasis de la glucosa, influyen también en el peso placentario, una acción matizada por el sexo, que solo se hace notar en los fetos mujeres (Roland M. C, 2014).

Genes y crecimiento intrauterino.

Los estudios sobre la regulación del crecimiento intrauterino no fueron inicialmente favorables a que los genes generaran la fuerza más importante. El experimento de Walton (Walton A, 1938), con el cruce entre yeguas y ponis, encontró que el peso de los recién nacidos se correspondía estrechamente con el tamaño de la madre.

Unos años después un experimento semejante (Rife D. C, 1943) sí que encontró que las influencias maternas eran importantes, pero no tan determinantes, y el tamaño de los terneros dependía también de su propia constitución genética.

En la especie humana las influencias genéticas arrancan de estudios observacionales. En 1951 (Penrose, 1951) establece que existe una influencia genética clara, de la madre y del padre, aparte de la influencia ambiental, pues observa que la correlación del peso de los recién nacidos es grande entre hermanos, más cuando comparten la misma madre, menos cuando solo se comparte el padre. En la primera situación convergen las influencias genéticas y ambientales.

Magnus (Magnus, 1984) busca aclarar estas influencias en gestaciones gemelares encontrando que las concordancias entre los pesos de los recién nacidos eran superiores en los gemelos monozigotos que, en los bizigotos y, aplicando un modelo estadístico, para estimar la heredabilidad, encontró que entre el 25 y el 40 % de esta obedecía a la herencia, que también influye en la duración de la gestación (Clausson B L. P., 2000). Este estudio no permite establecer diferencias entre la influencia genética de la madre y el feto (madre + padre), pero si alarga sus observaciones sobre la importancia de los genes, proponiendo que serían generalizables a las gestaciones únicas.

La revisión de Little y Sing (Little R. E, 1987) mantiene esta amplia variabilidad del componente genético.

La ovodonación ha abierto una vía para deslindar la contribución genética y la ambiental en la especie humana. En 1995 Brooks et al, (Brooks, 1995) analizaron la influencia de los caracteres de la donante (peso, talla, peso al nacer, peso de los propios hijos) sobre el peso del recién nacido, y no encontraron ninguna influencia significativa de estos

caracteres de la donante. El peso del recién nacido se relacionaba, en primer lugar, con la edad gestacional, y en segundo lugar con los caracteres de la receptora, peso y talla, así pues, es la influencia ambiental de la madre biológica la que prevalece sobre la solo genética de la donante.

El año 2002 tuvo lugar en Cardiff, un simposium (David J. Spurgeon, 2003) sobre el peso del recién nacido, en el que se abordaron aspectos como los genes, la nutrición materna y las influencias sociales, así como la importancia del peso del recién nacido para el futuro del individuo.

Johnston et al (Johnston L. B, 2002) abordaron la importancia de los genes sobre la varianza del peso de los recién nacidos, situándolo entre el 38 y 80 %, un intervalo muy amplio, pero con un valor superior a la influencia ambiental, que la sitúa en un 25 %. El peso que atribuye a las distintas participaciones genéticas también es amplio, las fetales (madre y padre) entre el 18 y 69 %, los del padre entre el 3 y 20 %. Refiere también la existencia de tendencias generacionales con unos R^2 con las madres de 0,20 y con los padres de 0,14: la distinta importancia del componente genético de los padres se observa entre primos, donde los R^2 son del 0,13 si las madres son hermanas y de solo un 0,015 si son los padres.

Cuando Johnston et al (Johnston L. B, 2002) aborda que genes estarían implicados, concluye que se trata de un efecto poligénico: Habría genes más influyentes, como el gen de la hexoquinasa, central en el metabolismo de la glucosa, como se desprende de sus polimorfismos y mutaciones. La mutación de este gen en la madre, con predisposición a la diabetes 2, lleva a un aumento del peso de los recién nacidos de 500 g. pero, cuando es el feto el portador de la mutación proveniente del padre, se produce el efecto contrario y el peso disminuye unos 530 g.

Dunger et al, 2007 (Dunger D. B, 2007), revisaron la genética del tamaño del recién nacido, pero realzan un nuevo enfoque al considerar la influencia genética más allá de la constitución fetal, considerando que algunos genes ejercen su influencia en el ambiente intrauterino y que se produce una interacción de ambas constituciones genéticas, madre y feto. Revisan las influencias genéticas en el peso del recién nacido encontrando una relación con el peso al nacer de la madre, lo que apuntaría a un efecto restrictivo por la línea materna, implicando a genes mitocondriales, todos de origen materno. Algunas variantes del genoma mitocondrial se asocian a un menor tamaño del recién nacido.

Esto ya se comenzó a vislumbrar cuando se vieron que una serie de mutaciones en el gen de la glucocinasa (Hattersley A. T, 1998) y del hepatocyte nuclear factor (HNF-1b) descrito por Edghill et al, en el 2006 (Edghill E. L, 2006) van asociadas a retrasos del crecimiento intrauterino.

La influencia genética también surge de los estudios de agregaciones familiares (Svensson A. C, 2006)

La importancia de muchos genes se ha ido descubriendo mediante la manipulación genética en ratones, con la supresión funcional de varios genes, mostrándose críticamente importantes: IGF-I, IGF-II, IGF1r, Insulina y del receptor de la Insulina (Rosenfeld, 2003) (Abuzzahab M. J, 2003; Regnault T. R, 2002). Estos hallazgos son, en gran medida, trasladables a los humanos, pues la mutación afuncional del gen IGF-I, lleva retrasos del crecimiento severos, que se sigue de más problemas en la vida postnatal. Lo mismo ocurre cuando la mutación afuncional afecta al IGF-1r. La sobreexpresión del IGF-2 produce macrosomía, como en el Síndrome de Beckwith-Wiedeman y Silver- Russel.

Al margen de esta patología, en la población normal, se observa que los niveles en sangre de cordón de IGF-1, IGF-2 e Insulina se correlacionan positivamente con el tamaño fetal, y que los niveles de GH son menores en los recién nacidos pequeños. Unos niveles elevados de receptores solubles del IGF2R o el desequilibrio con IGF-2, se asocia a un menor tamaño de los recién nacidos, aunque estos hallazgos necesitan nueva confirmación.

El “imprinting genómico” provoca diferentes efectos, según que el imprinting deje funcional el gen de origen materno o el de origen paterno. Cuando se expresan los genes paternos, como en el gen IGF2, se provoca un estímulo al crecimiento, pero si son los maternos, como el IGF2r, el crecimiento es menor. En el 2015 Moore et al (Moore G. E, 2015) se centra en la influencia del imprinting en el crecimiento fetal viendo que los genes que se expresan de la línea paterna (IGF2, IGF2R y la fracción IGF2/IGFR1 en las biopsias coriales) se relacionan con la Longitud Céfalo-Nalga (LCN) y el peso del recién nacido, aunque no existe esta relación cuando la expresión es en la placenta. El DLK 1 se asocia a un menor crecimiento intrauterino

Lunde et al (Lunde A, 2007) inciden en este efecto generacional y sugieren que la variación del peso del recién nacido depende en un 31 % de los genes fetales y en un 22 % de los genes maternos: La propuesta del impacto genético que hace, se resume en:

Peso del recién nacido

Relación familiar	Correlación	IC 95 %
Padre-hijo	0,161	0,157-0,166
Madre-hijo	0,254	0,249-0,258
Hermanos completos	0,506	0,500-0,512
Hermanos de madre	0,401	0,386-0,415

Tabla I. 1. Genes compartidos y peso fetal. (Lunde A, 2007)

Berends et al, 2008 (Berends A. L, 2008) estudiaron las asociaciones del retraso del crecimiento intrauterino y de la preeclampsia, con las agregaciones familiares, la consanguinidad y la influencia de cada uno de los padres, encontrando una asociación de ambos problemas tanto con las agregaciones familiares generacionales como con la consanguinidad, lo que sugeriría una herencia recesiva.

Freathy et al, 2010 (Freathy R. M, 2010) abordó esta influencia genética mediante GWA (Genoma Wide Association) lo que le permitió encontrar nuevos genes implicados en el crecimiento intrauterino, de especial relevancia son el rs900400 próximo al LERK1 y CCNL1, y el rs9883204 en ADCY5. Algunos polimorfismos de este último se han relacionado con el control de los niveles de glucosa y la susceptibilidad a la diabetes tipo 2, lo que lleva a la existencia de un mecanismo que predispone a la diabetes 2 en el adulto de los recién nacidos de bajo peso, lo que cambiaría una reprogramación metabólica a una causa genética común del RCI y de la diabetes del adulto.

No obstante, en 2012 el estudio de Ryckman et al (Ryckman, 2012) encuentra una escasa influencia de los alelos del rs900400, con el peso de recién nacidos pretérmino, y rechaza también una influencia de rs9883204, unos hallazgos que muestran que la expresividad genética de estos genes es mayor cuanto menor es la edad gestacional, pero estos efectos no están claros (Andersson E. A, 2011).

También Barton et al, 2016 (Barton, 2016) encontraron que algunas variantes del FTO (rs9939609), un gen relacionado con el desarrollo de obesidad, cuando tenía una mayor expresividad placentaria, originaba un feto de mayor tamaño. En los genes de expresión materna, el PHLDA2, si

se expresa en la placenta, se asocia a un mayor crecimiento fetal, en tanto que GRB10, tiene el efecto contrario, resaltando nuevamente la importancia del imprinting genómico en el crecimiento intrauterino.

Su propuesta es:

<u>Gen</u>	<u>Procedencia</u>	<u>Imprinting</u>		<u>Ubicación</u>
		<u>Placenta</u>	<u>Biopsia corial</u>	
IGF2	P	100 %	100 %	rs680
IGF2R	M/bialelico	No	12 %	rs1805075
PHLDA2	M	100 %	100 %	rs13390/rs1056819
MEST	P/bialelico	81 %	NC	rs10863
H19	M	100 %	100 %	rs2067051
DLK1	P	100 %	NC	rs1802710
MEG3	M	100 %	NC	rs45617834/rs941575
PEG3	P	88 %	NC	rs1055359
PEG10	P	100 %	NC	rs13073/rs13226637
GRB 10	M (placenta) P (cerebro)	NC	NC	NC
SLC22A18	M	100 %	NC	rs1048046/rs1048047
PLAGL1	P	100 %	NC	rs2076684
CDKN1C	M	100 %	NC	PAPn repeat

Tabla I. 2. Imprinting genómico y crecimiento fetal. (Barton, 2016)

Mediante GWAS se han ido encontrando más influencias genéticas sobre el crecimiento fetal, que cambian según la edad gestacional, y algunas están relacionadas con enfermedades del adulto (Engelbrechtsen L, 2018) (Tekola-Ayele F, 2020).

El meta-análisis de Warrington et al, 2019 (Warrington, 2019) de estudios de GWAS, amplía las variantes genéticas que influyen en el crecimiento intrauterino. En una muestra de 321323 recién nacidos identifica 146 polimorfismos y al asociarlos con 230069 madres aun añade 72 más, que actuarían modificando el ambiente intrauterino. En total identifican 190 asociaciones genéticas independientes, de ellas 129 nuevas, algunas con efectos contradictorios entre la madre y el feto.

Los hallazgos del GWAS van cambiando la interpretación de la reprogramación homeostática, debida a la restricción intrauterina, por el papel de la herencia genética, así serían los polimorfismos heredados los que explicarían primero la restricción del crecimiento intrauterino y la predisposición de las enfermedades del adulto (Horikoshi, 2016).

Chen et al 2020 (Chen J, 2020) con los haplotipos de 10374 pares madre-recién nacido, encuentra que los alelos que condicionan una mayor talla materna se asocian a una mayor duración de la gestación y un mayor tamaño del recién nacido, el efecto de estos alelos en el feto es semejante. Los alelos asociados a una tensión arterial elevada provocan los efectos contrarios. En tanto los alelos maternos asociados a una mayor glucemia condicionan un mayor peso del recién nacido, mientras estos mismos alelos en el feto conllevan un menor peso del recién nacido.

Estos estudios genéticos además de ir explicando la genética materna y fetal como condicionantes del crecimiento intrauterino, van arrinconando la hipótesis de que son los trastornos madurativos de la homeostasis el origen de las enfermedades en el adulto, explicándolos por los perfiles genéticos.

Finalmente Meler et al, 2020, (Meler E, 2019) centraron su revisión en las alteraciones genéticas implicadas en la restricción precoz del crecimiento fetal, encontrando:

Alteraciones numéricas:

- + Trisomías 21, 18,13, 16, 7, XXX, XXY.
- + Monosomía 45, X0.
- + Triploidías 69, XXX o XXY
- + Mosaicismos con trisomía 21.
- + Trisomía 16 solo en la placenta.

+ Alteraciones estructurales:

- + 47, XY, 4p-
- + 46, XY, + 16q
- +46, XX, -14, +rob (14,21)
- +46, XY, del 12 (p12)
- + 46 XY, t (2,14) (q23: q32)

A lo que habría que sumar, en restricciones más tardías, la Trisomía 22 (Morrison J. J, 1998).

La frecuencia de estas alteraciones depende de la precocidad y severidad del retraso del crecimiento, son alteraciones que solo afectan al feto, aunque, en ocasiones se circunscriben a la placenta, pero en ella los efectos más relevantes ocurren en algunas alteraciones de los cromosomas

2, 7-10, 13-18, 21-22, mientras que en el cromosoma 16 predominan las alteraciones del imprinting. Se recomienda realizar microarrays para detectar más alteraciones presentes en las restricciones del crecimiento sin otras patologías asociadas (Monier I, 2021).

En síntesis, la compleja potencialidad genética del crecimiento es la directiva que, con el adecuado soporte de nutrientes, definirá la normalidad individual del crecimiento: Multitud de genes y sus receptores, con sus polimorfismos definirán la variación de la normalidad, mientras que las mutaciones provocarán las desviaciones no normales, que habrá que ir descubriendo, en especial en los retrasos del crecimiento precoces, anteriores a la semana 32.

La mayoría de los casos de malformaciones fetales, algunos de base genética se acompañan de restricción del crecimiento; paradójicamente los fetos con solo una arteria umbilical muestran un crecimiento semejante a los cordones trivasculares (Predanic M, 2005).

Placenta.

Es el órgano encargado de las transferencias de nutrientes y gases entre la madre y el feto.

Genéticamente tiene la misma constitución que el feto y los estudios mediante GWAS muestran que la constitución genética de la placenta influye en el peso del recién nacido (Peng S, 2018).

Para conseguir un suministro adecuado y creciente de oxígeno y nutrientes, la placenta hemocorial actúa de forma local, en la zona de implantación, creando un espacio de baja resistencias vasculares mediante la sustitución de la pared endotelial y muscular de las arterias espirales y radiales del lecho de implantación por citotrofoblasto. Estos vasos quedan arreactivos y no oponen resistencia al flujo al espacio intervilloso. Los mecanismos que interactúan y su relevancia en los síndromes obstétricos han sido revisados recientemente por Brosens et al, 2019 (Brosens I, 2019) (Harris L. K, 2019).

Esta adaptación local no es suficiente, pues se necesita un volumen de sangre creciente que llegue al espacio intervilloso. También depende del crecimiento de la placenta, que aumenta la superficie de intercambio, pero el feto crece de forma más acelerada:

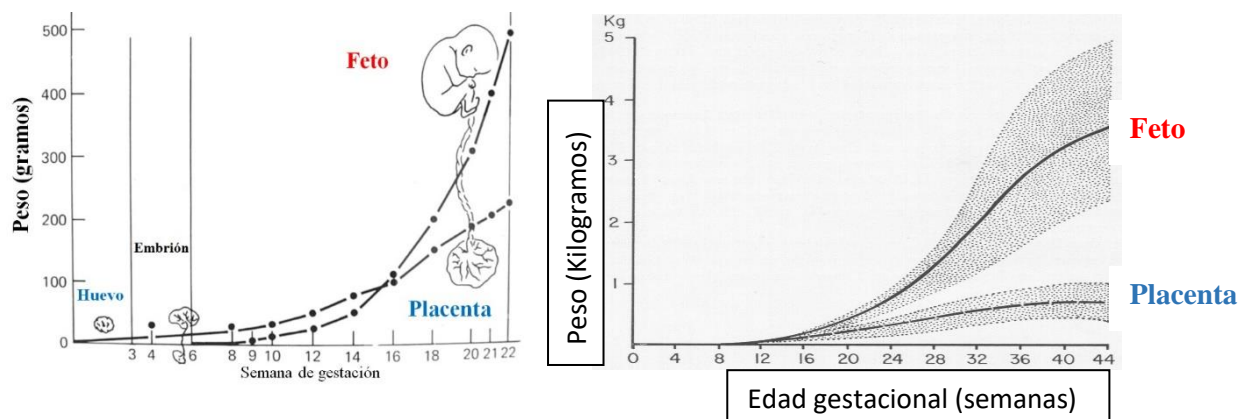


Fig I. 4 y 5. Crecimiento fetal y placentario en la gestación. (Creanga A. A, 2022)

La importancia de este flujo sanguíneo lo muestra el experimento Wigglesworth, con la ligadura vascular en uno de los cuernos de los cobayas. (Wigglesworth, 1974)

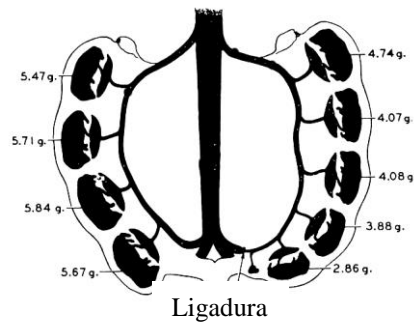


Fig. I. 6. Perfusion uterina y crecimiento fetal (Wigglesworth, 1974)

A medida que las necesidades aumentan y estas adaptaciones quedan limitadas, la progresiva maduración de las vellosidades conseguirá facilitar los intercambios. La maduración consiste en un adelgazamiento de las vellosidades terciarias y la formación de membranas vículo-sincitiales (Su, 2015).

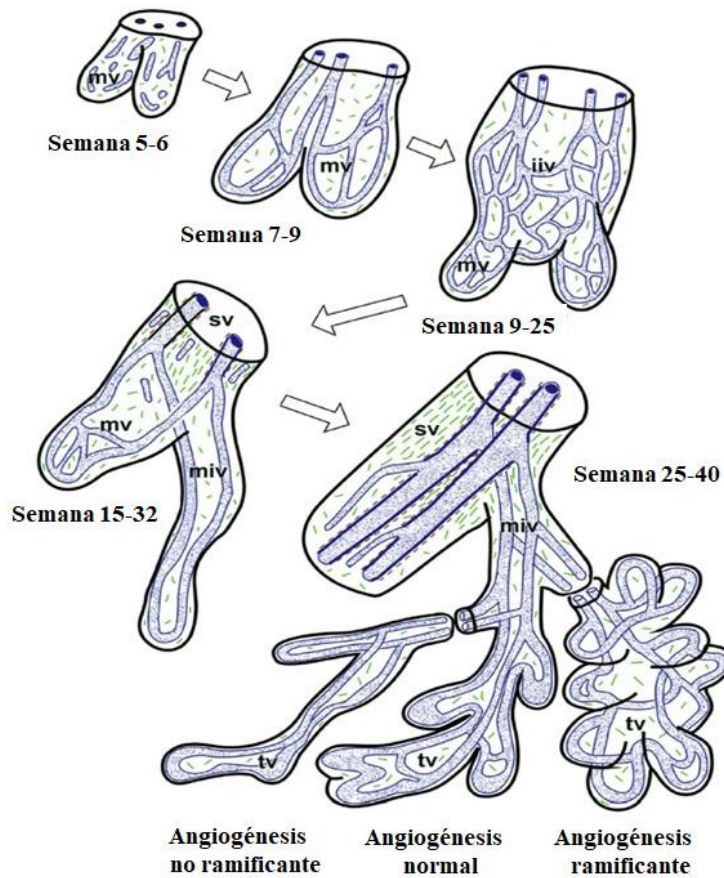


Fig I. 7. Maduración de las vellosidades coriales. (Su, 2015).

Pero para asegurar los intercambios se necesita adaptar al organismo materno, aumentando casi un 50 % la volemia y el gasto cardiaco, lo que se debe a una combinación de los efectos del shunt arterio-venoso que realiza el espacio intervilloso y de las hormonas del sincitotrofoblasto. El fracaso de estas adaptaciones es otra fuente de insuficiencia placentaria y de RCI más tardío. (Di Martino, 2019).

El papel pivotal de la placenta en el crecimiento fetal fue revisado por Bauer et al (Bauer, 1998), resaltando las interacciones endocrinas en el suministro de nutrientes.

Se ha propuesto la medición del tamaño placentario, en la primera mitad de la gestación, como marcador del crecimiento fetal (Schwartz N, 2014). La morfometría placentaria precoz es útil para la detección precoz del menor crecimiento intrauterino (Salavati N, 2019) y un marcador relevante de riesgo de muerte intrauterina (Singh T, 2012), en consonancia con las lesiones placentarias que se observan tanto en la muerte fetal, como en el RCI (Levytska K, 2017), en el que se observan multitud de lesiones tanto a nivel macroscópico como celular (Sun C, 2020), y casi todos los marcadores del funcionalismo placentario están alterados (Zamarian A. C, 2016).) (Benton S. J, 2016). La presencia de lesiones placentarias isquémicas es una circunstancia prevalente también en otros estudios (Robert M, 2018) (Kulkarni V. G, 2021), se encuentra también una menor actividad de la telomerasa y de la actividad proliferativa en las vellosidades terminales (Izutsu T, 1999).

El volumen de sangre que al espacio intervilloso ejerce un efecto directo e inmediato en el funcionalismo de la placenta. Konje et al (Konje J. C, 2003) encuentran diferencias significativas entre las gestaciones con crecimiento fetal adecuado y afectadas por restricción del crecimiento, lo que también se corroboran otros estudios (Browne V. A, 2015). Ya el aumento de las resistencias en las arterias uterinas, con el Doppler, en primer trimestre, es un marcador de restricción del crecimiento futuro (Rampello S, 2009).

Los conocimientos de alteraciones de los mecanismos de transferencia de nutrientes, como una causa de alteraciones de alteraciones del crecimiento son limitados.

Esta figura modificada de Burton GJ , Fowden AL y Thonnborg KL (Burton G. J F. A., 2016) resume los mecanismo de transporte implicados:

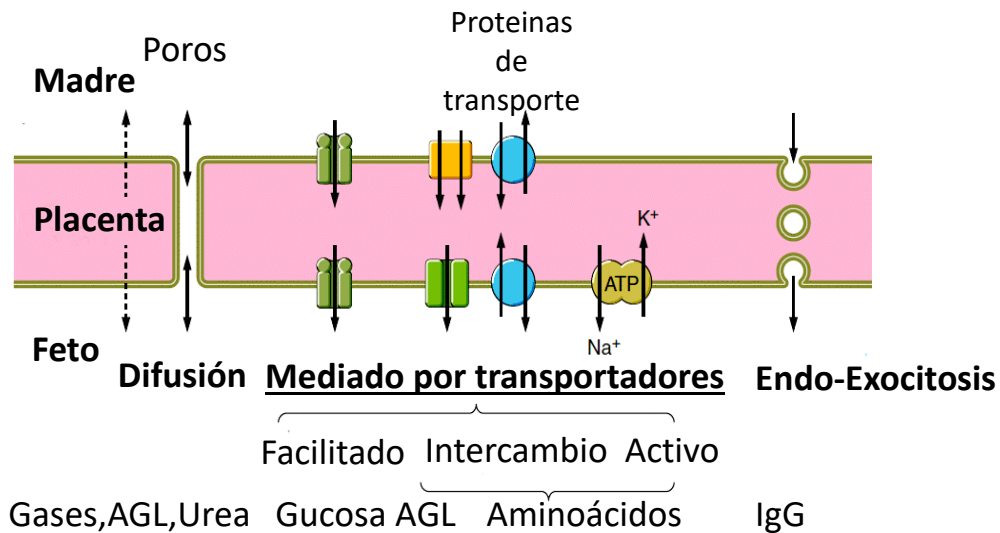


Fig I. 8. Transporte placentario de nutrientes.. (Burton G. J F. A., 2016)

La glucosa es la principal fuente de energía tanto del feto como de la placenta. Su transferencia transplacentaria es facilitada por proteínas de transporte que se modifican a lo largo de la gestación tal y como se muestra en la figura:

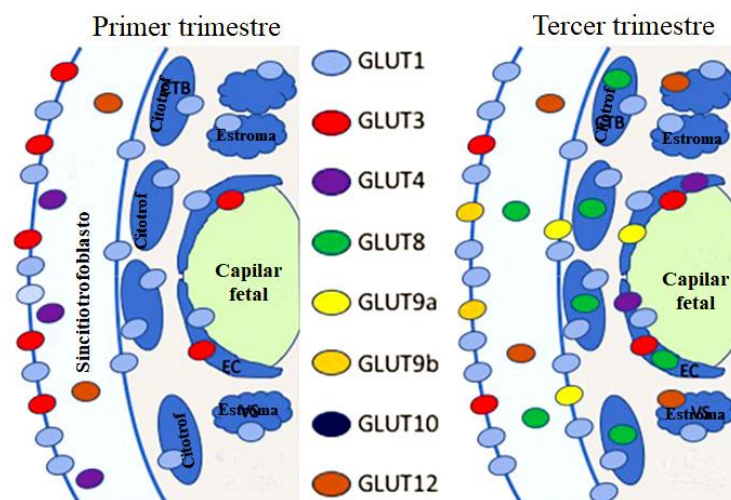


Fig I. 9. Transporte placentario de la glucosa. Modificada de Illsley NP y Bauman MU (Illsley N. P, 2020).

El protagonismo de estos transportadores de glucosa en el RCI es mal conocido, con algunos avances cuando está asociada la hipoxia, en gestaciones a gran altitud, cuando se produce una disminución del GLUT1, aunque in vitro la hipoxia estimula la expresión del GLUT1.

Sí que se observa una continuidad entre los valores de la glucosa y el crecimiento fetal (Metzger B. E, 2008) (Bartels H. C, 2020), también con los niveles de fosfolípidos poliinsaturados (Li L. J, 2022) y, en estudios experimentales, también se ve una reducción del peso los recién nacidos en las placentas deficientes en VIP (Merech, 2021).

Las funciones placentarias pueden estar limitadas, en ocasiones, por alteraciones genéticas en su constitución, los más frecuentes los mosaicismos (1-2 % de las placentas), cuyas consecuencias obstétricas han sido revisadas (Spinillo S. L, 2022) , también por los genes afectados por el imprinting (McMinn J, 2006) o alterados por el efecto de la hipoxia (McCarthy C, 2007). La acción de los tóxicos ambientales actuaría a través de la placenta (Steane S. E, 2021).

Ya se había señalado que existía una expresión diferencial de los genes HOMEODOMAIN BOX en la placenta en casos de restricciones del crecimiento intrauterino estando reducida la del HLX (expresado en el citotrofoblasto y que es un importante regulador en la proliferación y migración del trofoblasto extravillositario) y del ESX1L, un efecto que ocurre habitualmente a partir de la semana 27, mientras el DLX4 aumenta (Murthi P, 2011).

El desarrollo placentario es también dependiente de la resistencia decidual durante su formación, unas resistencias que limitan los cambios vasculares de la base placentaria y que es determinante en la preeclampsia y en la RCI (Garrido-Gómez T, 2022).

Los mecanismos fisiopatológicos que actúan entre la placenta y el RCI son complejos y han sido revisados recientemente (Burton G. J J. E., 2018) (Chassen S, 2020).

Una revisión muy actual de la fisiología de la placenta es la de Cindrova-Davies et al (Cindrova-Davies T, 2022).

Caracteres parentales, fetales y ambientales.

La customización propuesta por Gardosi et al (Gardosi J C. A., 1992) construye referencias individualizadas del crecimiento fetal con la incorporación de algunos factores que influyen, en una única ecuación obtenida mediante regresión múltiple. Sólo incluye caracteres maternos y el sexo del feto.

La influencia de estas variables ya se había considerado en estudios previos (Brenner W. E, 1976) :

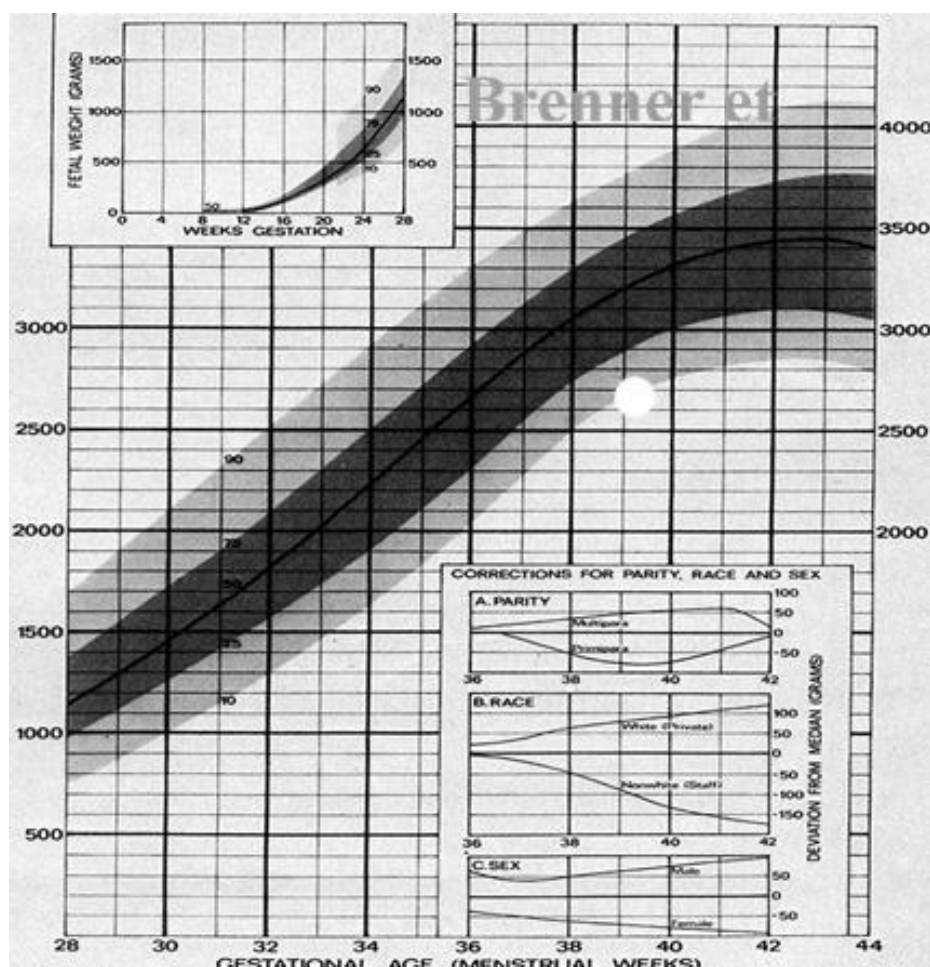


Fig I.10. Modelo de crecimiento de Brenner, 1976. (Brenner W. E, 1976)

Y poco después se publican los nomogramas de Altman y Colles (Altman D. G C. , 1980), que sólo consideran la edad gestacional, de la 33 a 42 semanas, la paridad, y el sexo del recién nacido. La complejidad de las relaciones de la talla y el peso materno, así como la raza no se incluyen aun, aunque sí se citan.

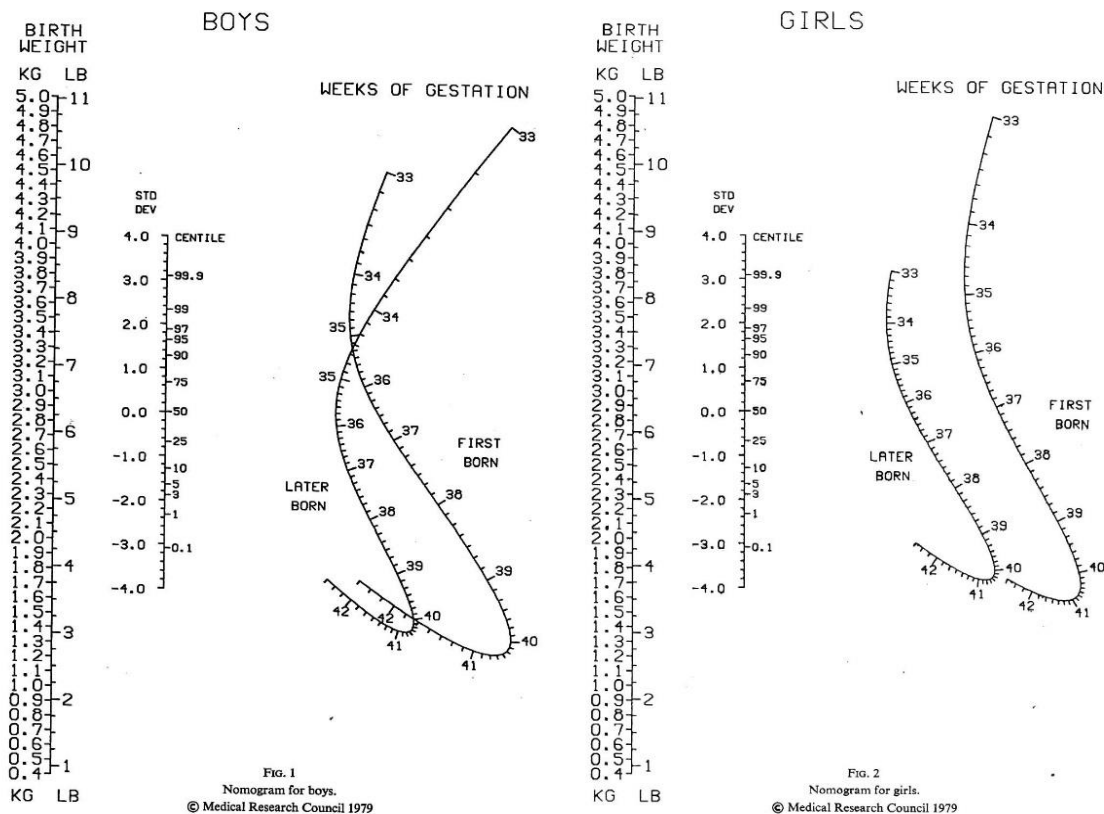


Fig I.11. Nomogramas de Altman y Colles. (Altman D. G C. , 1980).

El extenso estudio de Cogswell y Yip de 1995, (Cogswell M. E, 1995), desde los certificados del nacimiento en USA de 3.881.169 casos, en 1991, encuentra que la mayor influencia en el crecimiento es la edad gestacional, le siguen el sexo del feto, la raza/etnicidad, la paridad, la altitud, los factores sociodemográficos (edad materna, nivel educativo), IMC al inicio de la gestación, talla materna, ganancia ponderal y las exposiciones a tóxicos (tabaco, alcohol) o los factores ambientales según apunta Smith et al, en 2017 (Smith R. B, 2017).

La influencia de los **caracteres paternos** es menor que la maternal. La talla paterna explica casi un 4 % de la varianza del peso del recién nacido, pero el 11 % de su talla, estando ya presente este efecto en la longitud céfalo-nalga, y en la circunferencia cefálica. El IMC paterno no ejerce ninguna influencia notable (Knight B S. B., 2005). Estos datos no suelen recogerse en la Historia Clínica, lo que hace difícil incluirlos en la customización (Griffiths L. J D. C., 2007).

Algunas de las variables maternas, las más comunes y objetivables, son incluidas en los modelos de customización de Gardosi et al (Gardosi J C. A., 1992), pero como hemos ido señalando existen muchas otras influencias (Pioreschi A W. S.-M., 2021)

Etnia materna.

La influencia de la raza en el peso del recién nacido ha sido resaltada de forma reiterada, Brenner et al 1976 (Brenner W. E, 1976), Grundy et al, 1978 (Grundy M. F, 1978), Tuck et al 1983 (Tuck S. M, 1983), y Mc Fayden de 1984 (Mc Fadyen I. R, 1984), Cogswell y Yip de 1995, (Cogswell M. E, 1995) e incorporada en casi todas las regresiones que han llevado a las diferentes ecuaciones de customización.

El carácter multiétnico y multicultural creciente de la sociedad lleva a la incorporación de la etnia en la definición del “peso ideal” del feto, aunque no existe unanimidad de que sea necesaria esta consideración, así Ego et al (Ego A M. I., 2019) (Ego A S. D., 2006) en la customización francesa, no la incluyen, por otro lado se han detectado diferencias raciales en el crecimiento embrionario precoz (Bottomley C, 2009)

Visser et al, 2009 (Visser G. H, 2009) no encuentra diferencias raciales, salvo en la población InduPakistani. El estudio Intergrowth (Stirnemann J, 2017) genera unos estándares universales multiétnicos, con gestaciones normales, en condiciones de vida adecuada, que proponen que son aplicables en cualquier sociedad.

El editorial de Gardosi (Gardosi J. , 1995) comenta la importancia de la raza señalando que no sólo se ha encontrado diferencias del peso de los recién nacidos, sino también en las estimaciones ecográficas del peso fetal y en las medidas ecográficas crudas. Señala que cuando se encuentran diferencias en el peso de los recién nacidos superiores a un 5 % (unos 175 g en la semana 40), es imprescindible considerar la influencia étnica para una clasificación clínica adecuada y una conducción clínica ajustada.

Cogswell and Yip, en 1995 (Cogswell M. E, 1995) encuentran que los matrimonios mixtos (caucásicos y chinos), tienen un peso del recién nacido intermedio entre las dos etnias

En Nueva Zelanda, McCowan y Stewart (2004) (McCowan L S. A., 2004) (McCowan L S. A., 2004) estudiaron los pesos de los recién nacidos de gestaciones normales con caracteres maternos similares, salvo la raza, encontrando que las madres de Tonga y Samoa tenían unos recién nacidos de mayor peso que los restantes grupos étnicos. Las madres Hindúes tenían los recién nacidos de menor peso, también las Chinas tenían recién nacidos

más pequeños que las europeas, con escasas diferencias con los otros grupos como las Maorís.

En las islas Fidji, Mathai et al en el 2004 (Mathai M, 2004), encuentra también que las mujeres de origen hindú tienen recién nacidos más pequeños que las nativas, pero el estudio tiene una limitada casuística y las mujeres de origen hindú tienen además una talla y peso menores que las nativas, lo que podría explicar esas diferencias.

Janssen et al, (Janssen P. A, 2007) en el 2007 en Canadá encuentra un menor peso de los recién nacidos de origen chino y del sudeste asiático que los de origen europeo, también es menor la talla y la circunferencia cefálica, sin diferencias entre chinas y sudeste asiático. Estos hallazgos no son unánimes y Yudkin et al, (Yudkin P. L, 1983) encontraba, al contrario, un mayor peso de los recién nacidos de otros grupos étnicos, en especial si su entorno socioeconómico no era favorable

En cualquier caso, los hallazgos difieren y Mongelli y Gardosi et al. (Mongelli M, 1995) encuentran que los recién nacidos de mujeres del sudeste asiático, al contrario de lo que encuentra Janssen et al, (Janssen P. A, 2007) 2007 en Canadá, no presentan un menor peso. La menor dimensión de los recién nacidos de madres hindúes también lo encontró Parilla et al, (Parilla B. V, 2015) en el 2015 en USA.

Una dificultad adicional para ponderar el efecto de la raza es que la etnia caucásica, a partir de la definición de Blumenbach en 1795 (Blumenbach, 1795), es considerada única en todos los entornos geográficos, pero existen variaciones entre los grupos de caucásicos, mediterráneos, nórdicos, alpinos, eslavos.

Además, algunas etnias consideradas para la customización en otros entornos geográficos (Australia, Islas Británicas y USA), son poco frecuentes en nuestro medio donde son más habituales gentes procedentes de Sudamérica, que etiquetamos de andinas y del norte de África, las magrebíes. En nuestra asistencia clínica, aunque van aumentando, hay menos gestantes subsaharianas, asiáticas, indopakistanies, etc.

Sletner et al, en 2017 (Sletner L, 2017), en Noruega se aproxima a este problema aplicando los estándares universales de Intergrowth (Stirnemann J, 2017), y analizan su aplicación a una población multiétnica y sí que observa diferencias étnicas desde la semana 20, que son más claras con el progreso de la gestación. La figura es una adaptación de esta publicación:

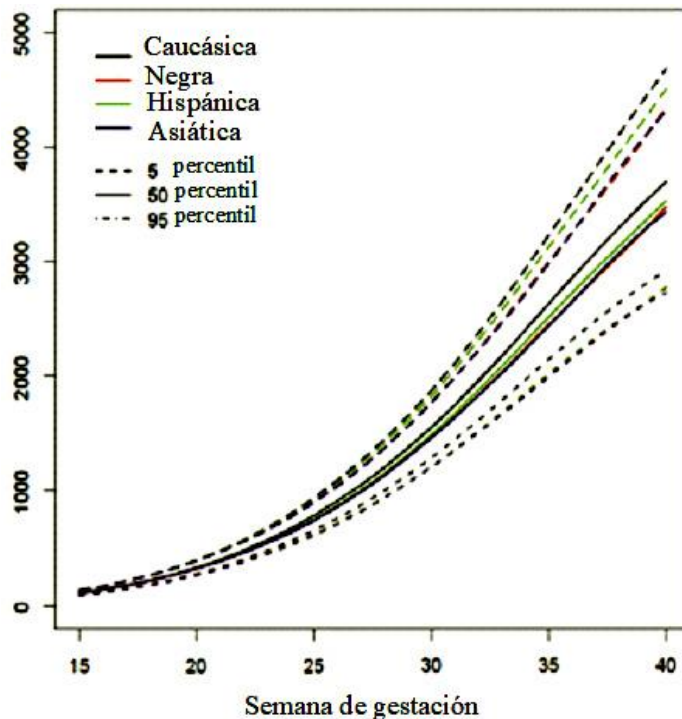


Fig I.12. Influencias de la etnia en el crecimiento fetal en Noruega.(Sletner L, 2017)

Las diferencias en el crecimiento intrauterino entre diferentes etnias podría deberse a factores no genéticos, pues la genética está poco inclinada a hablar de razas, sino de influencias ambientales y/o culturales en que desarrollan la vida (Smith R, 2018) (Vik E. S, 2020). (Yudell M, 2016)

La existencia de unas diferencias genéticas que soporten un crecimiento intrauterino diferenciado entre razas es, pues, una posibilidad no demostrada claramente, aunque los ancestros de muchos grupos pueden verse en los estudios genéticos (Bryc K, 2015), lo que hace que la polémica del efecto de la raza continúe (Ravi, 2022), no existe una base genética claramente diferencial (Mendez D. D, 2008) (Cerdeña J. P G. V., 2022), mientras que los problemas socio-económicos parecen ser más la causa subyacente del peor pronóstico perinatal, incluyendo una mayor tasa de fetos pequeños (Sheikh J. A.-F., 2022) .

Las influencias ambientales, si se produjera una integración sociocultural completa, irían difuminando las diferencias, tanto más si existe un recorrido transgeneracional.

Al generar modelos customizados hemos tenido problemas para que la etnia fuera incluida, probablemente por el escaso número de pacientes no caucásicas y a la escasa diferencia entre los pesos de los recién nacidos de

las gestantes andinas y magrebís en la semana 40, menores de un 5 % respecto a las caucásicas, diferencia que cuestiona la importancia de la individualización. (Gardosi J. , 1995)

Edad materna.

El efecto de la edad materna sobre el crecimiento fetal, en los rangos reproductivos habituales, no es muy claro. La edad si es un factor de riesgo de aneuploidías, y se asocia a una mayor frecuencia de patologías crónicas, hipertensión, diabetes, etc... problemas que son más frecuentes en edades más avanzadas, superiores a 40 años (Attali E, 2021), pero no se refieren las alteraciones del crecimiento fetal como una consecuencia directa de la edad materna. La publicación de impacto del RCOG de 2011, Reproductive Aging, no incluye las alteraciones del crecimiento fetal entre los problemas debidos a la edad (Trawick E, 2021).

Los problemas que surgen para identificar el efecto de la edad sobre el crecimiento fetal se origina en la gran cantidad de factores de confusión que se suelen asociar, unos de carácter “fisiológico” como la paridad, la obesidad, el nivel educativo, la situación socioeconómica, etc. pero también aparecen más patologías, hipertensión, diabetes... (Cogswell M. E, 1995)

Kramer (Kramer, 1987) si incluía la edad materna entre los factores que afectaban el crecimiento intrauterino, pero en estudios posteriores su presencia no es constante, Haram et al, en 2013 (Haram K, 2013) en su revisión no lo considera y más recientemente Priorschi A, et al 2021, (Priorschi A W. S.-M., 2021) tampoco contempla la edad como un factor relevante.

Di Gravio et al, en 2019 (Di Gravio C, 2019) si identifica unas menores dimensiones ecográficas, durante toda la gestación, en los fetos de las madres más jóvenes, pero sugiere que las diferencias son pequeñas y que no tendrían influencia en el desarrollo fetal. Esta influencia de la edad en el crecimiento fetal ya había señalada con anterioridad por Jolly et al, 2000 (Jolly M, 2000) y Kenny et al, en 2013 (Kenny L. C, 2013).

Newburn-Cook y Onyskiw en 2005 (Newburn-Cook C. V, 2005) publicaron una revisión sistemática centrada en los efectos que, sobre la prematuridad y la restricción del crecimiento intrauterino, ejerce la edad materna, señalando que les era difícil sacar conclusiones por la dificultad

de deslindar la edad de los factores de confusión que se asocian, paridad, estado socioeconómico, tabaco, patologías crónicas preexistentes, patologías asociadas... etc, pues, cuando se podían excluir los factores de confusión, el pronóstico de la gestación no cambia con la edad.

En el estudio del modelo de crecimiento intrauterino de la WHO, Kiserud et al (Kiserud T P, 2017) (Kiserud T, 2021) apuntan que la edad materna ejerce una influencia positiva en el crecimiento intrauterino que cuantifican en un 2-3 % por cada 10 años, por lo que, en ausencia de patología asociada, la edad aportaría un plus al crecimiento

Gardosi y Mongelli (Gardosi J M. M., 1995) y otras propuestas de customización del crecimiento fetal no incluyen la edad en sus ecuaciones de regresión, tampoco la propuesta por Fujita et al, en el 2020. (Fujita M. M, 2020)

La edad materna si es contemplada por Sahota et al. (Sahota D. S K. K., 2008) en sus ecuaciones, aunque no hace referencia a los motivos de su inclusión, seguramente inducido por las afirmaciones de Kramer et al (Kramer, 1987) y otros estudios poblacionales. En sus modelos de regresión la edad es una variable significativa.

Pain et al, (Pain S, 2006) en 2006, introduce la edad materna en su modelo en la población australiana observando que el peso del recién nacido aumenta con la edad materna, pero su influencia no es lineal, crece hasta los 35 años y desde los 42 años tiene una influencia negativa.

Otro factor de confusión es la difícil diferenciación entre Pequeños para la Edad Gestacional (PEG) y Retrasos del Crecimiento Intrauterino (RCI).

Rodríguez et al, en 1995 (Rodríguez C, 1995) encontró que por debajo de los 24 años se producía un aumento creciente de PEG, pero como su estudio se basaba en datos de documentos administrativos no se puede deslindar los PEG de los RCI ni el peso de los factores de confusión.

Más interés tiene el trabajo prospectivo de Zapata-Masías et al, del 2016 (Zapata-Masias Y, 2016), que si refiere que la tasa de RCI en mayores de 40 años es de un 17 %, mientras que en menores de 35 años es del 14 %, aunque los ingresos neonatales son menos frecuentes en el grupo de mayor edad, que si presenta una mayor mortalidad perinatal. En el grupo de más de 40 años también es mayor la incidencia de macrosomía. Tampoco es clara la diferenciación entre PEG y RCI.

En 2021 Guarga Montori et al (Guarga Montori M, 2021), estudia el impacto de la edad en una población de más de 27455 recién nacidos gestaciones únicas de un Hospital de Zaragoza, tampoco diferencia PEG de RCI, concluyendo que es sólo en edades superiores a 40 años cuando la incidencia aumenta.

Frick (Frick, 2021) ha revisado los problemas asociados a la reproducción con la edad y en el espacio dedicado a la restricción del crecimiento fetal y encuentra que sus riesgos aumentan sobre un 40 % en el grupo de 35-40 años, pero de forma muy acusada a partir de los 40 años.

En tanto que la influencia de la edad sobre el crecimiento intrauterino, en ausencia de patologías asociadas, es débil, si existen observaciones y estudios experimentales para explicar su fisiopatología.

En madres muy jóvenes, en fase aun de crecimiento podría surgir una competitividad por los nutrientes entre la madre y el feto, que provocará el RCI, este efecto es difícil de explicar en las fases precoces de la gestación, cuando las necesidades nutritivas son mínimas.

Lean et al (Lean S. C, 2017) estudia la morfología y la funcionalidad de las placentas en gestante jóvenes y mayores de 35 años, encontrando alteraciones a nivel vellositarios y defectos funcionales en las de mujeres de más de 35 años. Los mecanismos fisiopatológicos que propone se resumen en la figura:

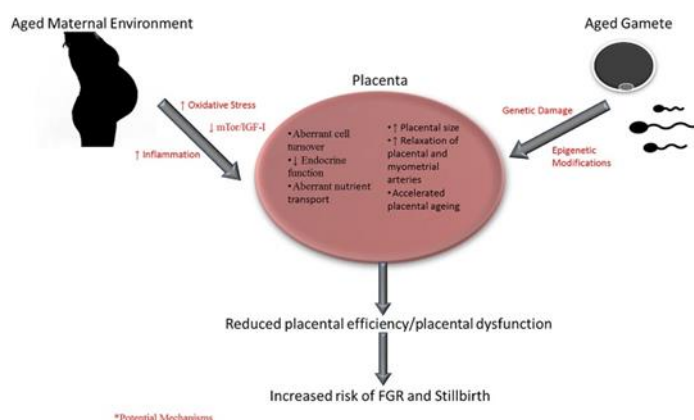


Fig I.13. Mecanismos implicados por la edad materna en el crecimiento fetal. (Lean S. C, 2017)

Así pues la reproducción tardía podría estar afectada por algunos efectos epigenéticos, que podrían haber surgido durante el desarrollo folicular y la maduración del ovocito, pero también existiría un factor

decidual que influiría en la formación de la placenta. Hirata et al (Hirata Y, 2021) han podido ver que en los ratones se encuentra un menor contenido de citoquinas inflamatorias (IL)1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α , en las placentas de las madres de mayor edad, así como una menor acumulación de células inmunes deciduales.

En 2022 el ACOG ha elaborado el consenso n° 11 sobre la situación de las gestaciones en mujeres de 35 o más años, pero hay dificultades para distinguir las alteraciones de crecimiento con el Bajo Peso, ya que sí es evidente que la tasa de pretérmino aumenta con la edad de la gestante, pero aceptando que la mortalidad perinatal está más vinculada con el RCI, mostramos el comportamiento de esta mortalidad en la siguiente figura de Gantt et al (Gantt A, 2022):

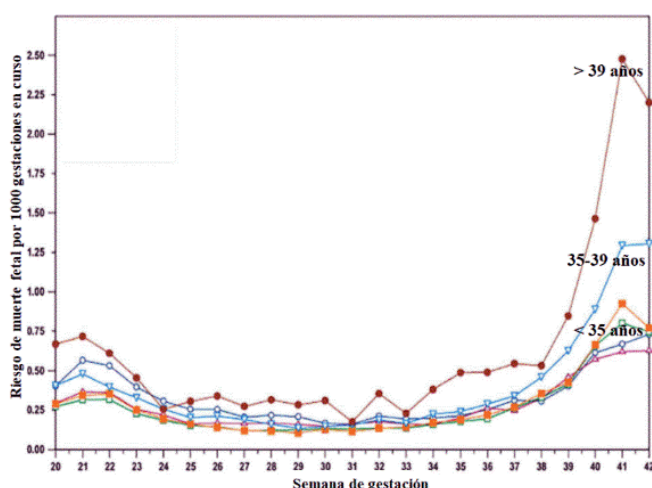


Fig I 14. Mortalidad fetal según la edad gestacional en mujeres menores de 35 años, 35 a 39 años y mayores de 39 años. (Gantt A, 2022)

Existen pues indicios clínicos y bases fisiopatológicas para pensar que la edad debiera considerarse en la construcción de modelos de customización, aunque los factores de confusión asociados podrían ser responsables, en cierta medida, de estos efectos.

En nuestros intentos de generar unos modelos de customización propios, cuando se ha considerado la edad materna esta ha sido incluida con facilidad en los modelos.

Tamaño materno.

Peso.

Tras la edad gestacional es el peso de la madre el que parece ejercer una mayor influencia sobre el crecimiento intrauterino. En ocasiones no se ha abordado el efecto del peso sino su relación con la talla mediante el Índice de Masa Corporal (IMC o BMI).

Las dimensiones maternas ejercen una influencia significativa con el peso del recién nacido, el peso materno explicaría casi el 10 % de la varianza, y el IMC solo un 7 %, que disminuye más si se ajusta con la glucemia basal. Las influencias sobre la talla del recién nacido son también elevadas, con un R^2 de 0,073 (Knight B S. B., 2005).

Pain et al, (Pain S, 2006) en 2006 en su propuesta no incluye el peso materno aislado, sí la talla, pero considera su combinación en el IMC., y concluye que la relación entre el IMC y el peso fetal no es lineal. Los IMC inferiores a 30 se asocian a una disminución del peso fetal, pero con valores superiores a 45 se acelera, siendo inapreciable el efecto con IMC entre 30 y 45. Estas observaciones le lleva a especular a la existencia de trastornos metabólicos sutiles cuando el IMC es mayor de 45 o menor de 30, pero los IMC superiores a 45 son excepcionales, ligados a obesidades mórbidas. Las pacientes de este estudio muestran siempre sobrepeso.

Rubini et al, en 2022 (Rubini E) aborda estas relaciones entre la obesidad, los trastornos en el metabolismo de los folatos y de la metionina sobre la microbiota intestinal, y les atribuye una influencia sobre la salud fetal y del recién nacido.

Canavan and Deter, (Canavan T. P, 2014) en 2014 no encuentran ninguna influencia del IMC con el crecimiento fetal, aunque sólo presentan el crecimiento de parámetros ecográficos y no el peso final de los recién nacidos.

Zhao et al, 2018 (Zhao R, 2018) si encuentra que los BMI anormales se asocian a trayectorias de crecimiento modificadas con mayor incidencia de PEG en el rango inferior y de GEG en el rango superior. Unas trayectorias influidas también por la ganancia ponderal.

La revisión sistemática de Heslehurst et al, en 2017 (Heslehurst N, 2017), añade otro factor asociado a la obesidad: la mayor frecuencia de gestaciones postérmino. La situación inflamatoria y el stress oxidativo de estas situaciones podría ser un indicador de un menor crecimiento intrauterino (Ferguson K. K, 2018)

Creanga et al, (Creanga A. A, 2022) en 2022 ha revisado los problemas reproductivos que surgen en la mujer obesa y la alteración endocrino-metabólica, que provoca un equilibrio de nutrientes particular, con la aparición de patologías que afectan a la madre y al feto, donde también habría que incluir perfiles epigenéticos (Lecorguillé M, 2022) .

No todos los efectos de la obesidad sobre el crecimiento intrauterino responderían a una influencia ambiental, hay perfiles genéticos que relacionan la obesidad con el peso al nacimiento (Tyrrell J). Los recién nacidos GEG aumentan y hay una mayor mortalidad prenatal. La magnitud de este problema crece y entre 2016 y 2020 la frecuencia ha aumentado un 4 % en la población americana, del 25,5 al 29,5 %:

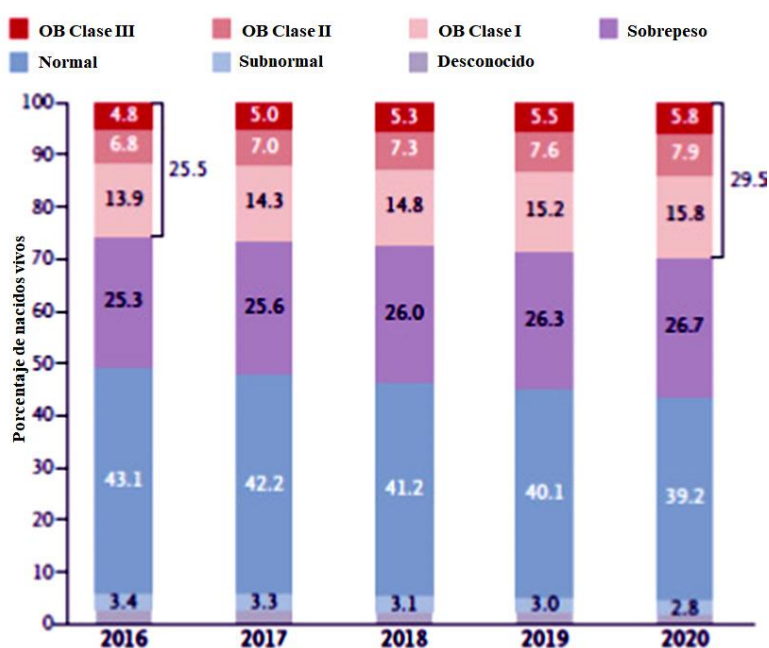


Fig I. 15. Evolución de la obesidad materna en la población americana. (Creanga A. A, 2022)

Un factor que también influye en el crecimiento intrauterino es la ganancia ponderal en la gestación (Zhao R, 2018), que podría estar influenciada por trastornos endocrinos, pero también actuaría a través de alteraciones epigenéticas (Kawai T, 2015)

Talla.

La talla influye sobre el crecimiento intrauterino y postnatal mediante influencias genéticas y no genéticas, ya que también expresa aspectos culturales y nutricionales, en especial en los países menos desarrollados.

El estudio prospectivo longitudinal, liderado por la Universidad de Exeter (Knight B S. B., 2005) analiza la influencia de varios componentes maternos y paternos sobre el peso del recién nacido y el crecimiento longitudinal. En la vertiente materna se observa como su talla tiene un coeficiente de determinación de 0,032 con el peso del recién nacido y del 0,067 con su talla, el IMC muestra unos coeficientes semejantes. En la vertiente paterna solo la talla muestra unos coeficientes de determinación significativos 0,109 con la talla y 0,036 con el peso.

Addo et al, (Addo O. Y, 2013) en 2013 estudió, de forma específica, el efecto de la talla materna sobre el crecimiento intrauterino y postnatal viendo una influencia lineal de la talla materna, no obstante, su coeficiente de determinación era solo 0,036. La situación, en mujeres de < 150 cm., derivaría de la menor ingesta de nutrientes, del tamaño reducido de los órganos reproductivos, en especial el útero, y de la menor dimensión de todos los órganos y sistemas maternos. Tras el nacimiento serían las influencias genéticas el factor prioritario

Myklestad et al, (Myklestad K, 2013) en 2013 encuentran una mayor duración de la gestación con el aumento de la talla materna, un efecto que no se modifica por otros factores maternos. La talla paterna no ejerce ninguna influencia. Sería esta mayor duración de la gestación uno de los factores que participarían en un mayor peso de los recién nacidos.

Zhang et al muestran que las relaciones entre la talla maternal y las dimensiones del recién nacido tienen una base genética, mientras que la influencia paterna es escasa (Zhang G, 2015).

La influencia de la talla materna, normalmente asociada también a su mayor peso, ha sido considerada en todos los modelos de customización.

Paridad.

Es una observación clínica que el peso de los recién nacidos aumenta con la paridad materna, un efecto con un factor de confusión, la edad.

El efecto de la paridad sobre el crecimiento intrauterino sólo es debido a unas mejores condiciones ambientales (suministros de nutrientes, espacio de acomodación); si existe una identidad paterna, los efectos genéticos quedan excluidos. Esto fue señalado por Morales-Roselló et al, 1997 (Morales-Roselló J. M.-G.-L., 1997) en cuyo estudio no encuentra diferencias debidas a la paridad con su modelo predictivo genético, mientras que con el modelo real si se observaba un mayor tamaño de los fetos de multíparas que progresa sutilmente desde la semana 33 a la 40, cuando alcanza 356 g.

Otros factores maternos:

Los factores implicados en el crecimiento intrauterino y en el peso del recién nacido que hemos comentado no son los únicos implicados y, descartando la edad gestacional como el factor más importante, existen otros, cuya inclusión en los procedimientos de customización es difícil, y son los que quedarían más contemplados con las referencias locales.

- **Nutrición materna:** Sobre la que Stephenson y Symonds, (Stephenson T, 2002) en 2002 publicaron un editorial en el Symposium sobre el peso al nacer, en la que resumen las evidencias del efecto de las carencias nutritivas y los mecanismos fisiopatológicos que justificarían la repercusión en el crecimiento fetal y en las enfermedades del adulto. Mientras la repercusión en el crecimiento fetal sólo se ve en las restricciones calóricas severas en el 2º y 3º trimestre, los efectos en el 1º trimestre serían a través del tamaño placentario y cambios adaptativos maternos a la gestación (Lumey, 1992). En poblaciones con compromisos nutritivos se encuentra que una suplementación calórica pre-gestacional o gestacional disminuye la frecuencia de recién nacidos de bajo peso (Taneja, 2022)

- **Influencias sociales:** También resumidas por Spencer y Logan (Spencer N, 2002) en 2002, que remarcan que estas son el resultado de influencias mantenidas en el tiempo, también trans-generacionales, lo que dificulta su corrección. Aquí radicarían la mayoría de las influencias atribuidas a la raza (Sheikh J, 2022).

-Ejercicio físico: Morris et al, en 2005 (Morris S. N, 2005) observaron que el ejercicio moderado en las gestantes de bajo riesgo es beneficioso para la gestación y no conlleva efectos adversos para la madre ni el feto.

Sin embargo, se debe considerar que la actividad física materna desvíe parte del gasto cardiaco hacia los músculos activos, lo que conllevaría una reducción paralela del flujo a la placenta si el gasto cardiaco no lo compensa. Si hay una reducción se afectaría el suministro de O₂ y nutrientes, lo que limitaría el crecimiento intrauterino. Perkins et al, en 2007 (Perkins C. C, 2007) encontraron una correlación negativa entre la actividad física aeróbica practicada y el crecimiento fetal, que alcanzaba hasta 600 g. en los casos con más ejercicio. Esta influencia era más acusada en las mujeres de más talla.

- Alteraciones del sueño: Louis et al, 2010, ya señalaron las repercusiones de la apnea obstructiva del sueño sobre la gestación. Más reciente es Facco et al, 2022 (Facco F. L, 2022) los que revisan las repercusiones de esta apnea y otras alteraciones del sueño, con las complicaciones del embarazo señalando, entre los riesgos asociados a la apnea las alteraciones del crecimiento fetal. El insomnio se ha relacionado también como un factor de riesgo de bajo peso (Yang Q, 2022)

-Influencias ambientales:

- Altitud: El crecimiento fetal está claramente influenciado por la altitud. Este efecto tiene factores de confusión, pero Cogswell et al, (Cogswell M. E, 1995) en 1995 lo estudia en una población americana viendo que el efecto es curvilíneo y que el efecto, en las mayores altitudes, no se asocia a un peor pronóstico perinatal.

La influencia de la altitud en el peso del recién nacido ha sido revisada por Yang et al (Yang, 2020) encontrando que por cada 1000 metros de altitud el peso del recién nacido disminuye en casi 100 g. una influencia que debiera tenerse en cuenta si las referencias que se aplican son de una población de una altitud distinta.

- Exposiciones laborales: El efecto de la actividad laboral sobre la gestación ha sido revisado por Cai et al, 2020 (Cai C, 2020) encontrando que, en relación con su intensidad, repercute en la frecuencia de partos pretérmino y de recién nacidos de bajo peso, pero no evalúa la calidad del crecimiento, esta situación también se ha encontrado en nuestro país (Ish J G. R.-M., 2020). La tasa de exposición laboral en el embarazo, en España, alcanza un 50 % de las gestantes (García A. M, 2012) .

Otra agresión relacionada con la actividad laboral es la exposición a disruptores químicos, revisados por Street y Bernasconi (Street M. E, 2020) en 2020, que analizan la fisiopatología de sus acciones sobre la gestante, la placenta, el feto y las consecuencias postnatales, pero no consiguen encontrar ninguna significación estadística, lo que no significa que sean inocuos, concluyendo que son necesarios estudios prospectivos extensos para aclarar los efectos.

Estos resultados no están acordes con los hallazgos de Snijder et al, 2012 (Snijder C. A, 2012), que encuentran que la exposición materna a hidrocarburos policíclicos aromáticos, phtalatos, compuestos alcalilfenólicos y pesticidas influyen el crecimiento fetal. Un hallazgo acorde con la publicación de Birks et al. 2016 (Birks L, 2016)

Recientemente Ish et al, (Ish J G. R.-M., 2022) en 2022, analizan una serie prospectiva de 1739 gestaciones de un solo feto pero no logran demostrar una influencia del estrés ocupacional sobre el crecimiento fetal, tampoco con los disruptores bioquímicos.

Finalmente, Ferguson et al en 2018, (Ferguson K. K, 2018) encuentra un crecimiento fetal reducido, en evaluaciones ecográficas, asociado a un aumento de los marcadores de inflamación y estrés oxidativo.

- Influencias estacionales: Vienen mediadas por factores ambientales sociodemográficos y biológicos, dando una relevancia a las temperaturas más elevadas como un factor limitante del crecimiento (Pereira G, 2012) .

Sexo fetal.

La observación del mayor tamaño de los recién nacidos varones es universal y unánime en todas las sociedades, aunque hay más variabilidad en la magnitud de las diferencias.

Las diferencias en el crecimiento intrauterino y en el pronóstico perinatal entre los sexos ya fueron descritas en 1786 por Clarke (Clarke, 1788). Una de las características de esas diferencias es que tienen escasos factores de confusión (Cogswell M. E, 1995). En el material de Cogswell et al (Cogswell M. E, 1995), la diferencia es de 135 g en caucásicas y 125 en africanas. En una población semejante Zhang y Bowes de 1995 (Zhang J, 1995), la diferencia es de 150 g. pero en nuestra población más reciente es de 193 g en la población caucásica y en los modelos de customización, los coeficientes que se les asigna oscilan entre 104 de Figueras et al (Figueras F M. E., 2008) a 143 en el modelo de Sahota (Santona, 2008).

Más controvertido es cuando comienzan a manifestarse las diferencias, pues hay quien las observa ya en momentos iniciales, con unas medidas de la longitud céfalo-nalga (LCN) superiores en los varones, lo que, dada la precisión de las medidas y otras fuentes de error, con unas dimensiones pequeñas debería de hacer difícil encontrarlas. Quizás el modelo de crecimiento podría afectar las mediciones, influyendo menos si el crecimiento es lineal (Heinrichs C, 1995), cuando la variabilidad dependería esencialmente de las observaciones, o si el crecimiento es pulsátil (Lampl, 2009) cuando se añadiría el momento del brote en que se realiza la medida.

Si existe unanimidad en que, con el progreso de la gestación, las diferencias de tamaño son más cuantificables, evidenciándose claramente en las últimas semanas de gestación. Morales-Roselló, en 1997 (Morales-Roselló J. M.-G.-L., 1997) vio que las diferencias entre su modelo genético y el real eran nulas en la 30 semana, mientras en que la 40 semana, la diferencia era de 256 g. a favor de los varones.

El feto varón tendría un mayor potencial genético de crecimiento, una menor histocompatibilidad con la madre y un efecto anabólico por la secreción de testosterona de sus testículos. Además, la función placentaria tendría respuestas específicas al estrés según su constitución cromosómica, y, se observa, que los glucocorticoides inducen respuestas restrictivas en el sexo femenino, que iría aumentando en las semanas finales de la gestación. Este tipo de respuestas explican la mayor resistencia de los fetos femeninos al estrés (Clifton, 2010).

Marcadores del cribado del primer trimestre.

Mientras que los caracteres más relevantes que modulan el crecimiento fetal son los maternos y el sexo del feto, presididos por la edad gestacional, el desarrollo del potencial del crecimiento fetal va a estar también modulado por las interacciones que, con la implantación, se producen entre la madre y el feto, y que condicionará la calidad de la placentación y las posibilidades de suministro de nutrientes la gestación inicial. Se ha visto cambios en la trayectoria del crecimiento del CRL con el desarrollo inicial de la placentación, que se relacionaba después con el peso del recién nacido (van Uiter E. M, 2013), aunque uno de las incógnitas que subyace es el modelo de crecimiento existente, lineal (Heinrichs C, 1995), o pulsátil (Lampl, 2009).

La introducción de los marcadores bioquímicos de aneuploidías, en el primer y segundo trimestre, el valor relativo de las medidas fetales y placentarias, y la evolución de las resistencias de las arterias uterinas han sido incorporadas a estos estudios.

Una parte de estos estudios encuentran relaciones significativas con el crecimiento fetal, por lo que podrían ayudar a predecir la probabilidad de sus desviaciones (GEG o PEG), pero su valor relativo las hace poco útiles, de forma aislada o combinada, para el cribado de los trastornos del crecimiento (Parry S, 2022).

También se han estudiado alguno de estos factores en el líquido amniótico, lo que hace menos fácil su aplicación clínica, pero apuntan que los niveles elevados de AFP se asocian a un riesgo de restricción del crecimiento (Roig M. D, 2005)

Ecográficos

Hackmon et al, (Hackmon R, 2008) comparan la LCN esperada y observada en un grupo de fetos macrosómicos con recién nacidos de peso normal, encontrando que la LCN en el grupo macrosómico era significativamente mayor, sugiriendo que, en los casos más notables, la macrosomía ya está presente en el cribado de aneuploidías. Esta observación la había hecho Dickey y Gasser en 1993 (Dickey R. P, 1993), en las medidas de la LCN tras FIV y el peso final del recién nacido.

Smith et al, (Smith G. C, 1998) en 1998 sugirieron también un menor crecimiento de la gestación inicial en casos de crecimiento fetal subóptimo.

Plasencia et al, (Plasencia W, 2012) en 2012 encuentra una asociación de marcadores ecográficos del primer trimestre, TN y Doppler de uterinas con el peso del recién nacido, generando un modelo que incluye también variables maternas, donde incluye, junto a las clásicas, la edad materna y el hábito tabáquico con un $R^2 = 0,167$, que si se aplican para predecir los GEG consiguen unas áreas en las curvas ROC = 0,722.

Más reciente es el estudio que encuentra ritmos de crecimiento diferenciados de la LCN según el peso de los recién nacidos (van Uitert E. M, 2013)

Bioquímicos.

La calidad del desarrollo de la placentación se expresa a través de las tasas de la PAPP-A y la β -hCG, por la intensidad de la formación del trofoblasto. La PAPP-A es una proteasa de las proteínas que fijan el IGF, por lo que facilita su disponibilidad, actuando como un factor para el desarrollo vellositario, el aumento de la hCG sería una consecuencia.

Poon et al, (Poon L. C K. G., 2011) en 2011, sobre una extensa muestra de más de 30000 gestaciones, reclutadas en el cribado del primer trimestre, construye unas referencias propias del peso fetal y, con un modelo basado solo en la edad gestacional, consigue un R^2 de 0,574, que aumenta al 0,636 si se añaden las características maternas y los marcadores bioquímicos y ecográficos del primer trimestre.

Plasencia et al, (Plasencia W, 2012) en 2012 encuentran una asociación de los marcadores de síndrome de Down del primer trimestre PAPP-A, β -hCG con el peso del recién nacido, sin embargo esta asociación es poco resolutive para el diagnóstico (Lesmes C, 2015)

Parry S et al (Parry S, 2022) estudian en la semanas 6 a 13 y 16 a 21, 10 determinaciones analíticas la mayoría utilizadas para el cribado de aneuploidías o de la preeclampsia y encontrando asociaciones significativas con un peor pronóstico de la gestación pero estos hallazgos no son adecuados para utilizarlos de forma aislada o combinada, incluso con las características maternas, para generar un pronóstico.

Estima que estos resultados hacen a estas determinaciones, de forma aislada o combinada, poco decisivas para el cribado o diagnóstico de las alteraciones del crecimiento intrauterino.

La figura resume sus resultados para su aplicación en el diagnóstico de algunas patologías de la gestación en las determinaciones entre la semana 6 y la 13, y entre la 16 y 23:

Odds ratios y areas bajo la curva en el diagnóstico

6 a 13 semanas	Normal	Preeclampsia	Id + Pretermino	PEG	Mortinato
sFlt-1 (pg/mL)	OR (95% CI)	0.80 (0.72–0.90) ^a	0.80 (0.71–0.89) ^a	0.76 (0.67–0.86) ^b	0.88 (0.64–1.20)
	AUC (95% CI)	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.57 (0.54–0.61) ^b	0.53 (0.45–0.61)
ADAM12 (ng/mL)	OR (95% CI)	0.75 (0.66–0.85) ^a	0.75 (0.67–0.85) ^a	0.74 (0.64–0.86) ^a	0.70 (0.49–0.99) ^a
	AUC (95% CI)	0.57 (0.54–0.60) ^b	0.57 (0.54–0.60) ^b	0.57 (0.53–0.60) ^b	0.58 (0.49–0.67)
Endoglin (ng/mL)	OR (95% CI)	0.97 (0.87–1.08)	0.96 (0.87–1.07)	1.03 (0.91–1.16)	0.87 (0.64–1.18)
	AUC (95% CI)	0.51 (0.48–0.54)	0.51 (0.48–0.54)	0.51 (0.48–0.55)	0.55 (0.46–0.64)
VEGF (pg/mL)	OR (95% CI)	1.32 (1.19–1.47) ^c	1.35 (1.22–1.49) ^c	1.27 (1.13–1.43) ^c	1.14 (0.86–1.51)
	AUC (95% CI)	0.58 (0.55–0.61) ^b	0.58 (0.55–0.61) ^b	0.57 (0.53–0.60) ^b	0.53 (0.45–0.62)
β -hCG (ng/mL)	OR (95% CI)	0.81 (0.71–0.91) ^a	0.79 (0.70–0.89) ^a	0.96 (0.84–1.10)	1.13 (0.80–1.59)
	AUC (95% CI)	0.55 (0.52–0.58) ^b	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.51 (0.47–0.54)	0.53 (0.43–0.62)
AFP (IU/mL)	OR (95% CI)	0.97 (0.85–1.09)	1.01 (0.90–1.14)	1.39 (1.22–1.59) ^c	1.44 (1.10–1.88) ^c
	AUC (95% CI)	0.50 (0.47–0.53)	0.51 (0.48–0.54)	0.58 (0.55–0.62) ^b	0.56 (0.47–0.65)
PlGF (pg/mL)	OR (95% CI)	0.74 (0.63–0.86) ^a	0.74 (0.64–0.86) ^a	0.77 (0.66–0.92) ^a	1.05 (0.68–1.63)
	AUC (95% CI)	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.55 (0.52–0.59) ^b	0.52 (0.44–0.60)
Inhibin A (pg/mL)	OR (95% CI)	0.99 (0.89–1.10)	0.97 (0.88–1.07)	1.03 (0.91–1.16)	0.94 (0.71–1.24)
	AUC (95% CI)	0.49 (0.46–0.52)	0.50 (0.47–0.53)	0.51 (0.47–0.54)	0.53 (0.44–0.62)
PAPP-A (mIU/mL)	OR (95% CI)	0.69 (0.60–0.80) ^a	0.70 (0.61–0.81) ^a	0.62 (0.52–0.73) ^a	0.75 (0.51–1.12)
	AUC (95% CI)	0.59 (0.56–0.62) ^b	0.59 (0.56–0.62) ^b	0.60 (0.57–0.64) ^b	0.58 (0.50–0.66)
sFlt-1—to—PlGF ratio	OR (95% CI)	1.07 (0.93–1.24)	1.06 (0.92–1.22)	0.95 (0.81–1.12)	0.84 (0.55–1.28)
	AUC (95% CI)	0.51 (0.48–0.54)	0.51 (0.48–0.54)	0.51 (0.48–0.55)	0.55 (0.46–0.63)

Odds ratios y areas bajo la curva en el diagnóstico

16 a 23 semana	Normal	Preeclampsia	Id + Pretermino	PEG	Mortinato
sFlt-1 (pg/mL)	OR (95% CI)	0.88 (0.79–0.97) ^a	0.88 (0.79–0.97) ^a	0.91 (0.81–1.02)	1.26 (0.93–1.70)
	AUC (95% CI)	0.54 (0.50–0.57) ^b	0.54 (0.51–0.57) ^b	0.53 (0.50–0.57)	0.56 (0.48–0.65)
ADAM12 (ng/mL)	OR (95% CI)	0.92 (0.84–1.02)	0.93 (0.85–1.02)	0.96 (0.86–1.07)	0.85 (0.65–1.13)
	AUC (95% CI)	0.52 (0.49–0.56)	0.52 (0.49–0.55)	0.52 (0.48–0.55)	0.56 (0.46–0.66)
Endoglin (ng/mL)	OR (95% CI)	1.29 (1.16–1.44) ^c	1.28 (1.16–1.43) ^c	1.38 (1.22–1.56) ^c	1.21 (0.88–1.66)
	AUC (95% CI)	0.56 (0.53–0.60) ^b	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.59 (0.55–0.62) ^b	0.54 (0.45–0.63)
VEGF (pg/mL)	OR (95% CI)	1.21 (1.08–1.35) ^c	1.22 (1.10–1.36) ^c	1.03 (0.91–1.17)	0.95 (0.69–1.31)
	AUC (95% CI)	0.56 (0.52–0.59) ^b	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.51 (0.47–0.54)	0.51 (0.42–0.60)
β -hCG (ng/mL)	OR (95% CI)	0.93 (0.84–1.03)	0.93 (0.85–1.03)	1.02 (0.91–1.14)	1.00 (0.74–1.35)
	AUC (95% CI)	0.52 (0.49–0.55)	0.52 (0.49–0.55)	0.50 (0.46–0.53)	0.50 (0.41–0.59)
AFP (IU/mL)	OR (95% CI)	1.03 (0.92–1.14)	1.04 (0.93–1.15)	1.36 (1.20–1.54) ^c	1.14 (0.83–1.55)
	AUC (95% CI)	0.49 (0.46–0.52)	0.50 (0.47–0.53)	0.57 (0.54–0.61) ^b	0.49 (0.39–0.58)
PlGF (pg/mL)	OR (95% CI)	0.69 (0.63–0.77) ^a	0.70 (0.64–0.77) ^a	0.71 (0.64–0.78) ^a	0.80 (0.64–1.01)
	AUC (95% CI)	0.62 (0.59–0.65) ^b	0.62 (0.59–0.65) ^b	0.62 (0.59–0.66) ^b	0.54 (0.44–0.64)
Inhibin A (pg/mL)	OR (95% CI)	1.33 (1.16–1.51) ^c	1.29 (1.13–1.46) ^c	1.30 (1.13–1.49) ^c	1.43 (0.98–2.09)
	AUC (95% CI)	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.56 (0.53–0.59) ^b	0.55 (0.51–0.58) ^b	0.58 (0.48–0.68)
PAPP-A (mIU/mL)	OR (95% CI)	0.85 (0.78–0.94) ^a	0.86 (0.79–0.94) ^a	0.84 (0.75–0.93) ^a	0.85 (0.65–1.11)
	AUC (95% CI)	0.56 (0.52–0.59) ^b	0.55 (0.52–0.59) ^b	0.56 (0.52–0.59) ^b	0.54 (0.44–0.64)
sFlt-1—to—PlGF ratio	OR (95% CI)	1.24 (1.13–1.36) ^c	1.23 (1.13–1.35) ^c	1.25 (1.13–1.39) ^c	1.32 (1.05–1.67) ^c
	AUC (95% CI)	0.57 (0.54–0.60) ^b	0.57 (0.54–0.60) ^b	0.57 (0.54–0.61) ^b	0.55 (0.46–0.65)

Fig I. 16. Determinaciones analíticas del cribado de aneuploidías y preeclampsia del 1º y 2º trimestre de embarazo y asociación con preeclampsia, bajo peso fetal y mortalidad prenatal. (Parry S, 2022)

Objetivos

Principal:

Desarrollar referencias del crecimiento fetal con y para la población de gestantes del Hospital de Sagunto:

- Poblacionales
- Ecográficas
- Customizadas

Asociados:

1. Evaluar los modelos “poblacionales” en el último tercio de la gestación.
2. Comprobar los ajustes de las ecuaciones ecográficas del crecimiento, en la población.
3. Analizar el comportamiento en nuestra población de modelos customizados de poblaciones próximas.
4. Identificar las variables de customización que se relacionan con los errores de estimación del peso ideal, en las pacientes caucásicas.
5. Desarrollar modelos propios de customización con las variables clásicas y las del cribado del primer trimestre
6. Customizar con medidas ecográficas anteriores a la semana 28 (24 a 27).
7. Explorar la generación de modelos de customización combinando la customización clásica y la ecográfica.
8. Modelizar a partir de ecuaciones ecográficas, con la modificando de sus estimaciones con las variables de customización.

Material y Métodos

Cosideraciones éticas.

Esta tesis se desarrolla con el análisis de exploraciones, ecográficas, analíticas, y clínicas, habituales en la conducción de la gestación y el parto, no obstante, a pesar de no tener un carácter experimental, cuenta con la autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital de Sagunto, que es el Hospital en que fueron seguidas todos los embarazos y asistidos la mayoría de los partos. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado para ser incluidas en el estudio con motivo del cribado de aneuploidías, que es el momento en que se reclutan.

La autora de la Tesis, así como los directores y otros profesionales que han ayudado a su desarrollo, no tienen ningún conflicto de intereses y su objetivo fundamental ha sido aprender, con la casuística clínica de la población propia, el valor de las exploraciones que actualmente se realizan durante un embarazo, buscando obtener referencias del crecimiento fetal normal para la población que atiende, lo que se reclama en la bibliografía para mejorar la calidad asistencial de los centros. También ha servido para entender mejor los instrumentos para generar estas referencias.

El **Material** está formado por gestantes atendidas en el Hospital de Sagunto, en el que se realizaron las exploraciones clínicas, analíticas y ecográficas, durante la gestación. La mayoría de estas gestantes acudieron para la asistencia al parto, pero 76 recibieron esta asistencia en otros centros, y la información sobre el parto y recién nacido se consiguió mediante entrevistas telefónicas. Las pacientes con las que no se logró contactar o había datos básicos incompletos no han sido incluidas.

Dado que la edad gestacional es el parámetro que más influye en el crecimiento fetal, y que la forma más precisa de establecerla es la medida de la Longitud céfalo nalga (LCN) en el cribado del primer trimestre, se realizó un estudio previo, con otra población, para encontrar la ecuación más robusta para utilizarla en nuestro estudio. Los detalles de este estudio están, como una cuestión previa, en el capítulo de resultados.

Las gestantes se agrupan en dos grupos:

1.-**Grupo de Desarrollo**, lo forman 1283 gestantes para evaluar algunos modelos de crecimiento existentes y para generar modelos propios de customización, atendiendo a las variables clásicas, con la adición de los datos del cribado de aneuploidías, y desde las exploraciones ecográficas entre la semana 24 y 27.

Sobre estas 1283 gestaciones se han ido realizando realizado selecciones de la casuística para ajustar el material a los condicionantes de los objetivos a desarrollar. Se eliminaron todos los casos con patologías asociadas y cuyo parto tuvo que finalizar antes de la semana 34.

Los modelos de crecimiento poblacional, basados en los parámetros estadístico de los pesos de los recién nacidos, se han desarrollado con una muestra de 384 recién nacidos, de gestaciones sin patologías relevantes, con una edad gestacional establecida desde la Longitud céfalo-nalga de 40,0 a 40,99 semanas.

Para homogenizar esa muestra se obtuvieron los mismos estadísticos de los 274 recién nacidos de raza caucásica.

Los resultados de estos modelos poblacionales se han utilizado también como referencia de los otros modelos.

2.-Grupo de Verificación, de 541 gestaciones, de las que se eliminaron 3 por datos básicos incompletos, en el que reevalúan algunos modelos ya existentes, y los nuevos modelos generados.

Los datos del **Grupo de Desarrollo** se han utilizado para:

- + Creación de unas referencias propias poblacionales del crecimiento intrauterino
- + Verificación del comportamiento de ecuaciones ecográficas publicadas, y su ajuste a nuestra población
- + Comportamiento de modelos de customización británicos, franceses y españoles, en nuestra población.
- + Análisis del factor racial y de la edad materna en la customización.
- + Generación de modelos de customización propios:
 - Con las variables clínicas con y sin la edad materna
 - Incorporando los parámetros bioquímicos y ecográficos del cribado del primer trimestre.
 - Desarrollo de modelos de customización ecográfica sobre ecografías practicadas antes de la semana 28
 - Desarrollo de modelos de customización mixtos, clínicos y ecográficos.

Las metodologías y la selección del material se recordarán en cada uno de los apartados de los resultados para facilitar la comprensión.

El **Grupo de Verificación** procede de la población asistida en el mismo centro, con características y procedimientos similares; lo forman 538 gestantes sobre las que se comprobaran los comportamientos de los modelos desarrollados. En este grupo no se han excluido los casos que después presentaron patologías sobrevenidas, que si fueron eliminados en el Grupo de Desarrollo.

Todas las gestantes se reclutaban en el programa de cribado de aneuploidías del primer trimestre, alrededor de la semana 12 cuando mediante ecografía transabdominal se medía la Longitud Céfalo-Nalga (LCN) y la Translucencia Nucal (TN).

La medida de la LCN se realizaba sobre criterios acordados que requerían un corte sagital óptimo del feto, con un grado de extensión neutra del polo cefálico, colocando los calipers en la parte más prominente del polo cefálico y en la parte inferior de la columna, al final del sacro.

En esta misma imagen, si era adecuada, se tomaba la medida de la TN, pero si no era suficientemente clara para esta medición se buscaba una nueva imagen similar con una buena nitidez y que no cupiera confusión con las membranas amnióticas.

Estas exploraciones se realizaban con ecografía transabdominal con un ecógrafo Voluson E6®, por 5 miembros del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Sagunto, con nivel III de ecografía de la SEGO.

En fechas próximas, a la semana 9 y 10, ya había obtenido el laboratorio del Hospital, una muestra de sangre para las determinaciones de fβhCG y PAPP-A cuyos valores, junto la Edad Materna y la TN, permiten definir los riesgos de la aneuploidías más frecuentes.

La descripción y análisis comparativo de las características de las pacientes caucásicas, y de las pacientes de etnias diferentes (magrebíes y andinas), del grupo de desarrollo y del grupo de verificación se realiza al inicio del capítulo de resultados.

La relación de variables que se han tenido en cuenta en nuestro estudio han sido las siguientes:

Variables cuantitativas:

- *Relativas a la gestante;*

- edad.
- peso.
- talla .
- IMC.
- tensión arterial sistólica.
- tensión arterial distólica.
- tensión arterial media.

- glucemia.
- hematocrito.

- *Relativas al feto;*

- longitud cefalonalgas.
- translucencia nucal (TN).
- talla del RN al nacimiento.
- peso del RN al nacimiento.

- f-HCG
- índice ponderal RN al nacimiento.

- MoM TN.
- índice ponderal RN al nacimiento

- MoM PAPP-A.
- edad gestacional clínica según última menstruación.

- MoM f-HCG.
- edad gestacional clínica según LCN en ecografía de cribado aneuploidís del 1º trimestre.

- diámetro biprietl(DBP).
- diferencia edad gestacional según FUR y LCN.

- circunferencia abdominal(CA).
- longitud femoral(LF).

- Apgar a los 5 minutos de vida.

Variables cualitativas:

- *Relativas a la gestante;*

- etnia:-caucásica.
- patologías pregestacionales.

-magrebí.

-andina.

- forma del parto.
- patologías gestacionales.

- *Relativas al feto;*

- sexo
- malformaciones al nacimiento.

Ecuación de estimación de la edad gestacional

Dado que el factor más influyente en el crecimiento fetal es la Edad Gestacional (EG), y que la forma más precisa de determinarla es la Longitud céfalo-nalga (LCN), se hizo un estudio previo para definir cuál sería la ecuación más robusta con nuestros métodos de trabajo. La mayor robustez se infiere de las menores diferencias entre las edades gestacionales estimadas con dos medidas de la LCN en la misma paciente, con un intervalo de, al menos, 1 semana, con una LCN mínima de 10 mm.

Disponíamos para ello una muestra de 484 gestaciones normales en las que se habían hecho estas dos mediciones en el periodo en que realicé mi residencia en el Consorcio Hospital General Universitario, durante los años 2003-2006 (de la Fuente-Diez E, 2021).

El estudio de estas observaciones, aplicando 26 ecuaciones publicadas para establecer la edad gestacional nos mostró que la ecuación más robusta era la de Constant et al. (Constant M T. V., 2012) :

$$\text{Semana EG} = 40,9041 + (3,21585 * \text{Sqrt}(\text{LCN})) + (0,348956 * \text{LCN})$$

Modelo de crecimiento poblacional

Para la generación de los modelos de crecimiento poblacionales se ha partido de la propuesta de Mikolajczyk, RT et al, (Mikolajczyk R. T Z. J., 2011), utilizando la herramienta Excel® que dejó en su publicación. Este procedimiento, para crear referencias poblacionales, se ha ido utilizando a lo largo de diferentes estudios de esta tesis, aplicando la segunda ecuación de crecimiento reverso propuesta por Gardosi et al, (Gardosi J M. M., 1995) (sobre la base de la ecuación del crecimiento intrauterino de Hadlock et al (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) en la que el porcentaje de peso alcanzado o el de la desviación estándar es:

$$1^{\text{a}} \text{ ecuación: } 299,1 - 31,85 * \text{EG} + 1,094 * \text{EG}^2 - 0,01055 * \text{EG}^3$$

$$2^{\text{a}} \text{ ecuación: } 298,8 - 31,85 * \text{EG} + 1,094 * \text{EG}^2 - 0,01055 * \text{EG}^3,$$

Esta 2ª ecuación es la que hemos aplicado para determinar el valor medio del crecimiento fetal desde las referencias obtenidas en gestaciones normales en la semana 40 de la población general o de la población caucásica.

Los modelos y ecuaciones desarrollados por Hadlock et al se reconocen como los más adecuados tanto como modelo general del crecimiento fetal como las ecuaciones de estimación del peso (Hammami A, 2018)

Modelos de crecimiento ecográficos

Los modelos de crecimiento desde mediciones ecográficas, que hemos verificado y ajustado en nuestra población, han sido:

+ **Hadlock et al** (Hadlock F. P H. R.-P., 1991)
Peso fetal: $e^{(0,578+0,332*EG-0,00354*EG^2)}$

+ **Chitty y Altman**, (Altman D. G C. L., 1994)
Peso: $346,9 - 69,36 * EG + 3,756 * EG^2$

Esta ecuación ha sido obtenida para esta tesis con las referencias de normalidad que publicaron estos autores (Chitty L. S A. D., 1994), (Chitty L. S A. D., 1994) (Chitty L. S A. D., 1994), con las que hemos calculado el peso fetal con la ecuación de Hadlock (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) :

$$\log_{10}\text{Peso} = 1,335 - 0,0034*PA*LF + 0,0457*PA + 0,1623* LF$$

Las referencias y los pesos calculados son:

<u>Semana</u>	<u>DBP</u>	<u>CA</u>	<u>FE</u>	<u>P.estima</u>
20	45,2	152	32,2	338
21	49,1	165,3	35,4	418
22	52,1	170,3	37,2	464
23	55,6	185,1	40,6	575
24	58,4	195,4	43,5	675
25	61,6	204,6	46,1	780
26	63,8	215,4	46,9	868
27	68,4	226,2	50,2	1139
28	71,8	241,2	52,4	1316
29	74,8	253,5	56,3	1440
30	77	252,2	56	1641
31	78,5	273	59,7	1831
32	81,3	279,8	61,3	2055
33	82,4	292,1	62,8	2231
34	84,8	301,4	64,3	2442
35	86,7	310,9	66,2	2643
36	88,5	318,5	68,3	2908
37	90,2	329,4	69,9	3024
38	91,9	331	70,8	3277
39	92,1	342,6	71,7	3616
				3793
40	94,9	360,4	74,7	

Tabla MM. 1. Estimación del peso fetal a partir de las referencias Chitty y Altman con la ecuación de Hadlock. (Chitty L. S A. D., 1994), (Chitty L. S A. D., 1994) (Chitty L. S A. D., 1994) (Hadlock F. P H. R.-P., 1991)

+**Nicolaides** et al, (Nicolaides K. H W. D., 2018)

$$\text{Peso fetal} = 8997,8 - 1024,4 * EG + 37,214 * EG^2 - 0,3757 * EG^3$$

Obtenida de los datos que incluye en su publicación.

+**Intergrowth** (Stirnemann J, 2017)

$$\text{Peso fetal} = -2107,8 + 77,681 * EG + 1,4955 * EG^2$$

+**Morales** et al (Morales, 1996)

$$\text{Peso fetal} = -2209,8 + 84,688 * EG + 1,3798 * EG^2$$

+**Vallés** (Vallés-Romero, 2001)

$$\text{Peso fetal} = 6208,5 - 707,92 * EG + 25,774 * EG^2 - 0,2443 * EG^3$$

Modelos de customización clásicos

Desde el primer modelo de Gardosi et al, al (Gardosi J C. A., 1992) han surgido multitud de modelos en diferentes entornos geográficos, de los que hemos analizado cinco: Los dos descritas en la población española, Figueras et al, en Cataluña (Figueras F M. E., 2008) y González et al en Canarias (González González N. L G. D., 2014), la de población francesa propuesta por Ego et al (Ego A S. D., 2006), y las de población británica propuestas por Gardosi et al y Sahota et al. (Gardosi J M. M., 1995) (Sahota D. S K. K., 2008).

Hay que resaltar que la edad materna solo es contemplada por los modelos de Sahota et al (Sahota D. S K. K., 2008) y que las poblaciones andinas y magrebíes sólo se incluyen en los modelos españoles, mientras que la propuesta francesa no considera la raza.

Estas ecuaciones son:

Modelo	Figueras	González	Ego	Gardosi	Sahota 1	Sahota2
Constante	3269,47	3289,681	3343,8	3478,4	3529,729	3546,177
E.G.	-280	-40	-280	-280	-280	-280
Lineal	16,66	135,413	16,1	20,7	0	18,284
Cuadrático	0	-14,063	-0,24	-0,213	0	-0,287
Cúbico	0	-0,838	0,002	0,00017	0	0,008
Paridad						
1	97,93	0	0	108,0	98,614	121,578
2	127,02	113,889	110,3	148,6	76,018	100,567
3	152,9		124,0	149,9	101,375	134,777
4	152,9		149,2	149,8	116,954	143,752
5	152,9		160,6	149,8	116,954	143,752
Etnia						
Caucásica	0	67,927		0	0	0
Indopakistaní				-186	-168,482	-125,581
Asiática	83,32	165,560		-186	-21,009	6,119
Magrebí	73,83	109,265				
Andina	95,09	161,550				
Afrocaribeña		0		-127,5	-185,639	-151,642
Hispanica		0				
Otras		0		-65,2		
Talla	-161	-163	-164	-162,3	-164,77	-164,77
Lineal	7,8	9,392	5,7	7,8	8,813	7,846
Cuadrático	0		0	0	0	0
Cúbico	-0,008		0	0	0	0
Peso	59	-65	60,8	-64,3	-66,79	-66,79
Lineal	6,9	4,856	8,6	8,7	8,127	7,822
Cuadrático	-0,12	-0,098	-0,13	-0,117	-0,156	-0,125
Cúbico	0,001	0,001	0,0007	-65,2	0,001	0,001
Edad madre					-33,41	-33,41
Lineal					1,158	3,430
Cuadrático					-0,259	-0,171
Sexo fetal						
Varón	51,79	67,188	155,5	58,4	0	0
Mujer	-51,79	-67,188	0	-58,4	-136,45	-142,667
		Exten(1)				

$$(1) + 67,188 * \text{Sex} + \text{EG} * (6,890 * \text{Sex} + 9,032 * \text{Multipara} + 0,006 * \text{Talla}^3 + (0,260 * \text{Peso}) + \text{GA}^2 * (-0,378 * \text{Talla} - 0,008 * \text{Talla}^2) + \text{EG}^3 * (-0,032 * \text{Talla}))$$

Sex es 1 varon y -1 mujer

Tabla MM 2. Modelos customizados clásicos.

Modelos de customización ampliados

La propuesta de **Bukowski** et al, 2008 (Bukowski, 2008), con los datos del estudio FASTER, incluye las variables de customización clásicas, aspectos socioeconómicos y culturales maternos y los marcadores ecográficos y bioquímicos del cribado de aneuploidías del primer y del segundo trimestre.

En 2011 **Poon** et al, (Poon L. C K. G., 2011) proponen otro modelo logarítmico, limitado a los marcadores del cribado del primer trimestre. Realmente trata de predecir el peso fetal, e incluye coeficientes asignados a diferentes patologías, pero aquí se ha dado un valor nulo a esos coeficientes y se ha convertido en una customización ampliada.

Estos modelos son:

<u>Potencial Genético de Crecimiento</u>	<u>Poon</u>	<u>Bukowsky et al</u>
--	-------------	-----------------------

a) Parámetros clásicos:

Constante		-0,921268	2901,2120
Edad gestacional			(-280)
	Lineal	0,186631	23,1055
	Cuadrático	-0,002081	-0,3892
	Cúbico		-0,0091
Paridades	1		107,3704
	2	0,016890	-20,2790
	≥3	0,016890	0,9689
Etnia	Caucásica	0	(0)
	Asiática	-0,005956	-73,8366
	Hispánica		-47,9587
	Afroamericana	-0,021869	-138,955
	Nativa americana		-98,4548
	Otras	-0,010920	-120,6321
Talla materna			(-165)
	Lineal	0,000926	6,659
	Cuadrático		0,0417
	Cúbico		-0,0033

Peso materno		(-64)
Lineal	0,004009	7,1092
Cuadrático	-0,000034	-0,1821
Cúbico	1,037589e ⁻⁷	0,0016
Edad materna		
Lineal	0,001468	0
Cuadrático	-0,000026	0
Sexo fetal		
Varón		145,3911
Mujer		0

b) Variables ambientales

Consumo de tabaco (número cigarrillos)		
Lineal	-0,024689	-23,9619
Cuadrático		1,0060
Años de Educación		
0-8		36,1160
9-12		-21,2304
13-15		-3,0896
≥ 16		Referencia
Estado civil		
Casada		Referencia
Soltera		-31,1931
Divorciada		-18,7052
Otros		92,9868
Abortos previos:		
1		19,9208
2		-4,6678
Altitud domicilio (convertido en metros)		
<30,5		Referencia
30,5-304,8		66,3031
1288		-30,6832
1603		-118,2944
Inducción ovulación	0,003494	-51,8193

FCF (momento medida TN) 1,1451

c) Marcadores primer trimestre

TN	Delta	(MoM)
Lineal	0,011710	55,2331
Cuadrático	-0,003680	
Cúbico	0,000241	

Delta EG (Días ecográfica-clínica) 2,3905

PAPP-A	log (MoM)	(MoM):
Lineal	0,036798	189,7322
Cuadrática	-0,033580	-52,0997
Cúbica	0,000241	3,7308

β-hCG libre	(logMoM)	(MoM):
Lineal	0,005561	-14,6143
Cuadrática	-0,011596	2,0649

d) Marcadores del segundo trimestre

AFP (MoM): -45,8919

Inhibina-A (MoM):

Lineal	173,6115
Cuadrática	-67,1822
Cúbica	5,6846

hCG total (MoM):

Lineal	87,0453
Cuadrática	-21,8494

Estriol no conjugado (MoM):

Lineal	246,1534
Cuadrática	-39,2322

Los valores no reseñados tienen un coeficiente “0”

Disponemos de los datos para aplicar el modelo de Poon et al, 2011, (Poon L. C K. G., 2011), pero no los necesarios para el del modelo de Bukowski (Bukowski, 2008) , por lo que hemos necesitado hacer presunciones y correcciones para aplicarlo en nuestra población.

Seguimiento y mediciones ecográficas:

Todas las gestantes fueron sometida a una ecografía dismorfológica alrededor de la semana 20 para comprobar la anatomía fetal, alteraciones perceptibles en el polo cefálico y su contenido, tórax, con la morfología cardiaca, características pulmonares y la integridad diafragmática, en el abdomen, con el estómago, riñones, hígado, pared abdominal y asas intestinales, la normalidad de las extremidades superiores.

En esta y en siguientes ecografías, al menos programada otra, si la gestación era normal, alrededor de la semana 34, se procedía además a la medición del Diámetro biparietal (DBP), Perímetro Abdominal (PA) y Longitud Femoral (LF), siguiendo los estándares habituales de obtención de estas medidas (O'Gorman N, 2018) y las referencias de Intergrowth (INTERGROWTH Group, 2009)

Diámetro biparietal (DBP) en el plano axial a nivel del tálamo, el tercer ventrículo y el cavum septum pellucidum, con una buena simetría, colocando los cálipers en el borde externo del parietal proximal y en el borde interno del parietal distal, con una alineación perpendicular al eco medio. En este mismo plano se medía el Diámetro occipitofrontal (DOF), colocando los cálipers en la parte externa del hueso frontal y occipital, pero esta medida no se realizaba de forma rutinaria, por lo que no la hemos incluido en el estudio. Dado que en el estudio Intergrowth (Stirnemann J, 2017) (Napolitano R, 2016) el DBP se media de borde externo a borde externo de los parietales, lo que no supone una variación relevante de las medidas, hemos estimado que nuestra metodología introducía una disminución de alrededor de un 2 %, por lo que nuestros DBPs se aumentaban en un 2 % cuando se utilizaba esta referencia. La ecuación del DBP era:

$$DBP = 5,60878 + 0,158369 * EG^2 - 0,00256379 * EG^3$$

Perímetro abdominal en un plano transverso del abdomen a nivel del seno portal de la vena umbilical, sin que se vieran los polos inferiores renales y con una imagen definida de la burbuja gástrica, la medición del perímetro se realizaba por el borde externo de la piel mediante las ayudas electrónicas de ecógrafo para ajustar estrechamente todo el perímetro. La ecuación del estudio Intergrowth (INTERGROWTH Group, 2009) es:

$$PA = -81,3243 + 11,6772 *EG - 0,000567865 * EG^2$$

Longitud femoral, con el fémur adecuadamente alineado con el haz de ultrasonidos, colocando los cálipers al final de la porción osificada de la diáfisis. La ecuación de referencia del estudio Intergrowth (INTERGROWTH Group, 2009) era:

$$LF = -39,9616 + 4,32298 *EG - 0,0380156 *EG^2$$

Estas medianas Intergrowth (INTERGROWTH Group, 2009) las hemos utilizado como referencia para calcular las diferencias porcentuales (positivas o negativas) de las medidas concretas. Dado que antes de la semana 28 de gestación, en la gestación normal, en el crecimiento fetal apenas ocurren influencias distintas a las genéticas, con estas medidas se pueden hacer extrapolaciones de normalidad a momentos posteriores mediante el principio del mantenimiento de estas desviaciones porcentuales de la medida respecto a su mediana.

Las estimaciones del peso fetal se han hecho con la ecuación descrita por Hadlock et al en 1985 (Hadlock F. P. H. R., 1985).

$\log_{10}\text{Peso} = 1,335 - 0,0034*PA*LF + 0,0457*PA + 0,1623*LF$, en la que las dimensiones ecográficas se toman en centímetros y en la que no hemos corregido el DBP ya que las medidas Hadlock también las realizaba de borde externo a borde interno de los parietales.

Sobre la ficha básica de cada caso, que incluía los datos clínicos y analíticos en la semana 12, con las variables ecográficas y los datos finales en relación al parto, las fichas se duplicaban en cada exploración ecográfica, y se adscribían a esa fecha el resultado de las exploraciones clínica y analíticas de las pacientes, recogidas en momentos anteriores o posteriores próximos con menos de 3 semanas de lapso. Un ejemplo de esto se presenta en las páginas siguientes donde se suceden las 6 fichas surgidas en una paciente sobre un archivo informático FileMaker®.

**Cuaderno datos
Tesis Elena de la Fuente
Intergrowth**

Paciente: Historia: 125265 **F.Nacimiento:** 11/02/1986

Datos cribado aneuploidias **Peso:** 80,0 Kg. **I.M.C.:** 29,74

Tabaco No **Diabetes** No **Talla:** 164 cm.

Fecha eco 12 17/09/2018 **LCN** 58,80 **TN** 1,80 **Paras:** 2

EG LCN 12,3 (86) **Raza** **Etnia materna :**

PAPPA 0,50 **MoM PAPPA** 1,17 **MoMTN** **Sexo fetal** Varon 1 Mujer 1

hCG 59,30 **MoM hCG** 0,88 **1,17** **Etnia materna :**

Medico 12 Dra Abril Utrillas, **FpP eco** 12 29/03/2019

Etnia materna : Caucasica 1 Andina 1 Magrebi 1 Subsahariana 1 Indopakistaní 1 China 1 Otras 1

Datos obtenidos en ecografías posteriores a semana 15

F.Exploracion: **Edad ecográfica:** -736867, -10526 semanas **FppEco12:** 29/03/2019

DBP **F.E.** **C.A.** **mm.** **Peso Estimado:**

DBP1 **Peso previsto:** 461807 g. **cen10:** 396785 g. **cen90:** 526830 g.

Placenta Loc: Posterior **Placenta Mad:** **Liquido amniótico:** 3-7

Alteraciones

Si crecimiento alterado u oligoamnios Doppler:

I.P. umbilical: **I.P.cerebral media:** **IP uterina derecha** **notch D**

IP uterina izquierda **notch I**

Datos clinico/analiticos más próximos:

TA s 129 **TA d** 79 **TAM** 96 **Hcto** 39 **Gluc. Basal** 89 **Gluc. 1 hora** **Peso actual** 82,1 **Ganancia ponderal** 2,1

Curva

Proyectado al momento del parto

DBP 0,0 **FE** 0,0 **CA** 0,0 **E.Gestpart** 39,3 g.

kDBPe -1,00 **kFEe** -1,00 **kCAe** -1,00 **Peso proyectado:** 22 3387 **PesoRN** 3290

Pesprevpart 3613 g.

Hadlock 3491

Observaciones:

Fecha parto 25/03/2019 **Forma parto** Espontáneo **Indicacion parto** Inducido

PesoRN 3290 **TallaRN** 50,50 **Apgar 5** 10 **E.Gestpart** 39,3

Placenta 690 **Cordón** Normal **FetoPlacenta** 4,8

Conceptos: Los campos en negrita hay que rellenarlos, los otros son cálculos posteriores

Peso estimado: Surge de las medidas ecográficas, con una ecuación de Hadlock basada en el DBP, FE y CA.

Peso previsto: El que corresponde a la edad gestacional atendiendo el peso inicial, la talla, la paridad y la raza de la madre y el sexo del feto, con el modelo de Gardosi. Es la referencia individualizada.

Peso proyectado: El equivalente en la semana 40, con el modelo de proporcionalidad constante con el percentil 50, a partir de las medidas ecográficas actuales.

Cuaderno datos
Tesis Elena de la Fuente
Intergrowth

Paciente: Historia: 125265 F.Nacimiento: 11/02/1986

Datos cribado aneuploidias

Tabaco No **Diabetes** No **Peso:** 80,0 Kg. **Talla:** 164 cm. **I.M.C.:** 29,74
Fecha eco 12: 17/09/2018 **LCN:** 58,80 **TN:** 1,80 **Paras:** 2
EG LCN: 12,3 (86) **Etnia materna:** Caucasica Andina Magrebi Subsahariana Indopakistani China Otras
PAPPa: 0,50 **MoM PAPPa:** 1,17 **MoMTN:** 1,17 **Sexo fetal:** Varon Mujer
hCG: 59,30 **MoM hCG:** 0,88 **Medico 12:** Dra Abril Utrillas. **FpP eco 12:** 29/03/2019

Datos obtenidos en ecografias posteriores a semana 15

F.Exploracion: 18/10/2018 **Edad ecografica:** 117,1 16,73 semanas **FppEco12:** 29/03/2019

DBP: 33,0 **F.E.:** 20,0 **C.A.:** 109,0 mm. **Peso Estimado:** 154 356 g.
DBP1: 33,7 **Peso previsto:** 854 g. **cen10:** 733 g. **cen90:** 974 g.

Placenta Loc: Posterior **Placenta Mad:** **Liquido amniótico:** 3-7

Alteraciones:

Si crecimiento alterado u oligoamnios Doppler:

I.P. umbilical: **I.P. cerebral media:** **IP uterina derecha:** **notch D:**
IP uterina izquierda: **notch I:**

Datos clinico/analiticos más próximos:

Peso actual: 82,1 **Ganancia ponderal:** 2,1
TA s: 124 **TA d:** 80 **TAM 95:** **Hcto:** 37 **Glu. Basal:** 84 **Glu. 1 hora:** **Curva:**

Proyectado al momento del parto

E.Gestpart: 39,3 g. **Peso proyectado:** 3228 3387 g.
DBP: 84,0 **FE:** 65,6 **CA:** 360,7 **PesoRN:** 3290
kDBPe: -0,11 **kFEe:** -0,08 **kCAe:** -0,04 **Pesprevpart:** 3613 g.
Hadlock: 3491

Observaciones:

Fecha parto: 25/03/2019 **Forma parto:** Espontáneo **Indicacion parto:** Inducido

PesoRN: 3290 **TallaRN:** 50,50 **Apgar 5:** 10 **E.Gestpart:** 39,3

Placenta: 690 **Cordón:** Normal **FetoPlacenta:** 4,8

Conceptos: Los campos en negrita hay que rellenarlos, los otros son cálculos posteriores

Peso estimado: Surge de las medidas ecográficas, con una ecuación de Hadlock basada en el DBP, FE y CA.

Peso previsto: El que corresponde a la edad gestacional atendiendo el peso inicial, la talla, la paridad y la raza de la madre y el sexo del feto, con el modelo de Gardosi. Es la referencia individualizada.

Peso proyectado: El equivalente en la semana 40, con el modelo de proporcionalidad constante con el percentil 50, a partir de las medidas ecográficas actuales.

Cuaderno datos
Tesis Elena de la Fuente
Intergrowth

Paciente: Historia: 125265 F.Nacimiento: 11/02/1986

Datos cribado aneuploidias

Tabaco No Diabetes No

Peso: 80,0 Kg. I.M.C.: 29,74
Talla: 164 cm.

Fecha eco 12 17/09/2018 LCN 58,80 TN 1,80

Paras: 2

EG LCN 12,3 (86)

Raza Etnia materna :

- Caucasica 1
- Andina 1
- Magrebi 1
- Subsahariana 1
- Indopakistani 1
- China 1
- Otras 1

PAPPA 0,50 MoM PAPPa 1,17 MoMTN 1,17
hCG 59,30 MoM hCG 0,88

Sexo fetal Varon 1
Mujer 1

Medico 12 Dra Abril Utrillas,

FpP eco 12 29/03/2019

Datos obtenidos en ecografias posteriores a semana 15

F.Exploracion: 12/11/2018 Edad ecográfica: 142,1 20,30 semanas FppEco12: 29/03/2019

DBP 42,7 F.E. 31,8 C.A. 150,8 mm. Peso Estimado: 325 506

DBPI 43,6

Peso previsto: 555 g cen10:477

cen90:634 g.

Placenta Loc: Posterior Placenta Mad: Liquido amniótico: 3-7

Alteraciones

Si crecimiento alterado u oligoamnios Doppler:

I.P. umbilical: I.P.cerebral media: IP uterina derecha notch D
IP uterina izquierda notch I

Datos clinico/analiticos más próximos:

TA s 124 TA d 80 TAM 95 Hcto: 37 Glu. Basal 84 Glu. 1 hora Curva
Peso actual 82,1 Ganancia ponderal 2,1

Proyectado al momento del parto

E.Gestpart 39,3 g.

DBP 83,4 FE 70,5 CA 365,4

Peso proyectado: 3441 3387

kDBPe -0,12 kFEe -0,01 kCAe -0,03

PesoRN 3290

Pesprevpart 3613 g.

Hadlock 3491

Observaciones:

Fecha parto 25/03/2019 Forma parto Espontáneo Indicacion parto Inducido

PesoRN 3290 TallaRN 50,50 Apgar 5 10 E.Gestpart 39,3

Placenta 690 Cordón Normal FetoPlacenta 4,8

Conceptos: Los campos en negrita hay que rellenarlos, los otros son calculos posteriores

Peso estimado: Surge de las medidas ecográficas, con una ecuación de Hadlock basada en el DBP, FE y CA.

Peso previsto: El que corresponde a la edad gestacional atendiendo el peso inicial, la talla, la paridad y la raza de la madre y el sexo del feto, con el modelo de Gardosi. Es la referencia individualizada.

Peso proyectado: El equivalente en la semana 40, con el modelo de proporcionalidad constante con el percentil 50, a partir de las medidas ecográficas actuales.

**Cuaderno datos
Tesis Elena de la Fuente
Intergrowth**

Paciente: Historia: 125265 F.Nacimiento: 11/02/1986

Datos cribado aneuploidias

Tabaco No Diabetes No

Peso: 80,0 Kg. I.M.C.: 29,74
Talla: 164 cm.

Fecha eco 12: 17/09/2018 LCN: 58,80 TN: 1,80

Paras: 2

EG LCN 12,3 (86)

Raza: Etnia materna:

- Caucasica 1
- Andina 1
- Magrebi 1
- Subsahariana 1
- Indopakistani 1
- China 1
- Otras 1

PAPPA: 0,50 MoM PAPP: 1,17 MoMTN: 1,17
hCG: 59,30 MoM hCG: 0,88

Sexo fetal: Varon 1
Mujer 1

Medico 12: Dra Abril Utrillas,

FpP eco 12: 29/03/2019

Datos obtenidos en ecografias posteriores a semana 15

F.Exploracion: 10/12/2018 Edad ecografica: 170,1 24,30 semanas FppEco12: 29/03/2019

DBP: 61,0 F.E.: 43,0 C.A.: 193,0 mm. Peso Estimado: 669 808 g.
DBPI: 62,2 Peso previsto: 729 g. cen10:627 g.
cen90:832 g.

Placenta Loc: Posterior Placenta Mad: Liquido amniotico: 3-7

Alteraciones:

Si crecimiento alterado u oligoamnios Doppler:

I.P. umbilical: I.P.cerebral media: IP uterina derecha notch D
IP uterina izquierda notch I

Datos clinico/analiticos más próximos:

Peso actual: 83,0 Ganancia ponderal: 3,0
TAs: 129 TAd: 82 TAM98 Hcto: 30 Glu. Basal: 86 Glu. 1 hora: 141 Curva: 218,00
111,00
98,00

Proyectado al momento del parto

E.Gestpart: 39,3 g.
DBP: 94,4 FE: 71,8 CA: 359,8 Peso proyectado: 3670 3387 g.
kDBPe: -0,00 kFEe: 0,01 kCAe: -0,04 PesoRN: 3290 g.
Pesprevpart: 3613 g.
Hadlock: 3491

Observaciones:

Fecha parto: 25/03/2019 Forma parto: Espontáneo Indicacion parto: Inducido

PesoRN: 3290 TallaRN: 50,50 Apgar 5: 10 E.Gestpart: 39,3

Placenta: 690 Cordón: Normal FetoPlacenta: 4,8

Conceptos: Los campos en negrita hay que rellenarlos, los otros son calculos posteriores

Peso estimado: Surge de las medidas ecograficas, con una ecuación de Hadlock basada en el DBP, FE y CA.

Peso previsto: El que corresponde a la edad gestacional atendiendo el peso inicial, la talla, la paridad y la raza de la madre y el sexo del feto, con el modelo de Gardosi. Es la referencia individualizada.

Peso proyectado: El equivalente en la semana 40, con el modelo de proporcionalidad constante con el percentil 50, a partir de las medidas ecograficas actuales.

Cuaderno datos
Tesis Elena de la Fuente
Intergrowth

Paciente: Historia: 125265 F.Nacimiento: 11/02/1986

Datos cribado aneuploidias

Peso: 80,0 Kg. **IMC:** 29,74
Tabaco: No **Diabetes:** No **Talla:** 164 cm.
Fecha eco 12: 17/09/2018 **LCN:** 58,80 **TN:** 1,80 **Paras:** 2
EG LCN 12,3 (86) **Raza:** **Etnia materna:**
PAPP A: 0,50 **MoM PAPP A:** 1,17 **MoMTN:** 1,17 **Sexo fetal:** Varon 1 0
hCG: 59,30 **MoM hCG:** 0,88 **Mujer:** 1 0
Medico 12: Dra Abril Utrillas, **FpP eco 12:** 29/03/2019

- Caucasica 1
- Andina 1
- Magrebi 1
- Subsahariana 1
- Indopakistani 1
- China 1
- Otras 1

Datos obtenidos en ecografias posteriores a semana 15

F.Exploracion: 12/02/2019 **Edad ecografica:** 234,1 33,44 semanas **FppEco12:** 29/03/2019

DBP: 80,0 **F.E.:** 61,0 **C.A.:** 289,0 mm. **Peso Estimado:** 1991 1966 g.
DBP1: 81,6 **Peso previsto:** 2346 g. **cen10:** 2016 g.
cen90: 2676 g.

Placenta Loc: Posterior **Placenta Mad:** 0 **Liquido amniótico:** 3-7

Alteraciones:

Si crecimiento alterado u oligoamnios Doppler:

I.P. umbilical: **I.P. cerebral media:** **IP uterina derecha:** notch D
IP uterina izquierda: notch I

Datos clinico/analiticos más próximos:

Peso actual: 91,0 **Ganancia ponderal 11.0**
TA s: 120 **TA d:** 70 **TAM:** 87 **Heto:** 30 **Glu. Basal:** 86 **Glu. 1 hora:** **Curva:** 146,00
 75,00
 70,00

Proyectado al momento del parto

E.Gestpart: 39,3 g.
DBP: 88,9 **FE:** 70,0 **CA:** 352,8 **Peso proyectado:** 3346 3387
kDBPe: -0,06 **kFEe:** -0,02 **kCAe:** -0,06 **PesoRN:** 3290
Pesprevpart: 3613 g.
Hadlock: 3491

Observaciones:

Fecha parto: 25/03/2019 **Forma parto:** Espontáneo **Indicacion parto:** Inducido

PesoRN: 3290 **TallaRN:** 50,50 **Apgar 5:** 10 **E.Gestpart:** 39,3

Placenta: 690 **Cordón:** Normal **FetoPlacenta:** 4,8

Conceptos: Los campos en negrita hay que rellenarlos, los otros son calculos posteriores

Peso estimado: Surge de las medidas ecograficas, con una ecuación de Hadlock basada en el DBP, FE y CA.

Peso previsto: El que corresponde a la edad gestacional atendiendo el peso inicial, la talla, la paridad y la raza de la madre y el sexo del feto, con el modelo de Gardosi. Es la referencia individualizada.

Peso proyectado: El equivalente en la semana 40, con el modelo de proporcionalidad constante con el percentil 50, a partir de las medidas ecograficas actuales.

**Cuaderno datos
Tesis Elena de la Fuente
Intergrowth**

Paciente: Historia: 125265 F.Nacimiento: 11/02/1986

Datos cribado aneuploidias **Peso:** 80,0 Kg. I.M.C.: 29,74

Tabaco: No **Diabetes:** No **Talla:** 164 cm.

Fecha eco 12: 17/09/2018 **LCN:** 58,80 **TN:** 1,80 **Paras:** 2

EG LCN 12.3 (86) **Etnia materna:** **Raza:** **Sexo fetal:** Varon 1 Mujer 1

PAPPA: 0,50 **MoM PAPPA:** 1,17 **MoMTN:** 1,17

hCG: 59,30 **MoM hCG:** 0,88

Medico 12: Dra Abril Utrillas, **FpP eco 12:** 29/03/2019

Etnia materna: **Indopakistani:** 1

Caucasica: 1 **Andina:** 1 **Magrebi:** 1 **Subsahariana:** 1 **China:** 1 **Otras:** 1

Datos obtenidos en ecografias posteriores a semana 15

F.Exploracion: 12/03/2019 **Edad ecográfica:** 262,1 37,44 semanas **FppEco12:** 29/03/2019

DBP: 86,0 **F.E.:** 67,0 **C.A.:** 329,0 mm. **Peso Estimado:** 2807 2680

DBPI: 87,7 **Peso previsto:** 3231 **g- cen10:** 2776 **g- cen90:** 3685

Placenta Loc: Posterior **Placenta Mad:** 0 **Liquido amniótico:** 3-7

Alteraciones:

Si crecimiento alterado u oligoamnios Doppler:

I.P. umbilical: **I.P.cerebral media:** **IP uterina derecha:** notch D

IP uterina izquierda: notch I

Datos clinico/analiticos más próximos:

TAs: 128 **TAd:** 86 **TAM 100:** **Hcto:** 31 **Peso actual:** 91,0 **Ganancia ponderal:** 11,0

Glu. Basal: 84 **Glu. 1 hora:** **Curva:**

Proyectado al momento del parto **E.Gestpart:** 39,3 g.

DBP: 89,2 **FE:** 69,5 **CA:** 349,0 **Peso proyectado:** 3275 3387

kDBPe: -0,06 **kFEe:** -0,02 **kCAe:** -0,07 **PesoRN:** 3290

Pesprevpart: 3613 g.

Hadlock: 3491

Observaciones:

Fecha parto: 25/03/2019 **Forma parto:** Espontáneo **Indicacion parto:** Inducido

PesoRN: 3290 **TallaRN:** 50,50 **Apgar 5:** 10 **E.Gestpart:** 39,3

Placenta: 690 **Cordón:** Normal **FetoPlacenta:** 4,8

Conceptos: Los campos en negrita hay que rellenarlos, los otros son cálculos posteriores

Peso estimado: Surge de las medidas ecográficas, con una ecuación de Hadlock basada en el DBP, FE y CA.

Peso previsto: El que corresponde a la edad gestacional atendiendo el peso inicial, la talla, la paridad y la raza de la madre y el sexo del feto, con el modelo de Gardosi. Es la referencia individualizada.

Peso proyectado: El equivalente en la semana 40, con el modelo de proporcionalidad constante con el percentil 50, a partir de las medidas ecográficas actuales.

Fig. MM. 1. 2. 3. 4. 5 y 6. Fichas de cuaderno de recogida de datos en formato Filemaker®.

Informática aplicada:

El cuaderno de trabajo se construyó con el programa FileMaker®, una base de datos sencilla y flexible que permite, además de archivar, hacer algunos cálculos, por lo que también se ha aplicado para:

- + Calcular la edad gestacional con la medida de la LCN con la ecuación de Constant et al (Constant M T. V., 2012).

- + Calcular el MoM de la TN con la referencia de la ecuación de Nicolaides (Nicolaides K. H S. R., 1998) : $10^{(-0,3599+0,0127 * LCN-0,000058*LCN ^ 2)}$, mientras que los MoM del PAPP-A y fβhCG son las que facilitaba el laboratorio.

- + Calcular los pesos fetales tanto desde las medidas originales de las variables ecográficas, como su extrapolación a cualquier momento posterior manteniendo constante la diferencia porcentual respecto a las medianas de las referencias de Intergrowth (Stirnemann J, 2017).

- + Aplicar las ecuaciones de crecimiento fetal y el ajuste de las medidas ecográficas a los momentos de referencia elegidos.

- + Desarrollar las ecuaciones de customización para analizar su adecuación a nuestra población.

No obstante, FileMaker® es una base de datos que no está diseñada para hacer estudios estadísticos, más allá de algunas medidas descriptivas, la media aritmética y la desviación estándar, pero permite exportar los datos crudos, que almacena, y aquellos nuevos que genera al procesarlos con ecuaciones matemáticas, a otras bases de datos. El procedimiento consistía en exportar los datos a una base separada por tabuladores que después se incorporaban a Excel® y SSPS-18®.

La **precisión de las ecuaciones o modelos** para estimar el peso real se hacía con las diferencias relativas entre los pesos reales de los recién nacidos y los estimados por estas ecuaciones. Se han calculado las diferencias tanto sobre el peso real como sobre el peso estimado. Estas se procesaban tanto con sus valores medios y desviaciones, como con su distribución positiva o negativa respecto a la diferencia nula.

También se obtenía para cada ecuación, mediante regresión lineal, el **coeficiente de determinación** entre todos los pesos estimados y los reales, con el programa Excel®

Análisis estadístico:

La referencia de los resultados, de cada ecuación o modelo, era el modelo poblacional, bien el surgido de la población caucásica, bien el de la población global, según la población a la que se aplicaba. En este modelo el peso ideal surgía de la traslación, con la ecuación de crecimiento inverso, al momento requerido, del peso medio de la población, caucásica o global, en la semana 40.

Los errores en la predicción de cualquier modelo o ecuación sobre el peso real, viendo los Coeficientes de Variabilidad de nuestra población (11,6 % en población caucásica y 12,1 % en toda la población) lleva a asimilar los percentiles 90 y 10, en los errores de ± 15 %, los percentiles 95 y 5 en ± 20 % y el 97 y 3 ± 22 %. La consideración de unas referencias porcentuales busca asimilar la expresión de la situación clínica del crecimiento fetal a un proceso continuo en el que la normalidad no se fija en un punto estricto y que debe llevar a una conducción clínica más razonada.

La clasificación en percentiles de grupos de datos se conseguía mediante los recursos que utiliza EXCEL®, para establecerlos.

La definición del percentil del peso real de un recién nacido se obtenía del cociente entre el peso real y el considerado ideal por el modelo, multiplicándolo por el coeficiente de variabilidad de la población normal y por el “z” score. Se asume que las distribuciones son gaussianas.

Excel® también se ha aplicado a los estudios comparativos de las medias, bien con los test de t-student para muestras pareadas como para comparaciones múltiples mediante el test de ANOVA y para los análisis y representaciones con el test de Bland-Altman (Giavarina, 2015).

Excel® era también el instrumento que se aplicaba para determinar las ecuaciones de regresión (que no se han incluido), pero sí se muestran los coeficientes de determinación (R^2).

La comparación de los percentiles por la aplicación de los modelos se ha realizado mediante el test de Bland-Altman, cuya interpretación se ha realizado siguiendo las recomendaciones de Giavarina, 2015 (Giavarina, 2015), en donde la identidad de los procedimientos se asume si se incluyen

más del 95 % de los resultados dentro de sus límites de confianza. El cálculo y su representación gráfica se ha realizado con Excel®.

Los análisis no paramétricos se han realizado con el test de Chi cuadrado (χ^2), con un programa diseñado sobre el FileMaker®

Para generar modelos de customización se ha utilizado SSPS-18®, realizando la regresión stepwise (paso a paso) en los que la probabilidad de F para la inclusión de una variable era 0,05 y para su descarte 0,10. La variable dependiente son los pesos de los recién nacidos, y las independientes son las variables sobre las que se pretendía confeccionar el modelo.

La significación estadística se ha plasmado en el texto mediante asteriscos: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, su ausencia significa la no existencia de diferencias significativas ($p > 0,05$).

Para facilitar la comprensión, algunos detalles de los procedimientos se describen en el apartado correspondiente de los resultados.

Resultados

Una cuestión previa: La estimación de la edad gestacional

- 1. Las características de los casos.**
- 2. Análisis y ajuste de modelos al Hospital de Sagunto:**
 - a. Modelos Poblacionales.
 - b. Modelos Ecográficos.
 - c. Modelos Customizados:
 - Población caucásica.
 - Población magrebí y andina.
 - d. Modelos ampliados con marcadores del primer trimestre.
- 3. Customizaciones propias:**
 - a. Siguiendo los modelos clásicos.
 - b. Ampliadas, con marcadores del cribado del primer trimestre.
- 4. Aportaciones de la ecografía:**
 - a. Construcción de referencias ecográficas propias.
 - b. Customización ecográfica entre la semana 20- 23.
 - c. Entre la semana 24 -27.
 - d. Entre la semana 21 y 27.
- 5. Generación de modelos mixtos: Clínicos y ecográficos.**
- 6. Influencia de las variables nutricionales, hemodinámicas y hematológicas en las desviaciones de la customización.**
- 7. Una customización desde modelos ecográficos y la ecuación de crecimiento inverso en las variables de customización.**
- 8. Validación de algunos de nuestros modelos con el grupo control.**

Una cuestión previa. La edad gestacional

La edad gestacional es la variable más relacionada con el crecimiento fetal. La medida de la LCN en el primer trimestre es el estimador más preciso y reproducible de la edad gestacional. Su cálculo se basa en ecuaciones de regresión (hay más de 30 desde la inicial de 1975) en las que con el valor de la LCN se obtiene los días o semanas de gestación.

Aunque los resultados de sus cálculos son semejantes, y las diferencias parecen clínicamente irrelevantes, hemos realizado un estudio previo de 26 de estas ecuaciones, con una población distinta al resto del estudio, pero de un medio asistencial semejante, analizando las concordancias de este cálculo, con cada ecuación, en un mismo caso, con dos medidas de la LCN obtenidas, al menos, con una semana de diferencia.

Las ecuaciones estudiadas han sido las mismas que se estudiaron en el artículo de de la Fuente et al (de la Fuente-Díez E, 2021):

1. Drum a	(Drumm J. E, 1976)	$EG = (\text{Sqrt}((LCN+13,19)/0,01))$
2. Drum b	(Drumm J. E, 1976)	$EG = (0,374 + \text{Sqrt}(0,129876+0,048 *LCN))/0,024)$
3. Robinson	(Robinson HP, 1975)	$EG = (8,052 * \text{Sqrt} LCN+23,73)$
4. Nelson	(MacGregor S. N, 1987)	$EG = 51,0008+0,6*LCN$
5. Selbing a	(Selbing A, 1984)	$EG = 40,16 + 1,093 *LCN-0,00443*LCN^2$
6. Selbing b	(Selbing A, 1984)	$EG = 14 +33,06+0,9433*LCN-0,004326*LCN^2$
7. Selbing c	(Selbing A, 1984)	$EG =14+35,05+0,7828*LCN-0,002328*LCN^2$
8. MacGregor a	(MacGregor S. N, 1987)	$EG = 44,89+0,972*LCN-0,004001*LCN^2$
9. MacGregor b	(MacGregor S. N, 1987)	$EG= 46,66+0,752*LCN-0,000691*LCN^2$
10. MacGregor c	(MacGregor S. N, 1987)	$EG= 45,96+0,849*LCN -0,002223*LCN^2$
11. Rossavick	(Rossavik I. K T. G., 1988)	$EG = 49,5 +0,6*LCN$
12. Vollenberg	(Vollebergh J. H, 1989)	$EG = 7,23 *LCN^{1/2} +31,7$
13. Koornstra a	(Koornstra G, 1990)	$EG = 7,71 * LCN^{1/2} +27,8$
14. Koornstra b	(Koornstra G, 1990)	$EG = 7,57 * LCN^{1/2} +25,7$
15. Hadlock	(Hadlock F. P D. R., 1984)	$EG = \text{LN} (1,68496)+(0,315646*LCN/10)(0,049306*(LCN/10)^2) + 0,004057*(LCN/10)^3)-(0,000120456*(LCN/10)^4$
16. Westerway	(Westerway S. C, 2000)	$EG: - 0.0007 (LCN)^2 + 0.1584 (LCN) + 5.2876$
17. Von Kaisenberg	(von Kaisenberg C. S, 2002)	$EG = 49,1115+0,5954*LCN$
18. Verburg	(Verburg B. O, 2008)	$EG = \text{Exp} (1,4653+0,001737*LCN+0,2313*\text{Ln}(LCN)$
19. McLennan	(McLennan A. C, 2008)	$EG=(32,61967+(2,62975*LCN)- (0,42399*\text{Ln}(LCN))*LCN)$
20. Sahota	(Sahota D. S L. T., 2009)	$EG = (26,643+7,822* \text{sqrt}(LCN))$
21. Papaioannou	(Papaioannou G. I, 2010)	$EG = (39,811963 + 1,155896*LCN-0,006429*LCN^2)$
22. Constant a	(Constant M T. V., 2012)	$EG = ((19,1732+6,0266* \text{Sqrt} LCN+ 0,0955*LCN) +14)$
23. Constant b	(Constant M T. V., 2012)	$EG = ((18,0739+5,6925* \text{Sqrt} LCN+ 0,1549*LCN)+14)$
24. Constant c	(Constant M T. V., 2012)	$EG = ((17,8994+5,7617* \text{Sqrt} LCN+ 0,1471*LCN)+14)$
25. Constant d	(Constant M T. V., 2012)	$EG = ((19,2702+5,7804* \text{Sqrt} LCN+ 0,1271*LCN)+14)$
26. Papageorghiou	(Papageorghiou A. T, 2014)	$EG=40.9041+(3.21585 \times LCN^{1/2})+(0.348956 \times LCN)$

Tabla R. 1. Ecuaciones evaluadas para estimar la edad gestacional.

Primero hemos analizado las diferencias de Edad Gestacional que existen con unos valores predeterminados de LCN entre 10 y 90 mm en intervalos de 5 mm.

Los resultados se muestran en las dos tablas siguientes:

LCN mm.:	10	15	20	25	30	35	40	45	50
<u>Ecuación de</u>									
1.Drum a	48	54	59	64	68	72	75	78	82
2.Drum b	48	53	58	62	66	69	73	76	79
3.Robinson	49	55	60	64	68	71	75	78	81
4.Nelson	57	60	63	66	69	72	75	78	81
5.Selbinga	51	56	60	65	69	73	77	80	84
6.Selbing b	56	60	64	68	71	75	78	81	83
7.Selbing c	57	61	65	69	72	76	80	84	88
8.MacGregor a	54	59	63	67	70	74	77	80	83
9.MacGregor b	52	56	59	63	67	70	74	77	80
10.MacGregor c	54	58	62	66	69	73	76	80	83
11.Rossavick	55	58	61	64	67	70	73	76	79
12.Vollenberg	54	59	64	67	71	74	77	80	82
13.Koornstra a	52	58	62	66	70	73	77	79	82
14.Koornstra b	50	55	60	64	67	70	74	76	79
15.Hadlock	50	55	60	65	69	73	76	79	82
16.Westerway	48	52	57	62	66	70	73	77	80
17.VonKaisenberg	55	58	61	64	67	70	73	76	79
18.Verburg	52	58	63	67	70	73	76	79	82
19. McLenan	49	55	60	64	68	72	75	78	81
20.Sahota	51	57	62	66	69	73	76	79	82
21.Papaiounnou	51	56	60	65	69	72	76	79	81
22.Constant a	53	58	62	66	69	72	75	78	81
23.Constant b	52	56	61	64	68	71	74	77	80
24.Constant c	52	56	61	64	68	71	74	77	80
25.Constant d	53	58	62	65	69	72	75	78	81
26.Papageorghiou	55	59	62	66	69	72	75	78	81
Mediana (días)	52	57,5	61	65	69	72	75	78	81
Valor extremo (días)	9	9	8	7	6	7	7	8	9

Tabla R. 2. Edad de gestación estimada por las ecuaciones. LCN entre 10 y 50 mm

LCN mm.:	50	55	60	65	70	75	80	85	90	R²
<u>Ecuación de</u>										
1.Drum a	82	85	88	91	94	96	99	101	104	0,984
2.Drum b	79	83	86	88	91	94	97	99	102	0,990
3.Robinson	81	83	86	89	91	93	96	98	100	0,980
4.Nelson	81	84	87	90	93	96	99	102	105	1
5.Selbing a	84	87	90	92	95	97	99	101	103	0,960
6.Selbing b	83	86	88	90	92	93	95	96	97	0,966
7.Selbing c	88	92	96	100	104	108	111	115	119	1
8.MacGregor a	83	86	89	91	93	95	97	99	100	0,980
9.MacGregor b	80	84	87	91	94	97	100	104	107	1
10.MacGregor c	83	86	89	92	94	97	100	102	104	0,992
11.Rossavick	79	82	85	88	91	94	97	100	103	1
12.Vollenberg	82	85	87	90	92	94	96	98	100	0,982
13.Koornstra a	82	85	87	90	92	95	97	99	101	0,992
14.Koornstra b	79	82	84	87	89	91	93	95	97	0,990
15.Hadlock	82	85	87	90	92	95	98	101	104	0,992
16.Westerway	80	83	86	88	91	93	94	96	97	0,986
17.VonKaisenberg	79	82	85	89	91	94	97	100	103	1
18.Verburg	82	84	87	89	91	94	96	98	100	0,990
19. McLenan	81	84	86	88	91	93	94	96	98	0,985
20.Sahota	82	85	87	90	92	94	97	99	101	0,982
21.Papaiounnou	81	84	86	88	89	90	91	92	92	0,966
22.Constant a	81	83	86	88	90	92	95	97	99	0,993
23.Constant b	80	83	85	88	90	93	95	98	100	0,994
24.Constant c	80	83	85	88	90	93	95	97	100	0,995
25.Constant d	81	84	86	88	90	93	95	97	99	0,995
26.Papageorghiou	81	84	87	90	92	95	98	100	103	0,999
Mediana (días)	81	84	87	89,5	91,5	94	97	99	100,5	
Valor extremo (días)	9	10	12	13	15	18	20	23	27	

Tabla R. 3. Edad de gestación estimada por las ecuaciones. LCN entre 50 y 90 mm.

R² es el coeficiente de determinación entre la edad gestacional y la LCN de cada una de las ecuaciones, todos iguales o superiores a 0,96

Se ve que las diferencias que se producen con la misma LCN llegan a ser de 27 días, con una LCN de 90 mm. Las mayores diferencias se deben al comportamiento de las ecuaciones 7 y 21, pero soslayando estas dos ecuaciones las diferencias quedan entre 1 y 2 días entre los 20 y 65 mm de LCN.

La elección de la ecuación se ha basado en las diferencias de Edad Gestacional entre las dos medidas de la LCN, que se observan en las tablas.

Diferencia (días)	0	1	-1	Σ %	2	-2	Σ %	3	-3	Σ %
<u>Ecuación de :</u>										
1. Drum	44	55	38	28,3	57	29	46,1	68	15	63,2
2. Drum	44	45	33	25,2	58	17	40,7	62	12	56,0
3. Robinson	16	7	27	10,3	1	51	21,1	2	67	35,3
4. Nelson	55	61	54	35,1	34	45	51,4	46	39	69,0
5. Selbing a	36	37	28	20,9	55	18	35,9	60	5	49,4
6. Selbing b	76	53	88	44,8	31	62	64,0	25	46	78,7
7. Selbing c	40	53	24	24,2	49	34	41,3	54	18	56,2
8. MacGregor a	53	61	38	31,4	72	34	53,3	49	20	67,6
9. MacGregor b	27	30	22	16,3	27	11	24,2	40	7	33,9
10. MacGregor c	65	73	43	33,3	76	46	62,6	43	24	76,4
11. Rossavick	55	51	64	35,1	50	42	54,1	29	39	68,2
12. Vollenberg	73	55	80	43,0	32	66	63,2	16	53	77,5
13. Koornstra a	70	77	64	43,6	56	53	66,1	30	32	78,9
14. Koornstra b	68	77	69	44,2	47	60	66,3	28	36	79,5
15. Hadlock	60	66	42	34,7	70	40	57,4	61	16	73,3
16. Westerway	36	50	38	25,6	64	20	43,0	57	7	56,2
17. VonKaisnberg	77	66	60	41,9	52	53	63,6	31	36	77,5
18. Verburg	78	57	72	42,8	37	72	65,3	23	40	78,3
19. McLennan	77	66	60	41,9	52	53	63,6	31	36	77,5
20. Sahota	71	74	59	42,1	63	46	64,0	41	30	78,7
21. Papaiounnou	14	6	34	11,2	3	50	22,1	2	69	36,8
22. Constant a	75	52	76	41,9	26	68	61,4	22	48	75,8
23. Constant b	80	66	60	42,6	45	50	62,2	37	37	77,5
24. Constant c	66	70	51	38,6	72	33	60,3	55	25	76,8
25. Constant d	81	92	57	47,5	55	57	70,7	41	25	84,3
26. Papageoghiou	71	62	56	39,0	47	58	60,7	31	27	72,7

Tabla R. 4. Diferencias en la Edad Gestacional entre la primera y segunda ecografía.

- Σ % Sumatorios de los resultados previos de la fila (%)

Diferencia días:	4	-4	5	-5	Σ %	≥ 6	≤ -6	R^2	χ^2
<u>Ecuación de :</u>									
1. Drum a	54	8	39	3	84,7	69	5	0,000	FR
2. Drum b	60	6	52	3	81,0	89	3	0,023**	FR
3. Robinson	1	68	0	59	61,8	0	185	0,000	FR
4. Nelson	17	23	15	26	85,7	22	47	0,201**	FR
5. Selbing a	56	4	64	5	76,0	115	1	0,016*	FR
6. Selbing b	8	39	6	22	94,2	2	26	0,103**	13,1*
7. Selbing c	55	9	38	12	79,7	92	6	0,031**	FR
8. MacGregor a	45	11	31	14	88,4	46	10	0,030**	FR
9. MacGregor b	53	2	46	2	55,1	215	2	0,000	FR
10. MacGregor c	33	16	19	10	92,6	24	12	0,022*	20,2**
11. Rossavick	21	24	14	22	84,9	22	51	0,016*	FR
12. Vollenberg	11	33	4	24	92,3	8	29	0,064**	14,7**
13. Koornstra a	19	23	19	13	94,2	15	13	0,010*	7,8
14. Koornstra b	19	28	10	13	94,0	12	17	0,024**	6,6
15. Hadlock	40	10	25	6	90,0	43	5	0,028**	44**
16. Westerway	73	8	47	4	83,5	78	2	0,011*	FR
17. VoKaisnberg	14	27	18	17	93,2	13	20	0,053**	11,7*
18. Verburg	12	33	9	18	93,2	8	25	0,040**	10,3
19. McLennan	14	27	18	17	93,2	13	20	0,003	11,1*
20. Sahota	22	14	17	14	91,1	21	12	0,005	12,2*
21. Papaiounnou	1	66	0	56	62,2	0	183	0,087**	FR
22. Constant a	11	34	8	27	91,7	5	32	0,107**	16**
23. Constant b	18	25	13	16	92,3	17	20	0,052**	14*
24. Constant c	30	16	19	6	91,5	33	8	0,227**	20**
25. Constant d	20	19	14	9	97,1	5	9	0,000	Ref.
26. Papageorhiou	20	33	13	18	90,0	19	29	0,121**	26***

Tabla R. 5. Diferencias en la Edad Gestacional entre las dos ecografías (continuación).

- Σ % sumatorios de los resultados previos de la fila.

R =coeficientes de regresión entre el intervalo entre las medidas y la diferencia resultante de edad gestacional. $\chi^2 = \chi^2$ de la distribución de las diferencias respecto a la ecuación 25 de Constant d. FR =fuera de rango para evaluación

La ecuación 25 de Constant et al, (Constant M T. V., 2012) mediante el test de χ^2 muestra unas concordancias significativamente más elevadas en edad gestacional con las dos mediciones de la LCN, logrando agrupar el 97,1 % de los casos en unas diferencias de 5 días, por lo que se ha tomado como referencia.

El análisis de cómo se distribuyen esas diferencias con las otras 26 ecuaciones encuentra; que sólo con las dos ecuaciones de Koornstra et al. (Koornstra G, 1990), numeradas como 13 y 14, y la 18 de Verburg et al. (Verburg B. O, 2008) las diferencias no son significativas.

Tras este estudio para encontrar la ecuación más robusta en nuestro entorno para estimar la edad gestacional con la LCN, elegimos la ecuación 25 de Constant et al. (Constant M T. V., 2012) como la más adecuada, y es la que utilizamos en toda nuestra casuística para estimar la edad gestacional.

Características de las pacientes:

Características de los casos: Caucásicas.

<u>Edad materna(años)</u>	<u>Casos (867)</u>	<u>Control (499)</u>
<20	26	14
20 a 25	65	38
25 a 30	174	86
30 a 35	337	199
35 a 40	229	133
>40	36	29

$\chi^2: 3,3$ GL 5

Tabla R. 6. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Edad.

<u>Peso materno(kg)</u>	<u>Casos(867)</u>	<u>Control(499)</u>
< 50	64	27
50 a 60	268	152
60 a 65	150	95
65 a 70	118	51
70 a 75	94	52
75 a 80	55	34
80 a 85	43	22
85 a 90	28	18
>90	47	48

$\chi^2: 10,6$ GL 8

Tabla R. 7. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Peso.

<u>Talla materna(cm)</u>	<u>Casos(867)</u>	<u>Control(499)</u>
< 150	9	4
150 a 160	217	135
160 a 165	280	160
165 a 170	209	119
170 a 175	122	66
175 a 180	25	11
>180	5	4

$\chi^2: 1,7$ GL 6

Tabla R. 8. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Talla.

I.M.C	Casos(867)	Control(499)
<18	21	10
18 a 20	92	46
20 a 22	192	95
22 a 24	159	104
24 a 26	147	69
26 a 28	93	53
28 a 30	53	38
30 a 32	46	24
32 a 34	27	21
>34	37	39

$\chi^2: 12$ GL 9

Tabla R. 9. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: IMC.

EG del parto(semanas)	Casos(867)	Control(499)
35 -36	8	10
36-37	24	11
37-38	59	29
38-39	113	70
39-40	238	138
40-41	277	151
41-42	148	90

$\chi^2: 4,4$ GL 6

Tabla R. 10. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Edad gestacional en el parto.

Inicio del parto	Casos (867)	Control (499)
Espontáneo	617	327
Inducido	181	131
Cesárea electiva	69	41

$\chi^2: 5,5$ GL 2

Tabla R. 11. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Inicio del parto.

Tipo de parto	Casos(867)	Control (499)
Espontáneo	546	301
Instrumental	162	64
Cesárea distocia	128	100
Cesárea fetal	31(a)	34(b)

$\chi^2: 19***$ GL 3

Tabla R.12. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Tipo de parto.

(a) 12 por SPBF (1 abruptio); 5 por placenta previa y 14 por convergencia de otras circunstancias.

(b) 25 por SPBF, 9 en convergencia de otras circunstancias.

Peso recién nacido(g)	Casos(867)	Control(499)
1500-2000	1	3
2000-2500	37	17
2500-3000	184	106
3000-3500	377	205
3500-4000	205	131
4000-4500	57	31
>4500	6	6

$\chi^2: 2,4$ GL 5

Tabla R.13 Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Pesos recién nacido.

Índice Ponderal de RN(IP)	Casos(867)	Control (499)
No conocido	453	39
<2,0	1	2
2,0-2,3	17	16
2,3-2,5	77	68
2,5-2,7	147	131
2,7-2,9	106	138
2,9-3,1	47	72
3,1-3,3	11	26
>3,3	8	7

$\chi^2: 15^*$ GL 7

Tabla R.14. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Índice ponderal de recién nacido (IP).

Índice feto-placentario de RN(IFP)	Casos(867)	Control(499)
No conocidos	4	2
<4	32	8
4 a 5	239	103
5 a 6	390	188
6 a 7	153	149
7 a 8	44	35
>8	7	14

$\chi^2: 46^{***}$ GL 5

Tabla R. 15. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: Índice feto-placentario del recién nacido (IFP).

Marcadores del cribado de aneuploidías

LCN (mm)	Casos (867)	Control(499)
< 50	59	26
50-55	152	80
55-60	211	141
60-65	233	130
65-70	143	78
70-75	52	32
75-80	17	12

$\chi^2:4,1$ GL 6

Tabla R. 16. . Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: LCN en el cribado del primer trimestre.

MoM TN	Casos(867)	Control (499)
< 0,50	10	12
0,50 – 0,90	420	219
0,90 – 1,10	270	157
1,10 – 1,50	154	105
1,50 – 1,90	10	5
1,90 – 2,50	3	1
	$\chi^2: 6,5$	GL 4

Tabla R. 17. . Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: MoM de la TN.

MoM PAPP-A	Casos(867)	Control (499)
< 0,50	87	46
0,50 – 0,90	254	147
0,90 – 1,10	118	70
1,10 – 1,50	155	95
1,50 – 1,90	117	73
1,90 – 2,50	85	45
>2,50	51	23
	$\chi^2: 1,9$	GL 6

Tabla R. 18. . Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: MoM de la PAPP-A.

MoM fβ-hCG	Casos (867)	Control (499)
< 0,50	67	46
0,50 – 0,90	246	119
0,90 – 1,10	106	61
1,10 – 1,50	174	108
1,50 – 1,90	107	60
1,90 – 2,50	81	42
>2,50	86	62
	$\chi^2: 5,8$	GL 6

Tabla R. 19. . Análisis comparativo de casos y controles en gestantes caucásicas: MoM de fβhCG.

Características de los casos: No Caucásicas

Solo las Magrebíes y Andinas

<u>Edad materna(años)</u>	<u>Casos (123)</u>	<u>Control (42)</u>
<20	6	2
20 a 25	19	3
25 a 30	37	12
30 a 35	39	12
35 a 40	19	7
>40	3	6
	$\chi^2: 9,8$	GL 5

Tabla R. 20. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Edad.

<u>Peso materno(kg)</u>	<u>Casos (123)</u>	<u>Control (42)</u>
< 50	8	1
50-60	28	5
60-65	17	11
65-70	18	6
70-75	15	2
75-80	8	8
80-85	11	2
85-90	8	1
>90	10	6
	$\chi^2: 15^*$	GL 8

Tabla R. 21. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Peso.

<u>Talla materna(cm)</u>	<u>Casos (123)</u>	<u>Control (42)</u>
< 150	0	1
150 a 160	37	17
160 a 165	40	15
165 a 170	35	3
170 a 175	11	3
175 a 180	0	2
>180	1	1
	$\chi^2: 23,5^{***}$	GL 4

Tabla R. 22. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Talla.

I.M.C*	Casos (123)	Control (42)
<18	3	0
18 a 20	11	1
20 a 22	15	4
22 a 24	21	7
24 a 26	13	10
26 a 28	19	3
28 a 30	13	6
30 a 32	13	3
32 a 34	6	2
>34	9	6
	χ^2 : 10,3	GL 7

Tabla R. 23. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: IMC.

EG del parto(semanas)	Casos (123)	Control (42)
35 -36	5	0
36-37	2	1
37-38	6	2
38-39	18	6
39-40	34	13
40-41	40	15
41-42	18	5
	χ^2 : 2	GL 5

Tabla R. 24. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Edad gestacional en el parto.

Inicio del parto	Casos(123)	Control (42)
Espontáneo	95	24
Inducido	18	10
Cesárea electiva	10	7
	χ^2 : 5,6	GL 2

Tabla R. 25. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Inicio del parto.

Tipo de parto	Casos (123)	Control (42)
Espontáneo	86	21
Instrumental	15	4
Cesárea distocia	15	11
Cesárea fetal	7	6
	χ^2 : 9*	GL 3

Tabla R.26. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Tipo de parto.

Peso recién nacido(g)	Casos (123)	Control (42)
1500-2000	1	0
2000-2500	5	1
2500-3000	16	9
3000-3500	52	16
3500-400	40	12
4000-450	7	3
>4500	2	1
	$\chi^2: 2,4$	GL 5

Tabla R. 27. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Peso del recién nacido.

Índice Ponderal de RN (IP)*	Casos (123)	Control (42)
No conocido	51	3
<2,0	1	0
2,0-2,3	5	4
2,3-2,5	21	8
2,5-2,7	17	4
2,7-2,9	12	11
2,9-3,1	11	7
3,1-3,3	2	3
>3,3	3	2
	$\chi^2: 6$	GL 5

Tabla R.28. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Índice ponderal del recién nacido (IP).

Índices feto-placentarios (IFP)	Casos (123)	Control (42)
No conocidos	13	3
<4	1	1
4 a 5	32	11
5 a 6	48	12
6 a 7	25	11
7 a 8	4	6
>8	0	1
	$\chi^2: 10^*$	GL 4

Tabla R. 29. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: Índice feto-placentario del recién nacido (IFP).

Marcadores del cribado de aneuploidías

LCN (mm)	Casos(123)	Control (42)
< 50	5	1
50-55	10	6
55-60	29	6
60-65	32	16
65-70	21	8
70-75	16	1
75-80	10	4

$\chi^2: 8$

GL 6

Tabla R. 30. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: LCN en el cribado del primer trimestre.

MoM PAPP-A	Casos (123)	Control (42)
< 0,50	13	3
0,50 – 0,90	37	12
0,90 – 1,10	14	7
1,10 – 1,50	19	10
1,50 – 1,90	13	4
1,90 – 2,50	15	3
>2,50	12	3

$\chi^2: 3,3$

GL 6

Tabla R. 31. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: MoM PAPP-A.

MoM fβ-hCG	Casos (123)	Control (42)
< 0,50	17	6
0,50 – 0,90	34	10
0,90 – 1,10	19	7
1,10 – 1,50	18	9
1,50 – 1,90	14	5
1,90 – 2,50	7	2
>2,50	14	3

$\chi^2: 1,7$

GL 6

Tabla R. 32. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: MoM fβ-hCG.

MoM TN	Casos (123)	Control (42)
< 0,50	0	0
0,50 – 0,90	61	16
0,90 – 1,10	38	13
1,10 – 1,50	22	13
1,50 – 1,90	1	0
1,90 – 2,50	1	0
>2,50	0	0

$\chi^2: 2,7$

GL 2

Tabla R. 33. Análisis comparativo de casos y controles en gestantes no caucásicas: MoM TN.

Ajuste de modelos al Hospital de Sagunto:

Modelo poblacional local.

Los modelos poblacionales clínicos se construyen con los datos reales de los pesos de los recién nacidos normales en cada semana de gestación. Esta normalidad tiene un defecto, pues con anterioridad a la semana 37, incluso en las gestaciones normales, las referencias incluyen recién nacidos en una situación no normal, nacidos pretérmino.

Estos modelos necesitan un gran número de recién nacidos normales de todas las edades gestacionales, lo que sólo es posible, bien con estudios multicéntricos o bien en hospitales con gran volumen, incluyendo la asistencia a la prematuridad.

Nuestro Hospital, de dimensión comarcal, atiende solo partos de más de 33 semanas y su volumen asistencial es limitado, unos 1000 partos anuales, lo que no permite este tipo de desarrollo clínico, por lo que para construir un modelo poblacional hemos recurrido a la propuesta de Mikolajczyk, RT et al, (Mikolajczyk R. T Z. J., 2011), recogiendo 384 recién nacidos normales, de gestaciones normales, en la semana 40 y trasladando el valor medio y la desviación estándar a cualquier momento anterior de la semana 40 con la ecuación de crecimiento inverso de (Gardosi J. , The application of individualised fetal growth curves, 1998).

Tenemos así un modelo poblacional proyectado, o simplemente un modelo poblacional que utilizaremos como referencia en este estudio.

Se asume que la distribución de los pesos de los recién nacidos es normal durante toda la gestación. Se traslada el valor medio y la desviación estándar de la semana 40, por lo que no cambia el coeficiente de variabilidad, y con los “z” score, calculamos los percentiles.

Este procedimiento lo hemos aplicado para el conjunto de recién nacidos, pero también para establecer las diferencias por sexos, varones y mujeres.

Disponemos de una población general de 384 recién nacidos, 165 varones y 219 mujeres, de la 40,0 a 40,99 semanas:

	<u>Global</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
Peso medio (g)	3393	3493	3324
Desviación típica	411	418	393
Coefficiente de variabilidad	12,1	12,0	11,8

Tabla R. 34. Estadísticos descriptivo del peso de los recién nacidos en la semana 40.

Percentiles del peso fetal obtenidos con los 384 recién nacidos en la semana 40											
Semana						Percentil					
	99	97	95	90	75	Media	25	10	5	3	1
24	836	803	786	759	714	665	615	570	543	526	493
25	976	938	917	886	834	776	718	666	635	614	576
26	1132	1087	1064	1027	967	900	832	772	736	712	668
27	1303	1252	1225	1183	1113	1036	958	889	847	820	769
28	1489	1431	1400	1352	1273	1184	1096	1016	968	937	879
29	1690	1624	1589	1535	1444	1344	1243	1153	1099	1064	997
30	1905	1830	1791	1730	1628	1515	1401	1300	1239	1199	1124
31	2132	2048	2004	1936	1822	1695	1568	1454	1386	1342	1258
32	2369	2276	2227	2151	2024	1884	1743	1616	1540	1491	1398
33	2614	2511	2457	2373	2234	2078	1923	1783	1699	1645	1542
34	2864	2751	2692	2600	2447	2277	2107	1954	1862	1802	1690
35	3115	2993	2928	2829	2662	2477	2292	2125	2025	1961	1838
36	3365	3233	3163	3055	2875	2675	2475	2295	2188	2118	1986
37	3609	3468	3393	3277	3084	2870	2655	2462	2347	2271	2130
38	3844	3693	3613	3490	3284	3056	2828	2622	2499	2419	2268
39	4065	3905	3821	3691	3473	3232	2990	2773	2643	2558	2399
40	4268	4100	4012	3875	3647	3393	3140	2911	2775	2686	2519
						CV:12,1					
Z- score	2,326	1,881	1,645	1,282	0,674	1,000	0,674	1,282	1,645	1,881	2,326
* Z score %	128,1	122,8	119,9	115,5	108,1	100	91,9	84,5	80,1	77,2	71,9

Tabla R. 35. Percentiles poblacionales del peso fetal obtenidos con el modelo global de los 384 recién nacidos en la semana 40.

Percentiles del peso fetal obtenidos con los 165 recién nacidos varones											
Semana						Percentil					
	<u>99</u>	<u>97</u>	<u>95</u>	<u>90</u>	<u>75</u>	<u>Media</u>	<u>25</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>3</u>	
24	864	830	811	783	736	684	632	585	557	539	
25	1009	969	948	915	860	799	738	683	650	629	
26	1170	1123	1099	1061	997	926	856	792	754	729	
27	1347	1293	1265	1221	1148	1066	985	912	868	839	
28	1540	1478	1446	1396	1312	1219	1126	1042	992	960	
29	1748	1678	1641	1584	1489	1384	1278	1183	1126	1089	
30	1970	1891	1849	1785	1678	1559	1440	1333	1269	1228	
31	2204	2116	2070	1998	1878	1745	1612	1492	1420	1374	
32	2449	2352	2300	2220	2087	1939	1791	1658	1578	1526	
33	2703	2595	2538	2450	2303	2139	1976	1829	1741	1684	
34	2961	2843	2780	2684	2523	2344	2165	2004	1908	1845	
35	3221	3092	3024	2920	2744	2550	2355	2180	2075	2007	
36	3479	3340	3267	3154	2964	2754	2544	2355	2242	2168	
37	3732	3583	3504	3382	3180	2954	2729	2526	2404	2326	
38	3974	3816	3732	3602	3386	3146	2906	2690	2561	2477	
39	4202	4035	3946	3809	3581	3327	3073	2845	2708	2619	
40	4413	4237	4143	4000	3760	3493	3227	2987	2843	2750	

Tabla R 36. Percentiles poblacionales del peso fetal obtenidos de los 165 recién nacidos varones de EG 40 semanas.

Distribución individualizada por sexos:

Percentiles del peso fetal obtenidos con 219 recién nacidas mujeres											
Semana						Percentil					
	<u>99</u>	<u>97</u>	<u>95</u>	<u>90</u>	<u>75</u>	<u>media</u>	<u>25</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
24	811	781	764	739	698	651	605	563	538	521	491
25	947	912	893	863	814	760	706	657	628	609	573
26	1098	1057	1035	1001	944	881	818	762	728	706	664
27	1265	1217	1191	1152	1087	1015	942	877	838	813	765
28	1446	1391	1362	1317	1243	1160	1077	1003	958	929	874
29	1641	1579	1546	1495	1411	1317	1223	1138	1087	1054	992
30	1849	1779	1742	1685	1590	1484	1378	1283	1225	1188	1118
31	2070	1991	1950	1886	1779	1661	1542	1435	1371	1330	1252
32	2300	2213	2167	2096	1977	1845	1713	1595	1524	1478	1391
33	2537	2441	2390	2312	2181	2036	1891	1760	1681	1631	1535
34	2780	2675	2619	2533	2390	2231	2071	1928	1842	1786	1681
35	3024	2910	2849	2756	2600	2426	2253	2097	2004	1943	1829
36	3267	3143	3077	2977	2808	2621	2434	2265	2165	2099	1976
37	3504	3371	3301	3193	3012	2811	2610	2430	2322	2251	2119
38	3731	3590	3515	3400	3208	2994	2780	2588	2473	2398	2257
39	3946	3796	3717	3595	3392	3166	2940	2736	2615	2536	2386
40	4143	3986	3903	3775	3562	3324	3087	2873	2745	2662	2506

Tabla R 37. Percentiles poblacionales del peso fetal obtenidos de los 219 recién nacidos mujeres de EG 40 semanas.

Dado que la mayoría de nuestra población es caucásica, hemos realizado los mismos cálculos para esta población, con 274 recién nacidos en la semana 40, con un peso medio de 3398 ± 393 g. (CV=11,6%)

Valores de los percentiles del peso fetal para la población caucásica											
Semana	Percentil										
	<u>99</u>	<u>97</u>	<u>95</u>	<u>90</u>	<u>75</u>	<u>media</u>	<u>25</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
24	830	799	782	756	713	666	618	575	549	532	501
25	969	933	913	883	833	777	721	671	641	622	585
26	1124	1081	1059	1024	966	901	836	778	743	721	678
27	1294	1245	1219	1179	1112	1037	963	896	856	830	781
28	1479	1423	1393	1347	1271	1186	1101	1024	978	948	892
29	1679	1615	1581	1529	1442	1346	1249	1162	1110	1077	1013
30	1892	1820	1782	1724	1626	1517	1408	1310	1251	1213	1141
31	2118	2037	1995	1929	1819	1698	1576	1466	1400	1358	1277
32	2353	2264	2216	2143	2022	1886	1751	1629	1556	1509	1419
33	2596	2498	2445	2365	2231	2081	1932	1798	1717	1665	1566
34	2845	2736	2679	2591	2444	2280	2117	1969	1881	1824	1716
35	3094	2977	2915	2819	2659	2481	2303	2142	2046	1984	1867
36	3343	3216	3148	3045	2872	2679	2487	2314	2211	2143	2016
37	3585	3449	3377	3266	3080	2874	2668	2482	2371	2299	2163
38	3818	3673	3596	3478	3280	3061	2841	2643	2525	2448	2303
39	4037	3884	3803	3678	3469	3236	3004	2795	2670	2589	2435
40	4239	4078	3993	3862	3642	3398	3154	2935	2804	2718	2557
						CV:11,6					
% z-score	126,9	121,7	119,0	114,8	107,8	100	92,2	85,2	81	78,3	73,1

Tabla R 38. Valores de los percentiles poblacionales del peso fetal con los recién nacidos de EG de 40 semanas de la población caucásica.

Una forma alternativa de generar un modelo poblacional que se propone en este estudio sería, mediante la ecuación de crecimiento inverso, trasladando los percentiles reales de la semana 40 a momentos anteriores.

Los percentiles reales de los pesos de los 274 recién nacidos de origen caucásico en la semana 40, quedan así:

	N	Media	DS	Cent 3	Cent 25	Cent 50	Cent 75	Cent 97
Peso Real	274	3398	393	2682	3172	3340	3667	4254

Tabla R. 39. Estadísticos de los recién nacidos de gestantes caucásicas en la semana 40.

Hemos calculado los percentiles 3, 50 y 97, y en la siguiente tabla se ven las diferencias que se producen respecto a los percentiles calculados con la propuesta de Mikolajczyk, RT et al, (Mikolajczyk R. T Z. J., 2011):

Semana	3 real	3	Dif	50 real	50	Dif	97 real	97	Dif
25	575	614	-39	717	776	-59	913	938	-25
26	667	712	-45	829	900	-71	1056	1087	-31
27	770	820	-50	959	1036	-77	1222	1252	-30
28	888	937	-49	1106	1184	-78	1408	1431	-23
29	1016	1064	-48	1266	1344	-78	1612	1624	-12
30	1155	1199	-44	1438	1515	-77	1831	1830	1
31	1300	1342	-42	1619	1695	-76	2063	2048	15
32	1452	1491	-39	1809	1884	-75	2304	2276	28
33	1609	1645	-36	2003	2078	-75	2552	2511	41
34	1768	1802	-34	2201	2277	-76	2804	2751	53
35	1927	1961	-34	2400	2477	-77	3057	2993	64
36	2087	2118	-31	2599	2675	-76	3310	3233	77
37	2243	2271	-28	2794	2870	-76	3558	3468	90
38	2396	2419	-23	2984	3056	-72	3800	3693	107
39	2543	2558	-15	3167	3232	-72	4033	3905	128
40	2682	2686	-4	3340	3393	-53	4254	4100	154

Tabla R 40. Diferencias de los recién nacidos con el método global y los generados desde los reales en la semana 40 en la población caucásica. (Mikolajczyk R. T Z. J., 2011)

Esta distribución muestra la influencia que ejercen los valores extremos en el cómputo de la media, por lo que la mediana (percentil 50), menos influenciada por esto, es entre 53 g. y 78 g. menor, también el percentil 3 real es menor, entre -4 y -50 g., mientras el percentil 90 es mayor hasta la semana 30, entre 128 g. y 1 g., para pasar de la semana 29 a la 25 de -12 a -25 g.

Modelos ecográficos en la población local caucásica.

Varios modelos ecográficos han sido propuestos desde entornos geográficos muy distintos con poblaciones de culturas y razas diversas. Aquí estudiaremos los comportamientos en una población caucásica de 867 gestantes, con gestación y parto normal posteriores a la semana 34.

En este estudio hemos incluido la ecuación de crecimiento propuesta por **Hadlock et al.**, (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) , la construida con las referencias de las medidas ecográficas de normalidad de **Chitty y Altman**, del DBP, CA, LF (Altman D. G C. , 1980) (Chitty L. S A. D., 1994) (Chitty, 1994) (Chitty L. S A. D., 1994) (Chitty L. S A. D., 1994) y, aplicando la ecuación de Hadlock et al. (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) para estimar los pesos fetales. La más reciente, calculada desde el estudio de **Nicolaidis et al**, (Nicolaidis K. H W. D., 2018). Estas tres ecuaciones provienen de poblaciones americanas o británicas.

La propuesta por el estudio **Intergrowth** (Stirnemann J, 2017), de una población multiétnica de gestantes normales, que se propone como un modelo de aplicación universal.

Finalmente, dos propuestas surgidas de poblaciones próximas, la de **Morales et al** (Morales-Roselló J. M.-G.-L., 1997), con la extrapolación de las medidas ecográficas anteriores a la semana 28, generándose un modelo genético del crecimiento intrauterino, que sería aplicable entre las semanas 28 y 40, y la de **Vallés** (Vallés-Romero, 2001) con medidas ecográficas reales.

Las sociedades de las que se han obtenido estas ecuaciones han ido evolucionando; hoy son distintas, aparte de las nuevas diferencias geográficas y culturales que se han introducido en nuestro entorno, ha habido un aluvión de poblaciones de distintas etnias, especialmente andinas y magrebís, e incluso la población caucásica actual es más heterogénea, con un aumento de la población de Europa del Este (Rumanía, Bulgaria, Ucrania, Rusia...). En otras geografías, especialmente en los estudios en el Reino Unido y Norteamérica, las etnias que se han entremezclado con la población caucásica son distintas.

Los pesos fetales en la semana 40 que obtienen con estos modelos, y el de la población real, se muestran en la siguiente tabla con una población de 867 caucásicas de las que 274 dieron a luz en la semana 40:

Modelo	N	M	DS	Percent 3	Percent 25	Percent 50	Percent 75	Percent 97	t peso real
Hadlock	274	3702	48	3625	3657	3702	3743	3783	12,9***
Chitty	274	3696	67	3590	3633	3695	3752	3811	12,6***
Nicolaides	274	3589	40	3525	3551	3590	3624	3657	8,13***
Intergrowth	274	3489	57	3399	3435	3488	3536	3586	3,86***
Morales	274	3481	56	3392	3428	3480	3528	3577	3,52***
Vallés	274	3582	51	3501	3534	3582	3624	3668	7,81***
ANOVA		F:	144***						
Peso Real	274	3398	393	2682	3172	3340	3667	4254	

Tabla R. 41. Estadísticos de los pesos fetales a las 40 semanas obtenidos con las ecuaciones de los modelos ecográficos en la población local caucásica.

El test de Anova muestra que las diferencias entre las 6 ecuaciones, en los pesos calculados en la semana 40, son significativamente diferentes, así como también son los test de t-student, para muestras pareadas, de cada una de ellas con los pesos reales de los recién nacidos. Los valores estimados por las ecuaciones de Morales e Intergrowth son los más próximos a los reales, aunque las diferencias son aun significativas (Morales-Roselló J. M.-G.-L., 1997) (Stirnemann J, 2017).

Vamos a estudiar la precisión de las estimaciones del peso de estas ecuaciones con los reales de los recién nacidos:

La tabla siguiente muestra la distribución de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones y los reales de los recién nacidos, de la población de estas 867 gestantes.

Se ha corregido el comportamiento de las ecuaciones de poblaciones distintas a la nuestra, salvo la de Intergrowth (Stirnemann J, 2017), por su universalidad, con el cociente de los valores medios de los pesos de los 274 recién nacidos en la semana 40 y los estimados por esas ecuaciones en la misma población, encontrando que estos serían 0,918 (3398/3702) para la ecuación de Hadlock et al. (Hadlock F. P H. R.-P., 1991); 0,919 (3398/3696) para la de Chitty et al. (Chitty L. S A. D., 1994) y 0,947 (3398/3589) para la de Nicolaides et al. (Nicolaides K. H W. D., 2018).

El modelo poblacional, sombreado en las tablas, es el que utilizamos de referencia.

Diferencias (Peso real-Peso estimado)/Peso real * 100

Diferencia (%)	Hadlock *0,918	Chitty *0,919	Nicolaides *0,947	Intergr.	Morales	Vallés	Población
>25	6	6	4	5	5	4	5
20-25	17	24	9	8	8	5	9
15-20	53	55	30	36	40	28	39
≥15	76 (8,8)	85 (9,8)	43 (4,9)	49 (5,6)	53 (6,1)	37 (4,3)	53 (6,1)
10-15	92	104	62	81	79	60	65
-10 - +10	511 (58,9)	504 (58,1)	495 (57,1)	488 (56,3)	491 (56,6)	469 (54,1)	503 (58,0)
-10 a -15	76	77	104	99	98	115	100
≤-15 %	112 (12,9)	97 (11,2)	163 (18,8)	150 (17,3)	146 (16,8)	186 (21,4)	146 (16,8)
-15 a -20	62	53	66	70	68	74	62
-20 a -25	20	17	45	43	41	57	45
< -25	30	27	52	37	37	55	39
χ^2	16**	29***	2	2	1,5	10*	
Media ± DS	-0,00 ± 0,12***	-0,00 ± 0,12***	-0,04 ± 0,13	-0,03 ± 0,13	-0,03 ± 0,13	-0,05 ± 0,13*	-0,03 ± 0,13
R ²	0,273***	0,272***	0,272***	0,272***	0,272***	0,272***	0,272***
IC R ²	.22-.32	.22-.32	.22-.32	.22-.32	.22-.32	.22-.32	.22-.32

Tabla R. 42. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones ecográficas y los pesos de los recién nacidos, sobre los reales.

Respecto a la distribución de las diferencias sobre el modelo poblacional la ecuación de Hadlock et al., Chitty y Altman, y Vallés son significativas (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Chitty L. S A. D., 1994) (Vallés-Romero, 2001). También existen diferencias significativas en sus valores medios, con los modelos de Hadlock, y Chitty y Altman, con errores sistemáticos inferiores al 1 % (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Chitty L. S A. D., 1994).

Todos los coeficientes de determinación entre los pesos calculados y los reales de los recién nacidos son semejantes: 0,272

Si el estudio lo repetimos sobre la referencia del peso estimado por las ecuaciones, los resultados son parecidos, pero ahora sólo las ecuaciones de Nicolaides y Morales (Nicolaides K. H W. D., 2018) (Morales-Roselló J. M.-G.-L., 1997) muestran distribuciones diferentes significativas respecto a la referencia poblacional:

Diferencia (Peso real-Peso estimado)/Peso estimado*100

Diferencia (%)	Hadlock *0,918	Chitty *0,919	Nicolaides *0,947	Intgrowth	Morales	Vallés	Población
>25	23	30	21	27	20	24	14
20-25	32	30	29	28	27	30	24
15-20	46	61	44	55	43	49	37
≥15	101	121	94	110	90	103	75
10-15	87	102	86	89	72	83	69
-10 - +10	513	483	513	506	510	514	504
-10 a -15	87	97	84	92	104	92	105
≤-15 %	79	64	90	70	91	75	114
-15 a -20	49	37	57	40	56	45	75
-20 a -25	20	19	22	20	25	20	27
< -25	10	8	11	10	10	10	12
χ^2	14*	32***	9	20**	4	15*	
Media ± DS	0,006 ± 0,122**	-0,014 ± 0,123	-0,000 ± 0,120*	-0,017 ± 0,120	-0,004 ± 0,120**	-0,005 ± 0,120*	-0,018 ± 0,120

Tabla R. 43. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones ecográficas y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados.

El valor medio de los errores es distinto al poblacional en las ecuaciones de Hadlock, Nicolaides, Morales y Vallés. También es diferente la distribución de los errores con las de Hadlock, Chitty y Altman, Intergrowth y Valles (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Nicolaides K. H W. D., 2018) (Morales-Roselló J. M.-G.-L., 1997) (Vallés-Romero, 2001) (Chitty L. S A. D., 1994) (Stirnemann J, 2017).

Los errores aleatorios (desviación estándar) son similares, quedando entre el 12 y 13 %.

La ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos que producen estos modelos, la vemos en la tabla siguiente:

Peso real/ Peso estimado*100*Zscore

Percentil	Hadlock	Chitty	Nicolaides	Intgrth	Morales	Vallés	Población
97	36	26	34	27	29	17	25
95	17	15	18	18	17	12	15
90	55	33	37	32	35	26	36
$\Sigma \geq 90$	94 (10,8)	74 (8,5)	89 (10,3)	77 (8,9)	81 (9,3)	55 (6,3)	76 (8,8)
75-90	113	106	117	112	113	88	106
25-75	406	398	412	391	392	382	399
25-10	154	174	151	175	172	200	170
$\Sigma \leq 10$	100 (11,5)	115 (13,3)	98 (11,3)	112 (12,9)	109 (12,6)	142 (16,4)	116 (13,4)
10	61	71	55	68	68	73	71
5	11	11	14	13	10	30	13
3	28	33	29	31	31	39	32
χ^2	4	0	4	0,4	0,6	10*	

Tabla R. 44. Distribución de los percentiles de los pesos de los recién nacidos debidos a las ecuaciones ecográficas.

Salvo la distribución derivada de la ecuación de Valles (Vallés-Romero, 2001), el test de χ^2 no obtiene valores significativos.

El análisis y la representación gráfica, de Bland-Altman, de los percentiles, de la siguiente figura, compara el modelo de Chitty y Altman, con el modelo poblacional, por su mayor semejanza con el Poblacional:

- El valor medio es 3,18 (línea horizontal continua roja), y la desviación estándar 1,59, con unos límites del $\pm 95\%$ (media $\pm 1,96*DS$) superior de 6,29 e inferior de 0,07 (líneas horizontales discontinuas rojas). Sobrepasan esos límites 32 casos, el 3,7 %, lo que corrobora su semejanza.
- La línea negra oblicua es la de regresión de las diferencias con el valor medio, y tiene un valor significativo. Las líneas discontinuas verticales refieren a los puntos donde se ubicarían los percentiles 5 y 95.

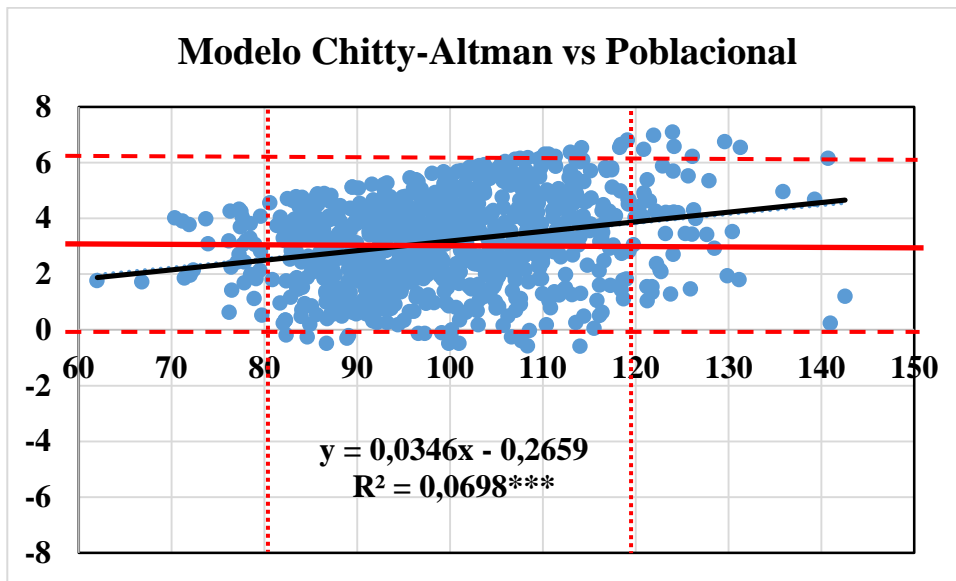


Fig R. 1. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Ecuación de Chitty y Altman versus poblacional.

Modelos customizados clásicos en población local caucásica

Hemos elegido los modelos propuestos en entornos geográficos y culturales próximos, el de Gardosi et al y los de Sahota et al, (que incluye la edad materna) con población británica, el de Ego et al, con población francesa y los de Figueras et al, en Barcelona y González et al en Canarias (Gardosi J M. M., 1995)) (Sahota D. S K. K., 2008) (Ego A S. D., 2006) , (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013).

La raza es un factor confuso con los modelos extranjeros, por lo que el análisis lo realizamos con pacientes caucásicas con partos posteriores a la semana 35. Los modelos contrastados son:

Modelo	Figueras	González	Ego	Gardosi	Sahota 1	Sahota2
Constante	3269,47	3289,681	3343,8	3478,4	3529,729	3546,177
E.G.	-280	-40	-280	-280	-280	-280
Lineal	16,66	135,413	16,1	20,7	0	18,284
Cuadrático	0	-14,063	-0,24	-0,213	0	-0,287
Cúbico	0	-0,838	0,002	0,00017	0	0,008
Paridad						
1	97,93	0	0	108,0	98,614	121,578
2	127,02	113,889	110,3	148,6	76,018	100,567
3	152,9		124,0	149,9	101,375	134,777
4	152,9		149,2	149,8	116,954	143,752
5	152,9		160,6			
Etnia						
Caucásica	0	67,927		0	0	0
Indopakistaní				-186	-168,482	-125,581
Asiática	83,32	165,560		-186	-21,009	6,119
Magrebí	73,83	109,265				
Andina	95,09	161,550				
Afrocaribeña		0		-127,5	-185,639	-151,642
Otras		0		-65,2		
Talla	-161	-163	-164	-162,3	-164,77	-164,77
Lineal	7,8	9,392	5,7	7,8	8,813	7,846
Cuadrático	0		0	0	0	0
Cúbico	-0,008		0	0	0	0
Peso	59	-65	60,8	-64,3	-66,79	-66,79
Lineal	6,9	4,856	8,6	8,7	8,127	7,822
Cuadrático	-0,12	-0,098	-0,13	-0,117	-0,156	-0,125
Cúbico	0,001	0,001	0,0007	-65,2	0,001	0,001
Edad madre					-33,41	-33,41
Lineal					1,158	3,430
Cuadrático					-0,259	-0,171
Sexo fetal						
Varón	51,79	67,188	155,5	58,4	0	0
Mujer	-51,79	-67,188	0	-58,4	-136,45	-142,667
		Exten(1)				
R ²	0,237	0,454	0,27	0,27	0,127	0,256

Tabla R. 45. Modelos customizados clásicos ya propuestos en otras poblaciones.

- (1) $67,188 * \text{Sex} + \text{GA} * (6,890 * \text{Sex} + 9,032 * \text{Multipara} + 0,006 * \text{Talla}^3 + (0,260 * \text{Peso}) + \text{GA}^2 * (-0,378 * \text{Talla} - 0,008 * \text{Talla}^2) + \text{GA}^3 * (-0,032 * \text{Talla})$ Sex es 1 varón y -1 mujer.

Los pesos estimados en la semana 40, en esta población de gestantes caucásicas con los modelos y los reales, siguen la distribución de la tabla.

Modelo	N(1)	Media	DS	Percentil 3	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 97
Figueras	867	3330	194	2412	3058	3343	3887	3911
González	867	3337	272	2743	3179	3351	3525	3793
Ego	867	3456	191	3092	3324	3456	3587	3817
Gardosi	867	3477	268	2858	3318	3504	3669	3888
Sahota 1	867	3447	166	3104	3345	3462	3559	3734
Sahota 2	867	3480	168	3140	3374	3491	3590	3779
ANOVA				F: 17***				
Real	274	3398	393	2682	3160	3350	3690	4256

Tabla R. 46. Análisis descriptivo de los pesos reales y estimados por los modelos customizados en la semana 40.

(1)Mientras la N real son 274 recién nacidos, en los modelos de customización están los 867 casos, ya que se estiman los pesos debidos en la semana 40.

En conjunto el análisis de la varianza muestra que las distribuciones calculadas son distintas, como también lo son los test de t-student para muestras pareadas con los pesos de los recién nacidos en esta semana 40 (análisis no incluido en la tabla).

La customización aporta una variación de los pesos estimados debido al efecto de las variables maternas y del sexo fetal en el crecimiento. Los valores que toman las variables de customización de estos modelos es:

Modelo	Media (g.)	DS (g.)	Percentil 3	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 97
Figueras	60,6	194	-339,2	-59,2	71,8	201,5	380,8
González	47	272	-546	-111	61,2	235,3	503,7
Ego	111,8	191	-251,8	-19,4	112,6	243,7	473,5
Gardosi	-1,5	268	-620	-160	26,1	190,6	409,9
Sahota 1	-82,4	166	-425,6	-184,4	-68,2	29,7	204,6
Sahota 2	-66,1	168	-406,1	-172	-54,8	44,1	233,4
ANOVA			F:85***				

Tabla R.47. Influencia de las variables de customización clásica de los diferentes modelos customizados sobre el peso estimado en la semana 40.

Es el modelo de Gardosi, con una población británica en el que tienen, las variables de customización, una influencia más ponderada, su valor medio es de $-1,5 \pm 268$ g., le sigue el modelo de González, con una población canaria, con una media de 47 ± 272 g., y el modelo de Figueras, con una población catalana es algo mayor de $60,6 \pm 194$ g (Gardosi J M. M., 1995) (González González N.L, 2013) (Figueras F M. E., 2008). .

Las diferencias porcentuales entre el peso real y el proyectado por la customización, referidas al peso real se muestran en esta tabla:

(Peso real-Peso customizado/Peso real*100)

Modelo: % diferencia*	Figueras	González	Ego	Gardosi	Sahota 1	Sahota 2	Población
>25 %	26	33	12	18	8	0	5
20-25 %	24	37	11	14	15	8	9
15-20 %	49	42	34	31	27	29	39
≥15 %	99 (11,4)	112 (12,9)	57 (6,0)	63 (7,3)	50 (5,8)	37 (4,3)	53 (6,1)
10-15 %	84	72	52	51	57	54	65
-10 a 10 %	492	489	505	447	470	492	503
-10 a -15 %	109	107	121	134	169	112	100
≤-15 %	83 (9,6)	87 (10,3)	132 (15,2)	172 (19,8)	121 (13,9)	172 (19,8)	146 (16,8)
-15 a -20 %	59	53	71	105	75	72	62
-20 a -25 %	16	23	36	49	28	50	45
< -25 %	8	11	25	18	18	50	39
χ^2	34***	36***	4	13*	22***	7	
Media ± DS	0,00 ± 0,12**	0,00 ± 0,13**	-0,04 ±0,12	-0,04 ± 0,13	-0,03± 0,11	-0,05 ±0,12*	-0,03 ± 0,13

Tabla R. 48. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales.

Sólo los modelos de Ego y Sahota 2, muestran una distribución acorde a la poblacional, mientras que el análisis de los valores medios obtiene diferencias significativas en los modelos de Figueras, González, y Sahota 2 (Ego A S. D., 2006) (Sahota D. S K. K., 2008) (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013).

Este análisis, sobre la referencia del peso estimado por el modelo observa:

(Peso real-Peso customizado/Peso customizado*100)

Modelo: % diferencia*	Figuera	González	Ego	Gardosi	Sahota 1	Sahota 2	Población
>25 %	28	34	14	18	10	7	14
20-25 %	27	38	11	15	16	11	24
15-20 %	48	46	35	32	24	25	37
≥15 %	103 (11,9)	118 (13,6)	60 (6,9)	65 (7,5)	50 (5,8)	43 (5,0)	75 (8,6)
10-15 %	86	74	50	56	57	56	69
-10 a 10 %	494	490	512	450	520	498	504
-10 a -15 %	107	103	119	134	123	136	105
≤-15 %	77 (8,9)	82 (9,4)	126 (14,5)	162 (18,7)	117 (13,5)	134 (15,4)	114 (13,1)
-15 a -20 %	55	51	71	100	74	82	75
-20 a -25 %	14	20	31	45	27	34	27
< -25 %	8	11	24	17	16	18	12
χ^2	13,5**	15,2**	6,2	17,0***	7,8	0,0	
Media ± DS	0,004 ± 0,122**	-0,026 ± 0,145	-0,032± 0,118	-0,036± 0,126	-0,031± 0,111	-0,056 ± 0,122***	-0,018 ± 0,12
R ²	0,348	0,350	0,295	0,350	0,349	0,348	0,273
IC R ²	.296-.399	.299-.401	.244-.346	.299-.401	.297-.400	.296-.399	.223-.324

Tabla R. 49. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Coeficientes de determinación.

Hay un paralelismo con la referencia del peso real, viéndose también como son los modelos de Figueras, González y Gardosi, los que muestran una distribución de errores diferente a la poblacional, mientras que en sus valores medios esto solo ocurre en el Figueras y Sahota 2 (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013) (Gardosi J M. M., 1995) (Sahota D. S K. K., 2008).

El coeficiente de determinación menor entre los pesos reales y los estimados, ocurre con el modelo de Ego et al. (Ego A S. D., 2006), mientras que los otros modelos se sitúan alrededor de 0,35.

La distribución en percentiles de los pesos de los recién nacidos, muestra unos resultados semejantes a las diferencias y se resumen en la siguiente tabla:

Peso real/ Peso estimado*100* Zscore

Modelo Percentil	Figueras	González	Ego	Gardosi	Sahota 1	Sahota 2	Población
97	40	56	20	30	18	17	25
95	22	23	10	7	10	5	15
90	39	34	28	27	22	20	36
$\Sigma \geq 90$	101 (11,6)	113 (13,0)	58 (6,7)	64 (7,4)	50 (5,8)	42 (4,8)	76 (9,6)
75-90	121	112	88	86	84	76	106
25 a 75	399	378	389	359	413	398	399
25-10	162	174	197	181	196	207	170
$\Sigma \leq 10$	84 (9,7)	90 (10,4)	135 (15,6)	177 (20,4)	124 (14,3)	144 (16,6)	116 (13,4)
10	55	51	61	100	68	76	71
5	14	19	30	33	25	33	13
3	15	20	44	44	31	35	32
χ^2	10*	11*	7	18**	10*	21**	

Tabla R. 50. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos debida a los modelos customizados.

El mayor equilibrio en la clasificación de fetos grandes y fetos pequeños de los modelos de Figueras y González (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013) nos ha llevado a completar el estudio con el test de Bland-Altman.

Las relaciones entre el modelo de Figueras (Figueras F M. E., 2008) y el poblacional muestra una media de las diferencias de 6,9, con una desviación estándar de 17,6, por los que los límites superior e inferior de confianza del 95 % son 41,4 y -27,6 respectivamente, con 40 casos (4,6 %) fuera de límites La regresión entre los valores medios y las diferencias muestra unas tendencias negativas, con un coeficiente de determinación aún significativo. Este análisis se muestra en la figura:

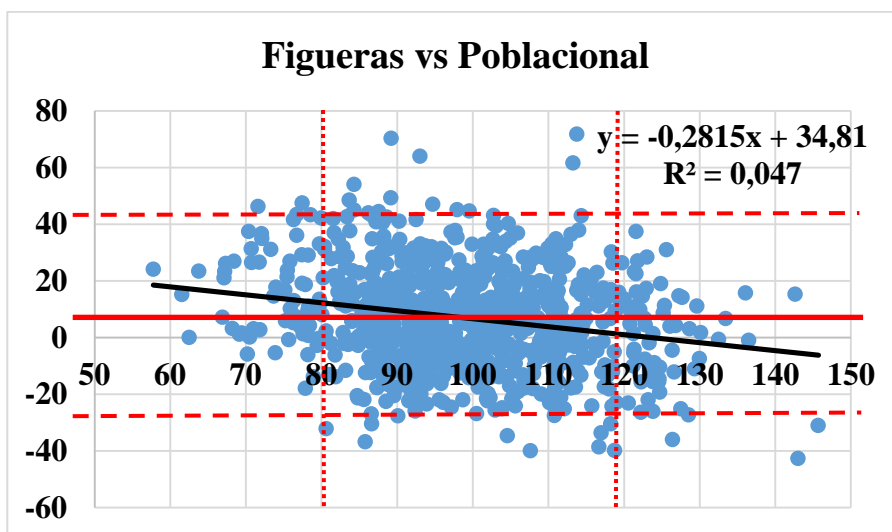


Fig R. 2 Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo de Figueras versus poblacional.

El análisis entre el modelo de González (González González N.L, 2013) y el poblacional muestra un valor medio de las diferencias de -4,80, con una desviación estándar de 20,43, por los que los límites superior e inferior de confianza del 95 % son 44,8 y -35,2 y respectivamente, con 42 casos (4,8 %) sobrepasando los límites.

También la regresión entre los valores medios y las diferencias muestra un coeficiente de determinación aun significativo.

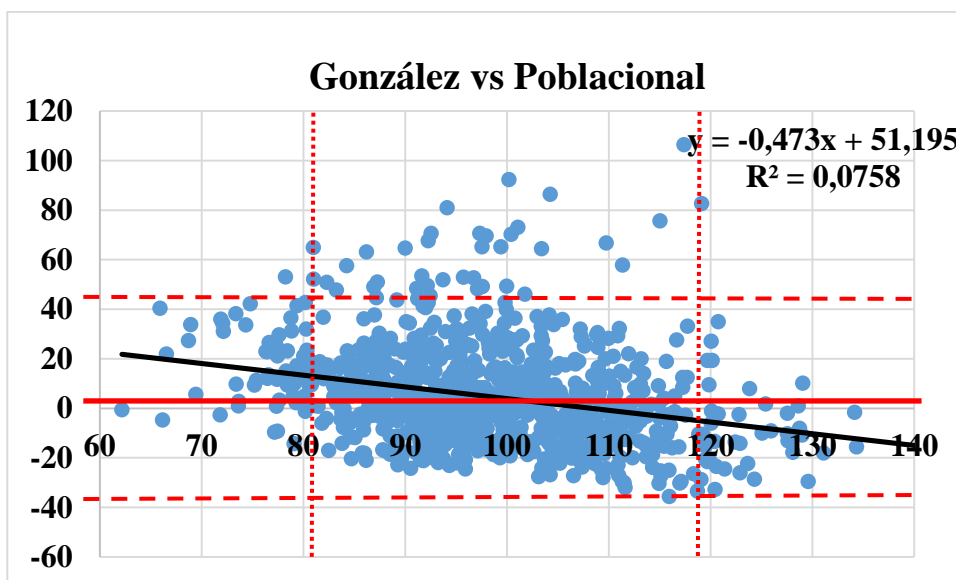


Fig R. 3. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo de González versus poblacional.

Relación entre los errores y las variables de customización

También se han estudiado las relaciones existentes entre la magnitud de los errores de las estimaciones y las variables de customización, con regresión lineal, en las variables continuas, y con el test de χ^2 en las variables cualitativas en los grupos de diferencia extremos, $\pm 15\%$. Esto se ve en esta tabla:

Variables	Figueras	González	Ego	Gardosi	Sahota 1	Sahota 2
Variables continuas						
Semana	0,117*	0,187*	0,121*	0,230*	0,024*	0,000
Talla	0,000	0,001	0,002	0,006*	0,003	0,001
Peso	0,000	0,000	0,000	0,007*	0,007*	0,004*
Custom	0,096 *	0,190*	0,037*	0,207*	0,000	0,001
Edad					0,024*	0,026*
Variables cualitativas						
Paridad						
$\geq 15\%$	99	85	57	63	50	46
Para 0	51(51,5)	45 (52,9)	19 (33,3)	35(55,5)	21 (42,0)	21 (45,6)
Para > 0	48 (48,5)	40 (47,1)	38 (66,6)	28 (44,4)	29 (58,0)	25 (54,3)
$\leq -15\%$	83	120	132	172	121	128
Para 0	47 (56,6)	66 (55,0)	80 (60,6)	93 (54,1)	64 (52,9)	64 (50,0)
Para >0	36 (43,3)	54 (45,0)	52 (39,3)	79 (45,9)	57 (47,1)	64 (50,0)
χ^2	0,47	0,08	11,9*	0,04	1,7	0,25
Sexo RN						
$\geq 15\%$	99	85	57	63	50	46
Varones	53 (53,5)	34 (40,0)	31 (54,3)	35 (55,5)	21 (42,1)	22 (47,8)
Mujeres	46 (46,5)	51 (60,0)	26 (45,6)	28(44,4)	29 (58,0)	24 (52,2)
$\leq -15\%$	83	120	132	172	121	128
Varones	41 (49,4)	78 (65,0)	70 (53,0)	77 (44,8)	64 (52,9)	65 (50,8)
Mujeres	42 (50,6)	42 (35,0)	62 (47,0)	95 (55,2)	57 (47,1)	63 (49,2)
χ^2	0,31	12,54*	0,03	2,15	1,68	0,11

Tabla R. 51. Relaciones entre los errores de estimación y las variables de customización.

En las variables cuantitativas vemos:

+ La edad gestacional mantiene una relación significativa en todos los modelos de customización, salvo en el de Sahota 2 (Sahota, 2008).

+ La talla tiene una influencia residual con el modelo de Gardosi et al. (Gardosi J M. M., 1995).

+ El peso materno, también mantiene una relación significativa con los errores de los modelos de Gardosi et al (Gardosi J M. M., 1995) y los de Sahota et al (Sahota, 2008).

+ El efecto del peso fetal customizado está presente en todos los modelos, salvo los de Sahota et al, (Sahota, 2008)

+La edad materna, que sólo la incluyen los modelos de Sahota (Sahota, 2008), mantiene una en estos una influencia significativa.

Las variables cualitativas están bien ponderadas por todos los modelos y solo se encuentran dos diferencias significativas:

+ La paridad, en el modelo de Ego et al. (Ego A S. D., 2006), lleva a un exceso de multíparas en fetos grandes, y un exceso de nulíparas en fetos más pequeños, lo que es lo previsible sin customizar.

+ El sexo de los recién nacidos en el modelo de González et al (González González N.L, 2013) muestra una paradoja ya que hay un exceso de mujeres entre los recién nacidos más grandes y de varones en los recién nacidos más pequeños.

La importancia de la raza

La mayor parte de nuestras pacientes son caucásicas, aunque de procedencias variadas, de Europa occidental y oriental. Sólo otras dos etnias tienen una presencia relevante, las andinas con 38 pacientes y las magrebíes con 86.

No consideraremos otras etnias ya que sólo teníamos 2 pacientes indo-pakistanís y 1 china, que hemos eliminado. No teníamos ninguna paciente subsahariana.

La importancia de la raza en los procedimientos de customización está sometida a discusión, por otro lado, de los modelos estudiados sólo los dos modelos españoles incluían expresamente las dos etnias que podemos considerar, andinas y magrebís

Para analizar la importancia de la raza de nuestra población hemos realizado tres aproximaciones:

1. Aplicar la customización al grupo de gestantes no caucásicas con o sin el factor raza: Hay 124 gestantes magrebíes y andinas.
2. Contrastar el modelo de customización, con un grupo control de pacientes caucásicas, con paridades y sexos de los recién nacidos idénticos, aproximados también, en lo posible, por la talla y el peso materno.
3. Tras ordenar el material por la edad gestacional en el parto tomar como control la paciente caucásica anterior o posterior con la misma edad gestacional.

La primera comparación se muestra en la tabla siguiente donde se muestra las diferencias que se originan con y sin considerar la etnia, en las 124 gestantes andinas y magrebís, con los modelos de Figueras y de González. Ni la distribución de las diferencias de estimación, ni los valores medios de los pesos estimados difieren de forma significativa, aunque la inclusión de la raza provoca que los pesos medios sean mayores, en especial con la ecuación de González (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013)

Los coeficientes de determinación con los pesos reales son también semejantes, pero paradójicamente discretamente mayores si no se considera la raza en la ecuación.

Peso real-Peso customizado/Peso real*100

Modelos: Diferencia %	Figueras (Raza)	Figueras (Sin raza)	González (Raza)	González (Sin raza)
>25 %	3	3	6	8
20-25 %	2	4	4	7
15-20 %	9	13	10	9
≥15 %	14 (11,3)	20 (16,1)	20 (16,1)	24 (19,3)
10-15 %	14	10	8	16
-10 a +10 %	63	70	62	61
-10 a -15 %	15	10	14	10
≤-15 %	18 (14,5)	14 (11,3)	20 (16,1)	13 (10,5)
-15 a -20 %	5	4	8	4
-20 a -25 %	5	5	4	6
< -25 %	8	5	8	3
χ^2		3,5		5,2
Media ± DS	-0,02 ± 0,15	0,01 ± 0,15 t = 1,1	-0,01 ± 0,17	0,03 ± 0,16 t = 1,4
R ²	0,243	0,244	0,235	0,238
IC R ²	.120-.379	.121-.380	.114-.371	.116-.374
Peso estimado	3379 ± 470 t = 0,2	3301 ± 465	3354 ± 549 t = 0,1	3231 ± 543

Tabla R. 52. Análisis estadístico de la aplicación de los modelos de Figueras et al y González et al en la población no caucásica, considerando o no el factor étnico. Coeficientes de determinación.

Las siguientes aproximaciones para cuantificar el efecto de la raza ha sido mediante grupos caso control:

+ Primero con controles de raza caucásica de idéntico sexo fetal y paridad materna, tratando de equiparar, en lo posible, otras variables de customización: la talla y el peso materno.

+ Segundo ordenando todos los casos por la edad gestacional en el parto, siendo los controles los casos de raza caucásica anterior o posterior.

Incluimos también el comportamiento del modelo multiétnico

propuesto por Intergrowth (Stirnemann J, 2017), cuya premisa es la de ser un modelo universal, aunque sin customización.

Los resultados de estas aproximaciones se presentan en las siguientes tablas:

Caso/Control basado en identidad de sexo y paridad

(Peso real-Peso customizado/Peso real * 100)

Diferencia relativa	Figueras casos	Figueras control	González casos	González control	Interg. casos	Interg. control
>25 %	3	3	6	3	3	2
20-25 %	2	4	4	6	2	1
15-20 %	9	6	10	4	10	6
≥15 %	14 (11,3)	13 (10,5)	20 (16,1)	13 (10,5)	15 (12,1)	9 (7,2)
10-15 %	14	5	8	12	12	13
+10 -10 %	63	80	62	73	73	70
-10 a -15 %	15	11	14	13	9	14
≤15 %	18 (14,5)	15 (12,1)	20 (16,1)	13 (10,5)	15 (12,1)	18 (14,5)
-15 a -20 %	5	7	8	3	3	10
-20 a -25 %	5	3	4	5	3	2
< -25 %	8	5	8	5	9	6
χ^2		7,2		4,7		2,9
Diferencia	-0,02± 0,15	-0,00 ± 0,13	-0,01± 0,17	-0,00± 0,14	-0,01 ± 0,15	-0,01± 0,13
R²	0,243	0,170	0,235	0,169	0,174	0,121
IC R ²	.120-.379	.006-.301	.114-.371	.064-.300	.067-.305	.033-.244
Pesos estimados	3379 ± 470	3302± 362	3354 ± 549	3296 ± 414	3323 ± 302	3322 ± 240
Peso real DS	3364 ± 506	3320± 415	3364 ± 506	3320± 415	3364 ± 506	3320 ± 415

Tabla R. 53. Análisis estadístico de la aplicación de los modelos de Figueras et al, González et al e Intergrowth, en el grupo de no caucásicas vs control de caucásicas por caracteres de customización en caucásicas. Coeficientes de determinación.

Tampoco en este primer análisis caso control vemos diferencias significativas, aunque los coeficientes de determinación son pobres, en especial en las caucásicas, también se ve en el modelo ecográfico de Intergrowth (Stirnemann J, 2017).

El siguiente estudio caso control en el que se ordenan los casos y controles por la edad gestacional en el parto se resumen en la siguiente tabla.

Caso/Control basado en identidad de edad gestacional

Diferencias (Peso real-Peso customizado/Peso real * 100)

Modelos: % diferencia*	González casos	González control	Figueras casos	Figueras control	Inter casos	Inter control
>25 %	6	4	3	1	3	1
20-25 %	4	0	2	2	2	0
15-20 %	10	8	9	7	10	4
≥15 %	20	12	14	10	15	5
10-15 %	8	9	14	17	12	16
-10 a +10	62	77	63	69	72	68
-10 a -15 %	14	13	15	17	9	18
≤-15 %	20	13	18	11	15	17
-15 a -20 %	8	6	5	6	3	8
-20 a -25 %	4	5	5	3	3	5
< -25 %	8	2	8	2	9	4
χ^2		0,68		0,79		1,27
Media y DS	-0,01± 0,17	-0,01 ± 0,13	-0,02± 0,15	-0,01± 0,12	-0,01 ± 0,15	-0,03± 0,12
R ²		0,344		0,340		0,252
IC R ²		.209-.478		.205-.474		.127-.388
Peso Estimado		3291± 475		3282± 405		3342 ± 269
Peso real		3281± 429		3281± 429		3281± 429

Tabla R. 54. Análisis estadístico de la aplicación de los modelos de Figueras et al y González et al e Intergrowth, en el grupo de no caucásicas vs control de caucásicas por edad gestacional. Coeficientes de determinación.

Ninguna de las comparaciones estadísticas entre el grupo de pacientes de razas andinas y magrebíes con el grupo de pacientes caucásicas de control muestra diferencias significativas. No obstante, el análisis de Bland-Altman, que se muestra en la siguiente figura añade información sobre este comportamiento, realizado sobre la distribución en percentiles con la ecuación de Figueras (Figueras F M. E., 2008) . La figura representa este comportamiento:

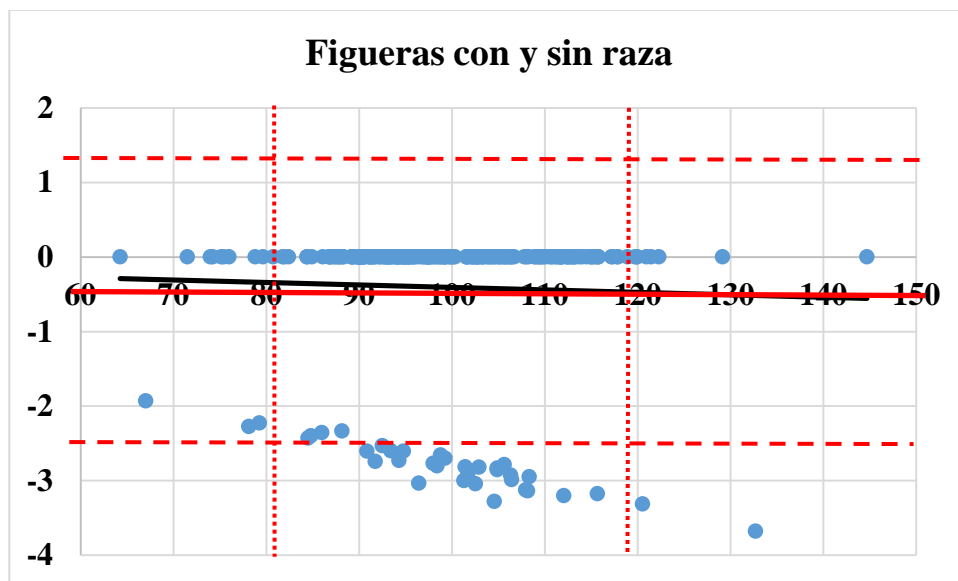


Fig R. 4. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo de Figueras con y sin considerar la raza.

El valor medio de las diferencias es solo -0,4, con una desviación estándar de 0,99, límite superior 1,54 e inferior de -2,36. Mientras sobre el límite superior no hay ningún caso, sobre el límite inferior hay 34 casos, un 27 %. Este análisis sugiere que considerar la raza es importante para tener una mejor referencia del crecimiento fetal, pues cuando no se considera más del 25 % de los casos quedan fuera del límite de confianza del 95 %.

El potencial genético del crecimiento

Bukowsky (Bukowski R S. G.-T., 2007) aprovechó el estudio de cribado de riesgos de aneuploidías del primer y segundo trimestre (FASTER trial) para incorporar las variables a un modelo de crecimiento que denominan: “Potencial de crecimiento individual”. Dado que las variables que se consideran están presentes desde el momento de la gestación y las nuevas se recogen en la primera mitad podemos considerar que permite una customización ampliada, con variables clínicas, demográficas y marcadores bioquímicos.

El estudio con 9818 gestaciones normales identifica 19 factores fisiológicos con influencias significativas en el crecimiento fetal.

El aumento de variables para la predicción, con su extensión hasta mediados del segundo trimestre, debe propiciar el que el “Potencial de crecimiento individual” aporte una mayor precisión que los modelos poblacionales, ecográficos y customizados ya vistos.

El modelo lo aplicó en la población del mismo estudio, incluyendo ahora también las gestaciones con patologías, y encuentra que resulta más discriminativo. No conocemos estudios independientes que refrende estas conclusiones, ya que es difícil reunir muchas gestantes con todas estas variables.

Aquí lo hemos aplicado sobre supuestos de las variables que no conocíamos:

La FCF, en la ecografía del primer trimestre, le hemos asignado 160 lpm.

Los marcadores de II trimestre, tal como se muestra en el trabajo original se neutralizan si se les asigna un valor constante de 0,15 MoM.

Nuestra población vive a nivel del mar por lo que se asigna este valor en todos los casos.

El nivel educativo en la ecuación de Bukowsky (Bukowski R S. G.-T., 2007) tiene un comportamiento paradójico y, sobre la referencia del mayor nivel educativo, el nivel más bajo tiene un valor positivo, por lo que en todos los casos hemos asignado el valor neutro.

El estado civil no lo recoge nuestra historia clínica, pero los perfiles de nuestras pacientes, casadas o solteras, con una pareja estable, les hemos asignado el valor de referencia de casadas.

Poon (Poon L. C K. G., 2011) desarrolló un modelo predictivo del crecimiento intrauterino, que también incluye variables no fisiológicas, pero si se les asigna un coeficiente a las variables patológicas de valor “0”, se construye una customización de las gestaciones normales que permite incluir las variables del cribado del primer trimestre. En nuestra población normal. El modelo de Poon (Poon L. C K. G., 2011) no incluye el sexo fetal, por lo que el modelo lo hemos ajustado añadiendo en sus estimaciones, el valor que proporcional que se debería al sexo, que es en nuestra población unos 150 g. mayor en varones y “0”.

Finalmente, para evitar más factores de confusión sólo hemos incluido gestantes de etnia caucásica.

Los resultados se evalúan con el comportamiento de las diferencias porcentuales entre los valores de los recién nacidos y los establecidos con los modelos, para comparar se tienen el modelo poblacional y el modelo customizado de González (González González N.L, 2013).

(Peso real-Peso customizado) / Peso real * 100

Diferencia %	González	Poon	Bukowsky 0,15	Población
>25	33	3	19	5
20-25	37	8	40	9
15-20	42	32	72	39
≥15	112 (12,9)	43 (5,0)	131(15,1)	53 (6,1)
10-15	72	61	107	65
-10 +10	489	507	513	503
-10 a -15	107	104	52	100
≤-15 %	87 (10,0)	152 (17,5)	64 (7,4)	146 (16,8)
-15 a -20 %	53	67	30	62
-20 a -25 %	23	44	14	45
< -25 %	11	41	20	39
χ^2	36,8**	1,4	90,6**	
Media ± DS	0,00 ± 0,13***	-0,040 ± 0,12	0,03 ± 0,12***	-0,03 ± 0,13
R²	0,350	0,325	0,255	0,273
IC R ²	0.299-0.401	0.274-0.376	0.206-0.306	0.223-0.324

Tabla R. 55. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados ampliados y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales. Coeficientes de determinación. (González González N.L, 2013).

(Peso real-Peso customizado) / Peso customizado * 100

Diferencia %	González	Poon	Bukowsky 0,15	Población
>25	34	11	5	5
20-25	38	18	3	9
15-20	46	31	7	39
≥15	118 (13,6)	60 (6,9)	15	53 (6,1)
10-15	74	56	16	65
-10 +10	490	522	284	503
-10 a -15	103	110	148	100
≤-15 %	82 (9,4)	119 (13,7)	404	146 (16,8)
-15 a -20 %	51	78	144	62
-20 a -25 %	20	27	143	45
< -25 %	11	14	117	39
χ^2	43,5**	4,7	324,4***	
Media ± DS	0,005 ± 0,134	-0,026± 0,114	-0,129 ± 0,118	-0,03 ± 0,13

Tabla R. 56. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados ampliados y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Coeficientes de determinación. (González González N.L, 2013).

En la distribución de los percentiles encontramos:

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore.

Modelo Percentil	González	Poon	Bukowsky 0,15	Población
97	56	23	6	25
95	23	14	3	15
90	34	28	6	36
$\Sigma \geq 90$	113 (13,0)	65 (7,5)	15 (0,7)	76 (8,8)
75-90	112	85	27	106
25 a 75	378	426	215	399
25-10	174	170	201	170
$\Sigma \leq 10$	90 (10,4)	121 (13,9)	450 (51,9)	116 (13,4)
10	51	72	111	71
5	19	25	53	13
3	20	24	209	32
χ^2	11,3*	4,2	421,7****	

Tabla R. 57. Distribución de los percentiles de los pesos de los recién nacidos debidos a los modelos ampliados.

Estos resultados muestran que el modelo de Bukowsky, tiene los mayores errores y el R^2 menor que el modelo poblacional y el modelo de Poon ninguno de estos modelos tiene mayor precisión que el modelo clásico de González, sin los marcadores del primer trimestre (Bukowski R S. G.-T., 2007) (Poon L. C K. G., 2011) (González González N.L, 2013).

Desarrollo de Modelos de Customización propios.

Se construyen con 936 casos ya que se excluyen:

- + Gestaciones finalizadas antes de la semana 37.
- + Las que declaraban algún consumo de tabaco.
- + Patologías asociadas mal controladas.
- + Los casos en que la diferencia entre la edad gestacional ecográfica y la clínica diferían en más de 7 días.

Adaptándose las siguientes características:

- + La raza, “0” caucásicas, “1” andinas y “2” magrebíes.
- + El sexo, “0” mujer y “1” varón.
- + La edad materna de referencia son 32 años y la gestacional 280 días, el peso 66,5 kg, la talla 163,28 cm (valores medios de la población).
- + El peso y talla se han contemplado también en el IMC.
- + Los marcadores bioquímicos del primer trimestre se han estudiado como MoM de hCG y PAPP-A y fracción MoM hCG / MoM PAPP-A.
- + Los marcadores ecográficos del primer trimestre incluyen el MoM de la TN y la diferencia en días entre la edad gestacional ecográfica y la que se consideraba por la clínica.

a) Customización clásica

Mediante regresión paso a paso, con las variables clínicas de la customización clásica, que se han analizado en el apartado 3, hemos generado nuestros modelos de customización.

El modelo 1 se origina de estos 936 casos y no incluye la edad de las pacientes, al igual que todos los modelos de número impar. Estos modelos impares se compararán con los de Figueras y González. El modelo 2, y los modelos pares, incluye la edad de las pacientes, y se compararan con los modelos de Sahota (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013) (Sahota D. S K. K., 2008).

El primer análisis de regresión logística con estos casos (modelo 1) no incluye la raza en el modelo, por lo que electrónicamente, multiplicando esta casuística se realiza la regresión si esta muestra fuera 22 veces mayor (20592 casos) con lo que se genera el modelo 3, tampoco incluye la raza,

por lo que se sigue este proceso hasta un tamaño muestral 44 veces (41184 casos), surge el modelo 5, que si diferencia el valor de las razas, caucásica, andina y magrebí.

Los modelos 2, 4 y 6 (sombreados en la tabla) se construyen de la misma forma, pero incluyendo la edad materna.

Modelo	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6
N	936	936	20592	20592	41184	41184
Constante	3268,616	3264,143	3278,795	3282,663	3279,746	3278,582
E.G.	-280	-280	-280	-280	-280	-280
Lineal	17,052	17,321	17,954	18,043	17,982	18,183
Cuadrático	0	0	-0,232	0	-0,233	-0,221
Cúbico	0,044	0,042	0,032	0,031	0,032	0,030
Paridad (p)						
x (paridad)	77,113	82,977	76,242	84,256	77,151	84,946
Talla	-163,28	-163,28	-163,28	-163,28	-163,28	-163,28
Lineal	12,133	12,832	12,050	12,533	11,975	12,608
Cúbico	-0,040	-0,042	-0,040	-0,041	-0,040	-0,041
Peso	-66,5	-66,5	-66,5	-66,5	-66,5	-66,5
Lineal	6,095	6,099	6,122	6,204	6,162	6,215
Cuadrático	-0,088	-0,091	-0,087	-0,092	-0,88	-0,092
Sexo fetal						
Varón	148,367	149,864	150,131	151,801	149,990	151,437
Mujer	0	0	0	0	0	0
Etnia						
Caucásica	0	0	0	0	0	0
Andina	0	0	0	0	-6,728	-14,913
Magrebí	0	0	0	0	-13,456	-29,826
Edad madre	-32	-32	-32	-32	-32	-32
Lineal	NC	-4,585	NC	-4,953	NC	-5,383
Cuadrático	NC	0	NC	0	NC	-0,103
Cúbico	NC	0	NC	0	NC	0
PAPP-A	NC	NC	NC	NC	NC	NC
hCG	NC	NC	NC	NC	NC	NC
hCG/PAPP-A	NC	NC	NC	NC	NC	NC
TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Dif EG	NC	NC	NC	NC	NC	NC
R² corregida	0,293	0,295	0,299	0,302	0,299	0,303

Tabla R. 58. Modelos clásicos de customización contruidos desde nuestro material.

Aunque se consigue incluir la raza al incrementar electrónicamente el tamaño muestral, el coeficiente de determinación (R^2) de la ecuación apenas aumenta, desde 0,293 a 0,303, y la inclusión de la edad materna tampoco mejora notablemente el R^2 , de 0,299 a 0,303.

Estudiamos, a continuación, el comportamiento de los modelos más relevantes con las mismas 936 gestaciones de las que se extrajeron los modelos.

El modelo clásico 5, sin la edad materna, pero con la raza, lo comparamos con los modelos de González y Figueras y el modelo 6, que contempla la edad materna, con los de Sahota (Ego A S. D., 2006) (González González N.L, 2013) (Figueras F M. E., 2008) (Sahota D. S K. K., 2008). Las diferencias entre los pesos reales y los customizados, sobre los pesos reales se ven en la tabla:

Peso real-Peso customizado/Peso real * 100.

Modelos: % diferencia*	González	Modelo 5	Figueras	Población
>25 %	8	13	8	8
20-25 %	16	28	18	11
15-20 %	57	62	47	50
≥15 %	81(8,6)	103 (11,0)	73 (7,8)	69 (7,4)
10-15 %	90	100	104	83
-10 a +10 %	538	527	546	558
-10 a -15 %	108	101	108	102
≤-15 %	120 (12,8)	106 (11,3)	106 (11,3)	125 (13,3)
-15 a -20 %	55	48	51	51
-20 a -25 %	31	33	28	35
< -25 %	34	25	27	39
χ^2	2	11*	4	
Diferencia media y Desviación	-0,02 ± 0,13	0,00 ± 0,13*	-0,01 ± 0,12	-0,02 ± 0,13
R²	0,274	0,273	0,267	0,184
IC R ²	0.224-0.325	0.223-0.324	0.217-0.318	0.139-0.232
Variables de customización	82 ± 240	64 ± 246	93 ± 181*	

Tabla R. 59. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales. Coeficientes de determinación.

Las diferencias entre los pesos reales y los customizados, sobre los pesos customizados se ven en la tabla:

Peso real-Peso customizado/Peso customizado * 100.

Modelos: % diferencia*	González	Modelo 5	Figueras	Población
>25 %	24	40	26	19
20-25 %	35	33	22	30
15-20 %	51	70	56	41
≥15 %	110 (11,7)	143 (15,3)	104 (11,1)	90 (8,5)
10-15 %	79	81	98	78
-10 a +10 %	544	530	547	564
-10 a -15 %	114	102	112	104
≤-15 %	89 (9,5)	80 (8,5)	75 (8,0)	100 (10,7)
-15 a -20 %	55	55	48	61
-20 a -25 %	21	13	16	26
< -25 %	13	12	11	13
χ^2	3,4	15,4*	7,4	
Diferencia media y Desviación	-0,000 ± 0,123	0,012 ± 0,129*	-0,004 ± 0,120	-0,008 ± 0,120

Tabla R. 60. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados.

Los R^2 de los modelos son semejantes y, lógicamente, más elevados que los del modelo poblacional.

La distribución de las diferencias sólo difiere significativamente, respecto al modelo poblacional, en el modelo 5 y los valores medios de las diferencias, igualmente, también son sólo significativos en el modelo 5.

La distribución, en percentiles, de los pesos de los recién nacidos, con la referencia de la que se produce con el modelo poblacional, se resume en la siguiente tabla:

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore

Modelo Percentil	González	Modelo 5	Figueras	Población
97	38	55	33	30
95	21	20	16	20
90	48	57	49	33
$\sum \geq 90$	107 (11,4)	133 (14,2)	98 (10,5)	83 (8,9)
75-90	130	130	139	126
25 a 75	443	443	464	470
25-10	175	162	164	169
$\sum \leq 10$	81 (8,6)	69 (7,4)	71 (7,6)	88 (9,4)
10	47	43	44	49
5	16	12	11	13
3	18	14	16	26
χ^2	4,2	14,4**	3,8	

Tabla R. 61 Distribución en percentiles de los pesos de los recién nacidos con los modelos customizados clásicos en la población global.

Los modelos de González y Figueras son lo que tienen una mayor concordancia con la distribución poblacional, en tanto que el modelo 5 muestra una distribución significativa diferente (González González N.L, 2013) (Figueras F M. E., 2008).

El análisis de Bland –Altman muestra el peor ajuste del modelo 5. El valor medio de las diferencias es 1,8 y la desviación estándar 7,8 con unos límites de 95 % entre 17,2 y -13,5, lo que se traduce en 42 casos (4,48 %) fuera de límites.

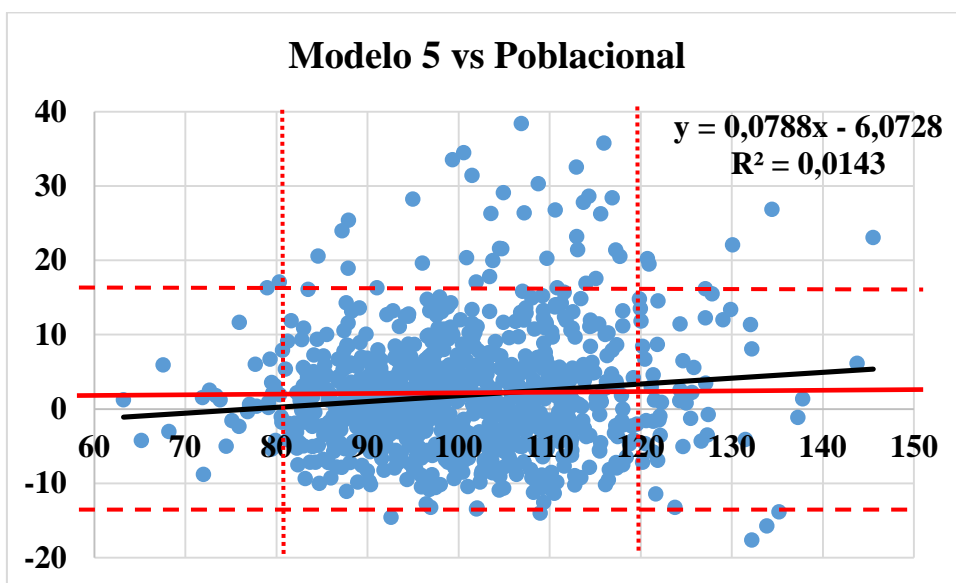


Fig R. 5. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 5 versus poblacional.

La inclusión de la edad materna en el modelo 6, se compara con los modelos de Sahota que también la consideran. Un defecto de esta comparación es que en el material de Sahota no se consideran las etnias de nuestro material y al revés, por lo que la raza no es realmente considerada en el desarrollo de esta comparación (Sahota D. S K. K., 2008) .

Esta primera tabla muestra las diferencias sobre el peso real de los recién nacidos.

(Peso real-Peso customizado)/Peso real * 100.

Modelos: % diferencia*	Sahota 1	Modelo 6	Sahota 2	Población
>25 %	1	13	0	8
20-25 %	10	29	8	11
15-20 %	29	55	26	50
≥15 %	40 (4,3)	97 (10,3)	34 (3,6)	69 (7,4)
10-15 %	72	106	56	83
-10 a +10 %	558	531	566	558
-10 a -15 %	118	93	113	102
≤-15 %	149 (15,9)	110 (11,7)	168 (17,9)	125 (13,3)
-15 a -20 %	71	51	75	51
-20 a -25 %	32	35	44	35
< -25 %	46	24	49	39
χ^2	12*	10*	24***	
Media ± DS	-0,04 ± 0,12*	0,00 ± 0,13*	-0,05 ± 0,12***	-0,02 ± 0,13
R²	0,280	0,276	0,273	0,184
IC R ²	0.230-0.331	0.226-0.327	0.223-.324	0.139-0.232
Variables	-67 ± 166	63 ± 246	-86± 241	

Tabla R. 62. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados con la edad en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales. Coeficientes de determinación.

La siguiente tabla muestra las diferencias sobre el peso otorgado por la customización:

(Peso real-Peso customizado)/Peso customizado * 100.

Modelos: % diferencia*	Sahota 1	Modelo 6	Sahota 2	Población
>25 %	11	41	15	19
20-25 %	17	36	19	30
15-20 %	28	62	43	41
≥15 %	56 (6,0)	139 (14,8)	77 (8,2)	90 (9,6)
10-15 %	70	86	73	78
-10 a +10 %	576	529	510	564
-10 a -15 %	126	106	158	104
≤-15 %	108 (11,5)	76 (8,1)	118 (12,6)	100 (10,7)
-15 a -20 %	62	52	66	61
-20 a -25 %	26	12	34	26
< -25 %	20	12	18	13
χ^2	10,9*	15,9**	16,5**	
Media ± DS	-0,026 ± 0,111	0,012 ± 0,128	-0,023 ± 0,121	-0,008 ± 0,120
Variables	-67 ± 166	63 ± 246	-86 ± 241	

Tabla R. 63. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados.

La distribución de los percentiles se muestra en la siguiente tabla:

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore.

Percentil	Sahota 1	Modelo 6	Sahota 2	Población
97	19	58	22	30
95	9	21	12	20
90	25	55	37	33
$\Sigma \geq 90$	53 (5,6)	134 (14,3)	71 (7,6)	83 (8,9)
75-90	106	124	116	126
25 a 75	479	448	430	470
25-10	202	165	216	169
$\Sigma \leq 10$	97 (10,3)	66 (7,0)	104 (11,1)	88 (9,4)
10	51	41	52	49
5	20	11	27	13
3	26	14	25	26
χ^2	12*	15**	10*	

Tabla R. 64. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con los modelos customizados con la edad materna.

Estas distribuciones en percentiles señalan que sus diferencias son significativamente distintas a la del modelo poblacional.

Volvemos hacer un análisis de Bland –Altman del modelo 6 con el poblacional, encontrando que el valor medio de las diferencias es 1,87, con una desviación estándar de 7,83, lo que sitúa los límites del 95 % entre 17,22 y -13,4, con 39 y 10 casos (5,23 %) fuera de los límites.

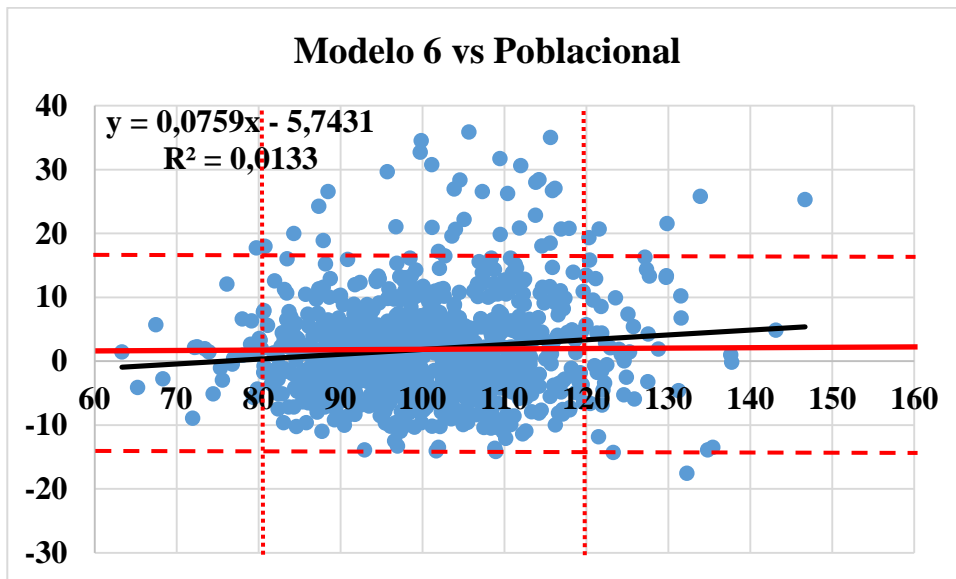


Fig R. 6. . Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 6 versus al poblacional.

b) Customización ampliada (cribado del primer trimestre)

Se incluyen en el análisis las variables bioquímicas y ecográficas del cribado de aneuploidías del primer trimestre y la diferencia entre la edad gestacional estimada por la LCN y la clínica, si la diferencia está entre ± 7 días.

El estudio se realiza igual que con los modelos clásicos, sin y con la edad materna y con los aumentos del tamaño muestral descritos.

Modelo	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12
Constante	3245,739	3239,493	3307,005	3308,699	3307,005	3308,699
E.G.	-280	-280	-280	-280	-280	-280
Lineal	17,326	17,595	18,154	18,167	18,154	18,167
Cuadrático	0	0	-0,226	-0,215	-0,226	-0,215
Cúbico	0,042	0,040	0,029	0,029	0,029	0,029
Paridad						
1	78,432	84,347	78,938	85,649	78,938	85,649
N x(1)						
Talla	-163,28	-163,28	-163,28	-163,28	-163,28	-163,28
Lineal	7,448	7,935	12,079	12,573	12,079	12,573
Cuadrático	0	0	0	0	0	0
Cúbico	0	0	-0,038	-0,040	-0,038	-0,040
Peso	-66,5	-66,5	-66,5	-66,5	-66,5	-66,5
Lineal	5,854	5,860	5,929	5,952	5,929	5,952
Cuadrático	-0,083	-0,086	-0,076	-0,080	-0,076	-0,080
Cúbico	0	0	0	0	0	0
Sexo fetal						
Varón	146,090	147,716	151,831	153,498	151,831	153,498
Mujer	0	0	0	0	0	0
Edad madre	-32	-32	-32	-32	-32	-32
Lineal	NC	-4,535	NC	-4,650	NC	-4,650
Cuadrático	NC	0	NC	-0,343	NC	-0,343
Cúbico	NC	0	NC	-0,011	NC	-0,011
Etnia						
Caucásica	0	0	0	0	0	
Andina	0	0	-9,815	-17,213	-9,815	-17,213
Magrebí	0	0	0	0		
PAPP-A	40,038	41,103	24,196	26,772	24,196	26,772
hCG	0		24,925	23,220	24,925	23,220
hCG/PAPP-A	-20,080	-19,829	-31,612	-30,897	-31,612	-30,897
TN	0	0	-53,919	-52,989	-53,919	-52,989
Dif EG	0	0	-4,248	-3,668	-4,248	-3,668
R²	0,300	0,302	0,313	0,316	0,313	0,316

Tabla R.65. Modelos de customización ampliada construidos desde nuestro material.

- N=número de paridades, y se multiplica por el coeficiente de paradas de cada modelo.
- Ej: $N=2 \cdot 2 \times 78,432=156,864$

La inclusión de las variables del cribado del primer trimestre introduce un leve aumento del coeficiente de determinación, respecto a los modelos clásicos anteriores. El incremento electrónico del número de casos no mejora los resultados de las ecuaciones 9 y 10, pero la PAPP-A y el cociente MoM hCG/MoM PAPP- A, es incluida con la casuística original,

mientras que las restantes variables del cribado del primer trimestre requieren la expansión de la muestra.

Para comparar el funcionamiento de nuestros modelos 9 y 10, con las variables del primer trimestre, tomamos otros modelos, que también incluyen estos marcadores, el de Bukowski, con las adaptaciones descritas, y el de Poon, sobre la referencia del modelo poblacional. Los resultados de las diferencias se muestran en esta tabla sobre los pesos reales de los recién nacidos (Bukowski R S. G.-T., 2007) (Poon L. C K. G., 2011).

(Peso real-Peso customizado)/Peso real * 100.

Modelos: % diferencia	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowski 0,5	Población
>25 %	13	12	3	13	8
20-25 %	25	27	8	32	11
15-20 %	64	65	32	79	50
≥15 %	102 (10,9)	104 (11,1)	44(4,7)	124 (13,2)	69 (7,4)
10-15 %	100	95	71	114	83
-10 a +10 %	527	534	564	575	558
-10 a -15 %	106	102	117	60	102
≤-15 %	102 (10,9)	102 (10,9)	141 (15,1)	64 (6,8)	125 (13,3)
-15 a -20 %	46	47	63	29	51
-20 a -25 %	27	27	41	16	35
< -25 %	29	28	37	19	39
Media ± DS	0,00 ± 0,13**	0,00 ± 0,13**	-0,03± 0,13	0,03 ± 0,13***	-0,02 ± 0,13
χ²	11*	11*	8	51***	

Tabla R. 66. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados ampliados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos reales.

Los resultados sobre los pesos estimados por la customización están en la tabla siguiente:

$$(\text{Peso real-Peso customizado}) / \text{Peso customizado} * 100$$

Modelos: % diferencia	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowski 0,5	Población
>25 %	37	38	11	86	19
20-25 %	36	41	23	53	30
15-20 %	58	53	28	65	41
≥15 %	131 (14,0)	132 (14,1)	62 (6,6)	204 (21,8)	90 (9,6)
10-15 %	86	82	74	107	78
-10 a +10 %	538	539	572	509	564
-10 a -15 %	106	110	125	65	104
≤-15 %	75 (8,0)	73 (7,8)	103 (11,0)	51 (5,4)	100 (10,7)
-15 a -20 %	46	45	66	30	61
-20 a -25 %	18	17	22	15	26
< -25 %	11	11	15	6	13
Media ± DS	0,012 ± 0,13	0,011 ± 0,127	-0,020± 0,113	0,049 ± 0,140	-0,008 ± 0,120
R²	0,286	0,289	0,259	0,275	0,185
IC R ²	0.236-0,337	0.239-0,340	0.210-0,310	0.225-0,326	0,140-0,233
χ²	12,2**	13,0**	7,3	76,5***	

Tabla R. 67. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por los modelos customizados ampliados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Coeficientes de determinación.

La distribución de las diferencias que mejor se ajusta al modelo poblacional es el modelo de Poon (Poon L. C K. G., 2011), en tanto que el mejor coeficiente de determinación es el del modelo 10, aunque el del modelo 9 es casi idéntico. En cualquier caso la customización con cualquiera de estos modelos apenas alcanza explicar entre el 25 y el 29 % de la variación del peso, obviamente el coeficiente poblacional es menor, no alcanzando el 20 %.

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore

Modelo Percentil	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowsky	Población
97	58	57	19	63	30
95	17	23	18	31	20
90	53	47	21	58	33
$\Sigma \geq 90$	128 (13,7)	127 (13,6)	70 (7,5)	152 (16,2)	83 (8,9)
75-90	130	126	97	158	126
25 a 75	444	454	474	481	470
25-10	168	160	201	104	169
$\Sigma \leq 10$	66 (7,0)	69 (7,4)	94 (10,0)	41 (4,4)	88 (9,4)
10	37	41	55	21	49
5	17	16	16	10	13
3	12	12	23	10	26
χ^2	13,5**	12,0*	7,9	56,6***	

Tabla R. 68. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con los modelos customizados ampliados.

En la distribución en percentiles es de nuevo el modelo de Poon (Poon L. C K. G., 2011) el que mejor se ajusta al modelo poblacional.

El análisis de Bland – Altman se muestra en la figura:

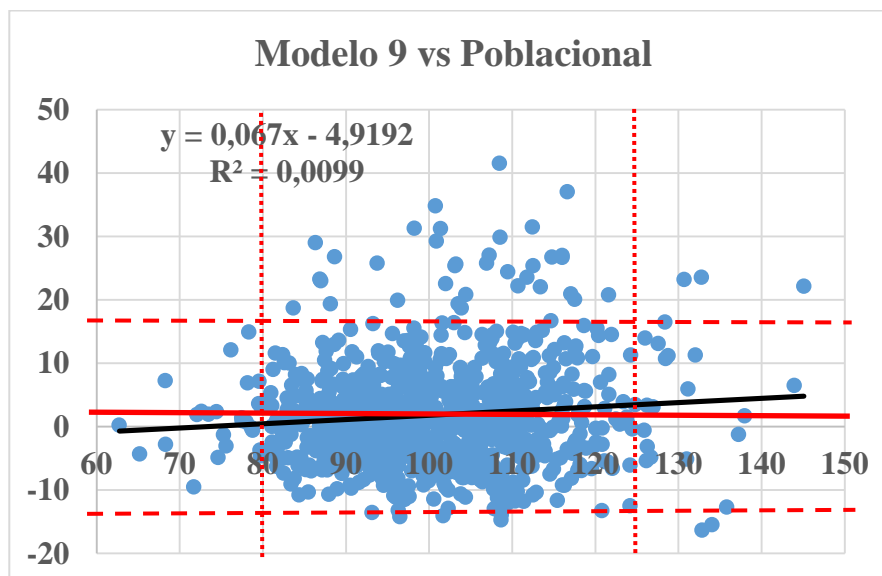


Fig R. 7. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 9 versus poblacional.

El modelo 9 tiene una diferencia media de 1,8, y una desviación típica de 7,95, lo que sitúa los límites superior e inferior en 17,4 y -13,4, respectivamente, quedando fuera de estos límites 37 y 8 casos, un 4,8 %.

La regresión lineal entre los valores medios de los percentiles y las diferencias no es significativa.

El modelo 10, con la edad materna, tiene un comportamiento muy semejante, la diferencia media también es 1,8, y la desviación típica 8,04, lo que sitúa los límites superior e inferior en 11,8 y -13,9, respectivamente, quedando fuera de estos límites 90 y 7 casos, un 10,3 %. La regresión lineal entre los valores medios de los percentiles y las diferencias tampoco es significativa. Esto queda representado en la siguiente figura:

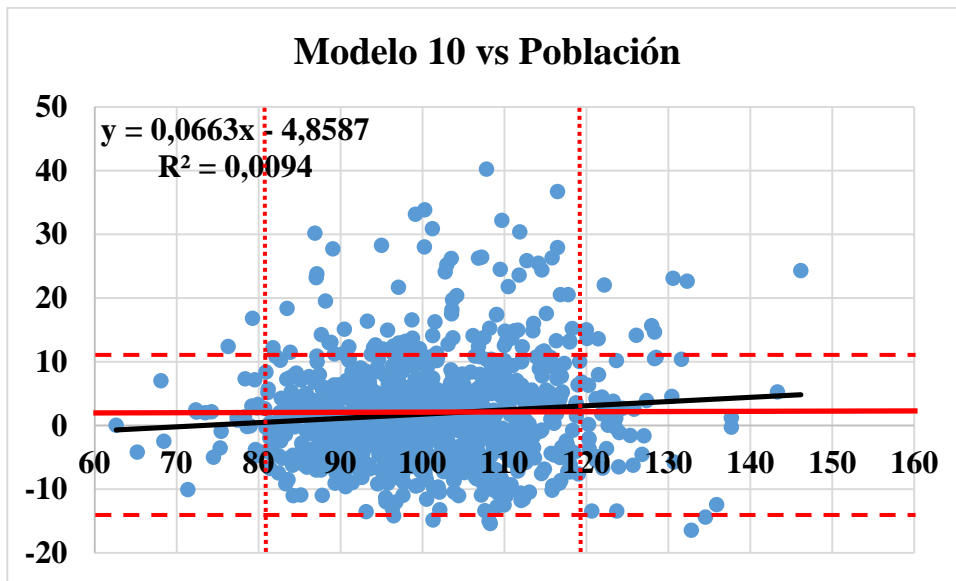


Fig R. 8. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 10 versus poblacional.

Encontramos que, desde nuestro reducido material original, se han podido generar unas ecuaciones de customización que dan unos resultados semejantes a los que consiguen otros modelos publicados originados de otras poblaciones. Esta afirmación no es firme hasta que la comprobemos, al final de este estudio, con un grupo control.

Desarrollo de una customización ecográfica

Las ecografías que se han practicado en las gestantes, a partir de la semana 20, incluían las medidas de la Circunferencia Abdominal (CA), el Diámetro Biparietal (DBP) y la Longitud Femoral (LF), que pueden trasladarse a pesos fetales estimados con ecuaciones de regresión. Es la técnica habitual de seguimiento del crecimiento fetal.

Este material clínico permite generar unas referencias propias, tanto de los parámetros ecográficos como de los pesos estimados con ellos, atendiendo a las particularidades de los ecografistas y de la población.

Para generar unas referencias propias los casos incluidos son sólo de pacientes en las que el parto finalizó a término (37 a 41 semanas), y el peso del recién nacido estuvo entre el $\pm 10\%$ del peso customizado, tomando como referencia el modelo de González et al (González González N.L, 2013). Este diseño observacional no se ajusta a los criterios adecuados para generar referencias ecográficas (Altman y Chitty) (Altman D. G C. , 1980).

La tabla muestra los valores medios y las desviaciones estándar desde la semana 15 a la 41 del DBP, CA y LF, dejando sombreadas las semanas en que no se alcanzaron 50 mediciones.

Semana	N	CA	DS	DBP	DS	LF	DS
15	10	101	7,1	31,6	2,0	16,7	2,6
16	72	108,5	11,2	34,5	3,1	20,4	2,7
17	42	122	12,6	39	4,2	23,3	3,6
18	14	133,4	8,1	42,7	1,6	27,2	1,2
19	72	147,5	10,7	46	2,9	31,2	1,8
20	261	156	9,8	47,9	2,5	33,2	2,1
21	82	164	8,2	49,8	2,5	35,2	2,0
22	23	176	10,9	54,4	2,3	38,8	2,3
23	25	193	10,8	57,3	3,2	41,6	2,5
24	48	200	9,6	61,4	4,4	44,8	2,9
25	63	216	19,6	64,6	4,9	47,1	4,3
26	18	228,7	26,9	67,3	3,5	50,6	3,9
27	53	233,9	16,9	69,6	4,8	51,8	3,8
28	115	245,9	17,2	73,0	3,6	53,9	2,6
29	90	254,5	16,4	75,2	4,7	55,7	4,4
30	34	266,4	13,2	77,2	3,8	58	3,4
31	58	277,8	18,1	80	3,2	60,3	3,0
32	159	291	14,3	83,5	3,5	62,1	3,1
33	139	297,7	17,4	84,3	3,4	64,4	2,9
34	109	308,8	16,3	87	4,1	65,8	4,8
35	121	319,5	14,0	88,8	3,2	67,5	3,7
36	146	325,3	24	90,4	3,8	69,5	3,1
37	103	333,9	16,9	91,3	3,7	70,3	3,4
38	145	339,7	18,6	92,3	4,0	71,5	3,7
39	154	341,7	14,8	92,7	4,1	72,7	3,0
40	77	348	14,6	94,1	3,7	72,9	3,1
41	12	351	13,7	96,6	3,8	74,2	2,9

Tabla R 69. Estadísticos del DBP, CA y LF (semana 15 a la 41) de nuestros fetos con crecimiento óptimo (error $\pm 10\%$) del modelo de González et al. (González González N.L, 2013).

Con los valores medios hemos realizado una regresión de ajuste, obteniéndose las siguientes ecuaciones:

$$CA = 30,799 - 2,4829 * EG + 0,6086 * EG^2 - 0,0087 * EG^3 \quad (R^2 = 0,9992)$$

$$DBP = -10,138 + 1,9378 * EG + 0,0813 * EG^2 - 0,0016 * EG^3 \quad (R^2 = 0,9980)$$

$$LF = -43,463 + 4,5561 * EG - 0,0318 * EG^2 - 0,0002 * EG^3 \quad (R^2 = 0,9993)$$

En estas ecuaciones la edad gestacional (EG) es en semanas y los resultados de los parámetros son milímetros.

Tras obtener estas referencias, lo que pretendemos es generar un modelo de customización del crecimiento fetal basado sólo en mediciones ecográficas realizadas antes de la semana 28.

Se van incluir los siguientes parámetros:

- MoM de la Translucencia Nucal.
- Diferencia edad gestacional (EG por LCN – EG clínica).
- Mediciones ecográficas entre la semana 20-23, entre la 24 y 27 y entre la 21 y 27 para la customización:

Las medidas que se utilizan son la Circunferencia abdominal (CA), el Diámetro biparietal (DBP) y la Longitud del fémur (LF), con el peso estimado resultante en ese momento con la ecuación de Hadlock (Hadlock F. P H. R.-P., 1991).

- Estas medidas, y el peso fetal, son ahora proyectadas a la semana 40, manteniendo sus desviaciones porcentuales (índices κ) con las medianas propuestas por Intergrowth
- Sólo se consideran aquellos casos en los que el parto finalizó entre la semana 37 y 41.

La customización ecográfica con mediciones del segundo trimestre, cuando las influencias ambientales son mínimas, permiten hacer modelos de crecimiento fetal cercanos a los genéticos, tal como han propuesto otros autores de diferentes formas, (Deter R. L L. W., 2018) (Morales, 1996).

El procedimiento que emplearemos con las variables ecográficas es semejante al aplicado en la customización clínica, incluyendo sólo medidas ecográficas y las variables derivadas desde ellas. También incluiremos la diferencia entre la edad gestacional ecográfica y la clínica, como medida de la potencialidad de crecimiento embrionario.

Las medidas ecográficas del DBP las aumentamos un 2 %, ya que para la proyección futura de las ecografías se aplican las referencias de las medianas del estudio Intergrowth (Stirnemann J, 2017), donde el DBP se mide de fuera a fuera y en nuestra práctica clínica es de fuera a dentro.

Los resultados de esta customización ecográfica son:

Semana	20-23	24-27
N	2372	1156
Constante	1214,578	1627,528
MoM TN	0	-138,756
Dif.EG	0	11,827
EG eco	0	0
Ca	0	17,847
DBP	0	0
LF	0	22,856
P.estimado	0	-1,782
Ca 40	5,662	-9,242
DBP 40	0	0
LF 40	0	0
Peso 40	0	0,488
κCa	0	0
κDBP	0	0
κFE	718,285	0
EG (-40)	127,998	153,282
EG²	0	0
EG³	17,831	10,248
R²	0,299	0,369

Tabla R. 70. Modelos ecográficos con mediciones entre la 20-23 y 24-27 semanas.

Unas ecuaciones en las que los coeficientes de determinación (R^2) son semejantes a los modelos de customización clínicos.

Después de la semana 27 las influencias ambientales van siendo más manifiestas, por lo que ya no se trata de un modelo de customización, sino un seguimiento del crecimiento que podría mejorar la predicción del peso del recién nacido.

El comportamiento del modelo de la 24 a 27 semanas es el más atractivo en la clínica, por lo que lo hemos estudiado sobre el mismo material, sólo disponíamos de 233 casos, encontrando:

No hay diferencias con el modelo poblacional, aunque el coeficiente de determinación del modelo ecográfico es mayor, pero no significativamente.

Modelos: % diferencia*	Ecográfico 233	Poblacional 233
>25 %	1	4
20-25 %	5	1
15-20 %	5	9
≥15 %	11 (4,7)	14 (6,0)
10-15 %	17	8
-10 a +10 %	145	143
-10 a -15 %	26	24
≤-15 %	34 (14,6)	44 (18,9)
-15 a -20 %	12	18
-20 a -25 %	10	13
< -25 %	12	13
Media y Desviación de estas diferencias	-0,03 ± 0,13	-0,04 ± 0,13
R²	0,358	0,283
I.C. R ²	0,259-0,455	0,187-0,382
χ²	5	

Tabla R. 71. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por el modelo ecográfico de la 24-27 semanas modelos customizados ampliados en la población global y los pesos de los recién nacidos, sobre los pesos estimados. Coeficientes de determinación.

La distribución en percentiles que queda es:

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore.

Modelo Percentil	Modelo Ecográfico	Poblacional
97	7	9
95	2	4
90	9	4
$\Sigma \geq 90$	18 (7,7)	17 (7,3)
75-90	25	22
25 a 75	123	111
25-10	40	49
$\Sigma \leq 10$	27 (11,6)	34 (14,6)
10	12	19
5	5	5
3	10	10
χ^2	3	

Tabla R. 72. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos del modelo ecográfico de la 24-27 semanas.

No hay diferencias significativas, pero la tasa de PEG es un 3 % inferior en el modelo ecográfico.

El análisis con la representación de Bland-Altman muestra una diferencia promedio de 4,5 con una desviación de 8,1, así el límite superior queda en 20,3 y el inferior en -11,3 quedando fuera de estos límites 8 y 3 casos respectivamente, un 4,7 %.

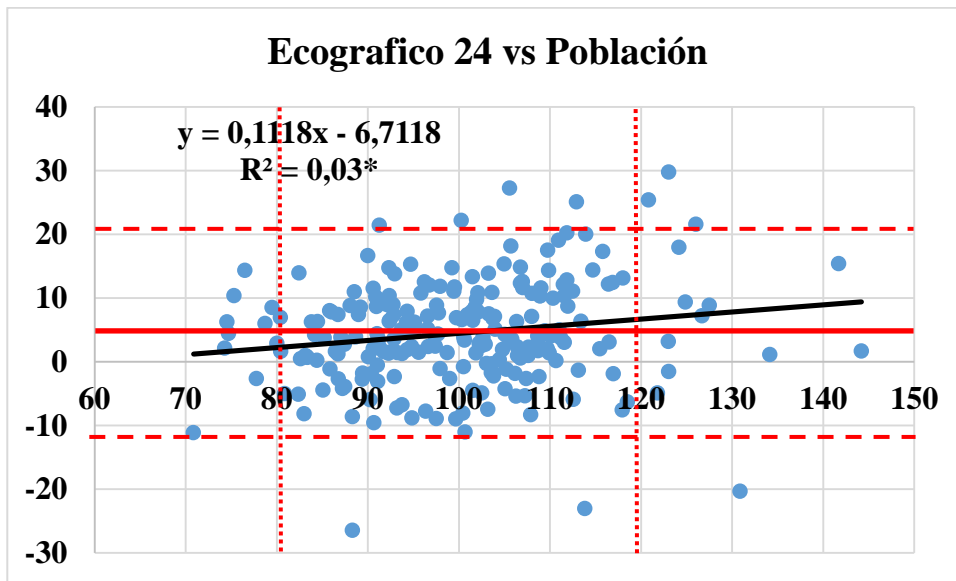


Fig R. 9. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo ecográfico de la semana 24 versus poblacional.

Repetimos el análisis, con esta misma casuística, con el modelo 9, encontrando una diferencia media de percentiles idéntica de 4,5 y una desviación estándar algo mayor 10,0, con límite superior de 24,2 e inferior de -15,1, quedando fuera de estos límites 18 y 1 casos, un 8,1 %.

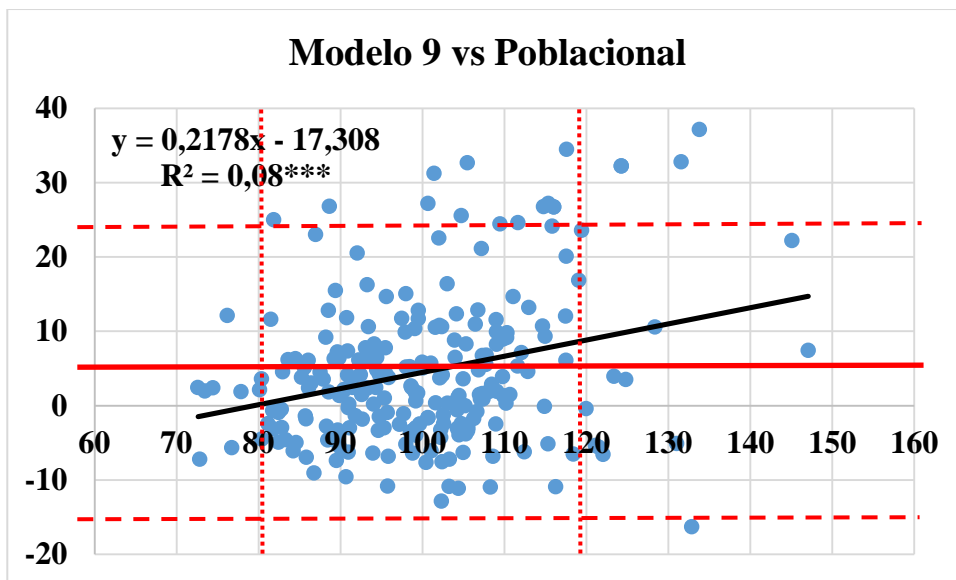


Fig R. 10. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 9 versus poblacional (población con ecografías de la 23 a 27 semanas).

Estos modelos ecográficos pueden seguirse en etapas gestacionales más tardías, pero su sentido estaría en la predicción del peso del recién nacido, no para tener una referencia de normalidad.

Los modelos que hemos encontrado en semanas más avanzadas, se resumen en la siguiente tabla:

Semana	28-31	32-35	36-39
Constante	629,084	54,968	6637,948
MoM TN	0	0	87,481
DifEG	0	0	7,975
EG eco	0	0	-233,991
Ca	0	0	27,670
DBP	10,568	0	28,350
LF	0	0	0
P. estimado	0	0	-0,090
Ca 40	4,725	0	-17,381
DBP 40	0	17,139	0
LF 40	1,974	0	0
P.proy.40	-0,002	0,428	0,039
□Ca	0	0	0
□DBP	0	0	0
□FE	0	0	2108,107
EG (-40)	140,948	155,017	107,810
EG ²	0	0	259,080
EG ³	14,799	0	8,951
R ²	0,375	0,477	0,528

Tabla R. 73. Modelos ecográficos de más 27 semanas.

Como era de esperar, el coeficiente de determinación aumenta, con la mayor edad gestacional en que se ejecuta la exploración, pero aún en circunstancias en que el momento del parto es próximo, la 36-39 semanas, apenas alcanza el 0,528.

Integración de la customización clásica con la ecografía:

Los resultados que hemos conseguido con la customización ecográfica, ha llevado a desarrollar modelos integrados, combinando la customización clínica y la ecográfica.

Si el modelo integrado lo construimos con los datos que hemos utilizado en la customización y con las mediciones anteriores a la semana 28, el modelo se aproxima a un crecimiento individualizado sin influencias ambientales.

Esta integración la desarrollamos con los modelos propios, el modelo 5 y el 6, sin y con la edad materna, los modelos de González y de Figueras, sin la edad materna, y los modelos de Sahota con la edad materna (González González N.L, 2013) (Figueras F M. E., 2008) (Sahota D. S K. K., 2008). En las variables de esta customización se incluye el peso estimado por los modelos en la semana 40 y el valor equivalente en el momento de la ecografía.

Las variables ecográficas incluyen las medidas de sus parámetros (CA, DBP y LF), el peso fetal estimado con estas medidas, y su proyección en la semana 40, con el principio de la proporcionalidad constante, con los índices kappa (κ) que resultan, la desviación porcentual de las medidas ecográficas sobre la referencia de sus medianas del estudio Intergrowth (Stirnemann J, 2017).

Hemos creado una nueva variable mixta, la “Potencialidad del crecimiento” derivada del cociente entre Peso customizado/Peso Estimado, en el momento de la ecografía.

Los modelos mixtos se construyen con las variables ecográficas obtenidas en exploraciones entre la 20 y 23 semanas, entre la 24 y 27, y de forma conjunta entre la 20 y 27 semanas, mediante regresión stepwise tomando como variable dependiente el peso del recién nacido. Sólo se incluyen gestaciones finalizadas entre la 37 y 41 semanas.

Los modelos que surgen con los modelos de Figueras, González y el modelo 5, a la 20-23 semanas, llevan a la siguiente ecuación (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013):

	Modelo 5	Figueras	González
	20 a 23	20 a 23	20 a 23
N	733	733	733
Constante	-829,998	-1942,768	-730,494
EG eco	0	0	0
CA	0	0	0
DBP	0	0	0
FE	0	0	0
Peso estimado	0	0	0
Peso customizado	0	0	0
Potencialidad	0	0	0
kCA	0	0	0
kDBP	0	0	0
kFE	0	0	0
Ca40	0	0	0
DBP40	0	0	0
Fe40	0	0	0
Peso proyectado	0,212	0,208	0,186
Peso customizado	0,990	1,317	0,980
R²	0,366	0,353	0,337

Tabla R. 74. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 23 semanas y customización clásica sin edad materna.

Como vemos el modelo no incluye las variables ecográficas del momento, ni el peso estimado con ellas, sino la proyección del peso estimado en la semana 40. También incluye el peso customizado en la semana 40, esta situación resalta el gran peso que tiene la edad gestacional.

Los coeficientes de determinación son algo mayores que en los modelos aislados pero su aumento no impresiona.

Con una ecografía más tardía, entre la 24 y 27 semanas, las ecuaciones que surgen son:

	Modelo 5	Figueras	González
	24 a 27	24 a 27	24 a 27
N	333	333	333
Constante	-617,857	-2505,150	-670,547
EG eco	0	0	0
CA	0	0	0
DBP	0	0	0
FE	0	0	0
Peso estimado	0	0	0
Peso customizado	0	0,301	0
Potencialidad	0	0	0
kCA	0	0	0
kDBP	0	0	0
kFE	0	0	0
Ca40	0	6,473	0
DBP40	0	0	0
Fe40	0	0	0
Peso proyectado	0,254	0	0,238
Peso customizado	0,857	0,700	0,885
R²	0,365	0,371	0,354
IC R²	0,282-0,446	0,288-0,452	0,271-0,436

Tabla R. 75. Modelos mixtos con eco entre la 24 y 27 semanas y customización clásica sin edad materna.

Aquí el modelo mixto con la ecuación de customización de Figueras ya incluye la equivalencia del peso customizado en el momento de la ecografía y el de la semana 40, también la CA proyectada en la semana 40, pero no el peso fetal proyectado en la semana 40.

Los coeficientes de determinación aumentan ligeramente respecto al modelo mixto en la semana 20 a 23.

Con el fin de aglutinar todas las exploraciones previas a la semana 28, se ha fusionado la casuística, resultando los siguientes modelos:

	Modelo 5	Figueras	González
	20 a 27	20 a 27	20 a 27
N	1066	1066	1066
Constante	-658,223	-1776,690	-719,417
Semana eco	0	0	0
CA	0	0	0
DBP	0	0	0
FE	-3,654	-3,350	0
Peso estimado	0	0	0
Peso customizado	0	0	0
Potencialidad	0	0	0
kCA	0	0	0
kDBP	0	0	0
kFE	0	0	0
Ca40	0	0	0
DBP40	0	0	0
Fe40	0	0	0
Peso proyectado	0,223	0,226	0,199
Peso customizado	0,950	1,280	0,957
R²	0,365	0,358	0,342
IC R²	0,319-0,411	0,311-0,404	0,296-0,388

Tabla R. 76. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 27 semanas y customización clásica sin edad materna.

Aquí si se incluye la medida del FE, si la base de customización es el modelo 6 o el de Figueras. En todos se incluye el peso proyectado y el customizado en la semana 40.

Los coeficientes de determinación tienen valores intermedios entre los dos periodos, 20-23 a 24 a 27 semanas.

La introducción de la edad materna, con el modelo 6 y los propuestos por Sahota, muestra los problemas de utilizar los modelos de Sahota, en este desarrollo (Sahota D. S K. K., 2008).

En la semana 20 a 23, los coeficientes de determinación de sus ecuaciones son significativamente inferiores a los del modelo 6, pero las variables que utilizan en sus ecuaciones son las mismas que los desarrollos sin la edad materna.

	Modelo 6	Sahota 1	Sahota 2
	20 a 23	20 a 23	20 a 23
N	733	733	733
Constante	97,214	-376,977	-899,516
Semana eco	0	0	0
CA	0	0	0
DBP	0	0	0
FE	0	0	0
Peso estimado	0	0	0
Peso customizado	0	0	0
Potencialidad	0	0	0
kCA	0	0	0
kDBP	0	0	0
kFE	0	0	0
Ca40	0	0	0
DBP40	0	0	0
Fe40	0	0	0
Peso proyectado	0,196	0,190	0,189
Peso customizado	1,052	0,845	0,995
R²	0,364	0,159*	0,212*
IC R²	0,308-0,419	0,113-0,210	0,161-0,266

Tabla R. 77. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 23 semanas y customización clásica con la edad materna.

En los desarrollos basados en las semanas 24 a 27, continúa observándose los menores coeficientes de determinación con los modelos de Sahota (Sahota D. S K. K., 2008), aunque aquí no alcanza significación estadística.

El modelo 5 y el de Sahota 1 (Sahota D. S K. K., 2008) introducen nuevas variables, así el modelo 5 incluye la CA proyectada en la semana 40 y no el peso fetal proyectado, mientras que en modelo de Sahota 1 si se incluye el Peso proyectado en la semana 40, no incluye el customizado y, por primera vez introduce la Potencialidad del crecimiento detectada en el momento de la ecografía.

	Modelo 6	Sahota 1	Sahota 2
	24 a 27	24 a 27	24 a 27
N	333	333	333
Constante	-1161,204	2290,607	-832,044
Semana eco	0	0	0
CA	0	0	0
DBP	0	0	0
FE	0	0	0
Peso estimado	0	0	0
Peso customizado	0	0	0
Potencialidad	0	-2124,428	0
kCA	0	0	0
kDBP	0	0	0
kFE	0	0	0
Ca40	5,988	0	0
DBP40	0	0	0
Fe40	0	0	0
Peso proyectado	0	0,794	0,243
Peso customizado	0,944	0	0,894
R²	0,369	0,211	0,248
IC R²	0,286-0,450	0,137-0,292	0,170-0,330

Tabla R. 78. Modelos mixtos con eco entre la 24 y 27 semanas y customización clásica con la edad materna.

Cuando se construye el modelo conjunto de las ecografías de la semana 20 a 27, su base vuelven a ser los pesos proyectados y customizados en la semana 40, pero además los modelos basados en las ecuaciones de Sahota (Sahota D. S K. K., 2008), introducen la longitud del Fémur (FE).

Los coeficientes de determinación más elevados son los basados en el modelo 6, de forma significativa.

	Modelo 6	Sahota 1	Sahota 2
	20 a 27	20 a 27	20 a 27
N	1066	1066	1066
Constante	97,214	-295,901	-783,728
Semana eco	0	0	0
CA	0	0	0
DBP	0	0	0
FE	0	-4,326	-4,319
Peso estimado	0	0	0
Peso customizado	0	0	0
Potencialidad	0	0	0
kCA	0	0	0
kDBP	0	0	0
kFE	0	0	0
Ca40	0	0	0
DBP40	0	0	0
Fe40	0	0	0
Peso proyectado	0,196	0,223	0,215
Peso customizado	1,052	0,826	0,973
R²	0,364	0,177*	0,227*
IC R²	0,318-0,410	0,137-0,220	0,183-0,272

Tabla R. 79. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 27 semanas y customización clásica con la edad materna.

La integración de los modelos de customización con los marcadores del cribado del primer trimestre, los modelos 9 y 10, el modelo de Poon et al, y el de Bukowsky et al., muestra diferentes ecuaciones según el momento de la ecografía (Poon L. C K. G., 2011) (Bukowski R S. G.-T., 2007).

	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowsky
	20 a 23	20 a 23	20 a 23	20 a 23
	646	646	730	732
Constante	-903,555	-900,924	143,813	2409,221
Semana eco	0	0	0	0
CA	0	0	0	0
DBP	0	0	0	0
FE	0	0	0	0
Peso estimado	0	0	0	0
Peso customizado	0	0	0	0
Potencialidad	0	0	0	-0,975
kCA	0	0	0	0
kDBP	0	0	0	0
kFE	0	0	0	0
Ca40	0	0	0	0
DBP40	0	0	0	0
Fe40	0	0	0	0
Peso proyectado	0,211	0,216	0,192	0,229
Peso customizado	1,011	1,005	0,682	0
R²	0,387	0,392	0,155*	0,077*
IC R²	0,328-0,445	0,333-0,450	0,106-0,209	0,042-0,120

Tabla R. 80. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 23 semanas y customización ampliada.

Integración de la customización ampliada con la ecografía.

Los modelos 9 y 10, mejoran sus coeficientes de determinación con la ecografía, pero estos coeficientes con los modelos de Poon y Bukowsky disminuyen y son significativamente menores (Poon L. C K. G., 2011) (Bukowski R S. G.-T., 2007).

El modelo 10, que considera la edad materna, tiene un coeficiente de determinación ligeramente superior al 9.

Las variables que aplican son los Pesos proyectados y customizados en la semana 40. El modelo de Bukowski (Bukowski R S. G.-T., 2007) introduce la potencialidad de crecimiento en el momento de la ecografía, pero su coeficiente de determinación es muy bajo.

Entre las semanas 24 y 27 se repite la progresión de los coeficientes de determinación, y nuevamente el modelo 10, con la edad materna, el que consigue el mejor coeficiente de determinación.

Estamos ante los modelos que por vez primera tiene valores superiores a 0,4.

Los coeficientes de determinación con las ecuaciones de Poon y Bukowski son más bajas de forma significativa (Poon L. C K. G., 2011) (Bukowski R S. G.-T., 2007).

Aquí las únicas variables que se introducen en los modelos son los pesos proyectados y customizados en la semana 40

	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowsky
	24 a 27	24 a 27	24 a27	24 a27
	287	287	333	275
Constante	-706,476	-670,649	654,952	2839,369
Semana eco	0	0	0	0
CA	0	0	0	0
DBP	0	0	0	0
FE	0	0	0	0
Peso estimado	0	0	0	0
Peso customizado	0	0	0	0
Potencialidad	0	0	0	0
			0	
kCA	0	0	0	0
kDBP	0	0	0	0
kFE	0	0	0	0
			0	
Ca40	0	0	0	0
DBP40	0	0	0	0
Fe40	0	0	0	0
Peso proyectado	0,268	0,265	0,289	0,360
Peso customizado	0,870	0,864	0,414	-0,261
R²	0,411	0,418	0,157*	0,176*
IC R²	0,322-0,496	0,329-0,502	0,091-0,233	0,100-0,262

Tabla R. 81. Modelos mixtos con eco entre la 24 y 27 semanas y customización clásica.

La combinación de los datos de todas estas exploraciones, entre la semana 20 y 27, genera los siguientes modelos mixtos, que tienen valores de R² intermedios, pero significativamente más elevados en los modelos 9 y 10.

La combinación de las variables de customización, con los pesos proyectados y customizados en la semana 40, junto con las variables únicas del modelo de Bukowski no logran mejorar el R² (Bukowski R S. G.-T., 2007).

Las ecuaciones serían:

	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowsky
	20 a 27	20 a 27	20 a 27	20 a 27
N	933	933	1066	1077
Constante	-853,346	-838,828	241,709	2563,102
Semana eco	0	0	0	-13,934
CA	0	0	0	0
DBP	0	0	0	0
FE	0	0	0	0
Peso estimado	0	0	0	0
Peso customizado	0	0	0	0
Potencialidad	0	0	0	-0,979
kCA	0	0	0	0
kDBP	0	0	0	0
kFE	0	0	0	0
Ca40		0	0	0
DBP40	0	0	0	0
Fe40	0	0	0	0
Peso proyectado	0,228	0,230	0,221	0,263
Peso customizado	0,973	0,966	0,619	0,743
R²	0,395	0,401	0,156*	0,101*
IC R²	0,345-0,443	0,352-0,449	0,118-0,197	0,069-0,137

Tabla R. 82. Modelos mixtos con eco entre la 20 y 27 semanas y customización clásica con la edad materna.

En definitiva, aunque es una complicación para la aplicación clínica, se pueden desarrollar modelos mixtos ecográficos y customizados, con exploraciones ecográficas entre la 20 y 27 semana, mejor entre la 24 y 27 semana, aunque solo con ecuaciones de customización propias o de poblaciones muy similares.

Modelización de ecuaciones ecográficas.

Se parte de los siguientes principios:

+ Los valores previstos del peso fetal se pueden calcular con ecuaciones ecográficas, ahora sólo utilizaremos la ecuación de Hadlock corregida con el factor 0,917, y la generada con el material de la tesis de Morales (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales, 1996), con solo gestantes caucásicas, nulíparas y de sexo mujer. La ecuación es: $PE: 7521 - 759,3 * EG + 25,528 * EG^2 - 0,2277 * EG^3$

+ El valor de las variables categóricas; paridad, etnia y sexo del recién nacido para la customización se puede cuantificar con una muestra de gestaciones normales finalizadas en la semana 40. Su valor se puede trasladar, con la ecuación del crecimiento inverso. Estos valores en las ecuaciones ecográficas que vamos a customizar, dependen del diseño de la ecuación ecográfica, la general de Hadlock, necesita una valoración ponderada de las variables, la de Morales que, desarrollada con una población definida, incluirá las diferencias sobre la referencia (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales, 1996).

Así los valores de las variables categóricas serían según la ecuación:

		<u>Hadlock</u>	<u>Morales</u>
<u>Peso medio general(g):</u>	3420 g		
Varones	3508	88	150
Mujeres	3358	-62	0
<i>Nulíparas</i>	3363	-57	0
<i>Primíparas</i>	3458	38	95
<i>Multíparas</i>	3564	144	201
Caucásicas	3409	-11	0
Andinas	3482	62	73
Magrebís	3454	34	45

Tabla R. 83. Valores de las variables categóricas de la población de Sagunto obtenidas de gestaciones sin patología finalizadas en 40 semanas para aplicar a las ecuaciones ecográficas de Hadlock y Morales.

+ El efecto de las variables continuas; talla, peso, IMC, edad, y el de las variables del cribado de la semana 12 se obtiene con una regresión paso a paso, en la que la variable dependiente es la diferencia del peso del

recién nacido con el peso estimado por la ecuación ecográfica corregida ya con los valores de las variables categóricas.

Los resultados de esta regresión han sido:

	Hadlock	Morales
Constante	-1139,072	-1372,950
Peso	4,909	4,938
Talla	7,125	7,050
IMC	-10,177	-10,273
MoM PAPP-A	30,777	31,074
MoM fβhCG	0	0
MoM hCG/PAPP-A	-22,930	-22,645
R²	0,080	0,080

Tabla R. 84. Valores de las variables continuas de la población de Sagunto obtenidas de gestaciones sin patología finalizadas en 40 semanas con una regresión paso a paso a partir de la diferencia del peso del recién nacido con el peso estimado por la ecuación ecográfica corregida ya con los valores de las variables categóricas.

El peso customizado así sería la suma del peso calculado con las ecuaciones ecográficas corregido con los valores de las variables categóricas y continuas.

Esta forma de customización podría obviar la necesidad de grandes muestras para generar mediante regresión modelos customizados. Su comportamiento lo comparamos con el que se obtiene con el modelo 9 y el poblacional.

Así vemos que sus coeficientes de determinación son mayores que los del modelo 9, siendo más elevado el de la modelización con la ecuación de Hadlock, aunque los coeficientes de determinación son muy semejantes, y superiores significativamente al modelo poblacional.

La tabla siguiente muestra la aplicación de las ecuaciones.

Peso RN – Peso modelo / Peso RN *100.

Diferencias	Modelo 9	M. Hadlock	M. Morales	Población
>25 %	13	1	3	8
20-25 %	24	14	12	11
15-20 %	64	32	34	50
≥15 %	101 (10,8)	47 (5,0)	49 (5,2)	69 (7,4)
10-15 %	100	71	71	83
-10 a +10 %	527	578	590	557
-10 a -15 %	106	117	112	102
≤-15 %	102 (10,9)	123 (13,1)	114 (12,2)	125 (13,3)
-15 a -20 %	46	51	47	51
-20 a -25 %	27	41	35	35
< -25 %	29	31	32	39
Media ± DS	0,004 ± 0,127	-0,030 ± 0,118	-0,026 ± 0,118	-0,02 ± 0,13
R²	0,286*	0,293*	0,289*	0,184
IC R ²	0,238-0,335	0,244-0,342	0,240-0,338	0,141-0,230
χ²	10,8*	6,5	6,3	
Variables 40 (g)		111 ± 136	-7,9 ± 135	

Tabla R. 85. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones de Hadlock y de Morales customizadas sobre los pesos reales, con la referencia del Modelo 9 y poblacional. Coeficientes de determinación.

La distribución de las diferencias sólo es significativa con el modelo 9, que es el modelo que también tiene una desviación mayor con las variables de customización. Los resultados con la ecuación de Hadlock y la de Morales son similares (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales, 1996).

Lo que es manifiesto es que el customizar las ecuaciones ecográficas mejora significativamente el coeficiente de determinación.

La siguiente tabla muestra la distribución en percentiles, con la referencia de la distribución poblacional y el modelo 10. Solo el modelo 10 reagrupa los casos de forma significativamente distinta a la poblacional.

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore.

Modelo Percentil	Modelo 10	Hadlock	Morales	Población
97	63	26	29	30
95	25	10	10	21
90	48	34	40	33
$\sum \geq 90$	136 (14,5)	70 (7,5)	79 (8,4)	84 (9,0)
75-90	128	105	105	126
25 a 75	435	485	487	470
25-10	164	184	174	169
$\sum \leq 10$	74 (7,9)	93 (9,9)	92 (9,8)	88 (9,4)
10	40	54	55	49
5	16	13	17	13
3	18	26	20	26
χ^2	15***	4	2	

Tabla R. 86. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones de Hadlock y Morales customizadas. Referencia del Modelo 10 y poblacional.

La distribución en percentiles se ajusta mejor con las ecuaciones customizadas, mientras que el modelo 10 muestra una distribución diferente.

La representación de Bland-Altman entre estos nuevos modelos basado en las ecuaciones de Hadlock y de Morales (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales, 1996) la mostramos en las siguientes figuras:

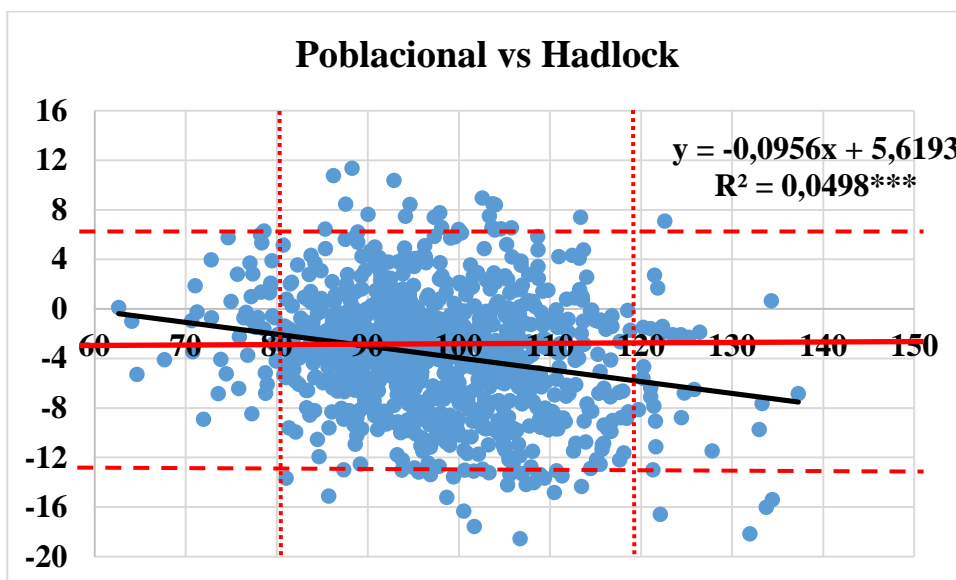


Fig R. 11. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Customización de la ecuación de Hadlock versus poblacional.

Aquí la diferencia entre los percentiles es -3,7 con una desviación estándar de 4,8, límite superior 5,8 e inferior -13,2, quedando fuera de estos límites 56 casos, un 6 %.

El comportamiento del modelo basado en la ecuación de Morales es muy semejante:

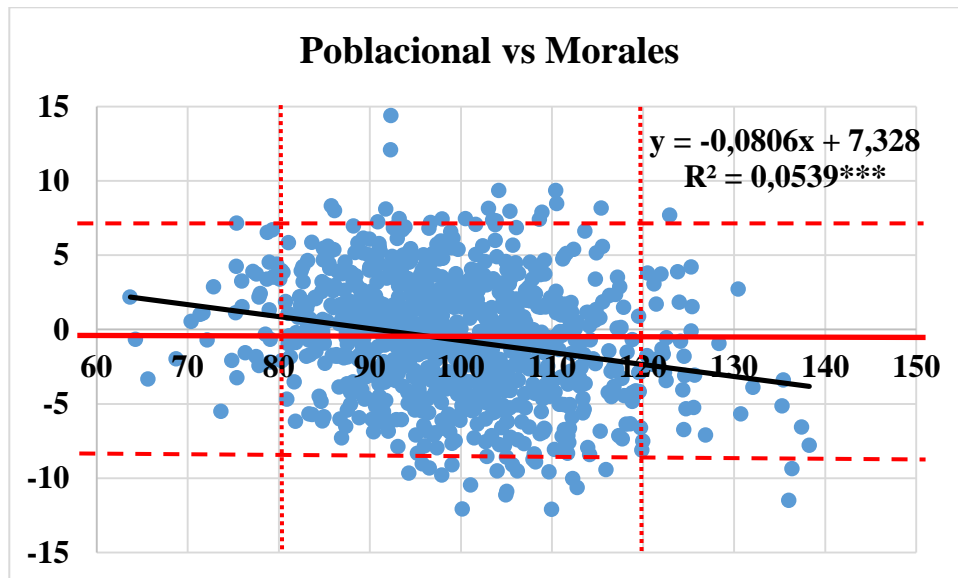


Fig R. 12. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Customización de la ecuación de Morales versus poblacional.

El valor medio de la diferencia es un poco menor, -0,65, con una desviación estándar también menor, 4,0, el límite superior queda en 7,1, con 24 casos que lo rebasan y el inferior en -8,4, rebasándolo 24 caso, así quedan fuera de los límites del 95 % el 5,1 %.

Influencia de variables nutricionales

Muchas adaptaciones de la gestante se producen para conseguir un mayor aporte de nutrientes al útero, por lo que la magnitud de estas adaptaciones va a influir en el crecimiento fetal.

Estas variables de carácter nutricional y metabólico (ganancia ponderal y glucemia basal) y de adaptación hemodinámica (tensión arterial sistólica, diastólica y media; hematocrito) las estudiamos en su papel explicativo en la diferencia entre los reales y lo pesos customizados con el modelo de González (González González N.L, 2013).

Sólo se consideran casos en el que el parto fue entre la 37 y 41 semanas, y se han depurado los datos extremos de cada una de las variables claramente erróneos.

Los estadísticos descriptivos de las variables en cada tramo de edad gestacional se muestran en la siguiente tabla, en la que un asterisco señala las variables que han sido incluidas en la regresión paso a paso, tomando como variable dependiente la diferencia entre el peso real del recién nacido y el estimado por el modelo de González (González González N.L, 2013):

Las ecuaciones resultantes fueron:

Ecuación 20 -23: R²: 0,018

$$\text{Dif} = -0,010 + 0,003 * \text{GP} + 0,001 * \text{Glu} - 0,001 * \text{Tas} + 0,000 * \text{TAM} + 0,000 * \text{Hcto}$$

Ecuación 24 a 27: R²: 0,046

$$\text{Dif} = 0,156 + 0,002 * \text{Glu} - 0,001 * \text{TAM} - 0,008 * \text{Hcto}$$

Ecuación 28 a 31: R²: 0,095

$$\text{Dif} = 0,319 + 0,005 * \text{GP} + 0,001 * \text{Glu} - 0,001 * \text{Tas} - 0,011 * \text{Hcto}$$

Ecuación 32 a 35: R²: 0,058

$$\text{Dif} = -0,206 + 0,006 * \text{GP} + 0,002 * \text{Glu}$$

Ecuación 36 a 39: R²: 0,026

$$\text{Dif} = -0,049 + 0,003 * \text{GP} + 0,001 * \text{Glu} - 0,001 * \text{Tas} - 0,001 * \text{Hcto}$$

La glucemia basal es la única variable presente en todas las edades gestacionales. El hematocrito no lo hace en el intervalo 32 a 35 semanas, y la ganancia ponderal, en el intervalo 24 a 27 semanas, pero sí en los otros intervalos.

La tensión arterial diastólica no influye en ningún momento, mientras que la sistólica y la media tienen una presencia errática.

El comportamiento de los datos descriptivos es acorde con las adaptaciones normales de la gestación. Lamentablemente la aplicación clínica de estos resultados es escasa y que en ningún momento alcanzan a explicar el 1 % de las diferencias entre los pesos estimados y modelizados, por lo que no la hemos contrastado en el grupo control donde también teníamos limitaciones de casuística

La tabla con los datos descriptivos es:

Semanas	20 a 23	24 a 27	28 a 31	32 a 35	36 a 39
Variables	N=483	N=748	N=437	N=808	N=790
GP	*		*	*	*
Media	3,092	6,462	7,072	9,436	11,404
DS	2,855	18,560	4,236	4,856	5,895
Glucemia	*	*	*	*	*
Media	81,835	81,048	80,714	79,151	78,223
DS	8,502	9,030	8,923	9,235	10,727
T.A. s	*		*		*
Media	114,671	114,805	114,476	115,623	119,411
DS	9,659	10,557	10,994	10,421	10,534
T.A. d					
Media	68,185	68,746	67,879	69,780	72,048
DS	8,156	10,149	8,978	9,497	9,970
T.A.M.	*	*			
Media	84,465	84,099	83,411	85,061	87,836
DS	18,856	8,857	8,269	8,545	9,021
Hematocrito	*	*	*		*
Media	36,415	34,715	34,092	35,057	35,636
DS	15,748	2,774	2,829	10,445	11,705
Diferencia					
Media	-0,012	-0,019	-0,004	-0,002	-0,021
DS	0,121	0,130	0,129	0,132	0,133

Tabla R. 87. Valores (media y DS) de las variables nutricionales (ganancia ponderal (GP), glucemia, tensión arterial y hematocrito de la población de Sagunto. En diferentes momentos de la segunda mitad de la gestación.

Validación en el grupo de verificación

Las ecuaciones de customización que hemos desarrollado se han comparado con otras descritas en otras poblaciones, pero esta comparación adolece del defecto que nuestras propuestas utilizaban la referencia del mismo material del que surgieron.

La comprobación en el grupo de verificación lo limitaremos a las ecuaciones que pudieran tener una mayor utilidad clínica.

- + Los modelos clásicos **5** (sin la edad) y **6** (con la edad)
- + Los modelos ampliados **9** (sin la edad) y **10** (con la edad)
- + Los desarrollos basados en las ecuaciones ecográficas de **Hadlock y Morales** (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales, 1996),
- + La ecuación **ecográfica** de la 24 a 27 semanas.

Este grupo de verificación lo constituyen 538 gestaciones en las que el parto tuvo lugar después de la semana 34, no se han excluido gestaciones con patologías.

El comportamiento de los modelos se realiza, como hasta ahora, sobre las diferencias de las predicciones con el peso real y con el peso estimado por el modelo y la distribución en percentiles que provocan los modelos. Las comparaciones se hacen sobre el modelo poblacional.

También se analiza el comportamiento de los otros modelos, que ya se había estudiado en el material de desarrollo, sobre las que se ha hecho una doble verificación.

La evaluación del modelo ecográfico se realiza sólo con las 87 gestaciones que habían sido exploradas por ecografía entre las semanas 24 y 27 inclusive. Las pacientes exploradas en otros momentos eran escasas, lo que, junto a tener menor interés clínico, no se han evaluado.

I. Modelos clásicos, sin la edad materna

Las tablas siguientes muestran este estudio en los modelos de customización clásicos sin incluir la edad materna.

(Peso real-Peso customizado) / Peso real* 100.

Modelos: % diferencia*	González	Modelo 5	Figueras	Población
N	538	538	538	538
>25 %	8	16	5	6
20-25 %	11	12	9	4
15-20 %	35	37	38	29
≥15 %	54 (10,0)	65 (12,8)	52 (9,7)	39 (7,2)
10-15 %	45	62	56	45
-10 a +10 %	296	277	306	310
-10 a -15 %	55	61	46	54
≤-15 %	88 (16,4)	73 (11,3)	78 (14,5)	90 (16,7)
-15 a -20 %	42	25	34	43
-20 a -25 %	15	22	19	22
< -25 %	31	26	25	25
χ^2	2,8	13,3**	4,6	
Diferencias Media y Desviación	-0,019 ± 0,136	0,006 ± 0,139**	-0,012 ± 0,129	-0,026 ± 0,130
R²	0,314	0,323	0,314	0,261
I.C. R ²	0,249-0,379	0,258-0,388	0,249-0,379	0,198-0,325

Tabla R. 88. Verificación. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados sin la edad, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.

De los coeficientes de determinación, el del modelo 5 es el más elevado, aunque semejante a los modelos de Figueras y González y mayor, que el del poblacional, no obstante, sus intervalos de confianza del 95 % se solapan (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013).

En el modelo 5, la distribución de las diferencias, y su valor medio, es distinta a la poblacional, lo que no ocurre en los otros dos modelos.

El menor error sistemático es el del modelo 5, que cataloga más GEG y menos PEG.

(Peso real-Peso customizado) / Peso customizado* 100.

Modelos: % diferencia*	González	Modelo 5	Figueras	Población
N	538	538	538	538
>25 %	19	28	14	10
20-25 %	24	23	24	13
15-20 %	25	37	33	32
≥15 %	68 (12,6)	88 (16,4)*	71 (13,2)	55 (10,2)
10-15 %	44	47	53	40
-10 a +10 %	294	283	298	316
-10 a -15 %	69	61	63	65
≤-15 %	63 (11,7)	59 (11,0)	53 (9,85)	62 (11,5)
-15 a -20 %	32	33	28	37
-20 a -25 %	18	18	18	16
< -25 %	13	8	7	9
χ^2	2,4	10,2*	5,1	
Media y Desviación	-0,002 ± 0,132	-0,013± 0,142	-0,004 ± 0,127	-0,010 ± 0,124
Variables de customización (40)	76 ± 260	52 ± 288	82 ± 199	

Tabla R. 89. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados sin la edad, sobre el peso estimado. Coeficientes de determinación.

Se repiten los resultados cuando la referencia es el peso definido por la customización, aunque ahora también es significativa la distribución de las diferencias del modelo 5 pero no sus valores medios. La corrección que aportan las variables de customización es semejante entre los tres modelos.

El efecto de estos modelos en la distribución en percentiles de los pesos de los recién nacidos:

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore

Modelo: Percentil	González	Modelo 5	Figueras	Población
N	538	538	538	538
97	27	34	19	15
95	16	17	20	11
90	23	32	29	26
$\sum \geq 90$	66 (12,3)	83 (15,4)	68 (12,6)	52 (9,7)
75-90	68	73	76	68
25 a 75	246	236	252	264
25-10	102	93	92	99
$\sum \leq 10$	56 (10,4)	53 (9,8)	49 (9,1)	55 (10,2)
10	25	27	24	30
5	11	10	13	12
3	20	16	12	13
χ^2	2,3	9,1*	3,4	

Tabla R. 90. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones customizadas sin la edad.

Ninguna distribución es distinta al modelo poblacional, aunque el porcentaje de GEG es mayor con el modelo 5, mientras que los PEG son más numerosos en el modelo de González (González González N.L, 2013).

El análisis con el test de Bland-Altman, entre el modelo 5 y el poblacional encuentra una diferencia media de 2,5, una desviación estándar de 9,6, con límites del 95 % entre 21,3 y -16,3, lo que hace que 34 casos (6,3 %) queden fuera de los límites. A medida que aumenta el valor medio de los percentiles, crecen también las diferencias.

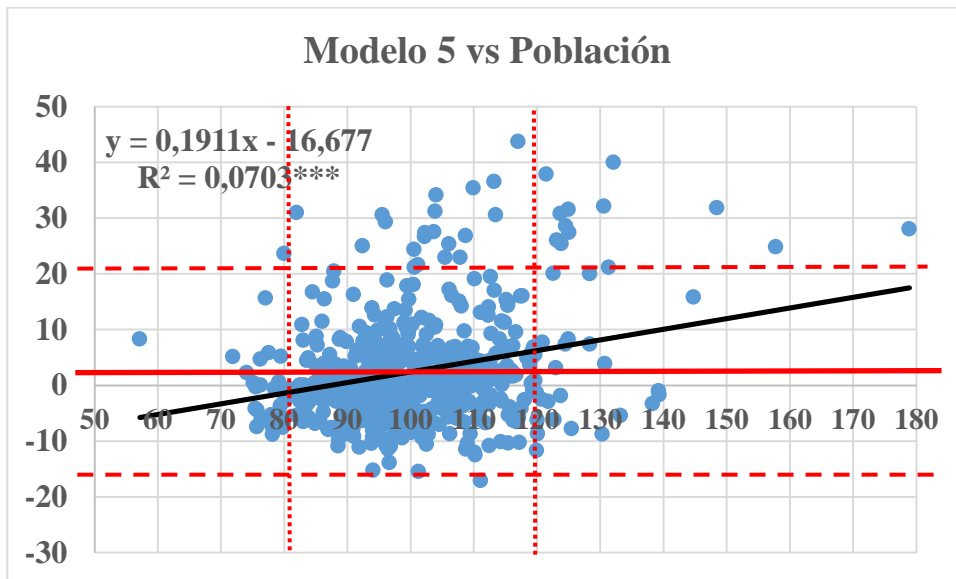


Fig R. 13. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 5 versus poblacional (verificación).

II. Modelos clásicos, con la edad materna

Lo que aporta la edad materna en el proceso de customización lo vamos a analizar de la misma forma con las propuestas de Sahota (Sahota D. S K. K., 2008) y el modelo 6, que hemos desarrollado en nuestro estudio.

El estudio de las diferencias de predicción sobre el peso real del recién nacido se muestra en esta tabla:

(Peso real-Peso customizado) / Peso real* 100.

Modelos: % diferencia*	Sahota 1	Modelo 6	Sahota 2	Población
N	538	538	538	538
>25 %	1	8	5	6
20-25 %	5	19	7	5
15-20 %	16	38	20	29
≥15 %	22 (4,1)	65 (12,1)	32 (5,9)	40 (7,4)
10-15 %	37	55	42	45
-10 a +10 %	310	287	295	309
-10 a -15 %	63	56	55	54
≤-15 %	106 (19,7)	75 (13,9)	114 (21,2)	90 (16,7)
-15 a -20 %	48	30	48	42
-20 a -25 %	22	20	27	24
< -25 %	35	25	39	24
χ^2	8,0	9,2	4,1	
Media ± DS	-0,045 ± 0,122	-0,007 ± 0,136	-0,044 ± 0,135	-0,026 ± 0,128
R ²	0,325	0,319	0,315	0,231
I.C. R ²	0,260-0,390	0,254-0,384	0,250-0,380	0,170-0,295

Tabla R. 91. Verificación. Analisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados con la edad, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.

La distribución de los errores no es diferente de forma significativa, tampoco sus valores medios con ninguna de las ecuaciones.

Los coeficientes de determinación son similares, pero un poco más elevados, a los que se obtienen con los modelos sin la concurrencia de la edad materna.

Las diferencias de predicción sobre el peso definido por el modelo, lo vemos en la siguiente tabla:

(Peso real-Peso customizado) / Peso customizado* 100.

Modelos: % diferencia*	Sahota 1	Modelo 6	Sahota 2	Población
N	538	538	538	538
>25 %	6	27	12	10
20-25 %	10	22	6	13
15-20 %	16	34	31	32
≥15 %	32 (5,9)	83 (15,4)	49 (9,1)	55 (10,2)
10-15 %	40	42	36	40
-10 a +10 %	307	295	289	316
-10 a -15 %	82	63	77	65
≤-15 %	77 (14,3)	55 (10,2)	87 (16,2)	62 (11,5)
-15 a -20 %	42	30	48	37
-20 a -25 %	24	17	24	16
< -25 %	11	8	15	9
χ^2	9,8*	6,9	6,9	
Media ± DS	-0,030 ± 0,113	-0,011 ± 0,138	-0,026 ± 0,126	-0,010 ± 0,124
Aporte de la customizacion	-61± 162***	53 ±270	-95±290***	

Tabla R. 92. Verificación. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados con la edad, sobre el peso estimado. Coeficientes de determinación.

Aquí sí que es diferente la distribución en el modelo de Sahota (Sahota D. S K. K., 2008), pero los valores medios no son diferentes al poblacional con ninguno de los modelos.

El peso de las variables de customización es estadísticamente mayor en el modelo 6 por su sentido positivo, pero aportan más en el modelo de Sahota 2, aunque en sentido negativo y una mayor dispersión.

La distribución en percentiles se muestra en la siguiente tabla, donde sólo el modelo de Sahota 1 (Sahota D. S K. K., 2008) es significativamente distinto al de la población:

Peso real / Peso estimado modelo* 100* Zscore

Modelo Percentil	Sahota 1	Modelo 6	Sahota 2	Población
N	538	538	538	538
97	12	34	13	15
95	5	15	5	11
90	14	32	28	26
$\sum \geq 90$	31 (5,8)	81 (15,1)	46 (8,5)	52 (9,7)
75-90	57	70	63	68
25 a 75	266	238	238	264
25-10	109	98	113	99
$\sum \leq 10$	75 (13,9)	51 (9,5)	78 (14,5)	55 (10,2)
10	39	24	38	30
5	19	11	17	12
3	17	16	23	13
χ^2	9,8*	7,8	6,8	

Tabla R. 93. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones customizadas con la edad.

El comportamiento de los percentiles del modelo 6, es contrastado con el modelo poblacional, mediante el test de Bland-Altman encontrando una diferencia media de 2,3, con una desviación de 8,7, que sitúa el límite superior en 19,4 y el inferior en -14,7, lo que ubica fuera de estos límites 33 casos, un 6,1 %. También la regresión muestra un R^2 significativo.

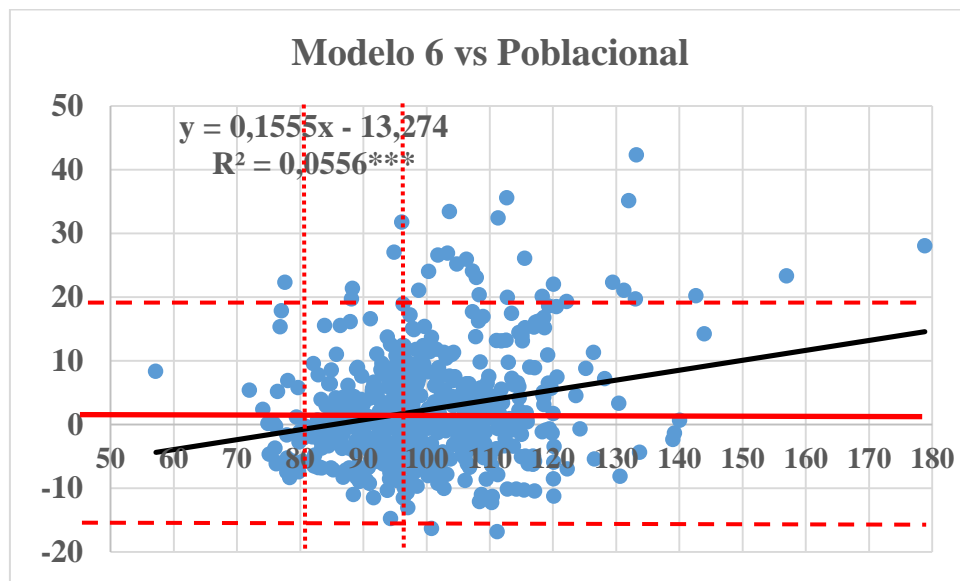


Fig R. 14. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 6 versus poblacional (verificación).

III. Modelos ampliados con el cribado del primer trimestre

Se han desarrollado los modelos 9 (sin la edad materna) y 10 (con la edad materna), que se estudian con las propuestas de Poon y de Bukowsky, con las adaptaciones descritas (Poon L. C K. G., 2011) (Bukowski R S. G.-T., 2007). También se incluye el modelo poblacional.

Las diferencias de predicción respecto a los pesos reales o a los pesos estimados por los modelos se ven en las siguientes tablas:

(Peso real-Peso modelo) / Peso real * 100

Modelos: % diferencia*	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowski	Población
N	538	538	538	538	538
>25 %	18	21	5	2	6
20-25 %	12	12	4	1	5
15-20 %	34	32	14	6	29
≥15 %	64 (11,9)	65 (12,1)	23 (4,3)	9 (1,7)	40 (7,4)
10-15 %	59	58	50	11	45
-10 a +10 %	285	286	313	176	309
-10 a -15 %	50	51	49	73	54
≤-15 %	80 (14,9)	78 (14,5)	103 (19,1)	269 (50,0)	90 (16,7)
-15 a -20 %	37	36	46	55	42
-20 a -25 %	17	16	24	58	24
< -25 %	26	26	33	156	24
χ^2	9,1	9,4*	6,0	168,2***	
Media ± DS	-0,004 ± 0,137	-0,001± 0,142*	-0,039 ± 0,131	-0,169 ± 0,164***	-0,026 ± 0,128
R²	0,330	0,306	0,301	0,312	0,231
I.C. R²	0,265-0,395	0,242-0,371	0,236-0,366	0,236-0,366	0,170-0,295

Tabla R. 94. Verificación. Análisis estadístico de las Diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados ampliados, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.

Aunque la propuesta adaptada de Bukowski (Bukowski R S. G.-T., 2007) mantiene un coeficiente de determinación semejante a los otros modelos sus errores de estimación son significativamente mayores, también lo es la distribución de estos errores, lo que cuestiona la adaptación realizada para un uso clínico. Sólo el modelo 10 muestra una diferencia en la distribución de los errores, pero sus diferencias medias no son distintas.

El coeficiente de determinación del modelo 9 es el más elevado, mejorando el del modelo 10, que incluye además la edad materna, pero no de forma significativa.

Las diferencias respecto a la referencia del peso estimado por los modelos se observan en la siguiente tabla:

(Peso real-Peso customizado) / Peso customizado* 100.

Modelos: % diferencia*	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowski	Población
N	538	538	538	538	538
>25 %	30	33	9	3	12
20-25 %	21	21	13	5	1
15-20 %	34	33	12	8	32
≥15 %	85 (15,8)	87 (16,2)	34 (6,3)	16 (3,0)	56 (10,4)
10-15 %	50	49	51	8	40
-10 a +10 %	291	289	313	182	315
-10 a -15 %	59	61	63	88	65
	7,6-12,7	7,4-12,5	11,6-17,5	41,2-49,6*	9,1-14,5
≤-15 %	53 (9,8)	52 (9,7)	77 (14,3)	244 (45,3)	62 (11,5)
-15 a -20 %	27	26	44	88	37
-20 a -25 %	18	17	24	74	16
< -25 %	8	9	9	82	9
χ^2	9,0	9,7*	8,4	190,8***	
Media ± DS	-0,015 ±0,145	-0,001± 0,142	-0,022 ± 0,121	-0,128 ± 0,124***	-0,009 ± 0,129
Variables de Customizacion	26 ± 291	14 ± 298	31 ± 299	246 ± 535	

Tabla R. 95. Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por modelos customizados ampliados, sobre el peso estimado

Aquí la distribución de las diferencias del modelo 10 es significativa respecto al modelo poblacional, pero no el valor medio.

La mayor entidad de las variables de customización la presenta el modelo de Poon aunque las diferencias con los otros modelos, abstrayendo del análisis el de Bukowsky no es significativo (Poon L. C K. G., 2011) (Bukowski R S. G.-T., 2007).

Las implicaciones de las predicciones de los modelos, sobre la distribución en percentiles de los pesos reales de los recién nacidos, se describen en la tabla:

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore.

Modelo Percentil	Modelo 9	Modelo 10	Poon	Bukowsky	Población
N	538	538	538	538	538
97	40	17	12	4	15
95	12	11	10	4	11
90	29	26	11	7	26
$\Sigma \geq 90$	81 (15,1)	54 (10,0)	33 (6,1)	15 (2,8)	52 (9,7)
75-90	74	68	70	15	68
25 a 75	241	262	259	152	264
25-10	91	99	108	120	99
$\Sigma \leq 10$	51 (9,4)	55 (10,2)	68 (12,1)	236 (43,9)	55 (10,2)
10	24	30	35	78	30
5	11	12	17	40	12
3	16	13	16	118	13
χ^2	8,0	0,1	6,0	193,4***	

Tabla R. 96. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones customizadas ampliadas.

El análisis de Bland-Altman entre el modelo 10 y el poblacional, muestra una diferencia de 2,8, desviación de 9,9, y límites entre 22,2 y -16,7, con 36 casos (6,7 %), rebasando los límites de semejanza.

La figura análisis:

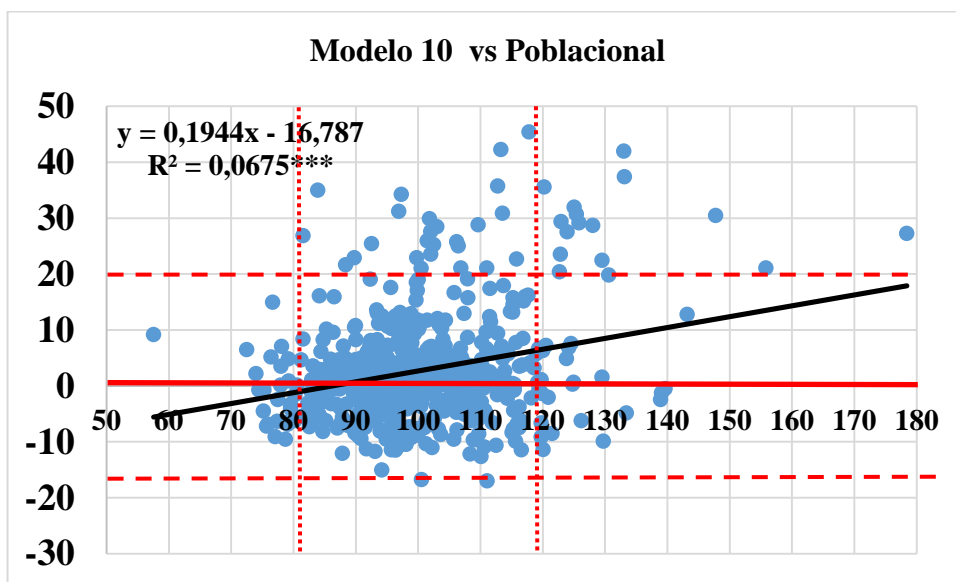


Fig R. 15. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 10 versus poblacional (verificación).

IV. Modelos con ecuaciones ecográficas

La customización alternativa que hemos propuesto se basa en una estimación del peso en el momento del parto con las ecuaciones de Hadlock o Morales a la que se añade la fracción que aportarían las variables continuas y las categóricas de la customización (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales, 1996). No se ha contemplado la edad materna. Las diferencias en las predicciones se muestran en la siguiente tabla:

(Peso real – Peso customizado) / Peso real *100

Modelos: % diferencia*	Morales	Hadlock	Población
N	538	538	538
>25 %	5	1	6
20-25 %	9	10	5
15-20 %	19	15	29
≥15 %	33 (6,1)	26 (4,8)	40 (7,4)
10-15 %	45	43	45
-10 a +10 %	313	320	309
-10 a -15 %	68	65	54
≤-15 %	79 (14,7)	84 (15,6)	90 (16,7)
-15 a -20 %	34	32	42
-20 a -25 %	21	25	24
< -25 %	24	27	24
χ^2	3,0	4,4	
Media y Desviación estandar	-0,027 ± 0,121	-0,034 ± 0,121	-0,026 ± 0,128
R²	0,283	0,311	0,231
I.C. R ²	0,219-0,348	0,246-0,376	0,170-0,295

Tabla R 97. Verificación. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones customizadas, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.

No existen diferencias entre la distribución de los errores ni en sus valores promedios.

Los coeficientes de determinación que consiguen son inferiores a los modelos de customización clásicos de ecuaciones de poblaciones próximas, siendo el más alto el de la ecuación de Hadlock (Hadlock F. P H. R.-P., 1991).

Sobre la referencia de los valores estimados por los modelos no existen diferencias significativas, ni en la distribución, ni en los valores medios. El tratamiento que se hace de las variables de customización hace que los valores medios aportados por estas variables sean menores con la ecuación de Morales (Morales, 1996).

(Peso real – Peso customizado) / Peso customizado *100.

Modelos: % diferencia*	Morales	Hadlock	Población
N	538	538	538
>25 %	14	11	12
20-25 %	9	8	1
15-20 %	26	24	32
≥15 %	49 (9,1)	43 (8,0)	56 (10,4)
10-15 %	33	40	40
-10 a +10 %	329	319	315
-10 a -15 %	67	69	65
≤-15 %	60 (11,1)	67 (12,4)	62 (11,5)
-15 a -20 %	36	41	37
-20 a -25 %	20	19	16
< -25 %	4	7	9
χ^2	1,5	2,0	
Media ± Desviación	-0,012 ± 0,120	-0,020 ± 0,115	-0,009 ± 0,129
Variables de la customización (g.)	-8 ± 134	113 ± 134	

Tabla R 98 Verificación. Análisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por las ecuaciones customizadas, sobre el peso estimado

El resultado de la distribución en percentiles que provocan estos modelos se observa en la siguiente tabla, no viéndose una distribución diferente al modelo poblacional.

Peso real / Peso estimado modelo * 100 * Zscore.

<i>Modelo Percentil</i>	<i>Morales</i>	<i>Hadlock</i>	<i>Población</i>
N	538	538	538
97	16	15	15
95	7	9	11
90	20	20	26
$\sum \geq 90$	43 (8,0)	44 (8,2)	52 (9,7)
75-90	66	60	68
25 a 75	270	269	264
25-10	104	97	99
$\sum \leq 10$	55 (10,2)	68 (12,6)	55 (10,2)
10	31	36	30
5	13	15	12
3	11	17	13
χ^2	1,5	3,2	

Tabla R. 99. Verificación. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos con las ecuaciones customizadas.

La semejanza del comportamiento de los modelos de Hadlock y Morales (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales, 1996) nos ha llevado a centrar primero el análisis de Bland-Altman entre ellos, encontrando que la diferencia media es de -0,44, con una desviación de 0,8 y límites superior de 1,1 e inferior de -2,0, quedando 14 y 19 casos fuera de esos límites, el 6,1 %. La regresión es también significativa.

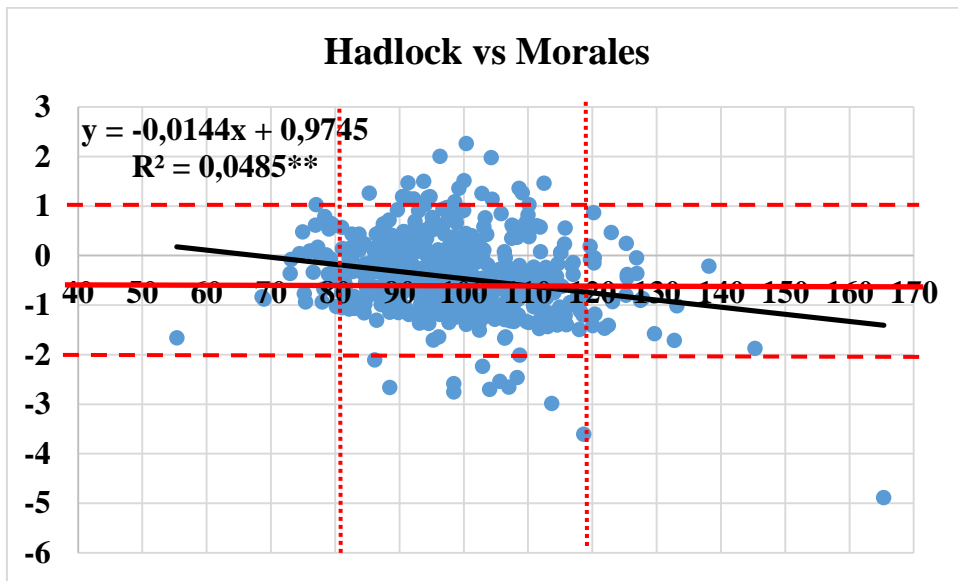


Fig R. 16. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 6 versus poblacional (verificación).

Este análisis, con el modelo de Morales (Morales, 1996), que es el que más se ajusta al poblacional, tiene una diferencia media de -0,6, con una desviación de 4,0, con límites superior de 7,1 e inferior de -8,4, quedando fuera de estos límites 29 caso, el 5,4 %.

La regresión muestra un coeficiente significativo.

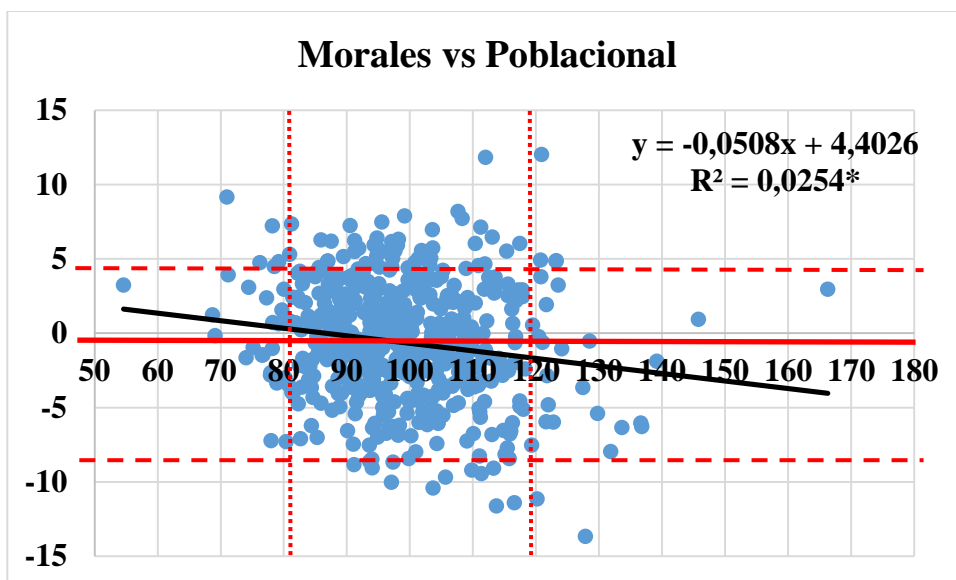


Fig R. 17. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo 10 versus poblacional (verificación).

V. Modelo ecográfico en la 24 a 27 semanas

De los modelos que hemos desarrollado, en el grupo control sólo disponemos de 87 casos con mediciones ecográficas entre la semana 24 y 27. En otras etapas la casuística es menor, por lo que hemos desistido el analizarlos.

Las diferencias de los pesos reales con los previstos por los modelos, ecográfico y poblacional, sobre los pesos reales y sobre los pesos de los modelos en las siguientes tablas:

(Peso real-Peso modelo) / Peso real * 100

Modelos: % diferencia*	Ecográfico 24 a 27	Poblacional
N	87	87
>25 %	7	3
20-25 %	4	3
15-20 %	11	3
≥15 %	22 (25,3)	9 (10,3)
10-15 %	10	9
-10 a +10 %	35	35
-10 a -15 %	3	8
≤-15 %	17 (19,5)	26 (29,9)
-15 a -20 %	4	8
-20 a -25 %	3	10
< -25 %	10	8
χ^2	9,7*	
Media y Desviación	-0,014 ± 0,207	-0,027 ± 0,170
R²	0,349	0,318
I.C. R ²	0,188-0,507	0,161-0,749

Tabla R 100. Verificación. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por el modelo ecográficos de la 24 a 27 semanas, sobre el peso real. Coeficientes de determinación.

Los errores son menores en el modelo ecográfico. Además este modelo ecográfico tiene un mayor coeficiente de determinación. En él la

distribución de los errores es diferente respecto al modelo poblacional de forma significativa.

El coeficiente de determinación es semejante al que surge del material sobre el que se construye el modelo.

Este mismo análisis sobre la referencia del peso de los modelos se observa en la siguiente tabla:

(Peso real-Peso modelo) / Peso modelo * 100

Modelos: % diferencia*	Ecográfico 24 a 27	Poblacional
N	87	87
>25 %	11	6
20-25 %	7	2
15-20 %	9	3
≥15 %	27 (31,0)*	11 (12,6)
10-15 %	6	8
-10 a +10 %	34	36
-10 a -15 %	7	12
≤-15 %	13 (14,9)	20 (23,0)
-15 a -20 %	3	12
-20 a -25 %	7	3
< -25 %	3	5
Media y Desviación	-0,053 ± 0,200	-0,027 ± 0,170
χ^2	9,9*	

Tabla R 101. Verificación. Analisis estadístico de las diferencias entre los pesos estimados por el modelo ecográficos de la 24 a 27 semanas, sobre el peso estimado.

La media de los errores aumenta sobre esta referencia poblacional y su distribución también es significativamente diferente.

En la tabla siguiente se muestra la distribución en percentiles, que resulta, también diferente a la del modelo poblacional:

Peso real/Peso estimado modelo*100*Zscore

Modelo Percentil	Ecográfico 24 a 27	Población
N	87	87
97	15	7
95	4	2
90	6	1
$\sum \geq 90$	25 (28,7)*	10 (11,5)
75-90	13	11
25 a 75	27	32
25-10	9	14
$\sum \leq 10$	13 (14,9)	20 (23,0)
10	3	12
5	6	3
3	4	5
χ^2	9,6*	

Tabla R. 102. Verificación. Ordenación en percentiles de los pesos de los recién nacidos por el modelo ecográficos de la 24 a 27 semanas.

El análisis de Bland Altman muestra, en los percentiles, una diferencia de 8 y una desviación estándar de 12,4. 5 casos (5,7 %) quedan fuera de los límites de confianza del 95 %. La regresión entre valores medios y diferencias es significativa y las líneas verticales orientan sobre los valores del percentil 5 y 95:

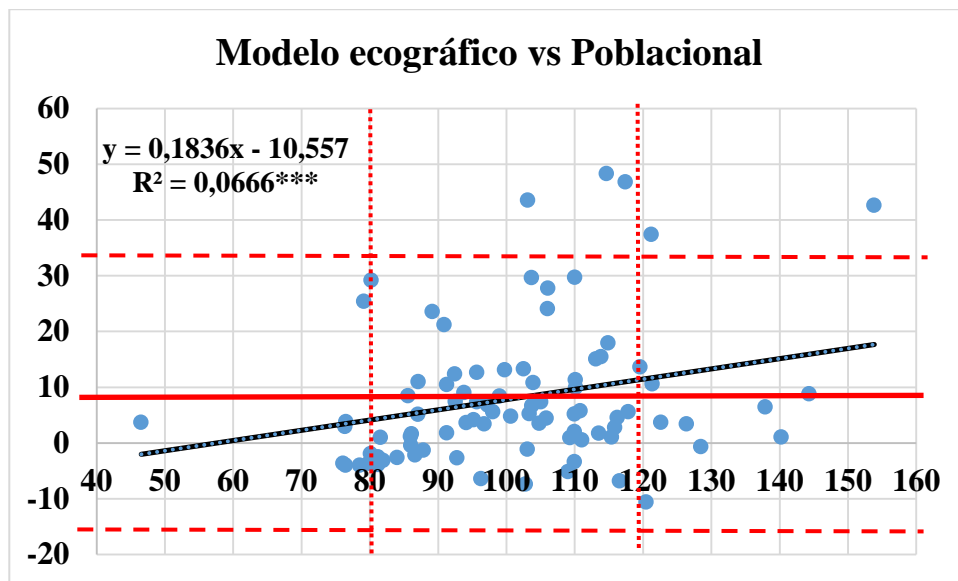


Fig R. 18. Bland-Altman análisis de los percentiles del peso fetal: Modelo ecográfico semana 23-27 versus poblacional (verificación).

La referencia del percentil 5

Los comportamientos generales de los modelos muestran diferencias en la distribución de los errores de sus predicciones y en la distribución de los percentiles estimados, pero de forma global, aunque los valores absolutos permiten también ver los casos con diferente catalogación.

Para ver similitudes y diferencias, a nivel más individual, nos centraremos en las características de los casos incluidos en el nivel del percentil ≤ 5 . La razón de este límite es no estar desbordados en el análisis, por el número de casos. No incluimos en el análisis el modelo de Bukowski (Bukowski R S. G.-T., 2007), por su peor ajuste. Se utilizan sólo los casos del grupo de verificación.

Hemos generado previamente, desde el material de desarrollo las referencias de dos variables:

+ Para el estado nutricional del recién nacido el Índice Ponderal del Recién Nacido (IP), con unos valores de referencia con 287 recién nacidos entre la semana 38 y 41, que quedaban dentro del $\pm 10\%$ de diferencia de la customización de Figueras (Figueras F M. E., 2008). Los valores menores del IP señalarían una peor situación nutricional. Las referencias encontradas:

Percentil 90: 2,98 Percentil 95: 3,15; Percentil 97; 3,15
Percentil 50: 2,62 Percentil 25: 2,50 Percentil 75: 2,79
Percentil 10: 2,36 Percentil 5: 2,29 Percentil 3: 2,25

+ Para la función placentaria el Índice Feto Placentario (I F/P), donde una relación elevada señala un mayor crecimiento fetal por unidad de peso placentario:

Percentil 90: 6,65 Percentil 95: 7,12; Percentil 97; 7,41
Percentil 50: 5,53 Percentil 25: 4,97 Percentil 75: 6,12
Percentil 10: 4,50 Percentil 5: 4,32 Percentil 3: 4,12

La distribución del IP, y sus valores medios, entre los casos clasificados por los modelos en un percentil menor de 5, los hemos resumido en la siguiente tabla:

		IP < 25	IP <10	IP <5	Media	DS
Total, IP conocido: 496		98 (19,7)	41	21	2,72	0,26
Casos en percentil 5:						
Poblacional	25	11 (44 %)	7	5	2,44**	0,32
Figueras	25	15 (60 %)	9	7	2,37**	0,28
González	31	18 (58,1)	10	8	2,39**	0,26
Gardosi	48	22 (45,8)	11	9	2,48**	0,25
Modelo 5	26	16 (61,5)	9	7	2,38**	0,28
Sahota 1	36	20 (55,5)	10	7	2,46**	0,22
Sahota 2	40	19 (47,5)	9	7	2,48**	0,20
Modelo 6	27	16 (59,2)	9	7	2,40**	0,28
Poon	33	18 (54,5)	10	7	2,47**	0,30
Modelo 9	27	17 (63,0)	9	6	2,42**	0,17
Modelo 10	26	16 (61,5)	9	7	2,38**	0,27
Modelo Hadlock	28	16 (57,1)	10	7	2,40**	0,17
Modelo Morales	24	16 (66,7)	10	7	2,38**	0,16

Tabla R. 103. Verificación. Percentiles de los Índices Ponderales (IP) generales y en casos clasificados por los modelos en un percentil menor de 5.

Globalmente se ve que cualquier modelo lleva a una redistribución del IP a valores acordes con un déficit nutricional. En la distribución general, sólo el 19,7 % de casos quedan lo IP en un percentil menor del 25.

El modelo poblacional, el de peor definición, tiene un 44 % en el percentil ≤ 25 , en el extremo opuesto la mejor definición es la del modelo basado en la ecuación de Morales con un 66,7 % en el percentil ≤ 25 . No obstante las diferencias entre los modelos no son significativas.

Si observamos el valor medio encontramos, de nuevo, que cualquier modelo muestra unos índices más bajos que el general, pero el valor medio menor es el del modelo de Figueras (Figueras F M. E., 2008). Respecto a la media general todos los valores medios de los modelos muestran, con el test de t-student, diferencias significativas a un nivel $p < 0,001$, sin diferencias entre los modelos.

En cuanto la indicación de la funcionalidad placentaria, con el I F/P, tenemos los siguientes datos en los casos clasificados por debajo del percentil 5 del crecimiento:

		I F/P > 75	I F/P >90	I F/P >95	Media	DS
Total, I F/P	536	185(34,5)	96	48	6,86	0,65
Casos en percentil 5:						
Poblacional	25	5 (20,0)	4	1	5,41***	1,06
Figueras	25	5 (20,0)	3	2	5,52***	0,97
González	31	6 (19,3)	3	2	5,65***	0,95
Gardosi	48	11 (22,9)	8	6	5,66***	1,05
Modelo 5	26	5 (19,2)	3	2	5,63***	0,94
Sahota 1	36	10 (27,8)	7	5	5,78***	1,14
Sahota 2	40	9 (22,5)	6	5	5,69***	0,99
Modelo 6	27	5 (18,5)	3	2	5,59***	0,94
Poon	33	5 (15,1)	5	5	5,43***	1,22
Modelo 9	27	6 (22,2)	4	3	5,79***	0,96
Modelo 10	26	5 (19,2)	3	2	5,65***	1,02
Modelo Hadlock	28	7 (25,0)	5	2	5,65***	1,13
Modelo Morales	24	6 (25,0)	4	2	5,72***	1,12

Tabla R. 104. Verificación. Percentiles de los Índices Feto-Placentarios generales y en casos clasificados por los modelos en un percentil menor de 5.

El I F/P, muestra un valor medio y una tasa de valores más elevada, por encima del percentil 75, en la población general.

En los modelos poblacional y customizados los valores medios son menores, lo que muestra que el crecimiento fetal por unidad de masa

placentaria, fue menor, bien por ser placentas menos funcionales o, bien porque los fetos tenían menor potencial de crecimiento. Dado que esto ocurre en recién nacidos por debajo del percentil 5, creemos que la primera interpretación podría ser más acorde. Respecto al I F/P global los valores medios de todos los modelos, con el test de “t”, son menores ($p < 0,001$). Sin diferencias entre los modelos.

En las siguientes tablas veremos los casos individuales en que cualquier procedimiento de modelización los sitúa en el percentil ≤ 5 , esto se verá en grupos de procedimientos de modelización y se señalarán los casos comunes del grupo y los casos exclusivos de los modelos.

I. Modelos clásicos

La tabla muestra la casuística, en el percentil menor de 5, que definen los modelos clásicos sin y con la edad materna. También se incluye la referencia poblacional. El número de historia clínica o un aspa (x) significa que es considerado por un modelo, mientras que si el espacio está vacío significa que no está incluido por ese modelo. Están sombreados los modelos sin la edad materna.

Población	Figuera	González	Mod 5	Mod 6	Sahota 1	Sahota 2
	x	x	28080	x	x	x
	x	x	30410	x	x	x
x	x	x	34672	x	x	x
x	x	x	43414	x	x	x
					47159	x
x	x	x	52617	x	x	x
x	x	x	54394	x	x	x
	x	x	56196	x	x	x
x	x	x	67615	x	x	x
x	x	x	70519	x	x	x
				72912		x
78066					x	
83402					x	
	x	x	85976	x	x	x
						92686
	x	x	99791	x	x	x
					122126	
x	125826				x	
x	x	x	157223	x		
x	x	x	166107	x	x	x
166412					x	x
172021					x	
	x		177107	x		x
		x	179561	x	x	x
x	x	x	208295	x	x	x
x	x	x	212523	x	x	x
x	x	x	217396	x	x	x
						221084
232426						
		236948			x	x
		x	237038	x	x	x
		245676			x	x
		260540				x
x	x	x	262896	x	x	x
x	283528				x	x
	x	x	304327	x	x	x
		304674				x
314508					x	x
320729					x	
		x	328819	x	x	x
	x	x	333988	x	x	x
	x	x	340375	x		x
						341874
x	x	x	343952	x	x	x
		344665			x	x
		349120				x
350358						
						353716
	x	x	354701	x	x	x
358006						
N 24	25	31	26	27	36	40

Tabla R. 105. Verificación. Individualización de los casos ubicados en el percentil 5 en los modelos customizados sin y con la edad.

En total hay 50 casos en el percentil ≤ 5 por alguno de los modelos, y sólo coinciden todos los modelos 12 (24 %) casos.

Entre los modelos customizados sin la edad, se incluyen 31 casos. El modelo de González es el que tiene más casos, 31, el de Figueras 25 y el modelo 5, 27, coincidiendo los 3 en 22 (81,5 %) (Figueras F M. E., 2008) (González González N.L, 2013).

Los modelos con la edad tienen el máximo de casos lo presenta el modelo de Sahota 2 (Sahota D. S K. K., 2008), con 40 casos y el mínimo en el modelo 6 con sólo 26 casos, coinciden los 3 modelos en 23 (57,5 %) casos.

Los modelos 5 (sin la edad) y el 6 (con la edad), generados de nuestra población coinciden en 26 (96,3 %) casos, siendo el modelo 6, con la edad materna el que incluye un caso adicional.

Los perfiles clínicos individuales de los 12 casos incluidos por todos los modelos, con y sin la edad se muestra en la siguientes dos tablas:

Historia	34672	43414	52617	54394	67615	70519
Edad	24	36	30	29	29	28
Peso	45	50	63	57	51	103
Talla	154	158	163	162	153	162
IMC	18,97	20,03	23,71	20,94	21,79	37,83
Paras	1	0	1	0	0	1
Raza	c	c	m	c	c	c
GP	9		13	11	9	0
PAPP-A	0,5	2,39	0,99	1,86	0,26	0,99
fbhCG	1,49	1,74	1,32	1	1,54	0,52
TAM i	82		89	75	84	86
TAM f	83		102	92	88	95
Hcto i	37		38	38	37	39
Hcto f	35		31	36	35	33
Glucemia i	80		82	74	79	119
Glucemia f	70		83	72	79	72
Semana	40,4	41,2	40,3	39,9	41,2	40,8
Finalización	CF	VK	CF	E	E	E
Sexo	M	V	V	V	V	M
Peso	2400	2720	2720	2530	2740	2730
Talla	47	50,5	50		47,5	48
IP	2,31*	2,11*	2,18*		2,56	2,47*
I F/P	6	5,4	5,4	5,6	5,5	5,5
Percent pl	3	3	5	3	3	3
Tabaco	10	20	10	0	10	0

Otros

HipoT

Tabla R. 106. Perfiles clínicos individuales de los 12 casos que todos los modelos clásicos, con y sin la edad, incluyen en el percentil 5.

Continuación:

Historia	166107	208295	212523	217396	237038	262896
Edad	39	42	32	31	31	19
Peso	70	96	60,5	103	86	55,9
Talla	171	175	160	173	172	163
IMC	23,9	31,35	23,63	34,41	29,07	21,04
Paras	0	0	0	0	0	0
Raza	c	c	c	c	c	c
G.Pond.	13		9	2	6,2	
PAPP-A	0,36	1,68	1,21	2,23	0,61	1,8
fbhCG	2,55	0,85	1,42	1,15	0,58	2,68
TAM i	85		81	94	98	
TAM f	81		102	93	95	
Hcto i	38		39	44	41	
Hcto f	35		38	38	38	
Glucemia i	85		87	111	99	
Glucemia f	64		80	69	74	
Semana	40,6	41,9	40,7	41,5	40,6	40,5
Finalización	CD	VK	E	CD	E	CD
Sexo	V	M	M	M	V	V
Peso	2720	2935	2560	2880	3010	2740
Talla		49	49	49	50	47
IP		2,49*	2,17*	2,45*	2,41*	2,64
I F/P	6,5**	4,9*	5,1	5,8	6	6,9**
Percent pl	5	5	3	5	5	5
Tabaco	0	0	0	0	0	0
Otros	Lepori			DGd		

Tabla R. 107. Perfiles clínicos individuales de los 12 casos que todos los modelos clásicos, con y sin la edad, incluyen en el percentil 5.

Se señalan con un asterisco los casos en los que el IP fue menor al percentil 25. También mostramos con dos asteriscos los casos con la I F/P superior al percentil 75.

En todos los casos las gestaciones finalizaron entre la 39 y 41 semanas, con 2 cesáreas por indicación fetal.

En 8 (66,7 %) el IP quedó por debajo del percentil 25, pero en sólo 3, la relación I F/P fue superior al percentil 75. En 6 (50 %) el percentil poblacional era menor de 3. Todos los recién nacidos presentaron a los 5 minutos un Apgar de 10 y uno un labio leporino.

Las patologías asociadas incluyen 1 caso de hipotiroidismo y una diabetes gestacional tratada con dieta. Hay 4 casos de tabaquismo y los 3 recién nacidos tenían un IP era bajo pero el I F/P fue normal.

Los casos exclusivos en modelos sin la edad materna se recogen en las siguientes tablas:

Exclusivos	González	=	=	=	=	=	Figuera	=
Historia	236948	245676	260540	304674	344665	349120	125826	283528
Edad	37	38	43	34	39	30	34	39
Peso	59,5	69	62	65	84	77	48	57
Talla	167	164	157	168	159	159	163	155
IMC	21,3	25,7	25,1	23	33,2	30,5	18,1	23,7
Paras	1	1	0	1	0	0	2	2
Raza	c	c	m	c	m	c	c	chi
G.Ponderal								
PAPP-A	5,77	2,89	1,41	0,72	0,87	2,91	0,91	0,86
fhCG	1,46	2,51	1,31	0,61	1,1	1	2,02	1,96
TAM i	87	84	71	70	95		77	92
TAM f	70	91		85	103		85	
Hcto i	37	34	38	39	38		41	38
Hcto f	34	32		36	34		39	
Glucemia i	89	67	62	86	86		82	101
Glucemia f	80	69		77	96		88	
Semana	39,9	40	40,5	41	40,6	40,8	37,6	36,1
Indicación	CD	Espon	CF	Espon	VK	Espon	Espon	CF
Sexo	v	v	v	v	v	v	m	m
Peso	2840	2878	2875	3145	2980	3013	2045	1810
Talla	48	49,5		50	51	48	42	
IP	2,57	2,37*		2,52	2,25*	2,72	2,76	
I F/P	8,4**	5,8	4,8	5,7	6,2	5,5	5,1	4,5*
Percent pl	10	>10	5	>10	>10	>10	<1	<1
Tabaco	0	10	0	0	0	0	10	0
Otros	0	DGi	DGd	DGd	AAS	0	0	mult

Tabla R. 108. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 de González y Figueras.

El modelo de González presenta 6 casos exclusivos, y en 4 de ellos el percentil poblacional era ≥ 10 . Figueras incluye 2 casos, los dos con una referencia poblacional < 1 (González González N.L, 2013) (Figueras F M. E., 2008).

La finalización de la gestación, salvo un caso del modelo Figueras (Figueras F M. E., 2008), tuvo lugar después de la semana 36, y en 2 casos, uno de cada modelo, fue por cesárea por indicación fetal.

Todos los casos del modelo González son varones, en consonancia con lo que observamos en análisis sobre la contribución de las variables de customización en los errores. Los 2 casos de Figueras son mujeres. El IP era conocido en 7 casos, 2 (28,6) del modelo de González estaban por debajo del percentil 25.

Sólo 1 caso del modelo de González presentó un I F/P superior al percentil 75, mientras que un caso del modelo de Figueras quedó por debajo del percentil 25 (Figueras F M. E., 2008).

Los casos exclusivos de los modelos de Sahota (Sahota D. S K. K., 2008) se recogen en la siguiente tabla:

Exclusivos	Sahota 1	Sahota 2	Sahota 2	Sahota 2	Sahota 2
Historia	122126	92686	221084	341874	353716
Edad	28	33	31	35	28
Peso	105	68	64	58	63
Talla	161	162	163	162	158
IMC	40,5	25,9	24,1	22,1	25,2
Paras	0	0	1	1	0
Raza	c	c	c	c	m
G.Ponderal			6		
PAPP-A	1,37	1,68	0,44	0,96	0,55
fhCG	0,48	2,93	3,07	1,87	0,46
TAM i	86	86	93	81	73
TAM f	97	85	91	80	96
Hcto i	38	39	41	39	35
Hcto f	35	37	32	33	40
Glucemia i	118	76	140	44	75
Glucemia f	139	71	81	73	66
Semana	38	41,1	41	40,9	41,5
Indicación	CD	CD	Espon	Espon	VK
Sexo	M	M	M	M	M
Peso	2430	2900	2945	2950	3020
Talla	43	48	47	48	48,5
IP	3,06	2,62	2,84	2,67	2,65
I F/P	7,8**	5,8	7,4**	4,9*	5
Percent pl	5	10	10	10	10
Tabaco	10	10	10	10	0
Otros	DGd	0	DGd	0	0

Tabla R. 109. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 del modelo de Sahota 1 y 2.

Todos los partos finalizaron a término y todos los IP fueron superiores al percentil 25.

Los I F/P fueron superiores al percentil 75 en sendos casos del modelo de Sahota 1 y 2. En los 4 casos del modelo de Sahota 2 la referencia poblacional situaba a los recién nacidos en el percentil ≥ 10 (Sahota D. S K. K., 2008).

Las patologías asociadas incluyen 2 diabetes gestacionales controladas con dieta, una en el modelo de Sahota 1 y otra en el modelo de Sahota 2. Hay 4 casos de consumo de tabaco, todas en el modelo de Sahota (Sahota, 2008).

II. Modelos ampliados

La casuística de estos modelos se resume en la tabla:

Mod 9	Mod 10	Mod Poon	Mod Morales	Mod Hadlock
28080		x	x	x
30410		x	x	x
34672	x	x	x	x
43414	x	x	x	x
47159		x		
		50491		
52617	x	x	x	x
54394	x	x	x	x
			56196	x
67615	x			
70519	x	x		x
		72912		
	x	78066	x	x
	x	83402	x	x
85976			x	x
92686				
99791		x		
		122126		
	125161			
	125826	x		x
	157223	x		
166107	x		x	x
	166412	x		
		171126		
166107	x		x	x
179561				
208295	x	x	x	x
212523	x	x	x	x
		213185		
217396	x	x	x	x
		218321		
	232426			
236948		x	x	x
237038				
245676		x	x	x
		249524		
262896	x		x	x
	283528	x		x
304327			x	x
	314508	x		
		315655		
	320729	x		
333988			x	x
340375			x	x
343952	x	x	x	x
	350358	x		x
354701		x	x	x
	358006		x	x
26	25	33	24	28

Tabla R. 110. Verificación. Individualización de los casos ubicados en el percentil 5 en los modelos ampliados sin y con la edad.

En total hay 48 casos, siendo el modelo con más casos el de Poon (Poon L. C K. G., 2011), con 33, mientras que el basado en la ecuación de Morales sólo incluye 24 casos.

Sólo en 8 casos (16,7%) la clasificación del tamaño del recién nacido fue semejante en todos modelos. Estos 8 casos se presentan en la tabla:

Historia	34672	43414	52617	54394	208295	212523	217396	343952
Edad	33	35	30	29	42	32	31	34
Peso	45	50	63	57	96	60,5	103	80,5
Talla	154	158	163	165	175	160	173	154
IMC	19	20	23,7	20,9	31,5	23,6	34,4	33,9
Paras	1	0	1	0	0	0	0	0
Raza	c	c	m	c	c	c	c	c
G.Ponderal	9		13	11		9	2	10
PAPP-A	0,5	2,39	0,99	1,86	1,68	1,21	2,23	1,17
fhCG	1,5	1,74	1,32	1	0,86	1,42	1,15	0,95
TAM i	82		89	75		81	94	80
TAM f	83		102	92		102	93	78
Hcto i	37		38	38		39	44	37
Hcto f	35		31	36		38	38	34
Glucemia i	80		82	74		87	86	68
Glucemia f	70		83	72		80	69	68
Semana	40,4	41,2	40,3	39,9	41,9	40,7	41,5	39,4
Finalización	CF	VK	CF	Espon	VK	Espon	CD	VK
Sexo	m	v	v	v	m	m	m	m
Peso	2400	2720	2720	2530	2935	2560	2880	2430
Talla	47	50,5	50		49	49	49	45
IP	2,31	2,11*	2,18*		2,49*	2,17*	2,45*	2,67
I F/P	6	5,4	5,4	5,6	4,9*	5,1	5,8	4,9*
Percentil pl.	<3	<3	5	<3	5	<3	5	<3
Tabaco	10	20	10	0	0	0	0	0
Otros	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla R. 111. Perfiles clínicos individuales de los 8 casos que todos los modelos ampliados, con y sin la edad, incluyen en el percentil 5.

Las finalizaciones de la gestación fueron a término, y en 1 caso se realizó una cesárea por indicación fetal.

Los IP en 5 de 7 casos (71,4 %) estuvo por debajo del percentil 25, mientras que la I F/P sólo fue superior al percentil 75 en 2 casos (25 %). En 5 casos (62,5 %) la referencia poblacional quedaba por debajo del percentil 3.

Y observamos que no hubo ninguna patología asociada, aunque en 3 casos sí existía un consumo de tabaco.

Fueron exclusivos de alguno de estos modelos los siguientes casos:

Exclusivos	Poon	Poon	Poon	Poon	Poon	Poon	Poon	Mod 9	Mod 9
Historia	50491	72912	122126	171126	213185	218321	315655	92686	237038
Edad	31	26	28	33	42	29	30	33	31
Peso	65	89,7	105	61	64	59	82	68	85
Talla	170	172	161	159	162	165	159	162	172
IMC	21,5	30,3	40,5	54,1	24,4	21,7	32,4	25,9	29,1
Paras	3	2	0	2	2	1	3	0	0
Raza	c	c	c	c	c	c	c	c	c
G.Ponderal	13		7,4			29		5	6,2
PAPP-A	1,34	0,41	1,37	2,63	2,13	1,37	0,94	1,68	0,61
fhCG	2,08	0,66	0,48	0,69	1,1	2,16	1,14	2,93	0,58
TAM i	90		86			77		86	98
TAM f	83		97			68		85	95
Hcto i	36		38			34		39	41
Hcto f	34		35			33		37	38
Glucemia i	89		118			78		76	99
Glucemia f	67		139			76		71	74
Semana	39,5	40,2	38	41,2	39,6	39,2	38,3	41,1	40,6
Finalización	CD	Espon	CD	Espon	Espon	Espon	Espon	CD	Espon
Sexo	v	m	m	m	v	v	m	m	v
Peso	2940	2980	2430	3065	2910	2650	2800	2900	3010
Talla	47	47,5	43	48	50,5	48,5	46,5	48	50
IP	2,83**	2,78	3,06**	2,77	2,26*	2,32*	2,78	2,62	2,41*
I F/P	5,3	4,6	7,8**	6	5,5	4,4	4,7	5,8	6
Percent pl.	>10	>10	5	>10	>10	10	>10	10	>10
Tabaco	10	0	10	0	20	0	0	10	0
Otros	HipoT		DGd	0	0	Escol	0	0	DGd

Tabla R. 112. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 de los modelos de Poon y modelo 9.

El modelo de Poon (Poon L. C K. G., 2011) tiene 7 casos exclusivos, y el modelo 9 sólo incluye 2.

Todos los partos fueron posteriores a la semana 38 y ninguno necesitó una intervención por indicación fetal.

En el modelo de Poon (Poon L. C K. G., 2011) 2 de los 7 casos tienen IP inferior al percentil 25. En 1 de los dos casos del modelo 9 el IP fue inferior al percentil 25. Sólo 1 caso del modelo de Poon tenía un I F/P > al percentil 75.

De los 7 casos exclusivos del modelo de Poon (Poon L. C K. G., 2011), 6 quedan, en el modelo poblacional, en el percentil 10 o superior, una situación que también ocurre con los dos casos exclusivos del modelo 9.

Los modelos 9 y 10 se diferencian en incluir o no la edad materna, lo que conlleva a las siguientes diferencias.

Los casos del modelo 9 no incluidos en el 10 son 14:

Historia	28080	30410	47159	85976	92686	99791	179561
Edad	39	34	38	25	33	37	37
Peso	70	76	70	60	68	85	69
Talla	154	169	170	169	162	161	172
IMC	29,5	26,6	24,2	21	25,9	32,8	23,3
Paras	3	0	1	0	0	1	0
Raza	c	c	c	c	c	c	c
GP	19	19	25	22	5		19
PAPP-A	0,53	2,66	1,84	1,85	1,68	2,12	1,42
fhCG	0,75	4,41	3,27	2,6	2,93	7,09	1,58
TAM i	100	94	81	94	86		84
TAM f	98	93	105	95	85		94
Hcto i	38	37	38	38	39		40
Hcto f	36	37	34	38	37		36
Glucemia i		69			76		79
Glucemia f	80	67	78	78	71		74
Semana	41,5	41,4	40,5	41,3	41,1	40,8	40,8
Finalización	Espon	Espon	CD	Espon	CD	Espon	Espon
Sexo	v	v	v	v	m	m	v
Peso	2995	3025	2920	2950	2900	2875	2990
Talla	49,5	51	49,5	49	48	49	47,5
IP	2,47*	2,28*	2,41*	2,51	2,62	2,44*	2,79
I F/P	6	4,7	7,3	5,9	5,8	7,6**	6
Percentil pl.	10	10	10	10	10	10	>10
Tabaco	20	0	0	0	10	20	0
Otros	0	HipoT	0	0	0	0	Trombosis

Tabla R. 113. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 del modelo 9, pero no en el 10.

Continuación:

Historia	236948	237038	245676	304327	333988	340375	354701
Edad	37	30	37	30	36	38	24
Peso	59,5	86	69	120	88	51	83
Talla	167	172	164	173	154	158	180
IMC	21,3	29,1	25,6	40,1	37,1	20,4	25,6
Paras	1	0	1	1	2	1	1
Raza	c	c	c	c	m	c	m
GP	11	6,2	8	10	6	15,1	-6
PAPP-A	5,77	0,61	2,89	0,55	0,56	1,81	1,25
fhCG	1,46	0,58	2,51	0,22	0,22	0,71	2,55
TAM i	87	98	84	73	80	89	73
TAM f	75	95	91	103	90	80	84
Hcto i	37	41	34	36	38	35	36
Hcto f	31	38	32	37	40	32	32
Glucemia i	89	99			92		96
Glucemia f	60	74	69	68	82	67	97
Semana	39,9	40,6	40	40	40,9	41,6	41
Finalización	CD	Espon	Espon	CD	Espon	CF	VK
Sexo	v	v	v	v	v	v	v
Peso	2840	3010	2878	2930	2950	2965	2910
Talla	48	50	49,5	50	50		50,5
IP	2,57	2,41*	2,37*	2,34*	2,36*		2,26*
I F/P	8,4**	6	5,8	4,9*	5,9	4,9*	3,6*
Percentil pl	10	>10	>10	>10	10	10	10
Tabaco	0	0	10	20	0	0	0
Otros	0	DGd	Dgi	HTA	0	0	0

Tabla R. 114. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 del modelo 9, pero no en el 10.

Todos estos casos fueron catalogados por el modelo poblacional en un percentil igual o superior al 10. Sólo 2 casos eran mujeres y los restantes 12 eran varones (14,3% vs 85,7%).

En todos los casos los partos ocurrieron entre la 40 y 41 semanas. Sólo hubo una cesárea por indicación fetal, aunque el IP en 9 de los 14 recién nacidos fue inferior al percentil 25.

Los casos del modelo 10 no incluidos en el 9 son 13, y se muestran en la siguiente tabla:

Historia	78066	83402	125161	125826	157223	166412	172021
Edad	26	26	34	33	32	37	25
Peso	43	85	45	48	64	58	58
Talla	146	167	151	163	162	150	162
IMC	20,2	30,5	19,7	18,1	24,4	25,8	22,1
Paras	0	1	0	2	0	0	0
Raza	c	c	c	c	c	c	c
G P	0	18,2	10	2	12	4	14,5
PAPP-A	0,72	2,53	0,77	0,91	0,39	1,18	0,54
fhCG	3,24	2,2	1,11	2,02	0,8	3,54	0,9
TAM i	89	90	87	77	76	73	97
TAM f	77	87	71	85	99	88	130
Hcto i	35	39	36	41	40	40	39
Hcto f	35	36	39	39	37	41	32
Glucemia i	76	71	85	82	73	92	85
Glucemia f	76	60	75	88		85	99
Semana	36,1	37,6	38,1	37,6	38,2	40	36,1
Finalización	CF	Espon	Espon	Espon	Espon	CF	CF
Sexo	m	m	m	m	m	v	v
Peso	1770	2290	2370	2045	1630	2530	2120
Talla	42,3	45	44	42	48,5	47,5	
IP	2,34*	2,51	2,78	2,76	1,43*	2,36*	
I F/P	8**	3,8	5,4	5,1	3,6	5,1	7,1**
Percentil pl.	< 3	3	5	<3	<3	<3	5
Tabaco	20	0	0	10	0	0	0
Otros	Ap5		HipoT		0	DGd	Preecl

Tabla R. 115. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 del modelo 10, pero no en el 9.

Continuación:

Historia	232426	283528	314508	320729	350358	358006
Edad	37	39	34	30	28	22
Peso	48	57	61,8	79	55	38,8
Talla	163	155	155	149	156	156
IMC	18,1	23,7	25,7	35,6	22,6	15,9
Paras	0	2	0	1	0	0
Raza	c	Chi	c	a	c	c
GP		8		3	10,3	9,2
PAPP-A	0,35	0,86	1,57	0,62	4,9	0,75
fhCG	0,88	1,96	2,5	0,36	0,93	1,16
TAM i		92		87	67	73
TAM f		110		86	103	75
Hcto i		38		36	39	40
Hcto f		33		35	38	38
Glucemia i				88	90	80
Glucemia f		121		82	64	71
Semana	38	36,1	40	37,6	39,6	38,2
Finalización	Espon	CF	Espon	Espon	CF	Espon
Sexo	m	m	m	m	m	v
Peso	2370	1810	2610	2320	2630	2330
Talla	45		46	43	47	47
IP	2,6		2,68	2,92**	2,53	2,24*
I F/P	5,2	4,5	4	4,6	4,4	7,1**
Percentil pl.	5	<3	<3	5	5	5
Tabaco	0	0	0	0	0	0
Otros	0	DPP	0		HipoT	0

Tabla R. 116. Perfiles clínicos individuales de los casos exclusivos en el percentil 5 del modelo 10, pero no en el 9.

Los 13 casos el modelo poblacional los cataloga en el percentil ≤ 5 , de ellos, 7 en percentil ≤ 3 (53,8%).

Sólo 5 casos tuvieron el IP en el percentil ≤ 25 . Observamos que hay 3 varones y 10 mujeres (23,7 vs 76,3 %).

En 6 de los casos la finalización fue anterior a la semana 38 y en 5 de ellos (38,6 %) se realizó cesárea por indicación fetal.

La definición del modelo 10 de la existencia de una peor situación clínica parece notoria.

Más similitudes se producen entre los modelos basados en la ecuación de Morales y la de Hadlock, con 5 casos sólo incluidos con la ecuación de Hadlock,

que incluye todos los de Morales (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales, 1996). Estos 5 casos se resumen en la siguiente tabla:

Exclusivos	Hadlock	Hadlock	Hadlock	Hadlock	Hadlock
Historia	70519	125826	172021	283528	350358
Edad	27	33	24	39	28
Peso	103	48	58	57	55
Talla	165	163	162	155	156
IMC	37,8	18,1	22,1	23,7	22,6
Paras	1	2	0	2	0
Raza	c	c	c	china	c
GP	0	2	14,5	8	
PAPP-A	0,99	0,91	0,54	0,86	4,9
fhCG	0,52	2,02	0,9	1,96	0,93
TAM i	86	77	97	92	67
TAM f	95	85	130	110	
Hcto i	39	41	39	38	39
Hcto f	33	39	32	33	
Glucemia i		82	85		90
Glucemia f	72	88	99	121	
Semana	40,8	37,6	36,1	36,1	39,6
Finalización	Espon	Espon	CF	CF	CF
Sexo	m	m	v	m	m
Peso	2730	2045	2120	1810	2630
Talla	48	42			47
IP	2,47*	2,76			2,53
I F/P	5,5	5,1	7,1**	4,5	4,4
Percentil pl.	5	< 3	5	<3	5
Tabaco	0	10	0	0	0
Otros	HipoT	0	Pre-Hipo	Preecl-DPP- HipoT	HipoT

Tabla R. 117. Características clínicas de los casos exclusivos de la ecuación customizadas de Hadlock no incluidos por la ecuación customizada de Morales.

Observamos que las gestantes de 4 de los 5 casos tenían patologías en la gestación, y que en 3 el embarazo finalizó mediante cesárea por indicación fetal.

Por último 2 casos eran catalogados por el modelo poblacional en un percentil igual o inferior a 5.

Discusión

Comentario general

Evitar la morbilidad perinatal y la materna son los objetivos de los cuidados médicos en la gestación.

La morbilidad perinatal surge, principalmente, a consecuencia de patologías asociadas o intrínsecas de la gestación, que suelen estar identificadas y tratadas, y que suelen provocar insuficiencia placentaria, con el compromiso en el aporte de nutrientes y/o la limitación en el suministro de oxígeno al feto. La insuficiencia placentaria no siempre presenta clínica, pero su expresión más constante es la limitación del crecimiento intrauterino.

El desarrollo intrauterino se adapta a los déficits disminuyendo sus necesidades de nutrientes y O₂, por ello el feto crece menos, pero si la situación se agrava, la hipoxia progresa, la perfusión sanguínea se dirige a los órganos vitales, se pueden generar secuelas, también se puede alcanzar un compromiso vital. (Maršál, 2018).

Detectar precozmente que estos mecanismos están activados es difícil, tanto por la variabilidad del crecimiento fetal, como la de los mecanismos de adaptación hemodinámicos, por lo que se han buscado referencias para diferenciar la normalidad de la anormalidad con varios evaluadores del bienestar fetal. (Lees C. C R. R., 2022).

Sin embargo, no existe una referencias claras y los criterios de consenso surgidos con la metodología DELPHI. (Gordijn S. J, 2016) no se han mostrado decisivos (Molina L. C. G, 2020).

Aunque la mortalidad perinatal es progresivamente más elevada con pesos fetales inferiores al percentil 10, también ocurre en percentiles superiores, con la menor tasa entre los percentiles 84 y 95. La figura modificada de Vasak et al. del 2015 (Vasak B, 2015) muestra esta realidad en más de 1 millón de recién nacidos normales de gestaciones únicas (nótese que la gráfica es logarítmica):

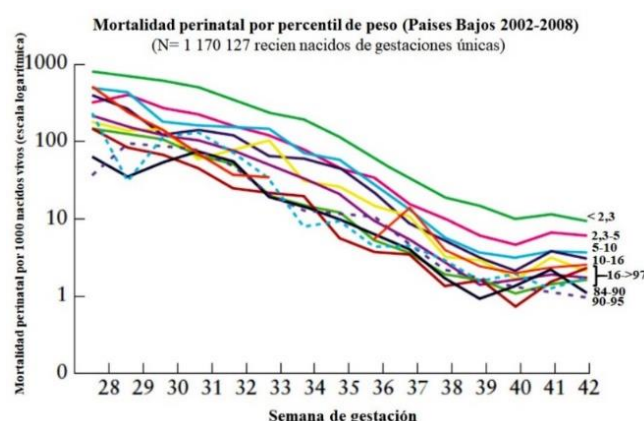


Fig D. 1. Evolución de la morbi-mortalidad perinatal entre la semana 28 y 42 por percentil de peso del recién nacido.

La figura la acompañamos con la tabla de la mortalidad anteparto:

Percentil	Frecuencia acumulada	Mortalidad
< p2.3	26 805 (2.29)	540 (20.15)
p2.3- < p5	28 296 (4.71)	247 (8.73)
p5- < p10	52 401 (9.19)	358 (6.83)
p10- < p16	63 805 (14.64)	300 (4.70)
p16- < p20	45 378 (18.52)	170 (3.75)
p20- < p50	353 219 (48.70)	926 (2.62)
p50- < p80	359 603 (79.44)	686 (1.91)
p80- < p84	48 139 (83.55)	82 (1.70)
p84- < p90	69 010 (89.45)	99 (1.43)
p90- < p95	57 731 (94.38)	81 (1.40)
p95- < p97.7	32 384 (97.15)	56 (1.73)
≥ p97.7	33 356 (100.00)	100 (3.00)
Total	1 170 127	3645 (3.12)

Tabla D.1. Mortalidad anteparto por percentil del peso del recién nacido.

No obstante, cuando se contempla también la morbilidad perinatal, la mayor tasa se encuentra bajo el percentil 10 y sobre el percentil 90, siendo estable la incidencia entre los percentiles 10 y 90, donde realmente se concentra el 84 % de la morbilidad (Akolekar R, 2019). pero aún con una supervivencia “sana”, el crecimiento “subóptimo”, se relaciona con un desarrollo psicomotor peor (McEwen E. C, 2018) (Murray E, 2015) (Lees C. C M. N.-L., 2015) (Adanikin A, 2022).

Este peor desarrollo se debe relacionar con las modificaciones que se tienen estos recién nacidos a nivel neurológico (Sanz-Cortes M, 2014)

La insuficiencia placentaria primero provoca un menor crecimiento, después, por la hipoxia, la adaptación hemodinámica, para preservar la mejor oxigenación del corazón y del SNC (Zhu M. Y, 2016).

Esta secuencia está matizada por el momento y la causa que le da origen. En momentos tempranos de la gestación es el crecimiento fetal lo que más se afecta, y se encuentra vinculada a problemas de placentación. Y en las formas tardías, menos ligadas a la calidad de la placentación, se afecta más la oxigenación, y menos el crecimiento (Morales-Roselló J. , 2018).

La relación cerebro-placentaria es la expresión de la redistribución circulatoria adaptativa a una situación de hipoxia creciente, pero la diferente evolución de los requerimientos nutricionales y de oxigenación (Dunsworth H. M, 2012) provoca que sus relaciones con los percentiles del crecimiento no sean estrechas (Khalil A, 2017). Tal como se muestra en la figura modificada de Morales-Roselló et al. 2014. (Morales-Roselló J, 2014).

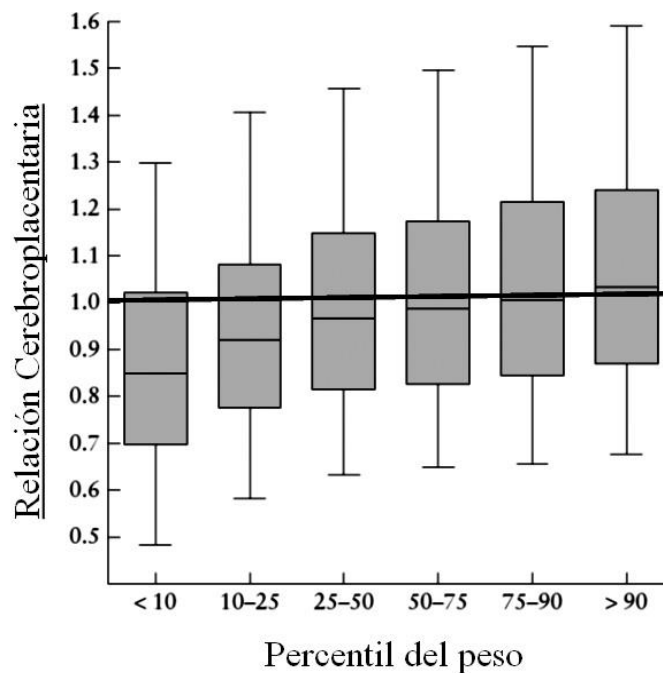


Fig. D. 2. Relacion Cerebro-Placentaria y percentil de peso.

No obstante, aunque la relación cerebro-placentaria se vislumbra útil, en el seguimiento de los fetos PEG (Vollgraff Heidweiller-Schreurs C. A, 2018) (Conde-Agudelo A, 2018), en otros estudios no la perciben especialmente brillante (Kalafat E, 2019). El doppler umbilical sería importante para identificar los RCI (Unterscheider J D. S., 2013).

Las recomendaciones posteriores para tratar de investigar las causas y el estado fetal son variadas (Vayssière C, 2015). Tanto el RCOG como el ACOG (RCOG, 2014) (ACOG, 2019) tienen guías sobre la restricción del crecimiento intrauterino, con criterios algo diferentes. En un estudio comparativo observan que los criterios del RCOG resultan más precisos (Blue N. R, 2018).

La situación es compleja y, para realizar una conducción eficiente, otras exploraciones de la hemodinámica y del bienestar fetal van a ser relevantes, aunque la expresividad semiológica difiere entre las formas precoces (<32 semana) y tardías (Lees C. C R. R., 2022).

Aunque las relaciones entre el crecimiento fetal acelerado y la mortalidad perinatal no son tan claras; en el crecimiento acelerado (Carter E. B, 2019) (Bukowski R H. N., 2014) (Mendez-Figueroa, 2017) , las necesidades de O₂ del feto, con gran potencial de crecimiento, crecen a un ritmo mayor, por lo que unos “adecuados aportes” pueden ser incapaces de seguir aumentando para cubrir esta demanda creciente. Se genera así una situación de hipoxia, en especial si la madurez vellositaria es deficiente, como ocurre en la placenta de gestantes con diabetes mellitus. En consecuencia, se produce una transferencia de O₂ menos eficaz.

Ante la relatividad de las referencias diagnósticas, con diferencias poblacionales, se aconseja que cada maternidad, o las que atienden poblaciones similares, disponga de referencias del crecimiento fetal adecuadas a su población, ya que, aparte de los matices que se derivan de la dotación genética y sus polimorfismos, los caracteres de los padres, en especial la madre, y las circunstancias ambientales y socio-culturales matizan el crecimiento y personalizan la situación. Además estas referencias debieran revisarse de forma periódica. (Carrascosa A, 2004)

Siguiendo estas recomendaciones, este estudio ha buscado obtener las referencias locales de crecimiento fetal, mediante los abordajes posibles sugeridos en la bibliografía, e investigado si, desde una casuística limitada, se pueden generar modelos complejos, precisos para poblaciones similares.

La validez de los nuevos desarrollos se ha controlado con un grupo de verificación, con pacientes, del mismo entorno social y asistencial en que se van a aplicar, a la vez que se ha comparado con otros modelos de poblaciones próximas o más alejadas.

En definitiva, primero se han evaluado los modelos de crecimiento, en pacientes caucásicas, ya que es el denominador común, más extenso, de todos los estudios, después se han incluido gestantes andinas y magrebíes, y se han evaluado:

- + Modelos poblacionales, no clínicos.
- + Ecuaciones ecográficas.
- + Desarrollos de customización clásica y con los marcadores del cribado del primer trimestre.

Tras esta primera evaluación, estas pacientes se han utilizado para construir modelos propios customizados:

- Con las variables maternas y fetales clásicas.
- Con la adición de los marcadores ecográficos y bioquímicos del cribado del primer trimestre.

Finalmente se han propuesto:

- + Referencias poblacionales nuevas, basadas en la traslación de los percentiles de la semana 40.
- + Correcciones y ajustes de ecuaciones ecográficas.
- + Modelos ecográficos, con medidas previas a la semana 28.
- + Modelos mixtos, con la customización clínica y ecográfica.
- + Customización de las ecuaciones ecográficas.

El crecimiento es un proceso dinámico que se objetiva sólo con su seguimiento, entonces las aportaciones de la velocidad de crecimiento añaden otro aspecto predictivo (Sato N, 2019) (Grantz K. L, 2022), distinto según poblaciones (Bertino E, 1996) , pero este no ha sido el objetivo de nuestro estudio. La expresividad gráfica, de esta variabilidad la vemos en las siguientes figuras:

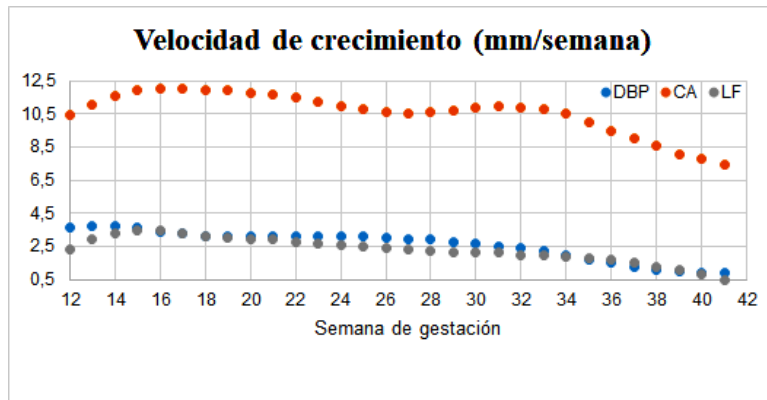


Fig. D. 3. Velocidad del crecimiento del DBP, LF y CA.

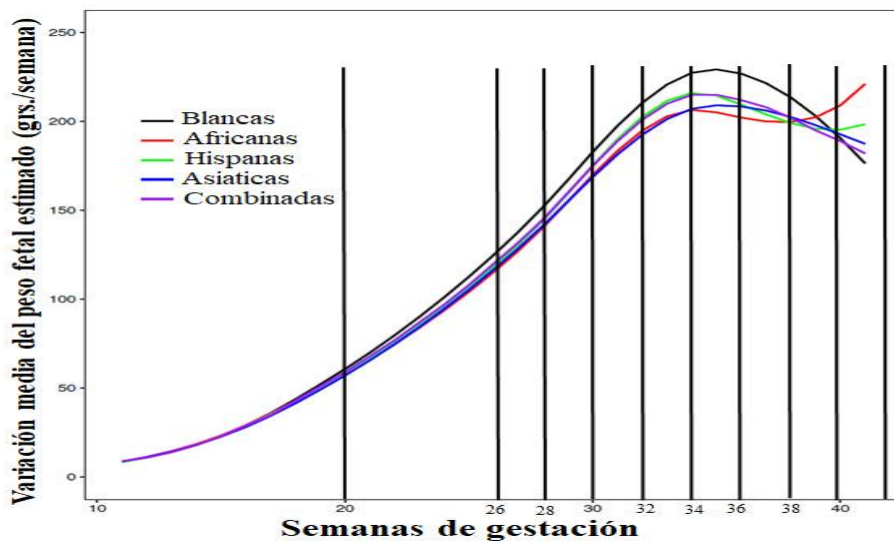


Fig. D.4. Velocidad del crecimiento del peso fetal según etnia. (Grantz K. L, 2022)

Lamentablemente, aunque hemos profundizado en las aportaciones de los diferentes modelos, nuestros desarrollos no los han logrado superar, lo que es una frustración, también sufrida por otros investigadores. (Gaccioli F, 2018) (Miranda J, 2017).

Sigue abierto el camino para tratar de perfeccionar las referencias y predicciones del crecimiento fetal, la ecografía, con las mediciones del tamaño fetal o de la velocidad de crecimiento, seguramente no será suficiente. Tampoco lo serán los marcadores surgidos al inicio de la gestación (Tan M. Y, 2018) ni los mRNAs (Anton L, 2015) (Mouillet J. F, 2015) (Baker B. C, 2021). Pero las marcas genéticas, desde el cfDNA en suero materno, podrían aportar más sobre la potencialidad del crecimiento individual.

Evidentemente introducir más variables relacionadas con la restricción del crecimiento mejora la capacidad de detección (MacDonald T. M, 2019), pero los procedimientos se hacen más complejos.

En cuanto a los límites para el diagnóstico de las desviaciones, está claro, que cuanto más extremas sean estas respecto a las referencias, aumenta la probabilidad de que exista una patología, pero incluso sin la presencia de una desviación, puede existir una insuficiencia placentaria (Vasak B, 2015), por lo que la valoración completa del entorno clínico, y las exploraciones complementarias serán decisivas para vertebrar protocolos asistenciales. Sin embargo, en un entorno clínico de normalidad, las referencias numéricas del tamaño fetal serán la alarma inicial para buscar el diagnóstico de RCI, y planificar el seguimiento su estado. (Warrander L. K, 2020) (Caradeux, 2019).

Las exploraciones complementarias, para valorar el bienestar fetal y la edad gestacional, serán los factores decisivos para identificar el problema y para tomar las decisiones finales de la conducción de la gestación (Figueras F G. E., 2014) (Lees C. C R. R., 2022). Aunque estas investigaciones, con los protocolos asistenciales que se implementan, tampoco consiguen resultados brillantes.

Del Material y Métodos

El material del estudio se ha extraído de 1283 gestaciones con un solo feto, que son la representación de la población habitual que se asiste en el Hospital de Sagunto, y de las que se han podido conocer, revisando manualmente la Historia Clínica electrónica o con entrevistas telefónicas, si el parto no había sido asistido en el Hospital de Sagunto. Las entrevistas adolecen de pérdida de información (la talla del recién nacido o el peso placentario) y la fiabilidad de los datos es menor.

Este tamaño muestral es limitado para nuestro objetivo fundamental: construir un modelo de customización propio. En los estudios previos que han desarrollado modelos de customización los tamaños muestrales triplican, al menos, nuestro número, por lo que tuvimos dudas si se podía avanzar. Nuestro problema para aumentar la casuística, radicaba en la dificultad de conseguir una gran muestra en un hospital comarcal, pues existe una falta la atracción respecto a otros centros, que se sienten satisfechos con las referencias disponibles en Internet. Y alargar el reclutamiento de pacientes, también tiene inconvenientes.

El reclutamiento de las participantes del estudio se realiza en la cita correspondiente a la realización del cribado aneuploidías del primer trimestre de gestación.

Para la primera parte, la **evaluación de modelos existentes y la generación de nuevos modelos**, se excluyeron las gestantes con patologías relevantes y aquellas en que el parto tuvo lugar antes de la semana 35. Además, una parte del estudio se centró sólo en 867 gestantes caucásicas, por la mala concordancia con las etnias de otros modelos. Para generar nuevos modelos la muestra fue mayor, alcanzando 936 gestantes al incluir las gestantes magrebíes y andinas. La escasa representatividad de otros grupos étnicos provocó el que no se incluyeran.

En la segunda parte los modelos desarrollados se evalúan con un grupo de **verificación** de 541 gestantes en las que el reclutamiento fue idéntico al grupo de evaluación, en el cribado del primer trimestre, pero no se hicieron exclusiones por problemas sobrevenidos, salvo las obligadas por las limitaciones del Hospital de Sagunto en el momento de finalización

o por patologías asociadas cuya atención queda fuera del ámbito de un hospital comarcal. Esta situación clínica buscaba comprobar la universalidad de los modelos. Se descartaron 3 casos por datos incompletos.

Las características de las pacientes caucásicas no muestran diferencias significativas entre el grupo de desarrollo y el de verificación, salvo en la forma del parto, con una menor tasa de partos espontáneos, menores Índices Ponderales de los recién nacidos (IP) y mayores Índices Feto/Placentarios (IF/P), pero estas diferencias significativas se deben a la falta de datos, la evolución temporal de conductas clínicas, y la no exclusión de pacientes con patologías sobrevenidas en el grupo de verificación. Estas diferencias no limitan el valor de los resultados, ya que el reclutamiento de las pacientes fue idéntico en los dos grupos.

En cuanto a las pacientes magrebíes y andinas sí se han encontrado diferencias en la parte de su selección, con distribuciones del peso y la talla maternas diferentes, que no se traduce en una distribución de los Índices de Masa Corporal (IMC) distinta. Luego también se encuentran diferencias en la forma de finalización del parto y en los Índices Feto/Placentarios (IF/P). Nuevamente, las menores exigencias en la normalidad del grupo de verificación pueden explicar algunas de las diferencias.

El reclutamiento de las pacientes se realizaba en el momento del **cribado de aneuploidías** del primer trimestre, y las características de las variables implicadas, LCN, MoM TN, MoM PAPP-A, MoM fβhCG, también se analizan en las tablas correspondientes, no encontrándose diferencias entre los dos grupos.

Para el estudio del crecimiento fetal la variable más relevante es la edad gestacional, que siempre se ha calculado desde la medida de la LCN, por lo que se hizo un estudio previo para elegir la ecuación más robusta en nuestro medio, influida por la población y los hábitos de trabajo, para lo que aproveché una población de gestaciones únicas normales, del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, durante la época en que estuve durante mi residencia (2003-2006), en las que se habían realizado dos mediciones de la LCN, separadas al menos 7 días, desde un valor mínimo de 10 mm. Este estudio nos llevó a identificar la ecuación

propuesta por Constant et al, (Constant D, 2017) como la que replicaba el cálculo de la edad gestacional de forma más ajustada (de la Fuente-Díez E, 2021).

El resultado de esta evaluación de ecuaciones que establecen la edad gestacional con la medida de la LCN, no demuestra la calidad de las mismas, sino la robustez de su uso, que amortigua las diferencias de los hábitos de trabajo, la variabilidad de las medidas entre observadores y del crecimiento embrionario (Deter R. L B. J., 1999).

En una parte del estudio se ha utilizado la diferencia entre la edad gestacional clínica y la establecida por la LCN, como referencia del crecimiento embrionario precoz; siendo la referencia de EG clínica la anotada al entrar en el paritorio, en semanas y días.

La ficha de cada paciente estaba completa cuando disponía de todos los datos que se utilizan para el cribado del primer trimestre y los de la finalización de la gestación. Estas fichas se duplicaban con cada ecografía adicional que se le había realizado a la paciente, en cuyo momento también se incluían los resultados más próximos de las revisiones clínicas de la gestación y de las analíticas.

La base de datos FileMaker® se ha utilizado para almacenar los datos y para cálculos de desarrollo de ecuaciones y modelos, diferencias entre pesos estimados y reales y cálculo de los percentiles. Desde esta base se podían exportar los datos para estudios estadísticos con otros programas. También hemos utilizado este programa para aplicaciones estadísticas simples, el test de χ^2 , o la “t” de student.

El programa EXCEL® permitía establecer la distribución de los datos, con la obtención de los percentiles reales, el test de “t” para muestras pareadas, los test de Anova, la regresión entre dos variables, y el análisis de Bland-Altman.

El SPSS® es el programa de la regresión stepwise (paso a paso), para nuevos modelos, en los que la probabilidad de F para la inclusión de una variable era 0,05 y para su descarte 0,10, límites habituales de esta aplicación. Este programa es el más utilizado para desarrollar modelos de customización.

Modelos evaluados

+ Modelos Clínicos y Poblacionales:

El modelo poblacional más sencillo es el propuesto por Mikolajczyk, RT et al, (Mikolajczyk R. T Z. J., 2011) que, en su publicación, incluye también un EXCEL® para su desarrollo. Se basa en la aplicación de la segunda ecuación de crecimiento inverso propuesta por Gardosi et al (Gardosi J. , 1998) y asume una distribución normal de los pesos fetales durante toda la gestación. El peso medio de los recién nacidos en la semana 40, de gestaciones normales, y su desviación estándar, permiten calcular el coeficiente de variabilidad de la muestra, y multiplicándolo por los “z” score se obtienen los percentiles. Para su desarrollo fiable es relevante el tamaño de la muestra, con tamaños grandes las referencias son más robustas, pero con una muestra de 100 casos ya sería aplicable.

Este modelo es el que hemos aplicado en nuestra población y en esta discusión lo vamos a comparar con el modelo clínico de Carrascosa et al. (Carrascosa A, 2004), donde la ordenación del crecimiento se basa en los pesos reales de los recién nacidos en cualquier semana, lo que altera la normalidad en gestaciones de menos de 37 semanas. Los datos que utilizamos en esta comparación son los del percentil 3, un límite relevante en algunas propuestas para la práctica clínica.

El modelo clínico de Carrascosa (Carrascosa A, 2004), con recién nacidos de padres de etnia caucásica de Barcelona y Zaragoza, muestra los inconvenientes de los modelos clínicos. Nuestro modelo de etnia caucásica, de desarrollo matemático, con la ecuación de crecimiento inverso, no muestra las irregularidades del modelo clínico. Las diferencias entre los modelos disminuyen de forma inversa a la edad gestacional, ya que la normalidad sí es equivalente si no se incluyen casos anteriores a la semana 37, con recién nacidos pretérmino.

En la tabla se ve el percentil 3 del modelo clínico de Carrascosa et al (Carrascosa A, 2004) y el matemático de Sagunto y sus diferencias por sexo del feto. Quedan sombreadas las semanas antes de término.

Modelo	Carrascosa	Sagunto	Dif.	Carrascosa	Sagunto	Dif
<i>Semana</i>	<i>Varones</i>	<i>Varones</i>		<i>Mujeres</i>	<i>Mujeres</i>	
26	620	729	-109	620	706	-86
27	650	839	-189	750	813	-63
28	800	960	-160	720	929	-209
29	920	1089	-169	990	1054	-64
30	1010	1228	-218	840	1188	-348
31	1000	1374	-374	850	1330	-480
32	1190	1526	-336	870	1478	-608
33	1440	1684	-244	1240	1631	-391
34	1570	1845	-275	1510	1786	-276
35	1730	2007	-277	1500	1943	-443
36	2000	2168	-168	1600	2099	-449
37	2120	2326	-206	2060	2251	-191
38	2360	2477	-117	2320	2398	-78
39	2550	2619	-69	2510	2536	-26
40	2710	2750	-40	2620	2662	-42

Tabla D. 2. Comparación del percentil 3 del modelo clínico de Carrascosa et al y el global de Sagunto por sexos. (Carrascosa A, 2004)

El modelo clínico acepta la normalidad de los pesos de los nacidos pretérmino que, con mayor frecuencia, tienen un retraso del crecimiento (Gilbert W. M, 2003).

Si el modelo clínico de Carrascosa (Carrascosa A, 2004) lo desarrollamos como modelo matemático, desde su valor medio y varianza en la semana 40, los valores de su percentil 3 cambian y se ajustan al modelo poblacional del Hospital de Sagunto:

Modelo Semana	Carrascosa Varones	Sagunto Varones	Dif	Carrascosa Mujeres	Sagunto Mujeres	Dif
26	719	729	-10	705	706	-1
27	828	839	-11	812	813	-1
28	946	960	-14	928	929	-1
29	1074	1089	-15	1054	1054	0
30	1210	1228	-18	1187	1188	-1
31	1355	1374	-19	1329	1330	-1
32	1505	1526	-21	1477	1478	-1
33	1661	1684	-23	1629	1631	-2
34	1820	1845	-25	1785	1786	-1
35	1979	2007	-28	1942	1943	-1
36	2138	2168	-30	2098	2099	-1
37	2293	2326	-33	2250	2251	-1
38	2442	2477	-35	2396	2398	-2
39	2583	2619	-36	2534	2536	-2
40	2712	2750	-38	2660	2662	-2

Tabla D. 3. Comparación del percentil 3 del modelo de Carrascosa et al aquí procesado matemáticamente y el global de Sagunto por sexos.

Las diferencias máximas en varones no alcanzan los 40 g. en la semana 40, cuando ya hay normalidad en el modelo clínico, mientras que antes las diferencias superaban los 400 g. antes de la semana 37. Las diferencias en las mujeres no superan 2 g.

La magnitud de las diferencias, con el modelo matemático es, en este percentil poco importante, de sólo del 1,5 % en varones y del 0,07 % en mujeres, unas diferencias que son menores que las que se producen con las estimaciones ecográficas.

Los modelos matemáticos tienen sus debilidades, ya que asumen una distribución normal de los pesos y una homogeneidad en la evolución del crecimiento, que no sería exacta (Grantz K. L, 2022).

La homogeneidad evolutiva del crecimiento no la podemos soslayar con la ecuación de crecimiento inverso, pero con una muestra amplia de recién nacidos normales en la semana 40, sí podemos ver la distribución real de sus valores en percentiles, que podemos trasladar a semanas previas con esta misma ecuación, lo que lleva a una mayor amplitud en los percentiles. Los nuevos valores de los percentiles 3 y 50, que vimos en el

capítulo de resultados, son menores, y el percentil 90 es mayor. Owen et al 1998 (Owen P O. S., 1998) ya hacía un traslado de los percentiles, de forma prospectiva, con una metodología distinta.

El estudio de Carrascosa et al (Carrascosa A, 2004), con una metodología y tamaño muestral grandes tiene otras observaciones: A partir de la semana 30, se inicia un dimorfismo sexual que aumenta con la gestación y que es significativo a partir de la semana 35. No encuentra diferencias por la edad y la paridad maternas, pero sí apunta a la existencia de una variación poblacional y temporal de los modelos, aconsejando el desarrollo de modelos propios para cada población y su actualización periódica. No estudia las influencias étnicas, pero sí señala un mayor peso de los recién nacidos de madres marroquíes y sudamericanas, que también hemos observado en nuestras pacientes.

En nuestro entorno otros modelos clínicos han sido presentados. Ramos et al en 2009 (Ramos F, 2009), sobre 301241 partos del registro de nacimientos catalanes entre 1997-2001 donde se describe una metodología para eliminar valores inverosímiles y modelizar las distribuciones asimétricas; y por Terán et al, en 2017 (Terán J. M, 2017), sobre 1428769 nacidos vivos de gestaciones con un solo feto, en el periodo 2010-2014 del Boletín Estadístico de Partos de España. En ninguno de estos estudios se hace referencia a la etnia, sólo al origen de la muestra.

Morales Roselló (Morales-Roselló J., 1997) encuentra diferencias inferiores a un 2 % entre los sexos cuando aplica su modelo genético, en tanto que cuando compara los pesos del modelo genético, con los obtenidos de las medidas ecográficas reales en cada semana, es también a partir de la semana 30 cuando también comienza a ver diferencias entre los sexos, pero no es hasta la semana 36 cuando las diferencias alcanzan un 5 %. Algo parecido le ocurre con la paridad, aunque ahora las diferencias con la evolución real ya se observan en la semana 36, cuando los pesos en múltiparas son un 5 % superiores, aumentando al 11 % en la semana 40.

En nuestro estudio hemos utilizado como referencia general el modelo propio poblacional (solo con población caucásica o con toda la población), trasladando, con la ecuación de crecimiento inverso, el valor medio en la semana 40 al momento requerido del embarazo, y

considerando el resultado como el peso ideal en cada EG. Este modelo poblacional no permite la definición individualizada del crecimiento, pero es una referencia en la que convergen todas las variables de customización, incluso las no conocidas ni incluidas en los modelos customizados.

Cuando se analiza el modelo poblacional se encuentran resultados semejantes a las ecuaciones ecográficas: Los errores sistemáticos (medias) y aleatorios (desviación estándar) son casi idénticos, y sus coeficientes de determinación también, $\approx 0,27$, así se deja sin explicar más del 70 % de la variabilidad del peso del recién nacido.

Así, si un centro opta por sus referencias poblacionales debería recoger meticulosamente gestaciones de un solo feto, de curso normal, finalizadas en la semana 40, con la edad gestacional establecida con ecografías precoces, con recién nacidos normales, y con ellos calcular los estadísticos, incluidos los percentiles, y aplicar alguno de los dos modelos, el de Mikolajczyk, RT et al, (Mikolajczyk R. T Z. J., 2011) o el que hemos descrito, con la distribución real de los percentiles en la semana 40, trasladando los valores con la ecuación de crecimiento inverso. Si se opta por los percentiles de la semana 40, los casos positivos, con independencia del límite escogido, serán menos numerosos.

+ Ecuaciones Ecográficas

Los inconvenientes de las referencias clínicas de crecimiento, construidas con los pesos reales de los recién nacidos normales en cada semana de gestación, las trataron de evitar los modelos ecográficos, donde no se incluyen los datos de los recién nacidos pretérmino, sólo los que mantenían la normalidad de la gestación y nacían a término, pero son unas referencias de pesos estimados ecográficamente (Salomon L. J, 2007)

La ecuación y modelo de Hadlock et al (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) es el que se ha consolidado como el más robusto, y desde que Gardosi et al. (Gardosi J M. M., 1995) tomara esta ecuación como base para calcular la ecuación de crecimiento inverso, se ha aplicado en muchos modelos para trasladar las estimaciones del peso a término a semanas anteriores.

La ecografía de alta definición permitió mediciones más precisas, pero no exentas de errores y, con ecuaciones de regresión, la estimación del

peso del feto es un procedimiento empírico con inexactitudes, ya que con medidas lineales estima el peso, pero es lo suficientemente preciso para construir referencias de normalidad tanto de las medidas ecográficas originales (DBP, CC, PA, LF) como de los pesos estimados aplicándolas en los modelos de regresión.

El modelo más reconocido es el propuesto por Hadlock et al (Hadlock F. P H. R.-P., 1991), a partir de mediciones ecográficas de sólo 392 gestaciones normales caucásicas americanas. La edad gestacional, en la mayoría de los casos, se estimaba desde la fecha de la última menstruación, sólo en 31 casos a partir de la medida de la LCN. La ecuación de regresión que aplica para estimar el peso es la que describió en 1985 con el DBP, la CC, la CA y la LF, cuya precisión ($0,1 \pm 7,4 \%$; $R^2=0,977$) es casi idéntica a otra, sin la CC, que es la que nosotros utilizamos ($0,3 \pm 7,5 \%$; $R^2=0,976$), pues no siempre disponíamos de la medida de la CC.

La ecuación que define el modelo es:

$$\text{Peso fetal: } e \wedge (0,578+0,332*EG-0,00354*EG^2; R^2= 0,991).$$

Hadlock et al (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) apunta a que este modelo, con ajustes de los errores sistemáticos, sería adecuado para otras etnias y sociedades, y es lo que hemos comprobado, ajustándolo a nuestra población.

Otro modelo evaluado lo hemos generado con las medidas crudas de los parámetros ecográficos DBP, LF y CA propuestas por **Chitty y Altman**, (Chitty L. S A. D., 1994) calculando aquí los pesos fetales con la ecuación de Hadlock (Hadlock F. P H. R.-P., 1991), para después, mediante regresión, generar el modelo de evolución de los pesos. Las medidas provienen de un estudio dirigido a generar referencias de normalidad de las medidas ecográficas. (Altman D. G C. , 1980) (Chitty L. S A. D., 1994) (Chitty, 1994) (Chitty L. S A. D., 1994) (Chitty L. S A. D., 1994) (Chitty L. S A. D., 2002).

Las pacientes eran británicas y el modelo resultante con los datos posteriores a la semana 28 es:

$$\text{Peso: } 346,9 - 69,36 * EG + 3,756 * EG^2, \text{ con un } R^2 \text{ de } 0,996$$

El tercer modelo que hemos evaluado es el propuesto por **Nicolaides** et al, (Nicolaides K. H W. D., 2018), también en una población británica:

$$\text{Peso: } 8997,8 - 1024,4 * EG + 37,214 * EG^2 - 0,3757 * EG^3; R^2: 0,999$$

Cuando Nicolaides et al comparan el comportamiento de su modelo con el de Hadlock et al. (Hadlock F. P H. R.-P., 1991), encuentran que no lo supera. Atendiendo a la sugerencia de Hadlock et al (Hadlock F. P H. R.-P., 1991), hemos corregido los errores sistemáticos de estos modelos de poblaciones lejanas a nuestra población.

El modelo del grupo **Intergrowth** (Stirnemann J, 2017) se concreta en la ecuación:

$$\text{Peso} = -2107,8 + 77,681 * EG + 1,4955 * EG^2$$

Este modelo se propone como universal, multiétnico y multicéntrico, lo que llevaría un buen comportamiento en todas las poblaciones, lo que tiene apoyos, independientes de sus autores (Thilaganathan, 2018) y efectivamente, este modelo presenta los menores errores sistemáticos en nuestras pacientes. No obstante, esta aproximación universal se ha visto cuestionada conceptualmente (Hanson M, 2015) por diferencias en su material original y en sus aplicaciones (Gardosi J F. A., 2018).

El modelo de **Morales** et al (Morales-Roselló, 1996) surge de una población caucásica, hispana, y se construye con una aproximación distinta, ya que las medidas ecográficas habían sido realizadas antes de la semana 28, pero con una metodología de laboratorio, trasladando sus valores hasta la semana 40, bajo la hipótesis de que el crecimiento normal mantiene una proporcionalidad constante con la mediana poblacional (que definiría el potencial genético de la población). Este principio se aplica a las variables ecográficas (DBP, LF y CA), lo que mejora la información para el seguimiento del crecimiento. Todas eran gestantes normales seguidas hasta el parto a término, con recién nacidos normales. Morales et al (Morales-Roselló J., 1997) con esta metodología postula que se trataría de un modelo de crecimiento genético, ya que antes de la semana 28 las

influencias ambientales serían escasas. La ecuación que propone entre la 28 y 40 semanas es:

$$\text{Peso: } -2209,8 + 84,688 * EG + 1,3798 * EG^2, \text{ el } R^2 \text{ es } 0,999$$

Finalmente, hemos estudiado la ecuación de **Vallés** (Vallés-Romero, 2001), con población caucásica e hispana, basado en medidas ecográficas de gestaciones y recién nacidos normales a término. La ecuación que propone entre la 20 y 40 semana.

$$\text{Peso fetal} = 6208,5 - 707,92 * EG + 25,774 * EG^2 - 0,2443 * EG^3; \\ R^2: 0,997$$

Lo que encontramos al aplicar estos modelos ecográficos a nuestra población es que todas las ecuaciones se ajustan, o se pueden ajustar, en su precisión, pero sus coeficientes de determinación son semejantes al modelo poblacional, alrededor de 0,27.

En posteriores desarrollos hemos preferido la ecuación de Hadlock, (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) que es la más reconocida en la bibliografía, la multiétnica y multicéntrica de Intergrowth (Stirnemann J, 2017), por su voluntad de ser universal y la de Morales, (Morales-Roselló, 1996), de una población próxima y con el propósito de representar un modelo genético. Estas ecuaciones consiguen un mejor ajuste en nuestra población.

Los errores en la estimación del peso de la ecuación de Hadlock et al son de poco más del 1% los sistemáticos y del 9,7 % los aleatorios en los rangos de mediciones del RCI precoz (Warrander L. K, 2020), aunque en el RCI tardío podría ser más sensible la medición de la circunferencia abdominal (Caradeux, 2019) pero, en cualquier momento, la sensibilidad para el diagnóstico del PEG no alcanza el 40 %, debido a los errores en la estimación del peso fetal (Lappen J. R, 2017).

Los R^2 en el desarrollo de las ecuaciones son muy elevados, pero en la aplicación clínica, queda siempre entre 0,27 y 0,28. La introducción de las variables que modulan el crecimiento, con la customización, debe aumentar los R^2 .

+ Modelos Customizados

Cuando se desarrollaban los modelos clínicos ya se vio que había algunas características maternas y el sexo fetal que influían en el crecimiento fetal, proponiéndose correcciones concretas del modelo general, que ilustramos en la Introducción. No sólo la edad gestacional es el motor principal, también influyen, la talla, el peso y la paridad materna y el sexo del recién nacido. (Brenner W. E, 1976) Altman y Colles (Altman, 1980) Cogswell y Yip de 1995, (Cogswell M. E, 1995). Existen más variables que influyen en el crecimiento intrauterino, unas aún no se han identificado, o tienen escasa influencia, otras son difíciles de manejar, como la talla paterna, que explica casi un 4 % de la varianza del peso del recién nacido y el 11 % de su talla, refiriéndose que esta influencia ya se encontraría en la longitud cefalo-nalgas, y en la circunferencia cefálica (Knight B S. B., 2005) (Griffiths L. J D. C., 2007).

La modelización clásica se ha basado en los caracteres maternos (peso, talla, paridad, etnia) y en el sexo del recién nacido. Obviamente siempre la edad gestacional es el factor fundamental. La edad materna ha sido contemplada en algunos modelos (Sahota D. S K. K., 2008) mientras que la etnia no se ha incluido en otros (Ego A S. D., 2006).

La modelización ampliada incluye, además de estas características, los marcadores del cribado del primer trimestre (Poon L. C K. G., 2011), también los del segundo trimestre y otros muchos caracteres sociales y culturales de la madre (Bukowski R U. T., 2008).

Aquí hemos desarrollado y evaluado estas dos posibilidades de customización, pero también obtenido customizaciones sobre variables ecográficas, generado modelos mixtos clínicos y ecográficos, y modelos basados en ecuaciones ecográficas modificadas por las variables de customización, de forma semejante a De Jong et al (De Jong C. L, 2000).

Hemos visto que todas estas posibilidades influyen poco en la precisión de los modelos, con R^2 que apenas se diferencian en milésimas.

Modelos customizado clásicos:

Nuestro intento de generar unos modelos customizados clásicos partía de una muestra poblacional mucho menor que la que ha sido utilizada para generar los modelos citados, sin embargo, introducidas las variables en el programa estadístico y realizada la regresión desde el primer momento, con sólo 936 pacientes nos genera varios modelos.

Con la muestra original las ecuaciones obtenidas no incluyen las etnias magrebí y andina, pero obtiene ya un R^2 de 0,293 que si se introduce la edad materna es de 0,295, son valores sólo superados por la modelización de González et al (González González N. L G. D., 2014).

Para lograr modelos que consideren la etnia, la muestra se tuvo que repetir hasta los 41184 casos, cuando la raza ya obtiene unos coeficientes significativos, pero sus R^2 , 0,299 sin la edad y a 0,303 con la edad, son casi idénticos que los de la muestra basal de 936 casos. La rectitud de este procedimiento multiplicativo es criticable.

La similitud de resultados con otros modelos muestra que la base conceptual y matemática es común, mientras que las diferencias obedecen a la población, lo que remarcan la oportunidad de que cada centro construya sus modelos para su población, que es el motivo de este trabajo.

Gardosi et al. (Gardosi J. C., 1992), fueron los primeros en aglutinar estas observaciones, y tras identificar las variables con influencias significativas en el peso del recién nacido de su población, hicieron una propuesta, que integraba estas variables de forma aplicable a la clínica. Esta primera propuesta fue reformulada y se ha seguido la mayoría de los estudios. (Gardosi J M. M., 1995). La ecuación de crecimiento inverso que utiliza en estas propuestas la modificó ligeramente, siendo esta última versión la que aquí hemos utilizado. Mediante regresión stepwise (paso a paso) desarrollaron una ecuación que calculaba el peso previsto, ideal, del feto de forma más individualizada, el modelo se generaba con gestaciones y recién nacidos normales a término. Las estimaciones a término había que retrotraerlas, si era el objetivo, a edades gestacionales anteriores, con la ecuación de crecimiento inverso.

Los procedimientos aplicados por Gardosi et al (Gardosi J M. M., 1995) han sido después seguidos en nuevas propuestas en diferentes poblaciones, en USA (Gardosi J F. A., 2009) Australia (Pain S, 2006) Francia, sin incluir la raza (Ego A S. D., 2006), Cataluña (España) (Figueras F M. E., 2008), Irlanda (Unterscheider J G. M., 2013)), Canarias (España) (González González N. L G. D., 2014) que han sido revisadas con la exclusión de los IMC maternos fuera del rango 18,5 a 25 kg/m² (González González N. L G. D., 2021).

Con estas variables hemos desarrollado el modelo 5, que consigue en la población de verificación un R² de 0,323, semejante al de los modelos de Figueras et al (Figueras F M. E., 2008) y González et al, (González González N. L G. D., 2014) que alcanzan un R² de 0,314; también tiene el menor error sistemático, inferior al 1 %, y el mayor aleatorio del 13,9 %, aunque sobre el peso customizado son los modelos de Figueras et al y González et al (Figueras F M. E., 2008) (González González N. L G. D., 2014) presentan menores errores sistemáticos.

La distribución de las diferencias de estimación o de customización sólo son significativas respecto a la población en el modelo 5, aunque no existen diferencias significativas en los percentiles. Con estos resultados pensamos que el modelo 5 y los de Figueras et al y González et al (Figueras F M. E., 2008) (González González N. L G. D., 2014) son equivalentes.

Sobre una población británica se han construido otros modelos que incluyen la edad materna (Sahota D. S K. K., 2008). También lo hizo Pain et al, (Pain S, 2006) en Australia. Nuestro modelo 6 incluye la edad, que no logra superar ni en sus errores ni en su R² al de Sahota 1 et al (Sahota D. S K. K., 2008), que es también el que muestra una distribución en percentiles diferentes a la población. Pensamos que el modelo de Sahota 1 (Sahota D. S K. K., 2008) supera ligeramente a nuestro modelo 6, y consigue un R² mayor al modelo 5 sin la edad.

Modelos customizados ampliados

La propuesta de Bukowski et al (Bukowski R U. T., 2008) va más allá de una customización con las variables presentes al inicio de la gestación (incluye el nivel educativo, el estado civil, la altitud, el consumo de cigarrillos y si se practicó una inducción de la ovulación), los datos del cribado del primer trimestre (FCF, TN, diferencia entre la edad ecográfica y la clínica, MoM PAPP-A y MoM β hCG) y del segundo trimestre (MoM AFP, MoM INH-A, MoM hCG, MoM Estriol), junto el sexo fetal y la edad gestacional. Dado que estas variables se obtienen en unos momentos en las que las influencias ambientales son casi nulas, este potencial del crecimiento fetal lo aceptamos como un modelo customizado.

No tenemos más referencias de la aplicación de este modelo, pero lo hemos adaptado a nuestro medio, dando valores estándar a las variables que no conocíamos y un valor unificado a las variables bioquímicas del segundo trimestre, buscando su valor de menor impacto, que estimamos en 0,15 MoM, en los marcadores del segundo trimestre, como se desprende de figura de la publicación:

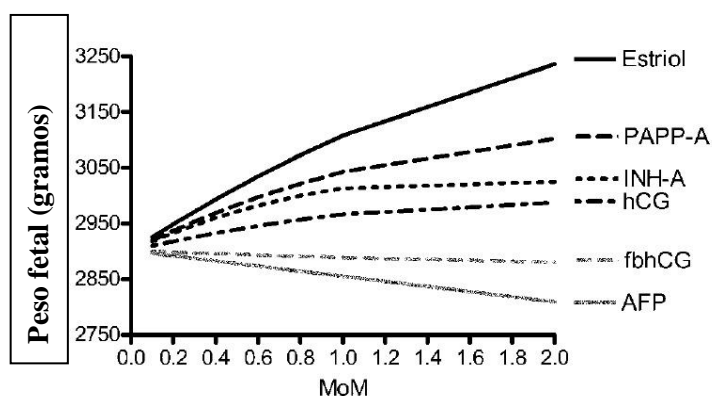


Fig. D. 5. Relación de los MoM de marcadores bioquímicos con el peso del recién nacido en el estudio de Bukowski et al. (Bukowski R U. T., 2008)

Este modelo, en gestaciones patológicas, consigue mejores ajustes que otros modelos customizados o poblacionales (Bukowski R U. T., 2008). Aquí hemos adaptado el modelo a nuestra población, pero quizás la necesidad de ajustes genéricos ha provocado que la adaptación global que se consigue no sea adecuada.

Otro posible modelo, que incluye solo las variables del cribado del primer trimestre, es el de Poon et al (Poon L. C K. G., 2011) que define la aportación de las distintas variables, con la edad gestacional su R^2 es de 0,574. Si se incluyen más variables maternas, (consumo de tabaco, hipertensión crónica o la diabetes mellitus) el R^2 es de 0,625 y con los marcadores del cribado del primer trimestre el R^2 es de 0,636. Lo que pretende Poon et al (Poon L. C K. G., 2011) es calcular el tamaño fetal en gestaciones normales y en patologías, a las que asigna un coeficientes en la ecuación.

Si en la ecuación general que propone Poon et al (Poon L. C K. G., 2011), se asigna el valor “0” a las variables patológicas lo que se genera son predicciones del peso ideal de gestaciones normales. Poon introduce en el modelo la edad materna, como lo hizo antes Sahota et al. (Sahota D. S K. K., 2008), pero no incluye el sexo fetal, por lo que hemos corregido sus estimaciones añadiendo la parte proporcional para la edad gestacional de 150 g. si se trataba de un varón. Al aplicar en nuestras pacientes este modelo, el R^2 que consigue la ecuación es notablemente menor al descrito por Poon et al. (Poon L. C K. G., 2011), solo 0,301.

Los modelos ampliados que hemos generado, desde los 936 casos originales, incluyen el MoM PAPP-A y el cociente MoM PAPP-A/MoM hCG, pero ninguna de las variables ecográficas, TN y diferencia edad gestacional clínica y ecográfica. Pero el aumento del tamaño maestral a 20592 casos, modelos 9 (sin la edad) y el 10 (con la edad), permite que todas las variables bioquímicas y ecográficas del cribado sean incluidas, con unos R^2 de 0,313 y 0,316, que cuando se aplican a los casos del grupo de verificación aumenta a 0,330 en el modelo 9 y disminuye a 0,306 en el modelo 10. Los dos modelos desarrollados son los que tienen los menores errores sistemáticos en la predicción, inferiores al 0,5 %, y los mayores aleatorios, del 13,6 %. Sólo el modelo 10 tiene una distribución de errores diferente a la poblacional. La distribución en percentiles no es significativa respecto a la poblacional con ninguno de estos tres modelos.

La inclusión de estas variables, bioquímicas (Parry S, 2022) y ecográficas (Bukowski R S. G.-T., 2007), se basa en las observaciones de su relación con el crecimiento intrauterino, aunque su valor en los modelos de crecimiento es dudoso, pues podría introducirse errores relacionados con el modelo de progresión del crecimiento, menos si esta progresión fuera

continua (Heindrichs C, 1995) más si fuera a brotes (Lampl, 5, 2009). Si la evolución del crecimiento no es continua sino a brotes, el momento de la medida introducirá el error relacionado en el momento del brote que se hace la medida.

Customización ecográfica

La ecografía ha sido la base de la generación de algunos modelos. El más complejo y elaborado es el que propuso Rossavik et al, (Rossavik I. K D. R., 1984) que después ha sido desarrollado por Deter et al (Deter R. L R. I., 1986). El procedimiento, basado en dos exploraciones ecográficas en el segundo trimestre, se apoya en unos cálculos matemáticos que deben ampliar los errores de las mediciones ecográficas por lo que no existen publicaciones con largas series (Deter R. L L. W., 2018).

Morales et al (Morales-Roselló J., 1997) desarrolló un modelo ecográfico, cercano a modelos de crecimiento genético, con la extrapolación de las medidas ecográficas anteriores a la semana 28, cuando el crecimiento estaría influido solo por su potencial genético y no por el ambiente, mediante la hipótesis de la invariabilidad de la diferencia de las medidas de las variables ecográficas respecto a sus medianas (Santonja-Lucas J. J, 1993), una idea que fue reeditada, años después, por Mongelli y Gardosi (Mongelli, 1996) aunque estos se limitaban a la extrapolación del peso estimado, no de las variables ecográficas utilizadas para la estimación, lo que restaba información en el seguimiento del crecimiento.

Aplicando la misma metodología matemática de la generación de los modelos customizados, hemos desarrollado, con los valores obtenidos en las medidas ecográficas, unos modelos, de los que sólo comentaremos el que surge con las ecografías de la 24 a 27 semanas, (pues los errores de la medida en épocas anteriores distorsionan los resultados y las posteriores ya están muy influidas por el ambiente), que debe reflejar el crecimiento genético del feto. Los modelos incluyen las observaciones de la ecografía del primer trimestre, y la diferencia entre la edad gestacional clínica y la

ecográfica, así el modelo obtiene un R^2 de 0,369, sólo superado por el modelo de González et al (González González N. L G. D., 2014).

La ecuación resultante es:

$$\begin{aligned} \text{Peso fetal} = & 1627,528 + 153,282*EG(-40) + 10,248*EG(-40)^3 - \\ & -138,756*MoMTN + 11,827*DifEG + \text{(observaciones eco del cribado)} \\ & +17,847*CA+ +22,856*LF-1,782*PE - \text{(Medidas y estimaciones ecográficas)} \\ & -9,242* CA(40)+0,488* PE(40) \text{(proyecciones de valores en semana 40)} \end{aligned}$$

Cuando esta ecuación se aplica en el grupo control, con una muestra de sólo 87 casos, el R^2 se mantiene casi invariable, 0,349 y las diferencias de las predicciones y la distribución de los percentiles son distintas a la poblacional.

Esta modelización ecográfica puede ser una alternativa a la basada en variables clínicas. La limitada casuística nos ha llevado a desistir de evaluaciones de modelos de ecografías anteriores.

Sin incluir las medidas del primer trimestre Ben-Haroush et al, 2006 (Ben-Haroush A, 2007) hizo una aproximación, con medidas ecográficas más tardías, entre la 28 y 34 semanas consiguiendo un R^2 de 0,524, francamente superior al 0,375 que conseguimos con nuestro desarrollo.

Modelos customizados mixtos: Clínicos y ecográficos

No conocemos otros intentos que hayan combinado la customización clásica y al ecográfica, lo que sí hemos intentado en nuestro trabajo, con los tres modelos de customización más representativos de nuestra población, el de Figueras et al, el de González (Figueras F M. E., 2008) (González González N. L G. D., 2014) et al y el modelo 5. Estos modelos mixtos obtienen unos R^2 respectivos de 0,371, 0,354 y 0,365, pero su comportamiento no lo hemos verificado por las limitaciones de casuística y por los inconvenientes que existen para su aplicación clínica.

Customización de las ecuaciones ecográficas

Los modelos ecográficos, muestran unos comportamientos adaptables a diferentes poblaciones, por lo que se pueden aplicar como el eje central para estimar el peso fetal en cualquier momento de la gestación.

Su valor queda limitado por su falta de individualización por ninguna otra variable, salvo la edad gestacional, lo que hace que sus R^2 se limiten a 0,273. No explican ni el 70 % de la varianza del peso de los recién nacidos.

Las variables categóricas que influyen en el crecimiento pueden cuantificarse con las diferencias de peso del recién nacido, de la población normal en la semana 40, y sus valores se puede trasladar a otras edades gestacional con la ecuación de crecimiento inverso.

Las variables continuas y las del cribado del primer trimestre (si se desea incluirlas) se cuantifican mediante regresión logística sobre la diferencia que se produce entre el peso real del recién nacido y el estimado con la ecuación corregida por las variables categóricas. Influyen sólo en un 8 %, las estimaciones de las ecuaciones con las variables categóricas.

Los modelos se adaptan por la metodología del desarrollo de las ecuaciones, la ecuación de Hadlock et al, (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) es genérica, mientras la de Morales (Morales-Roselló, 1996), sólo incluye nulíparas, recién nacidas y caucásicas. En la primera se promedian las variables, en la segunda se utiliza el valor absoluto.

En la verificación encontramos que el R^2 mayor se consigue con la customización de la ecuación de Hadlock et al, (Hadlock F. P H. R.-P., 1991), el R^2 es 0,311, y los errores de estimación son semejantes, inferiores

al 2 %, también la distribución en percentiles es semejante a la poblacional.

Esta customización de las ecuaciones ecográficas no mejora a los otros modelos de customización desarrollados.

Comportamiento de los modelos: Síntesis.

En esta primera tabla se resumen los coeficientes de determinación, están en negrita los mayores valores de cada grupo, y subrayado el valor más elevado de todos los modelos. En la primera columna están los R^2 obtenidos en el desarrollo de las ecuaciones, la segunda columna muestra los R^2 en nuestra población caucásica, la tercera columna si se incluyen también magrebíes y andinas, la cuarta columna muestra los resultados en los modelos en que se ha combinado la ecográfica, y la quinta son los resultados en el grupo de verificación.

	Desarrollo	Caucásicas	Todas	+eco	Verificación=Control
Poblacional	0,999	0,273	0,184	NE	0,231
Ecograficos					
Hadlock	0,976	0,273	NE	NE	NE
Chitty	0,996	0,272	NE	NE	NE
Nicolaides	0,999	0,272	NE	NE	NE
Intergrowth	NE	0,272	NE	NE	0,225
Morales	0,999	0,272	NE	NE	NE
Vallés	0,997	0,272	NE	NE	NE
Customizados					
Figueras	0,237	0,348	0,267	0,371	0,314
González	0,454	0,350	0,274	0,354	0,314
Modelo 5	0,299	0,273	0,273	0,365	0,323
Ego	0,270	0,295	NE	NE	NE
Gardosi	0,270	0,350	NE	NE	NE
Sahota 1	0,127	0,349	0,280	NE	0,325
Sahota 2	0,256	0,348	0,273	NE	0,315
Modelo 6	0,303	0,276	0,276	0,372	0,319
Bukowski	NE	0,255	0,267	0,354	0,312
Poon	NE	0,325	0,259	NE	0,301
Modelo 9	0,313	0,284	0,286	0,387	0,330
Modelo 10	0,316	0,288	0,289	0,395	0,306
Ecograficos					
24-27	0,369	NE	0,358	NE	0,349
Mixtos					
Model 5 a 27	0,368	NE	NE	NE	NE
Model 6 a 27	0,372	NE	NE	NE	NE
Model 9 a 27	0,387	NE	NE	NE	NE
Model 10 a 27	0,395	NE	NE	NE	NE
B Hadlock	NE	0,293	0,293	NE	0,311
B Morales	NE	0,289	0,289	NE	0,283

Tabla D. 4. Valores que alcanzan los coeficientes de determinación (R^2) en las diferentes poblaciones analizadas, con los modelos aplicados.

(Hadlock F. P. H. R.-P., 1991) (Chitty L. S. A. D., 1994) (Nicolaides K. H. W. D., 2018) (Stirnemann J., 2017) (Morales, 1996) (Vallés-Romero, 2001) (Figueras F. M. E., 2008) (González González N. L. G. D., 2014) (Ego A. S. D., 2006) (Gardosi J. M. M., 1995) (Sahota D. S. K. K., 2008) (Bukowski, 2008) (Poon L. C. K. G., 2011)

-NE: significan que no se ha hecho la evaluación o no se ha definido por los autores.

La siguiente tabla muestra el valor medio de los errores de predicción de los pesos de los recién nacidos. Los asteriscos señalan si la distribución de las diferencias respecto el modelo poblacional son significativas.

	Caucásicas	Todas	Control=Verificación
Poblacional	-0,03 ± 0,13	-0,02 ± 0,13	-0,03 ± 0,13
Ecográficos			
Hadlock	-0,00 ± 0,12*	NE	NE
Chitty	-0,00 ± 0,12*	NE	NE
Nicolaides	-0,04 ± 0,13*	NE	NE
Intergrowth	-0,03 ± 0,13	NE	-0,03 ± 0,13
Morales	-0,03 ± 0,13	NE	NE
Vallés	-0,05 ± 0,13*	NE	NE
Customizados			
Figueras	0,00 ± 0,12*	-0,01 ± 0,12	-0,01 ± 0,13
González	0,00 ± 0,13*	-0,02 ± 0,13	-0,02 ± 0,14
Ego	-0,04 ± 0,12	NE	NE
Gardosi	-0,04 ± 0,13	NE	NE
Modelo 5	NE	0,00 ± 0,13*	-0,01 ± 0,14
Sahota 1	-0,03 ± 0,11	-0,04 ± 0,12*	-0,04 ± 0,13
Sahota 2	-0,05 ± 0,12*	-0,05 ± 0,12*	-0,04 ± 0,13
Modelo 6	NE	0,00 ± 0,13*	-0,01 ± 0,14
Bukowski	0,03 ± 0,12*	0,03 ± 0,13*	-0,17 ± 0,17
Poon	-0,04 ± 0,12	-0,03 ± 0,13	-0,04 ± 0,13
Modelo 9	NE	0,00 ± 0,13*	-0,00 ± 0,14
Modelo 10	NE	0,00 ± 0,13*	-0,00 ± 0,14
Ecográficos			
Población	NE	-0,04 ± 0,13	-0,03 ± 0,17
24-27	NE	-0,03 ± 0,13	-0,01 ± 0,21
Ecuaciones			
B Hadlock	NE	-0,03 ± 0,12	-0,03 ± 0,12
B Morales	NE	-0,03 ± 0,12	-0,03 ± 0,12

Tabla D.5. Valores de los errores de estimación en las diferentes poblaciones analizadas, con los modelos aplicados.

(Hadlock F. P. H. R.-P., 1991) (Chitty L. S. A. D., 1994) (Nicolaides K. H. W. D., 2018) (Stirnemann J, 2017) (Morales, 1996) (Vallés-Romero, 2001) (Figueras F. M. E., 2008) (González González N. L. G. D., 2014) (Ego A. S. D., 2006) (Gardosi J. M. M., 1995) (Sahota D. S. K. K., 2008) (Bukowski, 2008) (Poon L. C. K. G., 2011)

Si observamos los resultados en el grupo de verificación vemos que los menores errores sistemáticos (entre 0,00 y -0,01), están en los modelos generados con nuestra población, que presentan los errores aleatorios más

elevados (0,14) y una distribución de las diferencias significativamente diferente a las del modelo poblacional. Los modelos basados en las ecuaciones ecográficas modelizadas tienen errores mayores.

Los errores de las estimaciones en gestaciones normales se deberían a varias causas; diferencias en los potenciales genéticos de crecimiento de los fetos, influencia de variables no incluidas en el modelo, funcionalismo placentario y de la adaptación general materna a la gestación (Sawant L. D, 2013) (Graves E, 2015) (Ouidir M, 2019).

Sobre el potencial genético del crecimiento no podíamos hacer más aproximaciones, salvo el indirecto de los IP de los recién nacidos, que no es muy determinante. Y en cuanto al funcionalismo placentario los I F/P son aún menos claros, por lo que estudiamos la participación en estos errores de las adaptaciones metabólicas y hemodinámicas de la madre, con variables nutricionales (ganancia ponderal, niveles de glucemia), o hemodinámicas (tensión arterial, hematocrito). Otros datos del metabolismo de la glucosa no se han abordado ya que la casuística con los test de O` Sullivan o curvas de glucemia eran escasas.

El comportamiento de estas variables es la descrita en las adaptaciones habituales de la gestante. En el análisis se ha buscado su valor para explicar las diferencias entre los pesos estimados con la customización y los reales. En este análisis sólo se encuentra que los valores de glucemia influyen durante toda la gestación (Merech F, 2021). También son relevantes las influencias del hematocrito y de la ganancia ponderal. Observamos que apenas tienen efectos los valores de la tensión arterial; la sistólica y la TAM. Lamentablemente los hallazgos muestran que su significación clínica es escasa ya que, en los momentos en que estas variables tienen más influencia, entre la semana 28 y 31, su R^2 es del 0,095, por lo que sólo explican el 10 % de los errores.

En la tercera tabla están las frecuencias en que los modelos catalogan en los percentiles extremos, del 10 y el 90 %, los pesos de los recién nacidos. Se muestran los resultados en las pacientes del grupo de desarrollo, que es adecuado para todos los modelos.

Frecuencia de percentiles extremos (< 10 y > 90)

Caucásicas/Con Razas

Grupo de Verificación

	≤ centil 10 (%)	≥ centil 90 (%)	≤ centil 10 (%)	≥ centil 90 (%)	Dif.
Poblacional	13,4/9,4	8,8/8,9	10,2	9,7	-0,5
Ecográficos					
Hadlock	11,5	10,8	NE	NE	
Chitty	13,3	8,5	NE	NE	
Nicolaides	11,3	10,3	NE	NE	
Intergrowth	12,9	8,9	NE	NE	
Morales	12,6	9,3	NE	NE	
Vallés	16,4*	6,3*	NE	NE	
Clásicos					
Figueras	9,7* /10,5	11,6*/7,6	9,1	12,6	3,5
González	10,4*/8,6	13,0*/11,4	10,4	12,3	1,9
Ego	15,6/NE	6,7/NE	NE	NE	
Gardosi	20,4*/NE	7,4*/NE	NE	NE	
Modelo 5	NE/7,4*	NE/14,2*	7,4*	14,2*	6,8
+ Edad					
Sahota 1	14,3*/10,3*	5,8*/5,6*	13,9*	5,8*	-8,1
Sahota 2	16,6*/11,1*	4,8*/7,6*	14,5	8,5	-6
Modelo 6	NE/7,0*	NE/14,3*	9,5	15,1	5,6
Ampliados					
Bukowski	51,9/4,4	0,7/16,2	43,9*	2,8*	-41,1
Poon	13,9/10,0	7,5/7,5	12,1	6,1	-6
Modelo 9	NE/7,0	NE/13,7	9,4	15,1	5,7
Modelo 10	NE/7,4	NE/13,6	10,0	10,2	0,2
Ecográfico					
24-27	11,6(14,6)	7,7 (7,3)	NE	NE	
Alternativos					
B Hadlock	NE /9,9	NE /7,5	12,6	8,2	-4,4
B Morales	NE /9,8	NE /8,4	10,2	8,0	-2,2

Tabla D. 6. Frecuencias en que los modelos catalogan en los percentiles extremos los recién nacidos, en las diferentes poblaciones, con diferencias extremas en la población de verificación.

(*) Distribución de χ^2 significativa respecto a la población.

(Hadlock F. P. H. R.-P., 1991) (Chitty L. S. A. D., 1994) (Nicolaides K. H. W. D., 2018) (Stirnemann J, 2017) (Morales, 1996) (Vallés-Romero, 2001) (Figueras F. M. E., 2008) (González González N. L. G. D., 2014) (Ego A. S. D., 2006) (Gardosi J. M. M., 1995) (Sahota D. S. K. K., 2008) (Bukowski, 2008) (Poon L. C. K. G., 2011)

En el grupo de verificación, el modelo 10 es el que tiene la distribución más equilibrada, con un $\approx 10\%$ en cada uno de los límites, superando al modelo poblacional, los siguientes modelos con mejores equilibrios son los de González et al., Morales, Figueras y Hadlock (González González N. L G. D., 2014) (Morales-Roselló, 1996) (Figueras F M. E., 2008). (Hadlock F. P H. R.-P., 1991).

Los otros modelos, salvo las ecuaciones modelizadas, llevan a desequilibrios mayores del 5%. Una diferencia negativa muestra la magnitud de diferencia del exceso de recién nacidos PEG.

En estas tres tablas resumen se ven cuáles son las limitaciones de los distintos abordajes. Claramente la customización consigue explicar en un porcentaje mayor la variabilidad de los pesos de los recién nacidos pero las diferencias entre los diferentes modelos de poblaciones próximas no son significativas y en la aplicación clínica son pocos los modelos con un R^2 que supere 0,35, lo que deja un 65% de la variabilidad sin explicar.

Si miramos los errores de predicción encontramos que los más ajustados son los que han surgido de nuestra población.

La distribución de recién nacidos PEG y GEG sólo se encuentra equilibrada el modelo 10 del grupo de verificación, mientras que en los otros modelos desarrollados muestran una tendencia a catalogar más recién nacidos como GEG.

Estos resultados remarcan la importancia de la población donde se va a aplicar los modelos, y la influencia de unas características étnicas semejantes, pero también los hábitos socioculturales. Los modelos desarrollados en nuestro país son los que mejor se ajustan a nuestra población, también incluyen las etnias magrebí y andina, que no se consideran en otras propuestas de customización. Estos dos modelos próximos difieren poco entre ellos y el análisis de Bland-Altman de sus percentiles, respecto al modelo poblacional, hace que más del 95% de las predicciones queden dentro de los límites de confianza.

La dificultad de asimilar las etnias de los modelos británicos nos ha obligado a estudiarlos con nuestras gestantes caucásicas, donde los coeficientes de determinación de los modelos, son semejantes, entre 0,348 y 0,350. El modelo de Ego et al. (Ego A S. D., 2006) consigue en nuestra población una defectuosa customización, pero con una distribución de

percentiles idéntica al modelo poblacional. La customización de los restantes modelos consigue, con unos ajustes más individualizados, unos errores menores, provocando una distribución de sus percentiles diferente a la poblacional.

Fuentes de los errores en la customización.

Se analizó, en la población caucásica, cuáles podrían ser las fuentes de los errores de predicción.

También se buscó en el mismo proceso de modelización, en las variables continuas con regresión lineal, y en las variables categóricas con su distribución en resultados extremos.

En las variables cuantitativas este estudio muestra:

+ La **edad gestacional** se relaciona con los errores en todos los modelos, salvo el de Sahota et al 2 (Sahota D. S K. K., 2008).

+ La **talla materna** sólo se relaciona en los errores del modelo de Gardosi et al (Gardosi J. C., 1992).

+ El **peso materno** se relaciona con los errores del modelo de Gardosi et al. y Sahota et al (Gardosi J. C., 1992) (Sahota D. S K. K., 2008).

+ El procedimiento de **customización** no se relaciona con los errores en los modelos de Sahota (Sahota D. S K. K., 2008).

+ La inclusión de la **edad materna** en los modelos de Sahota et al (Sahota D. S K. K., 2008) se relaciona con sus errores.

Las variables cualitativas, entre los extremos positivos o negativos de los errores ($\pm 15\%$), están equilibradas, salvo en el **modelo de Ego et al** (Ego A S. D., 2006), con un exceso de nulíparas cuando el error es negativo ($> -15\%$, recién nacidos más pequeños) y el de **González et al.** (González González N. L G. D., 2014) con un exceso de varones en este mismo grupo. Este exceso de varones también ocurre en los casos exclusivos del modelo de González que se sitúan por debajo de la referencia del percentil 5.

Una exquisitez de la customización es depurar el material para que sea lo más parecida a una gestación ideal.

En esta línea, González et al (González González N. L G. D., 2021), han propuesto un modelo, que corrige su modelo anterior, ya que excluye las gestantes con IMC extremos, los menores de 18,5 y los mayores de 25.

Los dos modelos de González son:

Modelo	González	González (IMC)	
Constante	3289,681	3304,579	
E.G.	-40	-40	
Lineal	135,413	134,457	
Cuadrático	-14,063	-13,435	
Cúbico	-0,838	-0,803	
Paridad			
1	113,889	113,530	
2			
Etnia			
Caucásica	67,927	68,934	
Indopakistaní			
Asiática	165,560	143,461	
Magrebí	109,265	62,447	
Andina	161,550	134,161	
Afrocaribeña	0	0	
Otras	0	0	
Talla	-163	-163	
Lineal	9,392	6,987	
Cuadrático		0	
Cúbico		0	
Peso	-65	-65	
Lineal	4,856	7,510	
Cuadrático	-0,098	0	
Cúbico	0,001	0	
Sexo fetal			
Varón	67,188	67,552	
Mujer	-67,188	-67,552	
	Exten (1)	Exten (2)	
R2	0,454	0,451	

Tabla D. 7. Los dos modelos propuestos por González et al, el general y el construido con gestantes con IMC entre 18,5 y 25.

$$(1) GA * (6,890 * Sex + 9,032 * \text{Multípara} + 0,006 * \text{Talla}^3 + 0,260 * \text{Peso}^2 + GA^2 * (-0,378 * \text{Talla} - 0,008 * \text{Talla}^2 + GA^3 * (-0,032 * \text{Talla}))$$

$$(2) GA * (8,501 * Sex + 11,300 * \text{Multípara} + 0,008 * \text{Talla}^3 + GA^2 * (-0,011 * \text{Talla}^2))$$

Sex es 1 varón y -1 mujer

Con el fin de aclarar las ventajas de esta depuración de las gestantes, hemos aplicado los dos modelos a la población de pacientes caucásicas general y sólo a aquellas dentro de los límites del IMC, encontrando:

(Peso real-Peso customizado)/Peso real * 100

Modelos: % diferencia*	González 867	González IMC 867	González Solo IMC 499
>25 %	18	16	8
20-25 %	30	23	13
15-20 %	63	61	34
≥15 %	111 (12,8)	100 (11,5)	55 (11,0)
10-15 %	99	93	57
-10 a +10 %	484	480	288
-10 a -15 %	84	93	50
≤-15 %	89 (10,3)	101 (11,6)	49 (9,8)
-15 a -20 %	44	50	23
-20 a -25 %	26	27	14
< -25 %	19	24	12
Media ± DS	0,01 ± 0,13	0,00 ± 0,13	0,00 ± 0,13
R²	0,345	0,347	0,332
χ²	1,9	Ref	1,6

Tabla D. 8. Errores de estimación en las pacientes caucásicas de los dos modelos customizados propuestos por González y su aplicación exclusiva a una población del IMC entre 18,5 y 25.

Las diferencias de los errores de estimación son sutiles y no significativos, aunque a nivel individual se introduce algunas variaciones, que se repiten en la clasificación en percentiles. Apenas varía el R2, incluso en las pacientes en los límites del IMC, disminuye.

El impacto de esta modelización en la distribución en percentiles que dejan es:

Peso real / Peso customizado* 100*z score

Modelo Percentil	González 867	González IMC 867
97	69	60
95	28	25
90	54	54
$\Sigma \geq 90$	151 (17,4)	139 (16,0)
75-90	114	105
25 a 75	397	388
25-10	139	162
$\Sigma \leq 10$	66 (7,6)	73 (8,4)
10	47	68
5	5	12
3	14	17
χ^2		3,08

Tabla D. 9. Distribución de los percentiles de los dos modelos propuestos por González et al, en la población caucásica.

Donde tampoco se generan diferencias significativas entre estos modelos. Esta situación de dos modelos surgidos de la misma población, con exigencias distintas, y comprobados en otra población, muestra que pueden no existir diferencias globales significativas, pero que se definen diferencias individuales, así el modelo más exigente cataloga 6 casos adicionales como PEG (percentil ≤ 10), en tanto cataloga 12 casos menos de GEG (percentil ≥ 90).

En la siguiente figura y tabla estudiamos la aportación de las distintas variables en el proceso de customización en poblaciones de recién nacidos agrupados en cuartiles de crecimiento. Se presenta la variación de los R^2 de los modelos de customización cuando se aplican a toda la población y en subgrupos de cuartiles, en 520 mujeres caucásicas del grupo de verificación.

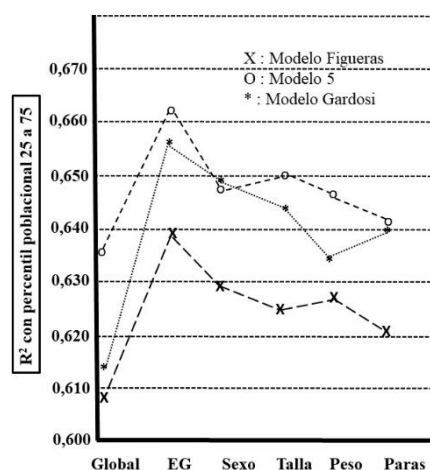


Fig D. 6. Evolución de los coeficientes de determinación en los cuartiles centrales según las variables que se incluyen en la customización. (Gardosi J M. M., 1995) (Figueras F M. E., 2008).

	Global	EG	Sexo	Talla	Peso	Paridad
<25	0,601	0,613	0,615	0,620	0,600	0,620
Gardosi (25-75)	0,614	0,658	0,649	0,644	0,636	0,640
>75	0,627	0,622	0,637	0,639	0,631	0,641
0-100	0,353					
<25	0,596	0,602	0,603	0,607	0,593	0,608
Figueras(25-75)	0,608	0,639	0,629	0,625	0,627	0,621
>75	0,621	0,607	0,621	0,624	0,624	0,624
0-100	0,337					
<25	0,612	0,613	0,613	0,615	0,610	0,617
Modelo 5(25-75)	0,635	0,662	0,647	0,650	0,646	0,641
>75	0,622	0,617	0,631	0,634	0,630	0,625
0-100	0,373					
Ecuaciones	No	Customizadas:				
< 25	0,614	< 25	0,606	< 25	0,603	
Población(25-75)	0,669	Intergrowth(25-75)	0,658	Chitty(25-75)	0,654	
>75	0,624	>75	0,615	>75	0,611	
0 - 100	0,301		0,286		0,296	

Tabla D.10. Variación de los R^2 de los modelos de customización cuando se aplican a toda la población y en subgrupos de cuartiles, en 520 mujeres caucásicas del grupo de verificación.

**En la tabla, en negrita está el mayor valor de cada modelo, con cada variable.

La primera columna muestra el R^2 del modelo completo, la segunda columna cuando se eliminan las otras variables y sólo se incluye la edad gestacional. Las restantes columnas muestran las modificaciones del R^2 cuando se añade a la edad gestacional individualmente las otras variables. En la última fila está el valor de toda la muestra.

En el percentil ≤ 25 se incluye 154 gestantes, en el percentil ≥ 75 hay 120 gestantes y entre el percentil 25 y 75 quedan 236 gestantes. La figura muestra tres modelos clásicos en los percentiles 25 y 75, mientras la tabla muestra otros modelos.

Se encuentra que, todos los modelos tienen unos valores del R^2 , en cada cuartil, mayores que con el conjunto de la muestra, un resultado esperable, dada la menor variabilidad de los pesos, no obstante, si se hubiera acompañado del estudio de los errores de predicción, estos R^2 serían mayores en los cuartiles extremos.

La eliminación en la ecuación de customización de todas las otras variables, salvo la edad gestacional, provoca un aumento de su R^2 , en los cuartiles centrales, no así en los cuartiles extremos, donde en el cuartil 75 se produce una disminución, mientras que la inclusión de otras variables tiene sus matices influenciadas por los cuartiles.

El modelo poblacional o las ecuaciones ecográficas y el modelo 5 tienen su R^2 mayor en los cuartiles centrales, lo que es lógico dado el método que la desarrolla.

Los R^2 en los cuartiles extremos disminuye en el modelo poblacional y en las ecuaciones ecográficas, ya que no modelizan, mientras que la modelización sí que hace crecer el R^2 en los cuartiles extremos.

La influencia de la etnia

La etnia podría ser un factor que influyera en el crecimiento fetal bien por polimorfismos genéticos específicos, bien por las influencias socioeconómicas y culturales que acarrearán con frecuencia (Cerdeña J. P G. V., 2022).

Las opiniones en la bibliografía están, a veces enfrentadas, como ya hemos tratado en la introducción, además cuando se trata de aplicar modelos de customización de poblaciones alejadas, las etnias analizadas no son las mismas en otros entornos clínicos.

Se han propuesto modelos customizados para etnias concretas (Tarca A. L, 2018) (Mustafa H. J, 2021).

En nuestra población la etnia no caucásica es escasa y realmente se reduce a gestantes procedentes del norte de África (magrebíes) y de países sudamericanos próximos a los Andes (andinas), grupos étnicos que sólo son incluidos en los modelos de Figueras et al y González et al (Figueras F M. E., 2008) (González González N. L G. D., 2014).

Para ver el impacto de la raza en estos modelos de customización se han realizado 3 aproximaciones:

- a) Aplicar la customización a las pacientes de estas etnias considerando o no la misma.
- b) Buscar un grupo control de gestantes caucásicas con variables de customización similares.
- c) Compararlas con un grupo control similar de pacientes caucásicas, donde solo se buscaba la misma edad gestacional.

La primera aproximación, valora o ignora la etnia, encuentra que los coeficientes de determinación son más elevados (sólo 1 o 2 milésimas), cuando no se considera la etnia, lo que sorprende, y los pesos estimados son mayores al considerar la etnia, pero no de forma significativa dado su escaso número. No se produce una asimetría significativa en la distribución de sus errores.

La segunda aproximación, con un control de similares características de customización de pacientes caucásicas, lo más llamativo es el menor coeficiente de determinación en las estimaciones del grupo control de pacientes caucásicas, en tanto que ni la distribución de los errores ni los pesos estimados difieren significativamente, aunque los pesos reales de los recién nacidos son 44 g. mayores, mientras que los customizados alcanzan 77 g. en el modelo de Figueras y 58 en el de González. (Figueras F M. E., 2008) (González González N. L G. D., 2014). Las diferencias reales son poco más de un 1 % del peso medio de los recién nacidos.

El control con identidades de edad gestacional tampoco encuentra diferencias significativas, aunque aquí los coeficientes de determinación son más elevados en pacientes caucásicas, pero no hay diferencias en los errores de estimación, aunque los pesos medios de los recién nacidos son 83 g mayores que los de los controles caucásicos. Cuando en este grupo se realiza la distribución en percentiles y se compara con prueba de Bland-Altman se encuentra que, cuando no se considera la raza más del 25 % de los casos quedan fuera de los límites del 95 %.

Dado el escaso número de pacientes no caucásicas y la poca diferencia del peso de sus recién nacidos provocan que, en estas evaluaciones, sólo se detecten diferencias no significativas. Aunque la divergencia que se produce, en la última evaluación, con el test de Bland-Altman permite considerar que valorar la etnia en los modelos de customización podría mejorar la conducción clínica.

Los efectos de la raza sobre el pronóstico perinatal han sido revisados recientemente por Sheikh J et al (Sheikh J. A.-F., 2022) encontrando que la raza negra y asiática son las que tienen mayor incidencia de PEG.

Similitudes y diferencias de los modelos

La adecuación de los modelos a la población se ha realizado a través de estadísticos globales, donde se ve la bondad de las predicciones, pero la customización quiere hacer una diferenciación más personalizada. Los modelos surgidos de poblaciones próximas y de la propia población son los que, globalmente, mejor se ajustan, sin embargo, necesitamos profundizar a un nivel más detallado, con los casos en el percentil ≤ 5 .

En este nivel, sólo un 24 % de los casos coinciden en este punto todos los modelos. Con los modelos más semejantes se alcanza el 81,5 % lo que ocurre con los modelos de Figueras y González (Figueras F M. E., 2008) (González González N. L G. D., 2014), esta concordancia disminuye al 77,4 % si se introduce el modelo 5. Ninguno de estos modelos incluye la edad materna.

El modelo 5 (sin la edad) y 6 (con la edad) coinciden en todos los casos, salvo un caso adicional que incluye el modelo 6, y que no es incluido por ninguno de los otros modelos, la coincidencia es del 96,3 %. Este caso único del modelo 6 es la H^a: 72912, el recién nacido pesó 2980 g. en la semana 40,2 y el percentil en el modelo poblacional era > 10 .

Con la customización clásica el comportamiento de los modelos 5 y 6 son, lógicamente, los que mejor se ajustan a nuestra población, aunque son muy similares a los modelos de poblaciones próximas (Figueras y González (Figueras F M. E., 2008) (González González N. L G. D., 2014).

Con los modelos ampliados es difícil hacer comparaciones, pues el modelo de Bukoski et al. presenta diferencias importantes, mientras que el modelo de Poon et (Poon L. C K. G., 2011) se ajusta mejor. En el análisis comparativo se ha incluido este modelo de Poon et (Poon L. C K. G., 2011) con los modelos 9 y 10 y los basados en la ecuación de Hadlock et al y Morales (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales-Roselló, 1996). En todas se incluyen las variables del cribado del primer trimestre.

Entre estos 5 modelos sólo en el 16 % de casos hubo concordancia, que aumentaba al 44,8 % entre los modelos 9 y 10, y al 85,7 % entre las ecuaciones de Hadlock et al y Morales (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) (Morales-Roselló, 1996).

Si se observa la casuística con detalle se encuentra que todos los casos exclusivos del modelo de Poon et al. (Poon L. C K. G., 2011) y del modelo 9 tienen un percentil poblacional ≥ 10 , mientras que los casos exclusivos del modelo 10 tienen un percentil poblacional ≤ 5 .

Todos los casos exclusivos de la ecuación de Hadlock et al. (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) también mostraban un percentil poblacional ≤ 5 .

Con estas observaciones los modelos 10 y el basado en la ecuación de Hadlock et al. (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) son los que mejor se ajustarían a la población.

Los recién nacidos

La vitalidad de todos nuestros recién nacidos fue buena, con Apgar al minuto 5 mayor de 7.

La tasa de cesáreas en el grupo control de pacientes caucásicas fue del 26,8 %, pero por amenaza de pérdida del bienestar fetal sólo el 6,8 %, las restantes fueron por distocia.

El estado de nutrición de los recién nacidos, evaluado por su IP, se ha revisado en el grupo de PEG por debajo del percentil 5, donde resalta que todos los modelos aglutinan una tasa de IP por debajo del percentil 25 mayor que la frecuencia general, consiguiendo la ecuación customizada de Morales incluir el 66,7 % de los casos bajo este nivel.

Las relaciones entre el diagnóstico customizado de PEG y los indicadores de malnutrición en el recién nacido suelen ser débiles (Owen P F. T., 2002). Aunque los recién nacidos por debajo del percentil 10 tienen una menor acumulación de tejido adiposo, y es el peso estimado por la ecografía el mejor indicador (Law T. L, 2011).

Las relaciones entre los pesos fetales y los pesos placentarios en los casos ubicados en el percentil < 5 , muestra unos valores menores en los modelos poblacionales y customizados, siendo el modelo poblacional el de menor valor. Los valores medios de la I F/P de toda la población son más altos significativamente que los casos que se catalogan en el percentil ≤ 5 , así pues la modelización también definiría mejor a las gestaciones con una

menor funcionalidad placentaria, descartando la menor potencialidad del crecimiento fetal.

Modelos clínicos o modelos customizados

La causa más frecuente de la mortalidad perinatal es la insuficiencia placentaria expresada por la restricción del crecimiento intrauterino (Gardosi J K. S., 2005) (Gardosi J M. V., 2013). Lo que pretende la customización es individualizar el crecimiento intrauterino, diferenciando los fetos PEG, que no se deben a la insuficiencia placentaria, sino a la genética de su crecimiento, de los RCI. Esta reclasificación, en contrapartida, si incluiría como RCI a fetos, que serían normales por las referencias poblacionales, que al introducirlos en los protocolos de seguimiento, lograría mejorar su pronóstico perinatal (Gardosi J F. F., 2011). El uso de referencias no customizadas tendría una menor precisión en la detección de la morbimortalidad perinatal.

Liauw J et al (Liauw J, 2022) analizan tres estándares no customizados observando como cuando mayor es el percentil, con cualquiera de los estándares, mejora la sensibilidad sobre la morbimortalidad perinatal. Pero es la ecuación de Hadlock et al, (Hadlock F. P H. R.-P., 1991) la que se muestra más precisa aunque, tomando como punto de corte el percentil 50, sólo alcanza un 39 %, con un valor predictivo positivo de solo el 6 %, unos resultados muy pobres pero en consonancia con análisis anteriores (Hua, 2018)

Los estándares customizados deben ser más eficaces en la detección de los verdaderos RCI, y en la reducción de la mortalidad perinatal (Gardosi J G. S., 2013) (Serena C, 2013) (Hugh O, 2012) (Gardosi J F. A., 2018)) pero no siempre se ha demostrado que con ellos se mejore la morbimortalidad perinatal (Lerebours, 2017) (Zhang X, 2007) (Hutcheon J. A, 2008) (Sovio U, 2018) (Odibo A. O, 2018) (Ego A M. I., 2019) incluso en estudios randomizados, formando parte de un protocolo asistencial exhaustivo (Vieira M. C, 2022).

Resulta sorprendente la limitada eficacia, de la detección de las alteraciones del crecimiento, de los programas de cribado (Lappen J. R, 2017) (Caradeux J, 2019).

Conductas clínicas subsiguientes

Varias sociedades han dado sus recomendaciones generales sobre el diagnóstico y manejo del RCI (ACOG, 2019) (RCOG, 2014) (Martins J. G., 2020) y también hay propuestas muy recientes (Lees C. C R. R., 2022) .

El énfasis suele dirigirse a las exploraciones hemodinámicas (arterias uterinas, umbilicales, cerebrales, ductus venoso), pero también habría que considerar el importante papel, aglutinador del bienestar fetal, del perfil biofísico y de la cardiocografía computarizada (Baschat A. A, 2022).

La siguiente cuestión es a que nivel de desviación o percentil de crecimiento se deberían iniciar estas exploraciones, primero para empezar a separar los PEG de los RCI, después para precisar la situación de bienestar fetal. El punto de corte es difícil de elegir, pues la morbimortalidad perinatal se extiende por todos los percentiles. Tal como muestra la Figura: (Vasak B, 2015) (Vieira M. C, 2022).

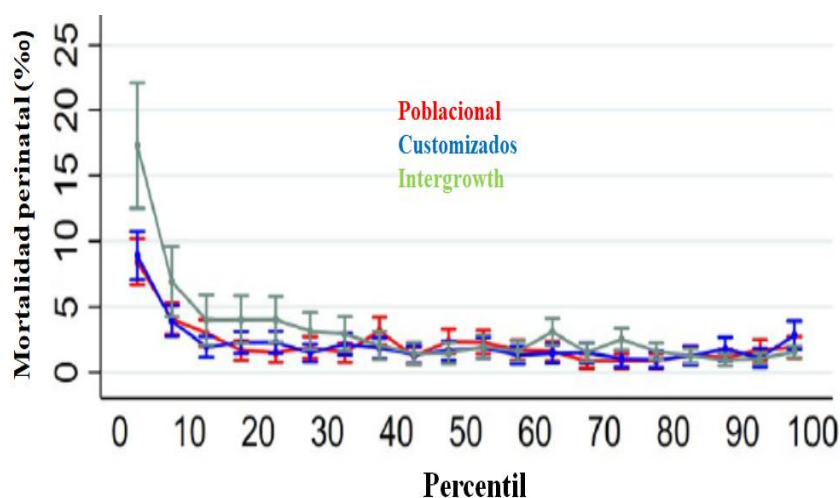


Fig D 7. Morbimortalidad y percentil del crecimiento según referencia elegida. Modificada de Vieira et al, (Vieira M. C, 2022)

Además el desarrollo psicomotor de los recién nacidos ya se resiente en percentiles ≤ 25 (Adanikin A, 2022).

Con referencias poblacionales, retrospectivamente, se encuentra que el mejor pronóstico se encuentra entre el percentil 50 y el 93 (McEwen E. C, 2018).

Ante esta situación, donde sí se acumula una mayor morbimortalidad bajo el percentil 10 pero que en percentiles superiores continua presente, parece razonable iniciar los protocolos de seguimiento en este percentil,

que quedaría más personalizado con las referencias customizadas, bien de la propia población, bien de poblaciones próximas étnicas, culturales y socio-económica.

Aquí se iniciarían las exploraciones para confirmar si existe una adaptación hemodinámica y después seguir las exploraciones para precisar el bienestar fetal (Baschat A. A, 2022) (Lees C. C R. R., 2022). El pronóstico a largo plazo depende más de la existencia de un verdadero RCI que del percentil del peso fetal, pues en percentiles superiores también se ubican algunos RCI (Selvaratnam R. J, 2021).

Con estas dudas, si un centro tiene suficientes recursos asistenciales o existe una situación clínica de riesgo, se podría protocolizar el seguimiento ya en percentiles superiores al 10, ajustándose a la capacidad de respuesta a las demandas asistenciales. Aunque esta conducta no casa bien con el establecimiento de unos protocolos firmes.

El seguimiento propuesto por Lees et al (Lees C. C R. R., 2022) parece ser el más fundamentado, pues basarlo sólo en el ICP es menos reproducible (Kalafat E, 2019). Así la combinación de la edad gestacional, el tamaño fetal, la tasa de crecimiento, el doppler utero-placentario, la cardiotocografía computarizada y las condiciones maternas optimizaría los resultados perinatales.

El establecimiento de protocolos diagnósticos y de seguimiento de las alteraciones del crecimiento fetal, como el GAP (Clifford S, 2013) ha dado resultados alentadores en los territorios ingleses en que se ha ido implementando, esto se trata de representar en la figura final.

Nuestro análisis de esta figura, con la proyección evolutiva de la mortalidad perinatal entre 2003 y 2009 (flecha verde) hace suponer que las tasas finales de 2016 debieran haber sido aún más bajas. Esta suposición nuestra, ha sido resaltada por Vieira et al, 2022 (Vieira M. C, 2022) que tampoco encuentran mejores resultados con la implementación de este protocolo que, además, no mejora la morbilidad (Nohuz E, 2020) (Peyronnet V, 2018).

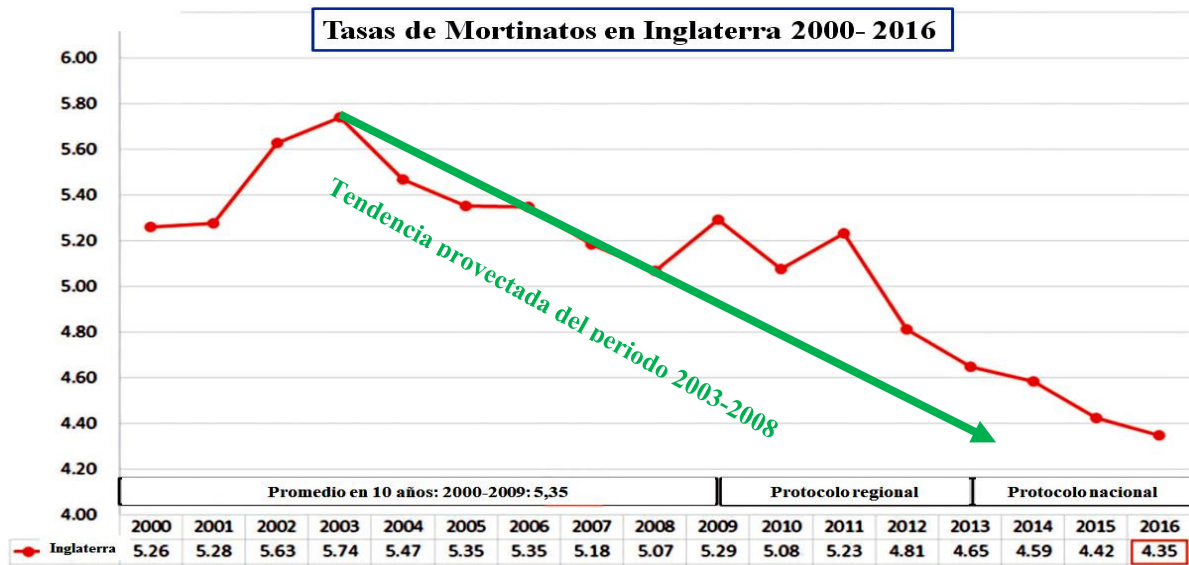


Tabla D. 8. Evolución de la morbilidad en Inglaterra según el grado de implementación del programa GAP. Modificada de Williams et al, (Williams M, 2018).

Conclusiones

1. La precisión de la Edad Gestacional es crucial en el estudio del crecimiento fetal. Se eligió la ecuación de Constant et al (Constant D, 2017), por mostrarse más robusta en nuestro entorno clínico.
2. La propuesta de Mikolajczyk, RT et al, (Mikolajczyk R. T Z. J., 2011), facilita obtener modelos poblacionales locales, pero los límites que define son menos amplios que los que se obtienen con los percentiles reales trasladados desde la semana 40.
3. Los modelos clínicos no son adecuados en edades gestacionales anteriores a la semana 37, pero sí lo son en gestaciones a término.
4. Las ecuaciones ecográficas analizadas se ajustan a nuestra población o pueden corregirse y obtener estimaciones semejantes.
5. El modelo poblacional o los basados en ecuaciones ecográficas apenas explican el 27 % de la variabilidad del peso del recién nacido.
6. Los modelos customizados de poblaciones próximas son los que mejor se ajustan a nuestra población. Aunque el 65 % de la variabilidad del peso del recién nacido queda sin explicar.
7. Los modelos customizados de poblaciones alejadas tienen mayores errores en sus estimaciones, pero sus R^2 son semejantes.
8. Ninguno de los modelos de poblaciones foráneas incluye las etnias de nuestro entorno, lo que impide una correcta aplicación.
9. Muchas variables de customización se relacionan con los errores del proceso, pero varían según el modelo.
10. De los modelos con datos del cribado del primer trimestre foráneos sólo el modelo de Poon et al (Poon L. C K. G., 2011), logramos ajustarlo a nuestra población.

11. Con menos de 1000 casos hemos logrado generar modelos customizados, con algunas particularidades:
 - a. Para que se considerara la etnia hubo que aumentar matemáticamente el tamaño muestral, lo que apenas modificaba el R^2 .
 - b. Los modelos ampliados matemáticamente conseguían considerar todas las variables del primer trimestre, aunque los R^2 apenas mejoran.
 - c. La edad materna influye poco en el R^2 de las ecuaciones.
12. A partir de mediciones ecográficas, entre la semana 24 y 27, se puede construir un modelo de customización, el R^2 de la ecuación es semejante al de los modelos de customización clínica y su precisión también lo es.
13. La combinación de la customización clásica y ecográfica apenas mejora el R^2 , que queda por debajo del 0,4.
14. La customización de las ecuaciones ecográficas corregidas con las variables de customización, no mejora a los modelos clásicos, pero podrían ser un procedimiento de customización simplificado, para pequeñas Maternidades. Sin las variables continuas el modelo sería más sencillo, aunque quedaría sin explicar casi el 10 % de los errores de predicción.
15. Las variables nutricionales y hemodinámicas, entre la semana 24 y 27, explican menos del 10 % de los errores de predicción.
16. Los comportamientos de los modelos construidos mantienen su rendimiento en la población de verificación.

Reflexiones:

Este estudio genera unas referencias propias para la identificación de los fetos PEG, que son semejantes a otros modelos de nuestro entorno.

Estas referencias son sólo orientativas del riesgo de insuficiencia placentaria, y el diagnóstico del RCI hay que concretarlo desde la existencia de otra patología gestacional, la constatación de un enlentecimiento del crecimiento y/o la confirmación de una redistribución circulatoria.

Concretada la existencia de un RCI, el seguimiento debe incluir también la CTG computarizada y los flujos venosos, cuyos hallazgos, en función de la edad gestacional y de la gravedad de la patología acompañante, definirán cuando acabar la gestación

Dado que, con una frecuencia menor, el RCI puede estar presente en cualquier percentil del crecimiento mayor de 10, el protocolo de seguimiento estará en función de la situación clínica, de las disponibilidades asistenciales, pero el percentil 10 debería ser un mínimo necesario. Las referencias del crecimiento fetal son solo una ayuda al sentido clínico en el seguimiento de la gestación.

Bibliografia

(APA Sixth)

- Abuzzahab M. J, S. A. (Diciembre de 2003). IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *The New England journal of medicine*, 349(23), 2211–2222. Obtenido de <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010107>
- ACOG, C. o. (Febrero de 2019). ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and gynecology*, 133(2), e97–e109. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>
- Adanikin A, L. D. (11 de Octubre de 2022). Association of birthweight centiles and early childhood development of singleton infants born from 37 weeks of gestation in Scotland: A population-based co. *PLoS medicine*, 19(10), e1004108. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004108>
- Addo O. Y, S. A. (Agosto de 2013). Maternal height and child growth patterns. *The Journal of pediatrics*, 163(2), 549–554. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.002>
- Akolekar R, P. A. (Octubre de 2019). Two-stage approach for prediction of small-for-gestational-age neonate and adverse perinatal outcome by routine ultrasound examination at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(4), 484–491. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.20391>
- Altman D. G, C. (Febrero de 1980). Nomograms for precise determination of birth weight for dates. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 87(2), 81–86. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1980.tb04498.x>
- Altman D. G, C. L. (Junio de 1994). Charts of fetal size: 1. Methodology. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 101(1), 29–34.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins of Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicin. (Febrero de 2019). Fetal Growth Restriction. *ACOG Practice Bulletin No. 204 of Obstetrics and gynecology* e97–e109., 133(2), e97–e109. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>
- Andersson E. A, H. M. (Noviembre de 2011). The birth weight lowering C-allele of rs900400 near LEKR1 and CCNL1 associates with elevated insulin release following an oral glucose challenge. *PloS one*, 6(11), e27096. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027096>
- Anton L, O.-G. A. (23 de Marzo de 2015). Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *PloS one*, 10(3), e0122707. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122707>
- Attali E, Y. Y. (Enero de 2021). The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best practice and research. Clinical obstetrics and gynaecology*, 70, 2–9. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006>
- Baker B. C, L. S. (17 de Noviembre de 2021). Sexually dimorphic patterns in maternal circulating microRNAs in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Biology of sex differences*, 12(1), 61. Obtenido de <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00405-z>

- Bartels H. C, O. C. (Julio de 2020). Fetal growth trajectories and their association with maternal and child characteristics. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : Official journal of European Association of Perinatal Medicine, Federation of Asia and Oceania Perinatal Medicine, Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies International Society of Perina& Obst*, 33(14), 2427–2433. Obtenido de <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1554041>
- Barton, S. J. (Febrero de 2016). Relation of FTO gene variants to fetal growth trajectories: Findings from the Southampton Women's. *Placenta*, 38, 100–106. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.12.01>
- Baschat A. A, G. H. (Abril de 2022). The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(4), 475–486. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.01.020>
- Bauer, M. K. (Mayo de 1998). Fetal growth and placental function. *Molecular and cellular endocrinology*, 140(1-2), 115–120. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(98\)00039-2](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00039-2)
- Ben-Haroush A, Y. Y. (Febrero de 2007). Predictive value of a single early fetal weight estimate in normal pregnancies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 130(2), 187–192, 130(2), 187–192. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.04.018>
- Benton S. J, M. L.-L. (Junio de 2016). Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*, 42, 1–8. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.010>
- Berends A. L, S. E. (Diciembre de 2008). Familial aggregation of preeclampsia and intrauterine growth restriction in a genetically isolated population in Netherlands. *European journal of human genetics*, 16(12), 1437–1442. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.118>
- Bertino E, D. B. (Enero de 1996). Fetal growth velocity: kinetic, clinical, and biological aspects. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 74(1), F10–F15. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/fn.74.1.f10>
- Birks L, C. M.-G. (Noviembre de 2016). Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis. *Environmental health perspectives*, 124(11), 1785–1793. Obtenido de <https://doi.org/10.1289/EHP208>
- Blue N. R, B. M. (Mayo de 2018). A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and gynecology*, 131(5), 835–841. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002564>
- Blumenbach, J. F. (1795). The anthropological treatises of Johann Friedrich Blumenbach. En L. R. Green (Ed.), *On the Natural Variety of Mankind* (págs. 69-143). Londres, Gran Bretaña: Longman. Obtenido de <https://doi.org/10.1037/13883-004>

- Bottomley C, D. A. (Febrero de 2009). Assessing first trimester growth: the influence of ethnic background and maternal age. *Human reproduction (Oxford, England, 24(2)*, 284–290. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/humrep/den389>
- Brenner W. E, E. D. (1 de Noviembre de 1976). A standard of fetal growth for the United States of America. *American journal of obstetrics and gynecology*, 126(5), 555–564. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(76\)90748-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(76)90748-1)
- Brooks, M. J. (Mayo de 1995). Birth weight: nature or nurture? *Early Human Development*, 42(1), 29-35. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(95\)01637-I](https://doi.org/10.1016/0378-3782(95)01637-I).
- Brosens I, P. P. (Noviembre de 2019). Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(5), 437–456. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>
- Browne V. A, J. C.-J.-R. (5 de Marzo de 2015). Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 370(1663). Obtenido de <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0068>
- Bryc K, D. E. (8 de Enero de 2015). The genetic ancestry of African Americans, Latinos, and European Americans across the United States. *American journal of human genetics*, 96(1), 37–53. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.11.010>
- Bukowski R, H. N. (Abril de 2014). Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *Public Library of Science of Medicine*, 11 (4).
- Bukowski R, S. G.-T. (19 de Abril de 2007). Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *The British Medical Journal*, 334(7598), 836. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/bmj.39129.637917.AE>
- Bukowski, R. U. (Mayo de 2008). Individualized norms of optimal fetal growth: fetal growth potential. *Obstetrics and gynecology*, 111(5), 1065–1076. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181704e48>
- Burton G. J, F. A. (Octubre de 2016). Placental Origins of Chronic Disease. *Physiological reviews*, 96(4), 1509–1565. Obtenido de <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2015>
- Burton G. J, J. E. (Febrero de 2018). Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2S), S745–S761. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>
- Cai C, V. B. (Marzo de 2020). The impact of occupational activities during pregnancy on pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(3), 224–238.
- Canavan T. P, D. R. (2014). *The effect of maternal body mass index on fetal growth: use of individualized growth assessment and two-level linear modeling*. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/jcu.22158>
- Caradeux J, M.-P. R. (Mayo de 2019). Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-

- analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 220(5), 449–459.e19. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.043>
- Carrascosa A, Y. D.-C. (Marzo de 2004). Fetal growth regulation and intrauterine growth retardation. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*, 17 (Suppl 3), 435–443.
- Carter E. B, S. J. (Septiembre de 2019). Large-for-gestational age and stillbirth: is there a role for antenatal testing. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(3), 334–337.
- Cerdeña J. P, G. V. (Diciembre de 2022). Racialising genetic risk: assumptions, realities, and recommendations. *Lancet*, 400(10368), 2147–2154. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02040-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02040-2)
- Chassen S, J. T. (1 de Febrero de 2020). Complex, coordinated and highly regulated changes in placental signaling and nutrient transport capacity in IUGR. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866 165373.(2). Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.024>
- Chen J, B. J.-N. (25 de Agosto de 2020). Dissecting maternal and fetal genetic effects underlying the associations between maternal phenotypes, birth outcomes, and adult phenotypes: A mendelian-randomization and haplotype-based genetic score analysis in 10,734 mother–infant. *PLOS Medicine*. Recuperado el 2022, de PLoS Med 2020; 17: e1003305. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003305>
- Chitty L. S, A. D. (Junio de 1994). Charts of fetal size: 1. Methodology. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 101(1), 29–34.
- Chitty L. S, A. D. (Enero de 1994). Charts of fetal size: 2. Head measurements. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 10(1), 135–43. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13007.x>
- Chitty L. S, A. D. (Febrero de 1994). Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 10(2), 125–131. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13077.x>
- Chitty L. S, A. D. (Febrero de 1994). Charts of fetal size: 4. Femur length. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 101(2), 132–135. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13078.x>
- Chitty L. S, A. D. (Agosto de 2002). Charts of fetal size: limb bones. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology: The international journal of obstetrics and gynaecology*, 109(8), 919–929. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01022.x>
- Cindrova-Davies T, S.-P. A. (Noviembre de 2022). Human placental development and function. *Seminars in cell & developmental biology*, 131, 66–77. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.039>
- Clarke, J. (1788). Observations on Some Causes of the Excess of the Mortality of Males above That of Females. *The London medical journal*, 9(Pt 2), 179–200. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545249/>

- Clausson B, G. J. (2001). Perinatal outcome in SGA births defined by customized versus population-based birthweight standards. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (108), 830-834.
- Clausson B, L. P. (Marzo de 2000). Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*,. *BJOG : An international journal of obstetrics and gynaecology*, 107(3), 375–381. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13234.x>
- Clifford S, G. S. (2013). The Growth Assessment Protocol: a national programme to improve patient safety in maternity care. *MIDIRS Midwifery Digest*, 23, 516–523.
- Clifton, V. (Marzo de 2010). Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta*, 31 Suppl., S33–S39. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.11.010>
- Cogswell M. E, Y. R. (Junio de 1995). The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Seminars in perinatology*, 19(3), 222–240. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/s0146-0005\(05\)80028-x](https://doi.org/10.1016/s0146-0005(05)80028-x)
- Conde-Agudelo A, V. J. (Octubre de 2018). Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(4), 430–441. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.19117>
- Constant D, H. J. (Agosto de 2017). Accuracy of gestational age estimation from last menstrual period among women seeking abortion in South Africa, with a view to task sharing: a mixed methods study. *Reproductive health*, 14(1).
- Constant M, T. V. (2012). New first-trimester crown-rump length equations from a French general population. *Fetal diagnosis and therapy*, 32(4), 277–287. Obtenido de <https://doi.org/10.1159/000339272>
- Cox P, M. T. (Diciembre de 2009). *Pathological assessment of intrauterine growth restriction. Best practice & research*. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.06.006>
- Creanga A. A, C. P. (Julio de 2022). Obesity in Pregnancy. *The New England journal of medicine*, 387(3), 248–259. Obtenido de <https://doi.org/10.1056/NEJMra1801040>
- Cuckle H. S, M. F. (Febrero de 2008). Contingent screening for Down syndrome-results from the FaSTER trial. *Prenatal diagnosis*, 28(2), 89–94. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/pd.1913>
- D’Alton M, C.-G. J. (Agosto de 2005). First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy: The Secondary Outcomes of the FASTER Trial. *Seminars in Perinatology*, 29(4), 240-246. Obtenido de <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2005.06.006>.
- David J. Spurgeon, J. M. (2003). A summary of eleven years progress in earthworm ecotoxicology: The 7th international symposium on earthworm ecology · Cardiff ·

- Wales · 2002,. *Pedobiologia*, 47(5-6), 588-606. Obtenido de <https://doi.org/10.1078/0031-4056-00234>
- De Jong C. L, F. A. (Enero de 2000). Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*,, 15(1), 36–40. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00001.x>
- de la Fuente-Díez E, T.-B. F.-L. (24 de Junio de 2021). Choosing the Equation for Estimated Gestational Age With Crown-Rump Length. (E. Press, Ed.) *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, 10(2), 46-50. Obtenido de doi: <https://doi.org/10.14740/jcgo738>
- Deter R. L, B. J. (Febrero de 1999). Individual growth patterns in the first trimester: evidence for difference in embryonic and fetal growth rates. 13(2), 90–98. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.13020090.x>
- Deter R. L, L. W. (Febrero de 2018). Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2S), S656–S678. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.210>
- Deter R. L, R. I. (Agosto de 1986). Mathematic modeling of fetal growth: development of individual growth curve standards. *Obstetrics and gynecology*, 68(2), 156–161.
- Di Gravio C, L. A.-Z. (Julio de 2019). The Association of Maternal Age With Fetal Growth and Newborn Measures: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP). *Reproductive sciences*, 26(7), 918-927. Obtenido de <https://doi.org/10.1177/1933719118799202>
- Di Martino, D. D. (Diciembre de 2019). Multivariable evaluation of maternal hemodynamic profile in pregnancy complicated by fetal growth restriction: prospective study. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(6), 732–739. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.20118>
- Dickey R. P, G. R. (Febrero de 1993). *Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproductive technologies*. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138046>
- Dobbing J, S. S. (Octubre de 1973). Quantitative growth and development of human brain. *Archives of disease in childhood*, 48(10), 757–767. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/adc.48.10.757>
- Drumm J. E, C. J. (Junio de 1976). The ultrasonic measurement of fetal crown-rump length as a method of assessing gestational age. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 83(6), 417–421. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1976.tb00856.x>
- DungerD. B, P. C. (Julio de 2007). Genetics of size at birth. *Diabetes care*, 30(Supple2), S150–S155. Obtenido de <https://doi.org/10.2337/dc07-s208>

- Dunsworth H. M, W. G. (29 de Agosto de 2012). Metabolic hypothesis for human altriciality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(38), 15212-15216. Obtenido de <https://doi.org/10.1073/pnas.120528210>
- Dunsworth, H. (2006). The obstetrical dilemma unraveled. *Costly and cute: Helpless infants and human evolution: Journal of School for Advanced Research Press*, 29-50.
- Edghill E. L, B. C. (17 de Noviembre de 2006). Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23(12), 1301–1306. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01999.x>
- Ego A, M. I. (Mayo de 2019). Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case–control study. *Ultrasound in Obstetrics Gynecology*, 55(5), 613-620.
- Ego A, S. D. (Abril de 2006). Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(4), 1042–1049. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.10.816>
- Engelbrechtsen L, G.-B. D. (Mayo de 2018). Birth weight variants are associated with variable fetal intrauterine growth from 20 weeks of of gestation. *Scientific reports*, 8(1), 8376. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26752-3>
- Facco F. L, C. M. (1 de Agosto de 2022). Common Sleep Disorders in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 140(2), 321–339. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004866>
- Ferguson K. K, K. E. (Octubre de 2018). Associations between repeated ultrasound measures of fetal growth and biomarkers of maternal oxidative stress and inflammation in pregnancy. *80* (4).
- Figueras F, G. E. (Agosto de 2014). Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *3*(2), págs. 86–98. Obtenido de <https://doi.org/10.1159/000357592>
- Figueras F, M. E. (Enero de 2008). Customized birthweight standards for a Spanish population. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 136(1), 20–24. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.12.015>
- Freathy R. M, M.-K. D. (Mayo de 2010). Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight. *Nature genetics*, 42(5), 430–435. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/ng.567>
- Frick, A. (Enero de 2021). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best practice and research. Clinical obstetrics and gynaecology*, 70, 92–100. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005>
- Fujita M. M, F. R. (Junio de 2020). Longitudinal study of individually adjusted fetal growth. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the*

- International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 148(1), 35-40. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/ijgo.12987>
- Gaccioli F, A. I.-J. (1 de Febrero de 2018). Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2S), S725–S737. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.002>
- Gantt A, M. T.-F. (15 de Julio de 2022). Obstetric Care Consensus N° 11, Pregnancy at age 35 years or older. *American journal of obstetrics and gynecology*, 140(22), 348-362. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.022>
- García A. M, G.-G. M.-A. (Octubre de 2012). Prevalence of exposure to occupational risks during pregnancy in Spain. *International journal of public health*. 57(5), 817–826. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s00038-012-0384-7>
- Gardosi J, C. A. (1 de Febrero de 1992). Customised antenatal growth charts. *Lancet*, 339(8788), 283–287. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91342-6](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91342-6)
- Gardosi J, F. A. (Julio de 2009). A customized standard to assess fetal growth in a US population. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201(1), 25.e1–25.e257. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.035>
- Gardosi J, F. A. (Febrero de 2018). Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2S), S609–S618. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.011>
- Gardosi J, F. F. (Enero de 2011). The customised growth potential: an international research tool to study the epidemiology of fetal growth. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 25(1), 2–10. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01166.x>
- Gardosi J, G. S. (Diciembre de 2013). Association between reduced stillbirth rates in England and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment. *British Medical Journal open*, 3(12), e003942. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003942>
- Gardosi J, K. S. (Noviembre de 2005). Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *British Medical Journal: Clinical research edition*, 331(7525), 1113–1117. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/bmj.38629.587639.7C>
- Gardosi J, M. M. (Septiembre de 1995). An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 6(3), 168–174. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x>
- Gardosi J, M. V. (24 de Enero de 2013). Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *British Medical Journal: Clinical research edition*, 346, f108. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>

- Gardosi, J. (Agosto de 1995). Ethnic differences in fetal growth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 6(2), 73–74. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1995.06020073.x>
- Gardosi, J. (1998). The application of individualised fetal growth curves. *Journal of perinatal medicine*, 26(4), 333–338. Obtenido de <https://doi.org/10.1515/jpme.1998.26.4.333>
- Garrido-Gómez T, C.-M. N. (Febrero de 2022). Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2S), S886–S894. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.039>
- Giavarina, D. (5 de Junio de 2015). Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica*, 25(2), 141-151. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2015.015>
- Gilbert W. M, D. B. (1 de Junio de 2003). Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 188(6), 1596–1601. Obtenido de <https://doi.org/10.1067/mob.2003.384>
- González González N. L, G. D. (Septiembre de 2014). Customized weight curves for Spanish fetuses and newborns. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 27(14), 1495–1499. Obtenido de <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860962>
- González González N. L, G. D. (18 de Agosto de 2021). Maternal Thinness and Obesity and Customized Fetal Weight Charts. *Fetal diagnosis and therapy*, 48(7), 551–559. Obtenido de <https://doi.org/10.1159/000515251>
- González González N.L, G. D. (8 de Mayo de 2013). Construcción de un modelo de cálculo y registro del percentil de peso neonatal. *Anales de pediatría*.
- Gordijn S. J, B. I. (Septiembre de 2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 48(3), 333–339. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
- Grantz K. L, G. J.-A. (1 de Diciembre de 2022). Unified standard for fetal growth velocity: the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Fetal Growth Studies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 227(6), 916–922.e1. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.045>
- Graves E, H. D. (22 de Abril de 2015). The impact of abnormal glucose tolerance and obesity on fetal growth. *Journal of diabetes research*, 2015, 847674. Obtenido de <https://doi.org/10.1155/2015/847674>
- Griffiths L. J, D. C. (Febrero de 2007). Differential parental weight and height contributions to offspring birthweight and weight gain in infancy. *International journal of epidemiology*, 36(1), 104–107. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/ije/dyl210>

- Grundy M. F, H. J. (Julio de 1978). Birth weight standards in a community of mixed racial origin. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 85(7), 481–486. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1978.tb15618.x>
- Guarga Montori M, Á. M.-M. (Enero de 2021). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *Taiwanese journal of obstetrics and gynecology*, 60(1), 119–124. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.11.018>
- Hackmon R, L. S. (Noviembre de 2008). Is severe macrosomia manifested at 11-14 weeks of gestation?. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32(6), 740–743. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.5310>
- Hadlock F. P, D. R. (1 de Agosto de 1984). Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*, 152(2), 497–501. Obtenido de <https://doi.org/10.1148/radiology.152.2.6739822>
- Hadlock F. P, H. R. (1 de Febrero de 1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 151(3), 333–337. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4)
- Hadlock F. P, H. R.-P. (Octubre de 1991). In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology: The oficial Journal of The Radiological Society of North America*, 181(1), 129–133. Obtenido de <https://doi.org/10.1148/radiology.181.1.1887021>
- Hammami A, M. Z. (Julio de 2018). Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(1), 135–43. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.19066>
- Hanson M, K. T. (Septiembre de 2015). Optimal fetal growth: a misconception? *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(3), 332.e1–332.e3324. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.027>
- Haram K, S. E. (Junio de 2013). Intrauterine growth restriction: effects of physiological fetal growth determinants on diagnosis. (J. C. Morrison, Ed.) *Obstetrics and gynecology international*, 9.
- Harashima H, D. N. (8 de Abril de 2013). Cell cycle control across the eukaryotic kingdom. *Trends in cell biology*, 23(7), 345–356. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.03.002>
- Harris L. K, B. M. (Noviembre de 2019). Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(5), 457–469. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.010>
- Hattersley A. T, B. F. (Julio de 1998). Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nature genetics*, 19(3), 268–270. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/953>

- Heindrichs C, M. P. (21 de Abril de 1995). Patterns of human growth. *Science*, 268(5209), 442-445. Obtenido de <https://www.science.org/doi/10.1126/science.7716552>
- Heslehurst N, V. R. (Marzo de 2017). Maternal body mass index and post-term birth: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* <https://doi.org/10.1111/obr.12489>, 18(3), 293–308. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/obr.12489>
- Hirata Y, K. Y. (Agosto de 2021). Advanced maternal age induces fetal growth restriction through decreased placental inflammatory cytokine expression and immune cell accumulation in mice. *The Journal of reproduction and development*, 67(4), 257–264. Obtenido de <https://doi.org/10.1262/jrd.2021-034>
- Horikoshi, M. B.-T.-G. (Octubre de 2016). Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease. *Nature*, 538(7624), 248–252. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/nature19806>
- Hua, X. S. (Noviembre de 2018). Comparison of the INTERGROWTH-21st, National Institute of Child Health and Human Development, and WHO fetal growth standards. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143(2), 156–163. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/ijgo.12637>
- Hugh O, W. M. (Marzo de 2012). Reduction of stillbirths in England from 2008 to 2017 according to uptake of the Growth Assessment Protocol: 10-year population-based cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 57(3), 401–408. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.22187>
- Hutcheon J. A, Z. X. (Octubre de 2008). Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 115(11), 1397–1404. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01870.x>
- Illsley N. P, B. M. (1 de Febrero de 2020). Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(2), 165359. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.010>
- INTERGROWTH Group. (27 de Abril de 2009). *The Internacional Fetal and Newborn Growth Consortium for de 21st Century: INTERGROWTH-21st*. Recuperado el 2021, de The Internacional Fetal and Newborn Growth Consortium for de 21st Century: INTERGROWTH-21st: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>
- Ish J, G. R.-M. (7 de Abril de 2020). Maternal occupational exposures and fetal growth in a Spanish birth cohort. *PloS one*, 17(4), e0264530. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264530>
- Ish J, G. R.-M. (Abril de 2022). Maternal occupational exposures and fetal growth in a Spanish birth cohort. *PloS one*, 17. *Public Library of Science One*, 17(4).

- Izutsu T, K. T. (Enero de 1999). Telomerase and proliferative activity in placenta from women with and without fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology*, 93(1), 124–129. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00383-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00383-4)
- Janssen P. A, T. P.-K. (10 de Julio de 2007). Standards for the measurement of birth weight, length and head circumference at term in neonates of European, Chinese and South Asian ancestry. *Open. Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal*, 1(2), 74-88. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802014/>
- Johnsen S. L, R. S. (2006). Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 85(3), 286–297. Obtenido de <https://doi.org/10.1080/00016340600569133>
- Johnston L. B, C. A. (2002). Genetic factors contributing to birth weight. 86, 86. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721353/pdf/v086p000F2a.pdf>
- Jolly M, S. N. (Noviembre de 2000). The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Human reproduction*, 15(11), 2433–2437. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/humrep/15.11.2433>
- Kalafat E, O. E. (Octubre de 2019). Longitudinal change in cerebroplacental ratio in small-for-gestational-age fetuses and risk of stillbirth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(4), 492–499. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.20193>
- Kawai T, Y. T. (29 de Septiembre de 2015). Increased epigenetic alterations at the promoters of transcriptional regulators following inadequate maternal gestational weight gain. *Scientific reports*, 5, 14224., 14224. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/srep14224>
- Kenny L. C, L. T. (20 de Febrero de 2013). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PloS one*, 8(2), e56583. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056583>
- Khalil A, M.-R. J. (1 de Junio de 2017). Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(6), 606.e1–606.e10. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.005>
- Kiserud T P, P. G. (Enero de 2017). The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS medicine*, 14(1). Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002220>
- Kiserud T, P. G. (7 de Enero de 2021). Correction: The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS medicine*, 18(1), e1003526. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003526>

- Knight B, S. B. (Octubre de 2005). Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth. *Early human development*, 81(10), 823–831. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.06.003>
- Konje J. C, H. E. (Marzo de 2003). *Longitudinal quantification of uterine artery blood volume flow changes during gestation in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction*. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.t01-1-02163.x>
- Koornstra G, W. E. (Mayo-Junio de 1990). Crown-rump length measurements revisited. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 35(2-3), 131–138. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(90\)90153-r](https://doi.org/10.1016/0028-2243(90)90153-r)
- Kramer, M. (Octubre de 1987). Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics*, 80(4), 502-511. Obtenido de <https://doi.org/10.1542/peds.80.4.502>
- Kulkarni V. G, S. K. (Diciembre de 2021). Maternal and fetal vascular lesions of malperfusion in the placentas associated with fetal and neonatal death: results of a prospective observational study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 225(6), 660.e1–660.e12. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.001>
- Kulkarni V. G, S. K. (Diciembre de 2021). Maternal and fetal vascular lesions of malperfusion in the placentas associated with fetal and neonatal death: results of a prospective observational study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(6), 660.e1–660.e12. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.001>
- Lampl, M. (Septiembre-Octubre de 2009). Human growth from the cell to the organism: saltations and integrative physiology. *Annals of human biology*, 36(5), 478–495. Obtenido de <https://doi.org/10.1080/03014460902911670>
- Lappen J. R, M. S. (Mayo de 2017). The systematic error in the estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(5), 477–483. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.013>
- Law T. L, K. J. (Septiembre de 2011). Ultrasound assessment of intrauterine growth restriction: relationship to neonatal body composition. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(3), 255.e1–255.e2556. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.027>
- Lean S. C, H. A. (29 de Agosto de 2017). Placental Dysfunction Underlies Increased Risk of Fetal Growth Restriction and Stillbirth in Advanced Maternal Age Women. *Scientific reports*, 7(1), 9677. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09814-w>
- Lecorguillé M, M. F. (17 de Diciembre de 2022). Maternal Glycaemic and Insulinemic Status and Newborn DNA Methylation: Findings in Women With Overweight and Obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 108(1), 85–98. Obtenido de <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac553>
- Lees C. C, M. N.-L. (30 de Mayo de 2015). 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *The Lancet*(9983), 2162-2172. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62049-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62049-3)

- Lees C. C, R. R. (1 de Marzo de 2022). Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(3), 366–378. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1357>
- Lerebours, A. C. (Junio de 2017). L'utilisation des courbes de poids personnalisées en anténatal améliore-t-elle le diagnostic des fœtus petits pour l'âge gestationnel à haut risque de morbidité néonatale ? [Does customized weight. *Gynecologie, obstetrique, fertilité and senologie*, 45(6), 335–339. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.05.003>
- Lesmes C, G. D. (Septiembre de 2015). Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19-24 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 46(3), 341–349. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.14899>
- Levytska K, H. M. (Abril de 2017). Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *American journal of perinatology*, 34(5), 451–457. Obtenido de <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592347>
- Li L. J, W. J. (Agosto de 2022). Plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids composition in early pregnancy and fetal growth trajectories throughout pregnancy: Findings from the US fetal growth stu. *EBioMedicine part of The Lancet*, 82, 104180. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104180>
- Liau J, M. C. (Enero de 2022). Which chart and which cut-point: deciding on the INTERGROWTH, World Health Organization, or Hadlock fetal growth chart. *British Medical Journal: pregnancy and childbirth*, 22(1), 25. Obtenido de <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04324-0>
- Liggins, C. G. (1976). The drive to fetal growth. (W. Company, Ed.) *In Fetal physiology and Medicine*, 254-270.
- Little R. E, S. C. (Junio de 1987). Genetic and environmental influences on human birth weight. *American journal of human genetics*, 40(6), 512–526. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1684159/>
- Louis J. M, A. D. (Marzo de 2010). Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.867>(3), 261.e1–261.e2615. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.867>
- Lui J. C, B. J. (Junio de 2011). Mechanisms limiting body growth in mammals. *Endocrine reviews*, 32(3), 422–440. Obtenido de <https://doi.org/10.1210/er.2011-0001>
- Lumey, H. L. (Abril de 1992). Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 6(2), 240–253. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1992.tb00764.x>

- Lunde A, M. K. (Abril de 2007). *Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data*. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/aje/kwk107>
- MacDonald T. M, H. L. (Septiembre de 2019). Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(3), 367–375. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.20150>
- MacGregor S. N, T. R. (Septiembre de 1987). Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves. *Obstetrics and gynecology*, 70 (3 Pt 1), 344–348.
- Magnus, P. (Enero de 1984). Causes of variation in birth weight: a study of offspring of twins. *Clinical genetics*, 25(1), 15–24. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1984.tb00457.x>
- Maršál, K. (Mayo de 2018). Physiological adaptation of the growth-restricted fetus. Best practice & research. *Clinical obstetrics and gynaecology*, 49, 37–52. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.006>
- Martins J. G., B. J.-F. (Octubre de 2020). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series Nº 52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(4), B2–B17. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
- Mathai M, S. M. (Agosto de 2004). Ethnicity and fetal growth in Fiji. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 44(4), 318–321. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2004.00229.x>
- Mc Fadyen I. R, C.-B. M. (Octubre de 1984). Factors affecting birthweights in Hindus, Moslems and Europeans. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 91(10), 968–972. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.19>
- McCarthy C, C. F. (1 de Junio de 2007). Altered gene expression patterns in intrauterine growth restriction: potential role of hypoxia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(1), 70 E1–70 E6. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.08.027>
- McCowan L, S. A. (Octubre de 2004). A customised birthweight centile calculator developed for a New Zealand population. *The Australian and New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 44(5), 428–431. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2004.00272.x>
- McCowan L, S. A. (Octubre de 2004). Term birthweight centiles for babies from New Zealand's main ethnic groups). *The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 44(5), 432–435. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2004.00273.x>
- McEwen E. C, G. S. (Febrero de 2018). What birthweight percentile is associated with optimal perinatal mortality and childhood education outcomes? *American journal of obstetrics*

and gynecology, 218(2S), S712–S724. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.574>

- McLennan A. C, S. P. (Octubre de 2008). Construction of modern Australian first trimester ultrasound dating and growth charts. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 52(5), 471–479. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2008.01992.x>
- McMinn J, W. M. (Juino-Julio de 2006). Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta*, 27(6-7), 540–549. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.07.004>
- Meler E, S. S. (Diciembre de 31 de 2019). Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. Prenatal diagnosis. (L. Chitty, Ed.) *Obstetrics & Gynecology*, 40(4), 432–446. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/pd.5635>
- Mendez D. D, S. A. (Abril de 2008). Race as a social construct: the genetic fallacy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(4), 484. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.040>
- Mendez-Figueroa, H. T. (Junio de 2017). Large for Gestational Age Infants and Adverse Outcomes among Uncomplicated Pregnancies at Term. *American journal of perinatology*, 34 (7), 655–662.
- Merech, F. H. (1 de Octubre de 2021). Growth impairment, increased placental glucose uptake and altered transplacental transport in VIP deficient pregnancies: Maternal vs. placental contributions. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1867(10), 166207. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166207>
- Metzger B. E, L. L. (Mayo de 2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes: HAPO Study Cooperative Research Group . *The New England journal of medicine*, 358(19), 1991–2002. Obtenido de <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>
- Mikolajczyk R. T, Z. J. (Mayo de 2011). A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet*, 377(9780), 1855–1861. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60364-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60364-4)
- Miranda J, R.-L. M.-S. (Noviembre de 2017). Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 50(5), 603–611. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.17393>
- Molina L. C. G, O. L. (Julio de 2020). Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics and gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 56(1), 61–66. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.20854>
- Mongelli M, G. J. (1 de Noviembre de 1995). Longitudinal study of fetal growth in subgroups of a low-risk population. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 6(5), 340–3. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1995.06050340.x>

- Mongelli, M. G. (Enero de 1996). Gestation-adjusted projection of estimated fetal weight. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 75(1), 28–31. Obtenido de <https://doi.org/10.3109/00016349609033279>
- Monier I, R. A.-D. (Diciembre de 2021). Should prenatal chromosomal microarray analysis be offered for isolated fetal growth restriction? A French multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(6), 676.e1–676.e15. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.035>
- Moore G. E, I. M.-O.-A.-P. (5 de Marzo de 2015). The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. (R. S. London, Ed.) *Biological Transactions Sciences mof de Royal Society of London B*, 370(1663). Obtenido de <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0074>
- Morales-Roselló. (1996). Modelización ultrasonografica del crecimiento fetal. Influencia de los factores geneticos y ambientales. Valencia, Comunidad Valenciana, España: Universidad de Valencia. Recuperado el 10 de Agosto de 2022, de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=226322>
- Morales-Roselló J., M.-G. L.-L. (1 de Noviembre de 1997). Predicted and actual fetal weight throughout the last trimester. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 16(11), 711–717. Obtenido de <https://doi.org/10.7863/jum.1997.16.11.711>
- Morales-Roselló, J., Khalil, A., Morlando, M., Papageorghiou, A., Bhide, A., & Thilaganathan, B. (Marzo de 2014). Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 43(3), 303–310. <https://doi.org/10.1002/uog.13319>. Obtenido de *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 43(3), 303–310. <https://doi.org/10.1002/uog.13319>
- Morales-Roselló, J. (4 de Julio de 2018). Re: De-novo abnormal uteroplacental circulation in third trimester: pregnancy outcome and pathological implications. J. Binder, C. Monaghan, B. Thilaganathan, S. Carta and A. Khalil *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 60–65. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 5(1), 10. Obtenido de *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*: <https://doi.org/10.1002/uog.19103>
- Morris S. N, J. N. (Marzo de 2005). Exercise during pregnancy: a critical appraisal of the literature. *The Journal of reproductive medicine*, 50(3), 181–188.
- Morrison J. J, H. R. (Abril de 1998). Trisomy 22: a cause of isolated fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 11(4), 295–297. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.11040295.x>
- Mouillet J. F, O. Y. (1 de Octubre de 2015). MicroRNAs in placental health and disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4 Supp), S163–S172. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.057>

- Murray E, F. M. (Julio de 2015). Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 122(8), 1062–1072. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13435>
- Murthi P, R. G. (2011). The role of placental homeobox genes in human fetal growth restriction. *Journal of pregnancy*, 2011. Obtenido de <https://doi.org/10.1155/2011/548171>
- Mustafa H. J, T. K. (Agosto de 2021). Fetal growth standards for Somali population. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 34(15), 2440–2453. Obtenido de <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1667327>
- Myklestad K, V. L. (Febrero de 2013). Do parental heights influence pregnancy length?: A population-based prospective study, HUNT 2. *BMC pregnancy and childbirth*, 13(33). Obtenido de <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-33>
- Napolitano R, D. V. (Julio de 2016). Scientific basis for standardization of fetal head measurements by ultrasound: a reproducibility study. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 48(1), 80–85. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.15956>
- Nelson M. R, S. G. (Marzo de 2016). Corrected formula for uncertainty in estimations of gestational age from fetal head circumference measurement. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 47(3), 381–382. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.14945>
- Newburn-Cook C. V, O. J. (Octubre de 2005). Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. *Health care for women international*, 26(9), 852–875. Obtenido de <https://doi.org/10.1080/07399330500230912>
- Nicolaides K. H, S. R. (Mayo de 1998). Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenatal diagnosis*, 18(5), 519–523. Obtenido de [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199805\)18:5<519::AID-PD398>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199805)18:5<519::AID-PD398>3.0.CO;2-U)
- Nicolaides K. H, W. D. (Julio de 2018). Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(1), 44–51. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.19073>
- Nohuz E, R. O. (Mayo de 2020). Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 55(5), 621–628. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.20282>
- Odibo A. O, N. C. (Noviembre de 2018). Customized fetal growth standard compared with the INTERGROWTH-21st century standard at predicting small-for-gestational-age

- neonates. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 97(11), 1381–1387. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/aogs.13394>
- O'Gorman N, S. L. (Mayo de 2018). Fetal biometry to assess the size and growth of the fetus. Best practice & research. *Clinical obstetrics and gynaecology*, 49, 3–15. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.005>
- Ouidir M, M. P.-A. (Septiembre-Octubre de 2019). Race-ethnic differences in the associations of maternal lipid trait genetic risk scores with longitudinal fetal growth. *Journal of clinical lipidology*, 13(5), 821–831. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.06.007>
- Owen P, F. T. (Junio de 2002). Relationship between customised birthweight centiles and neonatal anthropometric features of growth restriction. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 109(6), 658–662. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01367.x>
- Owen P, O. S. (1 de Febrero de 1998). Conditional centiles for the quantification of fetal growth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 11(2), 110–117. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.11020110.x>
- Page, E. V. (1976). Intrauterine fetal nutrition and growth. (V. C. Ed Page EW, Ed.) *Human reproduction*, 9, 187-200.
- Pain S, C. A. (Octubre de 2006). Customised birthweight: coefficients for an Australian population and validation of the model. *The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 46(5), 388–394. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00623.x>
- Pain S, C. A. (Octubre de 2006). Customised birthweight: coefficients for an Australian population and validation of the model). *The Australian & New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 46(5), 388–394.
- Panagopoulos A, A. M. (Diciembre de 2021). The Hammer and the Dance of Cell Cycle Control. *Trends in biochemical sciences*, 46(4), 301–314.
- Papageorghiou A. T, K. S.-2. (Diciembre de 2014). International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 44(6), 641–648. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.13448>
- Papaioannou G. I, S. A. (Noviembre de 2010). Normal ranges of embryonic length, embryonic heart rate, gestational sac diameter and yolk sac diameter at 6-10 weeks. *Fetal diagnosis and therapy*, 28(4), 207–219. Obtenido de <https://doi.org/10.1159/000319589>
- Parilla B. V, M. C. (Noviembre de 2015). Patterns of fetal growth in an Asian Indian cohort in the USA. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the*

- International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 131, 178–182. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.05.014>
- Parry S, C. B.-t.-B. (Septiembre de 2022). Placental protein levels in maternal serum are associated with adverse pregnancy outcomes in nulliparous patients. *American journal of obstetrics and gynecology*, 227(3), 497.E1- 497.E13. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.064>
- Pedersen N. G, F. F. (Octubre de 2008). Early fetal size and growth as predictors of adverse outcome. *Obstetrics and gynecology of ACOG*, 112(4), 765–771.
- Peng S, D. M. (Diciembre de 2018). Genetic regulation of the placental transcriptome underlies birth weight and risk of childhood obesity. *PLoS genetics*, 14(12), e1007799. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007799>
- Penrose, L. (Mayo de 1951). Data on the genetics of birth weight. (F. P, Ed.) *Annals of Eugenics.*, 16(4), 378–381. Recuperado el Julio de 2022, de <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1951.tb02490>.
- Penzo-Méndez A. I, S. B. (Septiembre de 2015). Organ-Size Regulation in Mammals. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(9). Obtenido de <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019240>
- Pereira G, C. A. (Enero de 2012). Seasonal variation in fetal growth: accounting for sociodemographic, biological, and environmental exposures. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(1), P74.E1-74.E7. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.038>
- Perkins C. C, P. J. (Enero de 2007). Physical activity and fetal growth during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 109(1), 81–87. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000249605.11458.ac>
- Peyronnet V, S. J. (Febrero de 2018). *Impact de la détection anténatale d'un fœtus petit pour l'âge gestationnel sur le pronostic néonatal [Impact of the detection of small for gestational age fetuses on the neonatal prognosis]*. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.004>
- Plasencia W, G. D. (Abril de 2012). First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 39(4), 389–395. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.9060>
- Poon L. C, K. G. (2011). First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal diagnosis and therapy*, 29(2), 139–147.
- Poon L. C, K. G. (Enero de 2011). Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenatal diagnosis*, 31(1), 58–65. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/pd.2520>

- Poon L. C, K. G. (2011). Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenat diagnosis and therapy*, 29(2), 139–147. Obtenido de <https://doi.org/10.1159/000318565>
- Predanic M, P. S. (Mayo de 2005). Fetal growth assessment and neonatal birth weight in fetuses with an isolated single umbilical artery. *Obstetrics and gynecology*, 105(5 (Pt 1)), 1093–1097. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000158108.51397.f5>
- Prioreschi A, W. S.-M. (Febrero de 2021). Understanding how maternal social and biological factors are related to fetal growth in an urban South African cohort. *Journal of developmental origins of health and disease*, 12(1), 79–87. Obtenido de <https://doi.org/10.1017/S2040174420000045>
- Ramos F, P. G. (Enero-Febrero de 2009). Construction of the birth weight by gestational age population reference curves of Catalonia (Spain): Methods and development. *Gaceta sanitaria*, 23(1), 76–81. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2008.03.001>
- Rampello S, F. L. (Diciembre de 2009). Transabdominal uterine arteries Doppler at 12-14th and 20-24th week of gestation and pregnancy outcome: a prospective study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 147(2), 135–138. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.07.021>
- Ravi, K. J. (28 de Mayo de 2022). Adverse pregnancy outcomes: biological essentialism versus embodied biology. *Lancet*, 399(10340), 2013–2014. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00165-9)
- RCOG, R. C. (Febrero de 2014). *The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31*. Obtenido de https://www.rcog.org.uk/media/t3lmjhn/gtg_31.pdf
- Regnault T. R, d. V. (Diciembre de 2002). The IGF-II-deficient placenta: aspects of its function. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*(13), 410–412. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(02\)00701-4](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(02)00701-4)
- Rife D. C, G. P. (Febrero de 1943). Comparative lengths of the gestation periods of Aberdeen-Angus and Hereford cows carrying pure-bred and cross-bred calves. *Journal of American Society of Animal Science*, 2(1), 50–52.
- Robert M, S. R. (2018). Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 49, 89-102. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.004>.
- Robinson HP, F. J. (1975). A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 82(9), 702-710. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x>
- Rodríguez C, R. E.-F. (Febrero de 1995). Low birth weight in Spain associated with sociodemographic factors. *Journal of epidemiology and community health*, 38–42. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/jech.49.1.38>

- Roig M. D, S. J. (1 de Mayo de 2005). The use of biochemical markers in prenatal diagnosis of intrauterine growth retardation: insulin-like growth factor I, Leptin, and alpha-fetoprotein. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 120(1), 27–32. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.07.028>
- Roland M. C, F. C. (6 de Febrero de 2014). Maternal factors associated with fetal growth and birthweight are independent determinants of placental weight and exhibit differential effects by fetal sex. *PLoS ONE*, 9(2), e87303. Obtenido de Public Library of Science (PLOS).
- Rosenfeld, R. (Diciembre de 2003). Insulin-like growth factors and the basis of growth. *The New England journal of medicine*, 349(23), 2184–2186. Obtenido de <https://doi.org/10.1056/NEJMp038156>
- Rossavik I. K, D. R. (Noviembre-Diciembre de 1984). Mathematical modeling of fetal growth: I. Basic principles. *Journal of clinical ultrasound*, 12(9), 529–533. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/jcu.1870120902>
- Rossavik I. K, T. G. (Junio de 1988). Conceptual age and ultrasound measurements of gestational sac and crown-rump length in in vitro fertilization pregnancies. *Fertility and sterility*, 49(6), 1012–1017. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59953-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59953-1)
- Rubini E, S. N.-T. (s.f.). Maternal obesity during pregnancy leads to derangements in one-carbon metabolism and the gut microbiota: implications for fetal development and offspring wellbeing. *American journal of obstetrics and gynecology*, 227(3), 392–400. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.013>
- Ryckman, K. K. (Junio de 2012). Replication of a genome-wide association study of birth weight in preterm neonates. *The Journal of Pediatrics*, 160(1), 19–24.e4. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.07.038>
- S, W. J. (1974). Wigglesworth J. SFetal growth retardation. Animal model: uterine vessel ligation in the pregnant ratThe. *The American journal of pathology*, 77(2), 347–350. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1910905/>
- Sahota D. S, K. K. (Diciembre de 2008). Customized birth weight: coefficients and validation of models in a UK population. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32(7), 884–889. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.5372>
- Sahota D. S, L. T. (Febrero de 2009). Fetal crown-rump length and estimation of gestational age in an ethnic Chinese population. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33(2), 157–160. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.6252>
- Sahota, S. F. (2008). Customized birth weight: coefficients and validation of models in a UK population. *Nature*(454), 288–289.

- Salavati N, S. M. (Enero de 2019). The Possible Role of Placental Morphometry in the Detection of Fetal Growth Restriction. *Frontiers in physiology*, 9, 1884. Obtenido de <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01884>
- Salomon L. J, B. J. (Mayo de 2007). Estimation of fetal weight: reference range at 20-36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(5), 550–555. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.4019>
- Santona, S. F. (2008). *Nature*(454), 288-289.
- Santonja-Lucas J. J, A. C.-G. (Agosto de 1993). Long-term prediction of birth weight. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 12(8), 431–436. Obtenido de <https://doi.org/10.7863/jum.1993.12.8.431>
- Sanz-Cortes M, E.-U. G. (1 de Mayo de 2014). Brainstem and cerebellar differences and their association with neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses assessed by fetal MRI. *American journal of obstetrics and gynecology*, 210(5), 452.e1–452.e4528. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.008>
- Sato N, M. N. (5 de Agosto de 2019). Heterogeneity in fetal growth velocity. *Scientific reports*, 9(1), 11304. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47839-5>
- Sawant L. D, V. S. (29 de Diciembre de 2013). Comparative Analysis of Normal versus Fetal Growth Restriction in Pregnancy: The Significance of Maternal Body Mass Index, Nutritional Status, Anemia, and Ultrasonography Screening. *International journal of reproductive medicine*, 2013, 671954. Obtenido de <https://doi.org/10.1155/2013/671954>
- Schwartz N, Q. H. (Septiembre de 2014). Macrosomia has its roots in early placental development. *Placenta*, 35(9), 684–690. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.06.373>
- Selbing A, F. B. (Julio-Agosto de 1984). Accuracy of conceptual age estimation from fetal crown-rump length. *Journal of clinical ultrasound*, 12(6), 343–346. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/jcu.1870120606>
- Selvaratnam R. J, W. E. (Julio de 2021). Association Between Iatrogenic Delivery for Suspected Fetal Growth Restriction and Childhood School Outcome. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 326(2), 145–153. Obtenido de <https://doi.org/10.1001/jama.2021.8608>
- Serena C, M. G. (Enero de 2013). Stillbirth and fetal growth restriction. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 26(1), 16–20. Obtenido de <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.718389>
- Sheikh J, A. J.-F. (10 de Diciembre de 2022). Effects of race and ethnicity on perinatal outcomes in high-income and upper-middle-income countries: an individual participant data

- meta-analysis of 2 198 655 pregnancies. *Lancet*, 400(10368), 2049–2062. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01191-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01191-6)
- Singh T, L. K. (Febrero de 2012). Role of second-trimester uterine artery Doppler in assessing stillbirth risk. *Obstetrics and gynecology*, 119(2 Pt 1), 256–261. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318242ad81>
- Sletner L, K. T. (Febrero de 2017). Effects of applying universal fetal growth standards in a Scandinavian multi-ethnic population. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 97(2), 168–179. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/aogs.13269>
- Smith G. C, S. M. (Diciembre de 1998). First-trimester growth and the risk of low birth weight. *The New England journal of medicine*, 339(25), 1817–1822. Obtenido de <https://doi.org/10.1056/NEJM199812173392504>
- Smith R, M. L. (4 de Noviembre de 2018). A case for not adjusting birthweight customized standards for ethnicity: observations from a unique Australian cohort. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 220(3), 277. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.094>
- Smith R. B, F. D. (2017). Impact of London's road traffic air and noise pollution on birth weight: retrospectivtraffic air and noise pollution on birth weight: retrospective population based cohort study. *British Medical Journal*, 359. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/bmj.j5299>
- Snijder C. A, R. N. (Marzo de 2012). Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study. *Human reproduction*, 27(3), 910-920. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/humrep/der437>
- Sovio U, S. G. (Febrero de 2018). The effect of customization and use of a fetal growth standard on the association between birthweight percentile and adverse perinatal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2S), S738–S744. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.563>
- Spencer N, L. S. (Mayo de 2002). Social influences on birth weight. *Journal of epidemiology and community health*, 56(5), 326–327.
- Spinillo S. L, F. A. (4 de Agosto de 2022). Pregnancy outcome of confined placental mosaicism: meta-analysis of cohort studies. *American journal of obstetrics and gynecology*, , 227(5), 714-727. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.034>
- Steane S. E, Y. S. (1 de Diciembre de 2021). Prenatal alcohol consumption and placental outcomes: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(6), 607 E1–607 E22. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.078>
- Stephenson T, S. M. (Junio de 2002). Maternal nutrition as a determinant of birth weight. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 86(1), F4–F6. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/fn.86.1.f4>

- Stirnemann J, V. J. (Abril de 2017). International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound in obstetrics and gynecology*, 49(4), 478–486. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.17347>
- Street M. E, B. S. (Febrero de 2020). Endocrine-Disrupting Chemicals in Human Fetal Growth. *International journal of molecular sciences*, 21(4).
- Su, J. E. (Octubre de 2015). Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4 Suppl), S123–S130. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.038>
- Sun C, G. K. (Julio de 2020). The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta*, 96, 10–18. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.003>
- Svensson A. C, P. Y. (Febrero de 2006). Familial aggregation of small-for-gestational-age births: the importance of fetal genetic effects. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(2), 475–479. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.019>
- Tan M. Y, P. L. (Julio de 2018). Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(1), 52–59. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.19077>
- Taneja, S. C. (26 de Octubre de 2022). Impact of a package of health, nutrition, psychosocial support, and WaSH interventions delivered during preconception, pregnancy, and early childhood periods on birth outcomes and on linear growth at 24 months of age: factorial, individually randomised c. *Clinical research edition: British Medical Journal*, 379, e072046. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072046>
- Tarca A. L, R. R.-A. (Febrero de 2018). A new customized fetal growth standard for African American women: the PRB/NICHD Detroit study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2S), S679–S691.e4. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.229>
- Tekola-Ayele F, Z. C. (Mayo de 2020). Trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association studies identifies maternal ITPR1 as a novel locus influencing fetal growth during sensitive periods in pregnancy. *PLoS genetics*, 16(5), e1008747. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008747>
- Terán J. M, V. C.-G. (Marz-Abril de 2017). New birthweight charts according to parity and type of delivery for the Spanish population. *Gaceta sanitaria*, 31(2), 116–122. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.09.016>
- Thilaganathan, B. (Julio de 2018). Ultrasound fetal weight estimation at term may do more harm than good. *Ultrasound in obstetrics and gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(1), 5–8. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.19110>
- Trawick E, P. J. (Enero de 2021). Guidelines informing counseling on female age-related fertility decline: a systematic review. *Journal of assisted reproduction and genetics of The Royal*

- College of Obstetricians and Gynaecologists*, 38(1), 41–53. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01967-4>
- Tuck S. M, C. L. (Octubre de 1983). Obstetric characteristics in different racial groups. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 90(10), 892–897. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1983.tb06759.x>
- Tyrrell J, R. R.-M. (s.f.). Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 315(11), 1129–1140. Obtenido de <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1975>
- Unterscheider J, D. S. (1 de Abril de 2013). Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(4), 290.e1–290.e2906. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007>. *Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. American journal of obstetrics and gynecology*, 208(4), 290.e1–290.e2906. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007>
- Unterscheider J, G. M. (Enero de 2013). The customized fetal growth potential: a standard for Ireland. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 166(1), 14–17. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.09.007>
- Vallés-Romero, N. (2001). Limitaciones de las curvas de referencia de la eco-biometría fetal básica. Valencia, Comunidad Valenciana, España: Universidad de Valencia. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=225272>
- van Uiter E. M, E. N.-T. (Julio de 2013). Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight. *Human reproduction*, 28(7), 1753–1761. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/humrep/det115>
- van Uiter E. M, E. N.-T. (Julio de 2013). Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight. *Human reproduction*, 28(7), 1753–1761. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/humrep/det115>
- Vasak B, K. S. (Febrero de 2015). Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound in obstetrics and gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 45(2), 162–167. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.14644>
- Vayssière C, S. L.-D. (Octubre de 2015). Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 193, 10–18. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.021>
- Verburg B. O, S. E. (Abril de 2008). New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(4), 388–396. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.5225>

- Vieira M. C, R. S.-G. (21 de Junio de 2022). Evaluation of the Growth Assessment Protocol (GAP) for antenatal detection of small for gestational age: The DESiGN cluster randomised trial. *PLoS medicine*, 19(6), e1004004. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004004>
- Vik E. S, A. V. (4 de Noviembre de 2020). Paternal country of origin and adverse neonatal outcomes in births to foreign-born women in Norway: A population-based cohort study. *PLoS medicine*, 17(11), e1003395. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003395>
- Visser G. H, E. P.-S. (Diciembre de 2009). New Dutch reference curves for birthweight by gestational age. *Early human development*, 85(12), 737–744. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.09.008>
- Vogel, G. (2013). *Science*(340), 1156-57.
- Vollebergh J. H, J. H. (Marzo de 1989). The accuracy of ultrasonic measurement of fetal crown-rump length. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 30(3), 253–256. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(89\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0028-2243(89)90009-9)
- Vollgraff Heidweiller-Schreurs C. A, D. B. (Marzo de 2018). Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51(3), 313–322. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/uog.18809>
- von Kaisenberg C. S, F. E. (Diciembre de 2002). Fetal transabdominal biometry at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics and gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 20(6), 564–574. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00842.x>
- Walton A, H. J. (16 de Junio de 1938). The maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. *Proceeding Royal. Society B*, 125(840), 311. Obtenido de <https://doi.org/10.1098/rspb.1938.0029>
- Warrander L. K, I. E. (Marzo de 2020). Evaluating the accuracy and precision of sonographic fetal weight estimation models in extremely early-onset fetal growth restriction. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 99(3), 364–373. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/aogs.13745>
- Warrington, N. M. (Mayo de 2019). Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nature genetics*, 51(5), 804–814. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0403-1>
- Westerway S. C, D. A. (Agosto de 2000). Ultrasonic fetal measurements: new Australian standards for the new millennium. *The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 40(3), 297–302. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2000.tb03338.x>

- Williams M, T. S.-C. (22 de Marzo de 2018). Fetal growth surveillance – Current guidelines, practices and challenges. *Ultrasound*, 26(2):. doi:10.1177/1742271X18760657(2), 69-79. Obtenido de <https://doi.org/10.1177/1742271X18760657>
- Winick M, N. A. (Julio de 1966). *Celular responses in rats during malnutrition*. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/jn/89.3.300>
- Winick, M. (Junio de 1971). Celular changes during placental and fetal growth. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 109(1), 166–176. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(71\)90853-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(71)90853-2)
- Yang Q, B. M. (6 de Septiembre de 2022). Associations between insomnia and pregnancy and perinatal outcomes: Evidence from mendelian randomization and multivariable regression analyses. *PLoS medicine*, 19(9), e1004090. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004090>
- Yang, L. H.-P.-S. (Noviembre de 2020). Maternal altitude and risk of low birthweight: A systematic review and meta-analyses. *Placenta*, 101, 124–131. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.09.010>
- Yudell M, R. D. (5 de Febrero de 2016). Taking race out of human genetics. *Science*, 351(6273), 564–565. Obtenido de <https://doi.org/10.1126/science.aac4951>
- Yudkin P. L, H. S. (Abril de 1983). High birthweight in an ethnic group of low socioeconomic status. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 90(4), 291–296. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1983.tb08912.x>
- Zamarian A. C, A. J. (Octubre de 2016). Evaluation of biochemical markers combined with uterine artery Doppler parameters in fetuses with growth restriction: a case-control study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 294(4), 715–723. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4024-y>
- Zapata-Masias Y, M. B.-B. (Julio de 2016). Obstetric and perinatal outcomes in women ≥40years of age: Associations with fetal growth disorders. *Early human development*, 100, 17-20. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.04.010>
- Zhang G, B. J. (18 de Agosto de 2015). Assessing the Causal Relationship of Maternal Height on Birth Size and Gestational Age at Birth: A Mendelian Randomization Analysis. *PLoS medicine*, 12(8), e1001865. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001865>, 12(8), e1001865. Obtenido de <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001865>
- Zhang J, B. W. (Agosto de 1995). Birth-weight-for-gestational-age patterns by race, sex, and parity in the United States population. *Obstetrics and gynecology*, 86(2), 200–208. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00142-e](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00142-e)
- Zhang X, P. R. (Abril de 2007). The use of customised versus population-based birthweight standards in predicting perinatal mortality. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 114(4), 474–477. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01273.x>

- Zhao R, X. L. (Febrero de 2018). Maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain influence birth weight. *Women and birth: The Journal of the Australian College of Midwives*, 31(1), e20–e25. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2017.06.003>
- Zhu M. Y, M. N.-W. (1 de Marzo de 2016). The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(3), 367.e1–367.e17. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.004>
- Zinzalla V, H. N. (01 de Julio de 2008). Signal transduction: Linking nutrients to growth. *Nature*, 454, 287-288. Recuperado el 07 de Julio de 2022, de <https://doi.org/10.1038/454287a>

